

Место β -адреноблокаторов в лечении артериальной гипертензии, согласно мнению российских и европейских экспертов

О.Д.Остроумова^{1,2}, В.М.Фомина¹, Г.Н.Шукина¹, Е.А.Смолячук²

¹ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

²ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

В статье рассмотрены вопросы применения β -адреноблокаторов (β -АБ) для лечения артериальной гипертензии (АГ). Приведены положения современных российских и европейских рекомендаций о месте β -АБ в лечении АГ, в том числе об их преимуществах при сочетании АГ с ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий. Подробно проанализированы эффективность и безопасность β -АБ при сахарном диабете, метаболическом синдроме, дислипидемии, поражении периферических артерий, хронической обструктивной болезни легких, половой дисфункции, у лиц разного возраста и пола. Подчеркивается, что выбор β -АБ внутри класса должен определяться его селективностью, изученностью в клинических исследованиях, особенностями фармакокинетики. Приведены данные об эффективности и безопасности применения метопролола сукцината.

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

✉ostroumova.olga@mail.ru

Для цитирования: Остроумова О.Д., Фомина В.М., Шукина Г.Н., Смолячук Е.А. Место β -адреноблокаторов в лечении артериальной гипертензии, согласно мнению российских и европейских экспертов. Системные гипертензии. 2016; 13 (1): 6–10.

The role of β -blockers in treatment of hypertension, according to Russian and European experts

O.D.Ostroumova^{1,2}, V.M.Fomina¹, G.N.Shchukina¹, E.A.Smolarchuk²

¹A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

The article focuses on the use of β -blockers for the treatment of arterial hypertension (AH). Given the situation of modern Russian and European recommendations about the place of β -blockers in the treatment of AH, including their benefits with a combination of hypertension with coronary heart disease, chronic heart failure, atrial fibrillation. Analyzed the efficacy and safety of β -blockers in diabetes mellitus, metabolic syndrome, dyslipidemia, peripheral artery, chronic obstructive pulmonary disease, sexual dysfunction, in individuals of different age and gender. It is emphasized that the selection of β -blockers inside of a class is determined by its selectivity, the study in clinical studies, pharmacokinetic characteristics. Data about efficacy and safety of application of metoprolol succinate.

Key words: arterial hypertension, antihypertensive therapy, β -blockers, metoprolol succinate.

✉ostroumova.olga@mail.ru

For citation: Ostroumova O.D., Fomina V.M., Shchukina G.N., Smolarchuk E.A. The role of β -blockers in treatment of hypertension, according to Russian and European experts. Systemic Hypertension. 2016; 13 (1): 6–10.

В течение нескольких последних лет не утихает дискуссия о целесообразности применения β -адреноблокаторов (β -АБ) в качестве терапии первой линии в лечении артериальной гипертензии (АГ). Это обусловлено тем, что, по данным некоторых метаанализов [1, 2], β -АБ могут уступать некоторым (но не всем) другим классам антигипертензивных препаратов (АГП) по ряду конечных точек. Так, они, возможно, уступают антагонистам кальция (но не диуретикам и ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ) по влиянию на общую смертность и частоту сердечно-сосудистых событий, антагонистам кальция и ИАПФ – по влиянию на риск инсульта. Но сами авторы данных метаанализов признают, с одной стороны, низкое качество доказательных данных, а с другой – не сомневаются, что β -АБ эквивалентны антагонистам кальция, ИАПФ и диуретикам по влиянию на риск ишемической болезни сердца (ИБС) [1, 2]. Примечательно, что оба этих метаанализа выполнены одними и теми же авторами.

Однако самые крупные из существующих метаанализов показывают отсутствие клинически значимых различий по влиянию на «жесткие» конечные точки между разными классами АГП [3–5]. По этой причине и европейские, и российские рекомендации по лечению АГ вновь подтверждают, что диуретики (включая тиазидные, хлорталидон и индапамид), β -АБ, антагонисты кальция, ИАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина, – все они подходят для начального и поддерживающего антигипертензивного

лечения как в виде монотерапии, так и в виде рациональных и возможных комбинаций [6–8]. Уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений зависит от величины снижения артериального давления (АД), и невозможно точно предсказать, какой АГП будет максимально эффективен у конкретного пациента. При назначении любого из основных классов АГП есть свои за и против, поэтому универсальное ранжирование АГП неприменимо [7]. При этом в рекомендациях по АГ подчеркивается, что некоторые классы лекарств использовались в рандомизированных клинических исследованиях в конкретных клинических ситуациях или показали более заметную эффективность при определенных разновидностях поражения органов-мишеней [6, 8]. Поэтому и европейские, и российские рекомендации содержат таблицы, в которых обозначены АГП, предпочтительные в конкретных клинических ситуациях [6, 8].

Антигипертензивный эффект β -АБ обусловлен их способностью блокировать β_1 -адренорецепторы и уменьшать адренергическое влияние на сердце (снижение частоты – ЧСС и силы сердечных сокращений), а также снижать секрецию ренина (блокада β_1 -рецепторов юкстагломерулярного аппарата) [8, 9]. Преимущественными показаниями для их назначения у больных АГ являются стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), а также хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и тахикардия [6–8]. С 2013 г. у β -АБ появилось новое показание – аневризма аорты [6, 8].

АГ и ИБС

Уровень АД (как систолического, так и диастолического) тесно коррелирует с риском развития ИМ [6]. Как показало исследование INTERHEART (исследование влияния потенциально модифицируемых факторов риска ИМ в 52 странах), в общей популяции примерно 25% риска ИМ обусловлено АГ [10]. Поэтому контроль АД у больных ИБС имеет крайне важное значение. И в европейских, и в российских рекомендациях по АГ целевым уровнем систолического АД у больных с ИБС считают уровень менее 140 мм рт. ст. (класс IIa, уровень B) [6, 8, 11, 12]. Больным АГ, недавно перенесшим ИМ, европейские и российские эксперты по АГ рекомендуют β -АБ [6, 8]. И, хотя при других проявлениях ИБС можно назначать любые АГП, предпочтение советуют отдавать β -АБ и антагонистам кальция, купирующим симптомы – при стенокардии (класс I, уровень A) [3, 6, 8].

Хотелось бы особо подчеркнуть, что было бы излишне ограничивать положительные эффекты β -АБ при ИБС только лишь (или преимущественно) урежением ЧСС. ЧСС на фоне лечения β -АБ отражает адекватность блокады β -рецепторов и ограничения повреждающего действия гиперактивации симпатической нервной системы (гиперкатехоламинемии) [13]. Улучшение прогноза и качества жизни может быть связано с другими эффектами β -АБ помимо урежения ЧСС: антигипертензивным эффектом, блокадой выброса свободных жирных кислот из жировой ткани, вызываемой катехоламинами, ослаблением оксидативного стресса, уменьшением инсулинорезистентности, антиаритмическим эффектом и др. [13].

АГ и ХСН

АГ – ведущий фактор риска развития сердечной недостаточности, которая сейчас относится к почти столь же частым осложнениям АГ, как и инсульт [14]. Профилактика сердечной недостаточности – одна из целей антигипертензивной терапии [5], в том числе у лиц старческого возраста [15]. Этот эффект подтвержден для β -АБ, диуретиков, ИАПФ и сартанов, а вот антагонисты кальция в сравнительных исследованиях были менее эффективны, по крайней мере, там, где их назначали вместо диуретиков [5].

β -АБ являются препаратами первой линии при лечении систолической сердечной недостаточности [16]. В Европейских рекомендациях по диагностике и лечению острой сердечной недостаточности и ХСН сказано, что β -АБ рекомендованы в добавлении к ИАПФ или сартанам (в случае непереносимости ИАПФ), всем больным с систолической ХСН II–IV функционального класса с фракцией выброса менее 40% [16].

Хотя в анамнезе у больных с ХСН часто имеется АГ, после развития сердечной недостаточности с нарушением функции левого желудочка повышение АД может исчезнуть. В этой категории пациентов не проведено ни одного рандомизированного клинического исследования, которое было бы специально направлено на изучение эффектов снижения АД (из большинства исследований антигипертензивной терапии больные с ХСН исключались). Данные в пользу назначения этим больным β -АБ, ИАПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II и антагонистов минералокортикоидных рецепторов были получены в исследованиях, где их назначали для устранения избыточной стимуляции сердца в связи с гиперактивацией симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, а не для снижения АД (в ряде этих исследований показатели АД даже не были указаны) [17]. Поэтому рекомендации по выбору ИАПФ, сартанов, β -АБ и/или антагонистов минералокортикоидных рецепторов у больных с сочетанием АГ и ХСН основаны на их благоприятном влиянии на прогноз при систолической ХСН и имеют целью снижение смертности и потребности в госпитализациях (класс I, уровень A) [6–8, 17].

Следует обязательно учитывать, что только некоторые β -АБ подтвердили свое положительное влияние на про-

гноз при ХСН (в том числе метопролола сукцинат), поэтому в данной клинической ситуации им отдается обязательное предпочтение [6–8].

Эффективность метопролола сукцината для лечения больных с ХСН доказана в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure), которое было посвящено изучению эффективности метопролола сукцината CR/XL у 3991 пациента с ХСН II–IV функционального класса по NYHA и фракцией выброса менее 40% [18, 19]. Период наблюдения составил 1 год. Исследование MERIT-HF было прекращено досрочно, когда стало ясно, что в группе активной терапии смертность значительно ниже, чем в группе плацебо: в группе метопролола сукцината CR/XL (Controlled Release/Extended Release) общая смертность снизилась на 34% ($p=0,0062$), а внезапная смертность – на 41% ($p=0,002$). Смертность от прогрессирования ХСН на фоне лечения метопролола сукцинатом была ниже на 49%. Единая конечная точка – общая смертность/госпитализация по поводу прогрессирования сердечной недостаточности уменьшилась на 31% ($p<0,001$), а сердечная смерть/нефатальный ИМ – на 39% ($p<0,001$). Эффективность метопролола сукцината CR/XL не зависела от этиологии ХСН (ишемическая или неишемическая), возраста больных, наличия АГ или сахарного диабета (СД). Большая эффективность метопролола сукцината CR/XL была отмечена у больных с ХСН III и IV функционального класса по классификации NYHA [18, 19]. Ряд других β -АБ, включая атенолол и метопролол тартрат короткого действия, не показали способности улучшать прогноз больных с ХСН. Применение атенолола и метопролола тартрата для лечения больных с ХСН противопоказано (класс рекомендаций III, уровень доказанности A) [16].

АГ более типична для больных с ХСН с нормальной фракцией выброса левого желудочка [6, 8]. Следует, однако, напомнить: в исследованиях с конечными точками, куда специально включали именно таких больных, неконтролируемая АГ встречалась редко, так как эти пациенты получали массивную фоновую терапию. Поэтому для окончательного решения вопроса о целевых уровнях АД у данной категории пациентов и о предпочтительных классах АГП требуются дальнейшие исследования. Тем не менее в рекомендациях по лечению АГ констатируется, что таким больным, как и пациентам с АГ и систолической дисфункцией, целесообразно снижать АД примерно до 140 мм рт. ст. Кроме того, показана терапия, направленная на устранение симптомов (в том числе β -АБ – для купирования тахикардии); класс IIa, уровень C [6, 8].

АГ и фибрилляция предсердий

АГ – самое распространенное сопутствующее заболевание у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) [20], при этом у большинства пациентов с ФП имеется высокая частота сокращений желудочков [21]. Поэтому уже достаточно давно больным с ФП и высокой частотой желудочковых сокращений в качестве АГП рекомендуются β -АБ и недигидропиридиновые антагонисты кальция [6–8]. Беталок ЗОК имеет в данной клинической ситуации существенное преимущество. Здесь необходимо напомнить, что широко применяющийся в клинической практике β -АБ метопролол на самом деле существует в виде двух лекарственных форм – метопролола тартрат и метопролола сукцинат [9]. Между ними существуют значимые различия как по фармакокинетике, так и по клиническим аспектам применения (прежде всего эффективность и безопасность).

Таблетка метопролола сукцината CR/XL ZOK (Zero-Order-Kinetics) – Беталок ЗОК (АстраЗенека) – содержит спрессованные гранулы препарата, покрытые этилцеллюлозной полимерной мембраной, которая контролирует высвобождение лекарственного вещества. После приема внутрь таблетка распадается на отдельные гранулы,

каждая из которых действует как диффузорная камера, обеспечивающая относительно постоянную скорость высвобождения препарата в течение 20 ч [22, 23]. Максимальная концентрация метопролола ЗОК достигается через 3,5–7,3 ч после приема, время полувыведения составляет 3,5 ч [24]. Установлено, что на стадии равновесной концентрации при применении метопролола сукцината CR/XL однократно и метопролола тартрата немедленного высвобождения имеются существенные различия в величине максимальной и минимальной концентрации, площади под кривой концентрации во времени и флуктуации [25–27]. Период полувыведения для метопролола тартрата составляет 3–4 ч, и поэтому кратность его приема должна быть до 2–3 раз в сутки в среднесуточной дозировке 50–200 мг. В то же время метопролола сукцинат при АГ эффективен при назначении в дозировке 50–100 мг 1 раз в сутки [9].

I. Wieselgren и соавт. [27] в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у 12 здоровых молодых мужчин сравнивали эффекты метопролола сукцината ЗОК 50 мг и обычного метопролола (тартрата) 50 мг на ЧСС и выявили существенные преимущества метопролола сукцината. В. Kronig [28] в результате рандомизированного двойного слепого исследования больных АГ обнаружил, что прием метопролола сукцината (100 мг 1 раз в сутки утром) оказывал более выраженное влияние на снижение ЧСС и АД по сравнению с бисопрололом (10 мг/сут утром) как в покое, так и в особенности при физической нагрузке.

У больных с ХСН β -АБ способствуют профилактике ФП [29–31]. Поэтому пациентам из группы риска по впервые возникающей или рецидивирующей ФП в качестве АГП целесообразно назначать ИАПФ, сартаны, а также β -АБ и антагонисты минералокортикоидных рецепторов, если одновременно имеется сердечная недостаточность (класс IIa, уровень C) [6, 8].

Таким образом, согласно современным рекомендациям, β -АБ остаются средствами первой линии для лечения АГ как в монотерапии, так и в составе комбинированной антигипертензивной терапии. β -АБ имеют преимущества для назначения при сочетании АГ и ИБС, АГ и ХСН, АГ и ФП (как постоянной, так и пароксизмальной). Предпочтение следует отдавать высокоселективным β -АБ.

Очень часто в реальной клинической практике врачи избегают назначения β -АБ, опасаясь их негативного влияния на углеводный и липидный обмен у больных СД и метаболическим синдромом, сексуальную функцию у мужчин, бронхиальную проходимость при сочетанной легочной патологии и др.

В рекомендациях по лечению АГ [6, 8] специально подчеркивается, что у больных СД АГП следует выбирать с учетом их эффективности и переносимости. У больных СД рекомендуется и можно использовать все классы АГП (класс I, уровень A) [4, 32], выбор лекарства для конкретного пациента должен учитывать сопутствующие заболевания, чтобы индивидуализировать терапию (класс I, уровень C) [6, 8]. Хотя β -АБ потенциально ухудшают чувствительность к инсулину, они являются полезной составляющей комбинированной терапии для контроля АД, особенно у больных с ИБС и ХСН. Ухудшение чувствительности к инсулину и, вследствие этого, негативное влияние на углеводный обмен характерны для неселективных и малоселективных β -АБ [9]. Поэтому благодаря высокой селективности метопролола сукцинат (Беталок ЗОК, АстраЗенека) не оказывает негативного влияния на углеводный обмен у больных с сопутствующим СД [18, 33]. Так, в исследовании MERIT-HF побочные эффекты у больных с ХСН и СД при приеме Беталока ЗОК не отличались от таковых в группе плацебо [18, 33].

У больных с предиабетом (гипергликемия натощак, нарушенная толерантность к глюкозе, метаболический синдром) β -АБ также могут применяться в качестве дополнительных препаратов [6–8], конечно, только высокоселек-

тивные. В настоящее время существует мнение экспертов, что опасение относительно негативного влияния β -АБ на риск развития СД преувеличено [6]. Так, в основополагающем метаанализе на эту тему (W. Elliott, P. Meyer, 2007) риск развития СД на фоне лечения β -АБ имел лишь тенденцию к увеличению по сравнению с плацебо: 1,17 (0,98–1,40), $p=0,08$ [34]. И это при том, что в большинстве исследований, включенных в данный метаанализ, использовался низкоселективный β -АБ атенолол [34]. Кроме того, во многих исследованиях, где выявлено увеличение риска СД, β -АБ применялись в комбинации с диуретиками, и именно этот факт, по мнению экспертов, и увеличивал риск СД [6]. Тем не менее в клинической практике следует применять только высокоселективные β -АБ, например метопролола сукцинат, и избегать двухкомпонентной комбинации β -АБ + диуретик, особенно у больных с факторами риска развития СД [6, 7]. Так, в цитируемом выше исследовании MERIT-HF в группах метопролола сукцината и плацебо частота новых случаев СД достоверно не различалась [18, 33].

Опасения, что β -АБ ухудшают липидный обмен и клиническую симптоматику при симптомном атеросклерозе нижних конечностей также не подтверждаются для высокоселективных β -АБ. Два метаанализа исследований у больных со слабо и умеренно выраженной ишемией нижних конечностей не обнаружили, что лечение β -АБ сопровождается обострением симптомов поражения периферических артерий [35, 36]. Поэтому в рекомендациях по лечению АГ сказано, что, хотя и при условии тщательного наблюдения, β -АБ можно рассматривать для лечения АГ у больных с поражением периферических артерий, так как оказалось, что их применение не сопровождается обострением симптомов (класс IIb, уровень A) [6].

Высокоселективные β -АБ, в том числе и метопролола сукцинат, как минимум нейтральны в отношении липидного обмена. Так, V. Falkner и соавт. [37] сообщили, что добавление Беталока ЗОК к стандартной терапии (обычная терапия – ИАПФ/сартан + диуретик + Беталок ЗОК) не оказывает влияния на липидный спектр крови. Так, в данной группе уровень липопротеидов низкой плотности в конце периода наблюдения (12 нед) составил 112 ± 24 мг/дл, уровень липопротеидов высокой плотности – 43 ± 12 мг/дл, а в группе стандартной терапии (обычная терапия – ИАПФ/сартан + диуретик) – 106 ± 35 мг/дл и 44 ± 12 мг/дл соответственно (различия между группами статистически недостоверны).

Наличие сопутствующей хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) также не является абсолютным противопоказанием для назначения β -АБ. Так, высокоселективный β -АБ метопролол CR/XL в открытом сравнительном исследовании, в котором участвовали 50 пациентов с ИБС и ХОБЛ, не вызывал снижения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду в течение 3 мес наблюдения [38]. Представляет особый интерес недавно обнаруженный факт, что β -АБ не только не повышают, а даже снижают риск обострений и смертность при ХОБЛ [17].

Одним из самых частых опасений и у больных, и у врачей является возможное ухудшение сексуальной функции у мужчин на фоне приема β -АБ. Следует отметить, что половая дисфункция в принципе у мужчин с АГ встречается чаще, чем у мужчин с нормальным АД [6]. И здесь при выборе схемы лечения определяющее значение имеет селективность β -АБ: высокоселективный метопролола сукцинат (Беталок ЗОК) не оказывает негативного влияния на сексуальную функцию у мужчин [40]. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании приняли участие 192 пациента с ИБС, средний возраст 56,5 года, доза Беталока ЗОК составила 100 мг/сут. Перед запланированной процедурой ангиопластики и через 4 мес терапии пациенты заполняли анонимный опросник на эректильную дисфункцию. В результате было выявлено, что метопролола сукцинат (Беталок ЗОК) не имеет отличий от плацебо по влиянию на сексуальную функцию у мужчин [40].

Кстати, не было получено также и никаких данных, что режимы лечения на основе диуретиков/ β -АБ, ИАПФ, антагонистов кальция, сартанов у пациентов одного пола эффективнее, чем у пациентов другого пола [41]. Анализ результатов 31 рандомизированного клинического исследования в зависимости от пола выявил одинаковое снижение АД у мужчин и женщин без каких-либо признаков гендерных различий в органопротекции при снижении АД [41]. То же самое относится и к возрасту пациентов с АГ. В рандомизированных клинических исследованиях, продемонстрировавших положительное влияние антигипертензивной терапии у больных пожилого и старческого возраста, применялись препараты разных классов (диуретики, антагонисты кальция, ИАПФ, сартаны, β -АБ) и имеются достаточные доказательства пользы β -АБ [42, 43]. В метаанализе проспективных исследований сравнивали эффекты разных антигипертензивных режимов у пациентов моложе и старше 65 лет. В нем не было найдено доказательств того, что разные классы препаратов имеют

разную эффективность у молодых и пожилых больных [44]. Поэтому в рекомендациях констатируется, что у больных АГ пожилого и старческого возраста могут использоваться любые АГП, хотя есть особенности выбора терапии при изолированной систолической АГ (класс I, уровень A) [6–8].

Таким образом, β -АБ остаются одним из основных классов АГП для лечения как в монотерапии, так и в составе комбинированной антигипертензивной терапии. У больных низкого и среднего риска формально терапию можно начинать с любого из 5 основных классов препаратов (диуретики, β -АБ, ИАПФ, сартаны, антагонисты кальция), но необходимо учитывать конкретную клиническую ситуацию. У больных АГ с наличием ассоциированных клинических состояний преимущественными показаниями для выбора β -АБ являются ИБС, ХСН, ФП. Для минимизации риска побочных эффектов следует выбирать только высокоселективные β -АБ, безопасность которых изучена в большом количестве клинических исследований.

Литература/References

- Wiyonge CS, Bradley HA, Volmink J et al. Cochrane Database Syst Rev 2012; 11: CD002003.doi.
- Bradley HA, Wiyonge CS, Volmink VA et al. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first line therapy for hypertension? J Hypertens 2006; 24: 2131–41.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ 2009; 338: b1665.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. Arch Intern Med 2005; 165: 1410–9.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively designed overviews of randomized trials. Lancet 2003; 362: 1527–35.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC 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 2013; 31: 1281–357.
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии. 2010; 7 (3): 5–26. / Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. Systemic Hypertension. 2010; 7 (3): 5–26. [in Russian]
- Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Кардиологич. вестн. 2015; 1. / Klinicheskie rekomendatsii. Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii. Kardiologich. vestn. 2015; 1. [in Russian]
- Клиническая фармакология. Под ред. В.Г.Кукеса. Изд. 4-е. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; с. 392–5. / Klinicheskaja farmakologija. Pod red. V.G.Kukesa. Izd. 4-e. M.: GEOTAR-Media, 2008; s. 392–5. [in Russian]
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004; 364: 937–52.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. Re-appraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens 2009; 27: 2121–58.
- Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. J Hypertens 2009; 27: 923–34.
- Кириченко А.А. Ишемическая болезнь сердца и контроль частоты сердечных сокращений. Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 23–5. / Kirichenko A.A. Ischemic heart disease and heart rate monitoring. Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 23–5. [in Russian]
- Tocci G, Sciarretta S, Volpe M. Development of heart failure in recent hypertension trials. J Hypertens 2008; 26: 1477–86.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008; 358: 1887–98.
- McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2012; 33: 1787–847.
- Rutten FH, Zuithoff NP, Halk F et al. Beta-Blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Arch Intern Med 2010; 170: 880–7.
- MERIT-HF Study Group. Effects of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized International Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999; 353 (9169): 2001–7.
- Wikstrand J, Hjalmarson A, Waagstein F et al. MERIT-HF Study Group. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in patients with heart failure: analysis of the experience in metoprolol CR/XL randomized intervention trial in chronic heart failure (MERIT-HF). J Am Coll Cardiol 2002; 40 (3): 491–8.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2010; 31: 2369–429.
- Camm AJ, Lip GY, De Caterina R et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J 2012; 33: 2719–3274.
- Sandberg A, Blomqvist I, Jonsson UE, Lundborg P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of a new controlled-release formulation of metoprolol: A comparison with conventional tablets. Eur J Clin Pharmacol 1988; 33 (Suppl.): S9.
- Oosterhuis B, Jonkman J, Zuiderwijk P, Solle F. A pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of metoprolol CR/ZOK with a conventional slow release preparation. J Clin Pharmacol 1990; 30: S33–S38.
- Sandberg A, Abrahamsson B, Regardh C-G et al. Pharmacokinetic and biopharmaceutical aspects of once daily treatment with metoprolol CR/ZOK: a review article. J Clin Pharmacol 1990; 30: S2–S16.
- Lee Y-T, Liao C-S, Wong ECK et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of conventional and controlled release formulation of metoprolol in healthy Chinese subjects. Cardiovasc Drugs Ther 1989; 3 (4): 529–33.
- Lucker P, Moore G, Wiselgren I et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of metoprolol CR/ZOK once daily with conventional tablets once daily and in divided doses. J Clin Pharmacol 1990; 30 (Suppl.): S17–S27.
- Wieselgren I, Lundborg P, Sandberg A et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of metoprolol controlled release (CR/ZOK) 50 mg in young subjects. J Clin Pharmacol 1990; 30: S28–S32.
- Kronig B, Hertz Kreislauf 1990; 22: 224–9.
- Nasr IA, Bouzamondo A, Hulot JS et al. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. Eur Heart J 2007; 28: 457–62.
- Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ et al, EMPHASIS-HF Study Investigators. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study. J Am Coll Cardiol 2012; 59: 1598–603.
- Schaefer BA, Schneider C, Jick SS et al. Risk for incident atrial fibrillation in patients who receive antihypertensive drugs: a nested case-control study. Ann Intern Med 2010; 152: 78–84.
- Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. Lancet 2007; 369: 1208–19.
- MERIT-HF Study Group. Effect of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure. MERIT-HF Study Group. JAMA 2000; 283: 1295–302.
- Elliott W, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet 2007; 369: 201–7.
- Paravastu SC, Mendonca DA, da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. Eur J Vasc Endovasc Surg 2009; 38: 66–70.

36. 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.
37. Camsari A, Alikan S, Avan C et al. Metoprolol, a beta-1 selective blocker, can be used safely in coronary artery disease patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Heart Vessels* 2003; 18: 188–92.
38. Hedblad B, Wikstrand J, Jabzon L 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.
39. Wiklund O, Hulthe J, Wikstrand J et al. Effect of controlled release/extended release metoprolol on carotid intima-media thickness in patients with hypercholesterolemia: a 3-year randomized study. *Stroke* 2002; 33 (2): 572–7.
40. Franzen D, Metha A, Seifert N et al. Effects of beta-blockers on sexual performance in men with coronary heart disease. A prospective, randomized and double blinded study. *Int J Impot Res* 2001; 13: 348–51.
41. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Eur Heart J* 2008; 29: 2669–80.
42. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *BMJ* 1986; 293: 1145–51.
43. 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.
44. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: metaanalysis of randomized trials. *BMJ* 2008; 336: 1121–3.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова, проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Фомина Вера Михайловна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Щукина Галина Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Смолярчук Елена Анатольевна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова