

Консенсус экспертов РМОАГ. Применение бета-адреноблокаторов у пациентов с артериальной гипертонией

*Блинова Н.В.¹, Аксенова А.В.¹, Подзолков В.И.², Тарзиманова А.И.², Амбатьелло Л.Г.¹, Чазова И.Е.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15а, г. Москва 121552, Российская Федерация;

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва 119048, Российская Федерация

Аннотация

В настоящем консенсусе экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертонии представлена роль бета-адреноблокаторов в лечении пациентов с артериальной гипертонией в сочетании как с сердечно-сосудистыми заболеваниями, так и с другой сопутствующей патологией, которая может встречаться у пациентов с АГ чаще, чем у людей с нормальным уровнем артериального давления.

Ключевые слова: антигипертензивные препараты, бета-блокаторы, бета-адреноблокаторы, артериальное давление, частота сердечных сокращений, артериальная гипертония, артериальная гипертензия, мигрень, эректильная дисфункция, хроническая обструктивная болезнь легких

Конфликт интересов. Чазова И.Е. является главным редактором журнала «Системные гипертензии», Подзолков В.И. является заместителем главного редактора журнала «Системные гипертензии», но они не имеют никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства согласно международным критериям ICMJE. Авторский вклад (по системе Credit): Блинова Н.В. — формальный анализ, верификация данных, создание рукописи и её редактирование; Аксенова А.В. — верификация данных, создание рукописи и её редактирование; Подзолков В.И. — создание рукописи, визуализация; Тарзиманова А.И. — создание рукописи, визуализация; Амбатьелло Л.Г. — создание рукописи, визуализация; Чазова И.Е. — концептуализация, создание рукописи и её редактирование.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для публикации статьи.

Об авторах:

*Автор, ответственный за переписку с редакцией: **Блинова Наталия Владимировна**, к.м.н., старший научный сотрудник, отдел гипертензии, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», ул. Ак. Чазова, д. 15а, г. Москва 121552, Российская Федерация, e-mail: nat-cardio1@ya.ru, тел.: 8(495)414-61-86, ORCID: 0000-0001-5215-4894

Аксенова Анна Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник, отдел гипертензии, институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», Москва, Российская Федерация, E-mail: aksenovaannav@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8048-4882

Подзолков Валерий Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии № 2, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, директор факультетской терапевтической клиники УКБ №4, ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-0758-5609

Тарзиманова Аида Ильгизовна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии №2, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация, e-mail: tarzimanova@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9536-8307

Амбатьелло Лали Гурамовна, к.м.н., старший научный сотрудник, отдел гипертензии, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», Москва, Российская Федерация, тел. +7(495)414-66-02, e-mail lali.ambatiello@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1138-3361

Чазова Ирина Евгеньевна, академик РАН, профессор, д.м.н., заместитель генерального директора по научно-экспертной работе, руководитель отдела гипертензии, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-9822-4357

Для цитирования: Блинова Н.В., Аксенова А.В., Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Амбатьелло Л.Г., Чазова И.Е. Консенсус экспертов РМОАГ. Применение бета-адреноблокаторов у пациентов с артериальной гипертонией. Системные гипертензии. 2025;(3):5-18. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2025-3-5-18>

Expert Consensus of the Russian Medical Society of Hypertension.

Use of beta-blockers in patients with hypertension

*Nataliya V. Blinova¹, Anna V. Aksenova¹, Valery I. Podzolkov², Aida I. Tarzimanova², Lali G. Ambatiello¹, Irina E. Chazova¹

¹E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, St. Academician Chazova, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya street, Moscow 119048, Russian Federation.

Abstract

This Russian Medical Society for Arterial Hypertension expert consensus describes the beta-blockers's role in treatment strategy of the arterial hypertension combined with cardiovascular diseases and other comorbidities, which may be more frequent in hypertensive patients than in patients with normal blood pressure level.

Keywords: antihypertensive drugs, beta-blockers, blood pressure, heart rate, arterial hypertension, migraine, erectile dysfunction, chronic obstructive pulmonary disease

Conflict of interest. Irina E. Chazova is the editor-in-chief of the Journal "System Hypertension", Valery I. Podzolkov is the Deputies Editor-in-Chief of the Journal "System Hypertension", but they have nothing to do with the decision to publish this article. The article passed the peer review procedure adopted in the journal. The authors declare no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article. The authors did not declare any other conflicts of interest.

Authors' contributions. All authors confirm the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. CRediT author statement: Nataliya V. Blinova – formal analysis, validation, writing – review & editing; Anna V. Aksenova – validation, writing – review & editing; Valery I. Podzolkov – создание рукописи, visualization; Aida I. Tarzimanova – writing – review, visualization; Lali G. Ambatiello – writing – review, visualization; Irina E. Chazova – conceptualization, writing – review & editing.

Funding source. The authors declare no external funding for the publication of the article.

About the authors:

***Corresponding author: Nataliya V. Blinova**, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Hypertension, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, St. Academician Chazova, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation, e-mail: nat-cardio1@ya.ru, tel.: 8(495)414-61-86, ORCID: 0000-0001-5215-4894

Anna V. Aksenova, Cand. of Sci. (Med.), Department of Hypertension, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, E-mail: akseanovaannav@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8048-4882

Valery I. Podzolkov, Dr. of Sci. (Med.), professor, head of Department of Faculty Therapy No 2, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-0758-5609

Aida I. Tarzimanova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of Faculty Therapy No 2, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation, e-mail: tarzimanova@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9536-8307

Lali G. Ambatiello, Cand. Of Sci. (Med.), Senior Researcher, Hypertension Department, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, tel.: +7-495-414-66-02, e-mail: lali.ambatiello@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1138-3361

Irina E. Chazova, Academician of RAS, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Deputy General Director for Scientific and Expert Work, Head of Hypertension Department, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-9822-4357

For citation: Nataliya V. Blinova, Anna V. Aksenova, Valery I. Podzolkov, Aida I. Tarzimanova, Lali G. Ambatiello, Irina E. Chazova. Expert Consensus of the Russian Medical Society of Hypertension. Use of beta-blockers in patients with hypertension. Systemic Hypertension. 2025;22(3):5-18. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2025-3-5-18>

Статья поступила в редакцию/ The article received: 29.09.2025

Статья принята к печати/ The article approved for publication: 16.10.2025

Введение

Достижение адекватного контроля артериального давления (АД) при артериальной гипертензии (АГ), согласно данным многочисленных клинических исследований, связано с выраженными органопротективными эффектами и снижением риска развития инфаркта миокарда, сердечной недостаточности (СН), инсульта и хронической болезни почек [1]. Поэтому основной целью лечения пациентов с АГ является снижение риска развития сердечно-сосудистых (СС) и почечных осложнений, а также увеличение продолжительности жизни. Для реализации данных целей препараты, применяемые для антигипертензивной терапии, должны обладать подтвержденной эффективностью в снижении АД при назначении в качестве монотерапии, доказанной в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) способностью уменьшать риск СС осложнений и смерти у пациентов с АГ, а также хорошим профилем переносимости и безопасности. Всем этим требованиям в настоящее время отвечают пять классов антигипертензивных препаратов, являясь основными для лечения АГ. К ним относятся ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина-II (БРА), блокаторы кальциевых каналов (БКК), тиазидные и тиазидоподобные диуретики и бета-адреноблокаторы (ББ) [2,3].

Некоторое время назад в зарубежных клинических рекомендациях по ведению пациентов с АГ ББ были исключены из списка препаратов первого выбора для лечения АГ. Ряд научных сообществ посчитали такое понижение статуса ББ необоснованным имеющимися доказательствами: ББ снижают АД так же эффективно, как и другие основные классы антигипертензивных препаратов и имеют надежную доказательную базу в профилактике СС осложнений. В тоже время потенциальные недостатки ББ, такие как повышенный риск нарушений углеводного обмена, депрессии и эректильной дисфункции, могли быть переоценены, а пациенты с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) или заболеванием периферических артерий (т.е. с состояниями, при которых применение ББ ранее было ограничено), могут получить значимую пользу от терапии ББ в снижении риска СС осложнений. Кроме

того, данные о том, что прогрессирование АГ сопровождается активацией симпатической нервной системы, делают ББ патофизиологически обоснованными препаратами для лечения АГ. По данным РКИ и метаанализов ББ достоверно снижают риск инсульта, СН, основных ССЗ у пациентов с АГ по сравнению с плацебо [3,4]. Однако по сравнению с другими антигипертензивными препаратами ББ имеют менее выраженный протективный эффект в отношении инсульта, что, возможно, связано с их меньшей антигипертензивной эффективностью. В современных клинических рекомендациях ББ вновь отнесены к основным классам антигипертензивных препаратов, но фактически они назначаются только при наличии особых клинических показаний, таких как: хроническая сердечная недостаточность (ХСН), ишемическая болезнь сердца (ИБС), перенесенный инфаркт миокарда, нарушения ритма, тахикардии, планирующие беременность женщины [2,5,6]. Однако существуют и заболевания, отличные от СС, которые часто сопутствуют АГ и являются потенциально распространенными в клинической практике, при которых эти препараты могут быть необходимы или предпочтительны. В настоящем консенсусе экспертов Российского медицинского общества по АГ (РМОАГ) проанализировано место ББ в лечении АГ в сочетании с другими как СС заболеваниями, так и сопутствующей патологией, которая может встречаться у пациентов с АГ чаще, чем у людей с нормальным уровнем АД, и при которой ББ могут быть предпочтительными в качестве препарата выбора.

ББ являются неоднородным классом препаратов и различаются по нескольким клиническим признакам, включая кардиоселективность (бета1-селективность) и симпатомиметическую активность. С практической точки зрения имеет значение наличие бета1-селективности, определяющее большую безопасность и лучшую переносимость препаратов данного класса (бисопролол, метопролол), а также наличие вазодилатирующего эффекта (небиволол, карведилол) [7]. ББ обладают отрицательным инотропным действием, поэтому их назначение противопоказано при синоатриальной или атриовентрикулярной блокаде, брадикардии (ЧСС менее 60 уд/мин). Также ББ противопоказаны при тяжелой бронхиальной астме (БА) (табл. 1).

Таблица 1. Основные побочные эффекты, противопоказания, лекарственные взаимодействия и меры предосторожности, которые следует учитывать при применении ББ [2]

Table 1. Main side effects, contraindications, drug interactions and precautions to consider when using BB [2]

Класс	Побочные эффекты	Противопоказания	Межлекарственное взаимодействие	Соблюдать меры предосторожности
ББ	- Усталость - Депрессия - Нарушение или блокада внутрисердечной проводимости - Отрицательный инотропный эффект - Бронхоспазм - Ортостатическая гипотензия - Эректильная дисфункция	- Брадикардия - Значимое нарушение проводимости - Кардиогенный шок Неселективные БАБ противопоказаны при бронхиальной астме и ХОБЛ Кардиоселективные БАБ могут быть назначены с осторожностью: вне обострения на фоне адекватной базисной терапии комбинацией ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующих бета-агонистов Декомпенсированная СН (требующая инотропной поддержки) Вазоспастическая стенокардия	Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов Препараты, угнетающие синусовый узел или атриовентрикулярную проводимость	Сахарный диабет ХОБЛ Критическая ишемия нижних конечностей

ББ могут быть эффективны как у пациентов с АГ, так и при некоторых других клинических состояниях и сопутствующих заболеваниях, которые нередко встречаются у пациентов с АГ (табл. 2) [8].

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца

АГ является одним из основных факторов риска развития ИБС наряду с другими факторами, такими как гиперлипидемия, курение, СД 2 типа [9]. Существует линейная корреляция между уровнем АД и риском развития ИБС, начиная уже от 110-115 мм рт. ст. САД и 70-75 мм рт. ст. ДАД [10]. Наличие ИБС относит пациента с АГ к категории очень высокого сердечно-сосудистого риска, даже при значениях САД ниже 140 мм рт. ст. [2]. Существуют убедительные данные, свидетельствующие о благоприятном действии антигипертензивной терапии в отношении снижения риска ИБС, а также СС осложнений и исходов [11].

По данным актуальных клинических рекомендаций для лечения АГ у пациентов с ИБС с симптомами стенокардии предпочтительными препаратами являются ББ. В особых клинических ситуациях рекомендовано назначение ББ в комбинации с дигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов [2,6].

Рассматривая пациентов с АГ и анамнезом недавно перенесенного инфаркта миокарда, назначение ББ является обязательным в алгоритме лечения, поскольку в ряде крупных исследований доказано положительное влияние ББ на прогноз у данной категории пациентов [12]. Так, в исследовании, основанном на данных Корейского регистра острого инфаркта миокарда Национальных институтов здравоохранения (KAMIR-NIH), проанализировано 11 909 пациентов с ОИМ, которые были разделены на 3 группы: без назначения ББ, низкодозовая терапия ББ (<25% от целевой дозы),

высокодозовая терапия ББ ($\geq 25\%$ от целевой дозы). При оценке первичной конечной точки в виде сердечно-сосудистой смерти в течение 1 года, было убедительно показано, что в группах, как с низкодозовой терапией ББ, так и с высокодозовой терапией ББ риск сердечно-сосудистой смерти достоверно был ниже по сравнению с группой без ББ [13].

В настоящее время накоплено много данных подтверждающих, что увеличение ЧСС линейно коррелирует с СС событиями, а польза от снижения ЧСС у пациентов с ИБС была продемонстрирована при лечении несколькими препаратами, включая ББ [14]. В клинических рекомендациях при стабильной стенокардии I-II функционального класса и ЧСС более 60 ударов в минуту рекомендуется назначить в качестве препарата первой линии ББ. Снижение ЧСС до значения ниже 80 ударов в минуту и близкого к 70 ударов в минуту рассматривают как дополнительную цель лечения пациентов с АГ и ИБС. При применении ББ наибольшее снижение потребности миокарда в кислороде и прирост коронарного кровотока достигается при ЧСС 55-60 уд./мин [15].

Кроме того, необходимо отметить, что наличие ИБС снижает пороговые значения уровней АД, определяющих инициацию антигипертензивной терапии, и позволяет в настоящее время рекомендовать ее уже при высоких нормальных значениях АД (САД 130-139 мм рт.ст.), особенно у пациентов с анамнезом СС осложнений [16]. Известно, что пациенты с ИБС, в том числе с высоким нормальным АД, почти всегда получают препараты, обладающие антигипертензивной эффективностью, которые в то же время являются частью стратегии лечения ИБС и обсуждается не вопрос их назначения, а определение количества и дозы данных препаратов для снижения АД до рекомендованного целевого уровня [2]. Поэтому для пациентов с ИБС и высоким нормальным давлением в рамках инициации антигипертензивной терапии препаратами выбора являются ББ, которые наряду с анти-

Таблица 2. Отдельные заболевания и состояния, при которых применяются ББ у пациентов с АГ [5]

Table 2. Selected diseases and conditions in which beta blockers is used in patients with hypertension [5]

Отдельные состояния, при которых рекомендовано применение ББ:
• Хронические коронарные синдромы, противоишемическая терапия. • Перенесенный инфаркт миокарда: аритмии, стенокардия, неполная коронарная реваскуляризация в анамнезе, СН. • Острый коронарный синдром. • ХСН с сохраненной фракцией выброса и с низкой фракцией выброса при ИБС, аритмиях и тахикардии. • Фибрилляция предсердий: профилактика, контроль сердечного ритма, ЧСС. • Женщины детородного возраста, планирующие беременность. • АГ во время беременности.
Некоторые другие состояния, при которых терапия ББ может быть эффективной
• АГ с повышенной ЧСС в покое более 80 ударов в минуту. • Состояния, при которых показана экстренная, неотложная помощь и парентеральное введение препарата. • Периоперационная АГ. • Крупные некардиологические операции. • Чрезмерная прессорная реакция на физическую нагрузку и стресс. • Синдром постуральной ортостатической тахикардии. • Ортостатическая гипертензия. • Обструктивное апноэ сна. • Поражение периферических артерий нижних конечностей с перемежающейся хромотой. • Хроническая обструктивная болезнь легких. • Портальная гипертензия, варикозное расширение вен пищевода, связанное с циррозом печени, и рецидивирующее варикозное кровотечение. • Глаукома. • Тиреотоксикоз. • Гиперпаратиреоз при уремии. • Мигрень. • Эссенциальный тремор. • Тревожные расстройства. • Психические расстройства (посттравматический стресс).

ишемическим эффектом обладают мягким антигипертензивным действием, которое поможет избежать чрезмерного снижения АД.

Таким образом, у пациентов с АГ и ИБС ББ не только устраняют симптомы заболевания (стенокардию), оказывают антиишемическое действие и улучшают качество жизни больного, но и способны улучшить прогноз, особенно после перенесенного инфаркта миокарда (в течение первого года), в связи с чем должны рассматриваться как препараты первой линии антигипертензивной терапии.

Артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность

АГ является одним из основных ФР практически всех СС заболеваний, включая СН. По данным Фрамингемского исследования 91% пациентов с впервые выявленной СН имели в анамнезе АГ, а риск развития СН в течение жизни у пациентов с АД 160/100 мм рт. ст. удваивался по сравнению с лицами с нормальным уровнем АД [17]. По результатам исследования PARADIGM-HF такая взаимосвязь наблюдалась в 70% случаев [18]. Заболеваемость СН прямо коррелирует с цифрами АД и с популяционной точки зрения это наиболее значимый фактор риска развития данного клинического синдрома [17,19]. В исследовании The Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) изучали предикторы развития двух основных типов СН. Для ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) наиболее значимыми факторами риска являлись женский пол, продвинутый возраст, наличие ожирения и АГ. Для ХСН со сниженной фракцией выброса (ХСНнФВ) такими переменными являлись мужской пол, курение, перенесенный в прошлом инфаркт миокарда и опять же наличие АГ. В Российской Федерации (РФ) основными причинами ХСН являются АГ и ИБС. По данным Российского госпитального регистра ХСН (RUSSian hoSpital Heart Failure Registry – RUS-HFR) большинство пациентов имели несколько конкурирующих в отношении этиологии ХСН заболеваний, при этом ИБС и АГ встречались у 67 (62-75) % и 78 (69-89) % пациентов соответственно [20].

Согласно современным клиническим рекомендациям ББ входят в состав так называемой квадратапии – основных четырех классов препаратов, показанных для лечения ХСН: ИАПФ или БРА или АРНИ, ББ, АМКР, иНГЛТ-2. Результаты нескольких крупных рандомизированных контролируемых исследований (CIBIS II, MERIT-HF, COPENICUS, USCP) убедительно доказали, что ББ увеличивают выживаемость, снижают число госпитализаций, улучшают функциональный класс ХСН и качество жизни при добавлении к стандартной терапии (диуретики, дигоксин и ИАПФ) у пациентов со стабильной легкой и умеренной ХСН, а также у пациентов тяжелой ХСН [21]. На сегодняшний день является общепризнанным тот факт, что ИАПФ и ББ в силу своего механизма действия дополняют эффекты друг друга, и терапия этими группами лекарственных препаратов должна начинаться как можно раньше у пациентов ХСН и сниженной ФВ ЛЖ. Дополняя положительные эффекты ИАПФ, ББ оказывают гораздо более выраженное влияние на ремоделирование ЛЖ и ФВ ЛЖ. ББ более эффективны в снижении риска внезапной смерти, и их применение приводит к быстрому снижению смертности пациентов ХСН по любой причине, включая АГ. Поэтому ББ рекомендованы к назначению дополнительно к ИАПФ всем пациентам с АГ и

со стабильной симптоматической СН и сниженной ФВ ЛЖ для снижения риска смерти и госпитализации по поводу декомпенсации СН [22]. Кроме того, как и ИАПФ, ББ рекомендуются пациентам с АГ и перенесенным инфарктом миокарда с систолической дисфункцией ЛЖ – с целью снижения риска смерти и профилактики развития симптомов СН [23]. Рекомендованные при ХСН ББ и их дозировки представлены в таблице 3 [21].

Таблица 3. Препараты и дозировки ББ [составлено авторами]
Table 3. Medications and dosages of beta-blockers [compiled by the authors]

Бета-адреноблокатор	Начальная доза	Целевая доза
Бисопролол	1,25 мг один раз в день	10 мг один раз в день
Карведилол	3,125 мг дважды в день	25-50 мг дважды в день
Метопролол	12,5-25 мг один раз в день	200 мг один раз в день

Важно учитывать, что при ХСН со сниженной ФВ часто наблюдается нормальное или сниженное АД и назначение антигипертензивной терапии должно быть обоснованным. ББ могут быть рекомендованы для снижения уровня АД ввиду их доказанной эффективности у пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ [21]. Также они могут быть назначены и пациентам с ХСН с сохраненной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ. В мета-анализе 11 исследований применение ББ снижало риск смерти от всех причин и СС смерти в подгруппе пациентов с ФВ 41-49% [24].

Таким образом, у пациентов с АГ и ХСН со сниженной ФВ ББ являются неотъемлемым компонентом квадратапии, направленной на лечение ХСН. У пациентов с ХСН с сохраненной ФВ терапия ББ может быть рассмотрена для улучшения прогноза пациентов.

Артериальная гипертензия и нарушения сердечного ритма

АГ является наиболее частой причиной нарушений сердечного ритма. Распространенность различных аритмий среди больных АГ составляет от 1,8% до 50% и зависит от характера нарушений сердечного ритма и степени гипертрофии левого желудочка. Появление аритмий снижает качество жизни пациентов, способствует прогрессированию ХСН, а в ряде случаев ухудшает прогноз [25].

Согласно современным рекомендациям, ББ являются препаратами выбора для лечения пациентов с АГ и нарушениями сердечного ритма [6,26,27]. ББ относятся ко второй группе антиаритмических препаратов по классификации Vaughan-Williams. Основные свойства ББ связаны со снижением стимуляции симпатической нервной системы. Антиаритмический эффект препаратов данной группы обусловлен снижением скорости проведения возбуждения по проводящей системе сердца за счёт подавления влияния катехоламинов на бета-адренорецепторы, что приводит к снижению концентрации ионов Ca²⁺ в цитоплазме кардиомиоцитов [28]. В настоящее время накоплен большой опыт применения ББ в лечении различных нарушений сердечного ритма. ББ эффективно используются для лечения как наджелудочковых, так и желудочковых аритмий и имеют большую доказательную базу. В многоцентровом РКИ AFFIRM было показано, что ББ наиболее эффективны

для обеспечения контроля частоты желудочковых сокращений у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) [29]. В исследовании VALIANT было доказано снижение ранней смертности при назначении ББ после инфаркта миокарда у больных с устойчивой желудочковой тахикардией [30]. В исследовании MADIT-II у пациентов с имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором, получавших максимальные дозы ББ, наблюдалось значительное снижение частоты рецидивов желудочковой тахикардии [31].

Наджелудочковая экстрасистолия (НЭ) – одно из самых распространенных нарушений сердечного ритма, по данным эпидемиологических исследований частая НЭ встречается у 30-36% пациентов с АГ [32]. Увеличение возбудимости предсердий вследствие активации симпатического отдела вегетативной нервной системы и их гемодинамическая перегрузка, возникающая в ответ на повышение артериального давления, считают главными причинами появления частых НЭ [26]. Препаратами выбора для лечения НЭ у больных АГ являются кардиоселективные ББ [26]. В мета-анализе Muresan L. и соавт. было показано, что назначение бисопролола способствует достоверному уменьшению НЭ и пробежек наджелудочковой тахикардии [33]. В исследовании Olshansky B и соавт. назначение ББ приводило к снижению частоты сердечных сокращений и улучшению качества жизни у пациентов с синусовой тахикардией и НЭ [34].

Распространенность **наджелудочковых тахикардий (НТ)** среди пациентов с АГ достигает 4%. Появление приступов НТ сопровождается жалобами на сердцебиение и в ряде случаев может значительно ухудшить качество жизни больных. Несмотря на небольшое количество работ, доказывающих эффективность внутривенного введения ББ для купирования пароксизмов НТ с «узкими» комплексами QRS, применение препаратов этой группы с учетом их высокого профиля безопасности имеет класс рекомендаций IIa [35]. В исследовании Rehnqvist N. и соавт. было показано, что внутривенное введение метопролола позволяет восстановить синусовый ритм у 57% пациентов с пароксизмальной предсердной тахикардией [36]. Длительный прием селективных ББ рекомендуется для лечения симптомных пациентов с нефизиологической синусовой тахикардией, фокусной и рецидивирующей полифокусной предсердной тахикардией, фокусной атриовентрикулярной тахикардией (класс рекомендаций IIa). В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Arsur E. и соавт. была показана эффективность метопролола при лечении полифокусной предсердной тахикардии [37].

АГ занимает первое место среди причин появления **фибрилляции предсердий (ФП)**. Роль АГ как предиктора ФП подтверждена в нескольких крупных клинических исследованиях: STOP-2, CAPP, LIFE [38,39,40]. АГ является значимым фактором риска ишемического инсульта и одновременно геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии при ФП. По данным Фрамингемского исследования риск развития ФП у больных АГ выше в 1,9 раза при сравнении с пациентами, имеющими нормальный уровень артериального давления. Увеличение средней продолжительности жизни и высокая частота заболеваемости АГ в большинстве развитых стран приводят к значительному росту новых случаев ФП [25].

Основными принципами ведения пациентов с АГ и ФП

являются: антигипертензивная терапия для достижения целевого уровня АД, антикоагулянтная терапия для профилактики тромбоэмболических осложнений и лечение симптомов аритмии, включающее стратегию сохранения или удержания синусового ритма [41]. У пациентов с АГ и часто рецидивирующими формами ФП лечение аритмии следует начинать с назначения ББ, что особенно обосновано в случаях имеющейся связи возникновения пароксизмов ФП с эмоциональным стрессом или физической нагрузкой. ББ высокоэффективны для контроля частоты желудочковых сокращений (ЧЖС) у пациентов с постоянной формой ФП. В исследовании RACE-II было показано, что назначение ББ позволяет снизить суммарный риск сердечно-сосудистых осложнений и достигнуть целевых значений ЧЖС у большей части пациентов с АГ и ФП [42]. В исследовании RATE-AF была оценена эффективность бисопролола в сравнении с дигоксином для контроля ЧЖС у пациентов с постоянной формой ФП. Авторы отметили, что через 6 месяцев наблюдения все больные, получавшие бисопролол, достигли целевых значений ЧЖС [43]. ББ являются препаратами выбора для контроля ЧЖС при постоянной форме ФП у пациентов с ХСН, в том числе у больных с низкой ФВ ЛЖ. В исследовании Karwath A. и соавт. было показано, что у молодых пациентов с ФП и ХСН назначение ББ приводило к достоверному снижению смертности [44].

В последние годы возрос интерес к назначению ББ для профилактики ФП, возникшей после операций на сердце. В мета-анализе Arsenault K. A. и соавт. было установлено, что раннее назначение ББ позволяет значительно снизить частоту развития послеоперационной ФП по сравнению с контрольной группой (ОШ 0,33, 95 % ДИ 0,26–0,43) [45].

Желудочковые нарушения ритма сердца составляют более 12% всех аритмий и являются наиболее сложными и опасными электрофизиологическими расстройствами [46]. Известно, что возникновение гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов с АГ способствует росту электрической гетерогенности, являющейся одним из основных факторов риска возникновения желудочковых экстрасистол. Эффективное лечение АГ имеет основополагающее значение для успешного лечения желудочковых аритмий и профилактики внезапной сердечной смерти.

ББ остаются препаратами выбора для лечения желудочковых аритмий у пациентов с АГ [46]. Механизм противоритмического действия ББ включает в себя конкурентную блокаду бета-адренорецепторов, участвующих в симпатических пусковых факторах развития желудочковых аритмий, замедление синусового ритма и, возможно, подавление избыточного высвобождения кальция через каналы рецептора рианодина. Наиболее высокую доказательную базу имеет бисопролол. В мета-анализе Muresan L. и соавт. была доказана его высокая эффективность в лечении желудочковой экстрасистолии у широкого круга пациентов [33]. Благодаря своему профилю безопасности ББ являются препаратами первой линии для профилактики внезапной сердечной смерти. В исследовании Schupp T et al. была доказана их эффективность в улучшении прогноза у пациентов с желудочковой тахикардией и снижении риска внезапной сердечной смерти [47].

Таким образом, результаты проведенных исследований позволяют сделать вывод, что кардиоселективные ББ остаются препаратами выбора в лечении пациентов с АГ и различными нарушениями сердечного ритма. Большая доказа-

тельная база, подтверждающая высокую эффективность и безопасность препаратов данной группы, позволяет рекомендовать кардиоселективные ББ широкому кругу пациентов с наджелудочковыми и желудочковыми аритмиями, а также в рамках первичной профилактики внезапной сердечной смерти.

ПРИМЕНЕНИЕ С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Сахарный диабет

Известно, что СД и АГ часто сочетаются и взаимно отягощают течение друг друга. В РФ, по данным исследования ЭССЕ РФ, у пациентов с СД 2 типа распространенность АГ составляет почти 75%, а частота СД 2 типа среди лиц с АГ в 2 раза выше, чем в популяции и составляет 14% [48,49]. Известно, что ББ являются одним из важных классов лекарственных средств, улучшающих прогноз и снижающих риск смерти у пациентов с АГ, другими сердечно-сосудистыми заболеваниями и СД. Так в крупном систематическом обзоре и метаанализе у пациентов с СД и ИБС применение ББ привело к достоверному снижению общей и сердечно-сосудистой смертности, особенно у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда [50]. Несмотря на это, применение ББ при метаболических нарушениях и СД остается спорным вопросом главным образом из-за опасений ухудшения гликемического контроля. В настоящее время известно, что негативные эффекты ББ на показатели углеводного обмена присущи представителям ББ первых поколений, характеризующиеся низкими кардиоселективностью и вазодилатирующими эффектами. Метаанализ десяти рандомизированных контролируемых исследований с использованием ББ продемонстрировал, что неселективные ББ умеренно повышают уровень глюкозы в крови натощак и концентрацию гликированного гемоглобина у пациентов с СД [51]. В то же время, установлена высокая эффективность и безопасность кардиоселективных ББ (биспролол, метапролол сукцинат) в лечении АГ у больных с СД 2 типа (UKPDS, VIP). Применение этих препаратов сопровождалось значимым снижением частоты сердечно-сосудистых осложнений и смертности, при отсутствии неблагоприятного влияния на метаболизм глюкозы и липидов [52,53]. Также получены убедительные доказательства метаболических преимуществ ББ третьего поколения, в частности карведилола и небиволола, у пациентов с АГ, ИБС в сочетании с метаболическими нарушениями и СД. Благодаря вазодилатирующим эффектам вследствие блокады альфа1-адренорецепторов и повышения синтеза и биодоступности оксида азота, ББ третьего поколения нивелируют неблагоприятные метаболические эффекты блокады бета-адренорецепторов [54]. Установлено, что вазодилатация улучшает кровоток в скелетных мышцах и способствует более эффективному поглощению инсулина и глюкозы миоцитами, что в свою очередь снижает инсулинорезистентность. Кроме того, ББ третьего поколения влияют на выработку адипокинов, лептина и адипонектина, играющих важную роль в регуляции метаболизма глюкозы [54]. В двух крупных клинических исследованиях GEMINI и YESTONO ББ третьего поколения не показали какого-либо отрицательного воздействия на метаболизм глюкозы и чувствительность к инсулину у больных АГ и СД, напротив, продемонстрировали улучшение некоторых показателей метаболического статуса пациентов [55, 56].

Таким образом, у пациентов с метаболическим синдромом и СД кардиоселективные ББ и ББ третьего поколения могут быть назначены для лечения АГ, однако согласно современным рекомендациям только в комбинации с блокаторами РААС [52,53].

Бронхообструктивные заболевания

Сочетание АГ и бронхообструктивных заболеваний (БОЗ) является частой клинической ситуацией и составляет в среднем 34,3% (6,8 до 76,3%) в случае ХОБЛ и около 30% с БА [57,58], в том числе из-за общих факторов риска (курение, воспаление, старение) и патофизиологических взаимосвязей. Распространенность во многом зависит от исследуемого контингента больных и методов диагностики заболеваний органов дыхания, чаще выявляется у пожилых пациентов, при госпитализации по поводу сердечно-сосудистого или легочного заболеваний, и во многом обусловлено высокой частотой гиподиагностики БОЗ [57,58,59]. Сочетание АГ и БОЗ значительно увеличивает суммарный сердечно-сосудистый риск и ухудшает прогноз течения каждого из заболеваний, качество жизни и риск осложнений [57]. Установлено отрицательное влияние сниженной функции легких на общую и сердечно-сосудистую смертность; наличие АГ повышает вероятность смерти у пациентов с БОЗ в том числе за счет раннего поражения органов мишеней и развития сердечно-сосудистых осложнений.

До недавнего времени существовало множество опасений, что блокада бета2-адренорецепторов, расположенных на гладкомышечных клетках дыхательных путей, при применении ББ может вызывать бронхоспазм у восприимчивых людей и снижать эффективность бета2-агонистов у пациентов с ХОБЛ [60], а также увеличение частоты госпитализаций и вызовов неотложной помощи [61]. После появления селективных b1-ББ, которые имеют большую аффинность к b1-рецепторам сердца, чем к b2-рецепторам дыхательных путей, стали появляться результаты исследований, показывающие меньшую вероятность развития бронхоконстрикции. Результаты мета-анализа в 2005г показали, что у пациентов с ХОБЛ однократный прием кардиоизбирательных ББ не был связан с изменением объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) и не приводил к увеличению респираторных синдромов по сравнению с плацебо [62]. При длительном лечении селективные ББ не оказывали значительного влияния на ОФВ1, эффективность b2-агонистов, частоту применения ингалятора или усугубление респираторных симптомов. Даже у пациентов с ХОБЛ и наличием гиперреактивности дыхательных путей, использование селективных ББ было связано только с небольшим снижением ОФВ1 и аналогичным небольшим увеличением ответа b2-агонистов во время использования первой дозы, при этом оба показателя нормализуются при продолжении лечения [63]. Последующие исследования подтвердили, что кардиоселективные ББ обычно хорошо переносятся, не уменьшают респираторные преимущества терапии ХОБЛ, вместе с тем уменьшают риск обострения ХОБЛ и смерти от ХОБЛ [64], кроме пациентов с кислородозависимой ХОБЛ, у которых ББ могут ухудшать выживаемость [64].

Установлено, что ББ могут снижать смертность и частоту обострений у пациентов с ХОБЛ посредством улучшения сердечной функции, снижения ЧСС, антиаритмического эффекта (блокада симпатической активации), снижения циркулирующих провоспалительных цитокинов, ингиби-

рования хемотаксиса нейтрофилов и уменьшения количества бокаловидных клеток и слизи [57]. В экспериментальной работе на животной модели было показано, что ББ повышают чувствительность бета-2-рецепторов в легких, что, возможно, усиливает эффекты ингаляционных β_2 -агонистов [65] и может служить теорией для объяснения снижения частоты обострений ХОБЛ у пациентов, которые используют ББ [66]. Среди кардиоселективных ББ биспролол оказывает наименьшее влияние на функцию легких у пациентов с ХОБЛ [57]. Небиволол также является эффективным альтернативным препаратом для пациентов с ХОБЛ, имеет хороший профиль безопасности при регулярном приеме у пациентов с АГ и ХОБЛ [67].

Данные показывают, что использование ББ оказывает влияние на дыхательные пути по-разному при ХОБЛ и БА. Применение ББ не снижает функцию легких у пациентов при ХОБЛ и может безопасно использоваться у пациентов при наличии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний во время госпитализации из-за обострения ХОБЛ [62,66,68]. У пациентов с АГ и ХОБЛ ББ рекомендуется назначать в комбинации с любым из других основных классов лекарств, когда есть определенные клинические ситуации, в частности стенокардия, постинфарктный кардиосклероз, ХСН, тахикардия или необходим контроль ЧСС, даже у пациентов с неосложненной АГ [69].

До настоящего времени нет убедительной доказательной базы относительно безопасности применения ББ для лечения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с БА. Исследования показали, что неселективные ББ, а также метопролол значительно ухудшают показатели функции внешнего дыхания и повышают риск обострения БА [70,71], в то время как кардиоселективные ББ (биспролол и атенолол) ассоциируются с более низким риском [72]. Мета-анализ 2025г подтвердил, что применение неселективных ББ ухудшает функцию легких, в том числе, у пациентов, получающих ингаляционную терапию БА. Кардиоселективные ББ в меньшей степени ухудшают функцию легких и, вероятно, могут с осторожностью рассматриваться у пациентов с БА только при наличии абсолютных сердечно-сосудистых показаний (таких как ХСН со сниженной фракцией выброса или инфаркт миокарда) при соответствующем мониторинге [73].

Таким образом, кардиоселективные ББ (небиволол, биспролол, метопролол замедленного высвобождения) можно назначать стабильным пациентам с АГ и ХОБЛ в составе комбинированной терапии при наличии специальных показаний, требующих их применения (ИБС, ХСН со сниженной фракцией выброса, перенесенный инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий и др.). Начинать лечение ББ рекомендуется вне обострения БОЗ с небольших доз под контролем переносимости (одышка, непереносимость физических упражнений, кашель, повышение потребности в ингаляторе с β -агонистом), функции внешнего дыхания (появление хрипов при аускультации легких, проведение спирометрии). При отсутствии неблагоприятных эффектов со стороны бронхолегочной системы возможно повышение дозы препарата до максимально переносимой. Следует помнить, что применение ББ у пациентов с ХОБЛ возможно при соблюдении базовой терапии бронходилататорами, рекомендованной пульмонологами. У пациентов с БА имеется высокий риск ухудшения функции легких и развития обострения БА, даже при применении

кардиоселективных ББ на фоне приема ингаляционной терапии БА.

Заболевания артерий нижних конечностей

Пациенты с заболеваниями артерий нижних конечностей (ЗАНК) относятся к пациентам очень высокого сердечно-сосудистого риска и высокой степени коморбидности. В качестве антигипертензивной терапии могут использоваться основные классы препаратов, включая блокаторы РАС, блокаторы кальциевых каналов и диуретики, продемонстрировавшие одинаковую эффективность в снижении СС риска у пациентов с ЗАНК [74]. Проведение антигипертензивной терапии увеличивает длину пройденной дистанции у пациентов с ЗАНК [75]. Всем пациентам с АГ в сочетании с атеросклерозом периферических артерий в качестве начальной терапии рекомендуется назначать комбинацию блокаторов РААС и АК или диуретика [6], так как препараты данных групп более эффективно замедляют прогрессирование атеросклероза, чем диуретики и ББ. Эти препараты могут использоваться в качестве монотерапии или в различных комбинациях (за исключением БРА+ИАПФ) с учетом индивидуальных особенностей пациента.

В течение долгого времени существовало устойчивое убеждение, что ББ противопоказаны пациентам с ЗАНК из-за риска ухудшения периферической гемодинамики. В настоящее время нет данных, свидетельствующих о том, что ББ негативно влияют на дистанцию ходьбы у людей с перемежающейся хромотой. У пациентов со стабильным течением ЗАНК (без критической ишемии) современные кардиоселективные ББ не ухудшают переносимость физической нагрузки [76] и не усиливают симптомы перемежающейся хромоты [77] в сравнении с другими классами антигипертензивных препаратов. Современные клинические рекомендации рассматривают назначение ББ пациентам с АГ и перемежающейся хромотой при необходимости. Особенно это важно при наличии дополнительных показаний к назначению ББ (ИБС, ХСНсФВ, ФП (тактика контроля ЧСС), расслаивающая аневризма аорты). При выборе конкретного препарата предпочтение отдается современным представителям класса, обладающим благоприятным профилем переносимости. Назначение ББ с вазодилатирующими свойствами (небиволол) у пациентов с ЗАНК сопровождалось хорошей переносимостью, улучшением показателей лодыжечно-плечевого индекса и увеличением дистанции ходьбы [78].

ДРУГИЕ СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Мигрень

Мигрень – заболевание, которое само по себе относится к дополнительным клиническим заболеваниям, влияющим на СС риск у больных АГ [5]. Мигрень может сопровождаться кризовым повышением АД, без поражения органов мишеней (неосложненный криз) [2]. Лечение неосложненного криза описано в клинических рекомендациях РМОАГ и Евразийской Ассоциации Кардиологов (ЕАК) по диагностике и лечению артериальной гипертензии [2]. В реальной клинической практике врачи часто сталкиваются с тем, что причина и следствие оказываются перепутаны. Так, пациенты с АГ и частыми неосложненными кризами, как правило, считают головную боль следствием повышения АД. Однако в большом проценте случаев приступ мигрени является пер-

вичным фактором, провоцирующим подъем АД. У больных с АГ и мигренью использование ББ может приводить к достижению одновременно двух целей: контроля уровня АД и профилактики мигрени. ББ в качестве антимигренозных препаратов известны с конца 1960-х годов, когда была случайно выявлена эффективность пропранолола [79]. Точные основные механизмы противомигренозного эффекта ББ остаются неопределенными. Предполагается несколько потенциальных механизмов действия: ингибирование тригеминоvascularной системы, блокирование вызванного капсаицином увеличения тригеминально-иннервируемого дермального кровотока (возможно, посредством агонизма пресинаптических рецепторов 5-HT₁) [80,81] [80,81] и подавление кортикальной распространяющейся депрессии [82], что может быть связано с измененной нейротрансмиссией в путях мигрени в головном мозге, тем самым повышая порог приступа (рис. 1). Хотя эффективность ББ в профилактике мигрени считается класс-эффектом, данные метаанализа показали, что наиболее эффективными являются пропранолол и метопролол. Атенолол, бисопролол и тимолол продемонстрировали более слабую эффективность, а ацебутолол, альпренолол и надолол оказались неэффективными [83]. Разница в эффективности может быть объяснена различиями в селективности или конкурентоспособности в отношении бета-1/2-адренорецепторов, растворимости в липидах и способности пересекать гематоэнцефалический барьер, сродства к 5-гидрокситриптаминовым (серотониновым или 5-HT) 5-HT₁, 5-HT_{2B} и 5-HT_{2C} рецепторам и/или способностью пропранолола блокировать индуцируемую синтазу оксида азота (iNOS) [84]. Некоторые ББ, включая пропранолол, также описаны как агонисты рецепторов 5-HT_{1B/1D} и, таким образом, могут оказывать пресинаптическое ингибирующее действие на высвобождение CGRP, аналогичное действию триптанов [85].

Клинические рекомендации по лечению мигрени Министерства здравоохранения РФ рекомендуют использовать ББ для ее профилактики. Рекомендуется их назначение на

постоянный ежедневный прием пациентам с мигренью, у которых наблюдается три и более тяжелых дезадаптирующих приступа головных болей в месяц при адекватном купировании приступов мигрени или более 8 дней с головной болью в месяц, а также пациентам с пролонгированной аурой, даже при небольшой частоте приступов [87]. Профилактическое лечение считается эффективным при сокращении частоты дней с головной болью на 50% и более через 3 месяца терапии. Для больных с АГ, учитывая исходное наличие повышенного АД из списка профилактических препаратов первого выбора являются такие препараты как: пропранолол в дозе 80-160 мг/сут и метопролол в дозе 100-200 мг/сут, второго выбора – атенолол в дозе 100 мг/сут. В случае развития гипотонии возможно применение более низких доз препаратов. Также целесообразно при назначении антигипертензивных препаратов из группы БРА остановить свой выбор на кандесартане 16 мг/сут (препарат второго выбора для профилактики мигрени). ББ для профилактики мигрени должны приниматься перорально, ежедневно в течении 6-12 месяцев.

Псориаз

Псориаз – мультифакторное хроническое воспалительное заболевание кожи с частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата и вовлечением других органов и систем. Распространенность патологии среди взрослого населения достигает 2-4%. Современные эпидемиологические и клинические исследования демонстрируют наличие ассоциации псориаза и повышенного риска развития СС заболеваний [88]. Тяжелые формы могут выступать независимым фактором риска развития атеросклероза, инфаркта миокарда и нарушения мозгового кровообращения [89]. АГ у пациентов с псориатическим артритом встречается в 20-25%, что обусловлено общностью патофизиологических механизмов. Хроническое системное воспаление, нарушение функции эндотелия и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

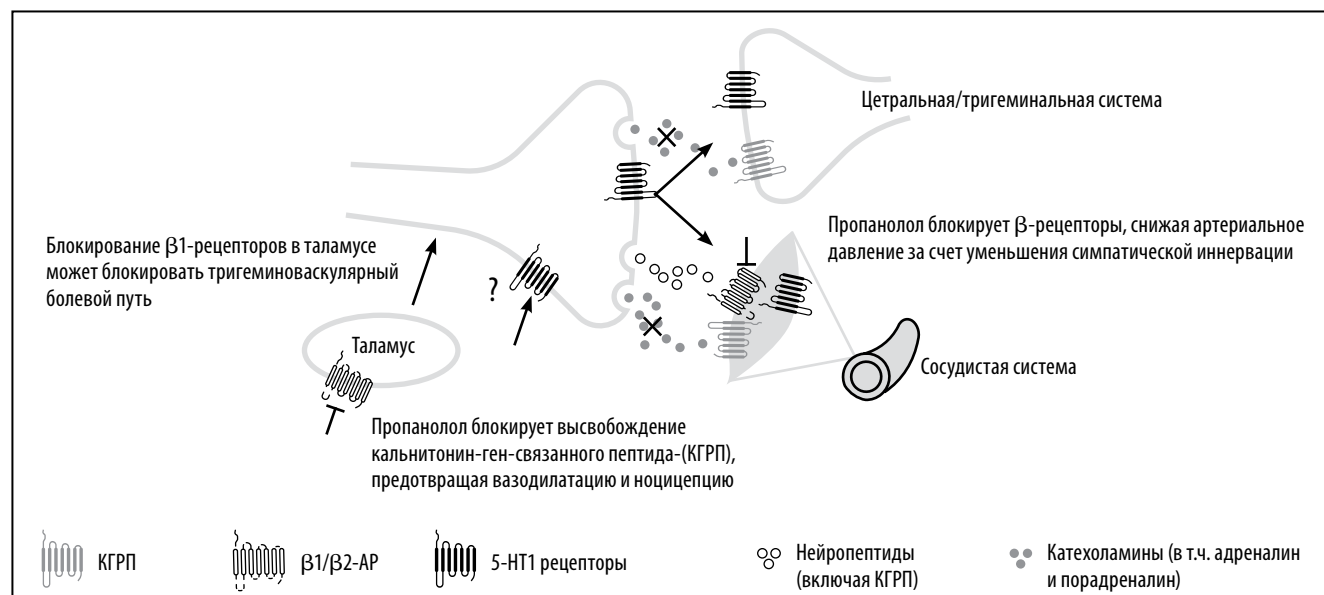


Рисунок 1. Потенциальные механизмы антимигренозного действия антагониста рецепторов β_1/β_2 пропранолола [Адаптировано из [86]: European Headache Federation (EHF) critical re-appraisal and meta-analysis of oral drugs in migraine prevention – part 4: propranolol]

Figure 1. Potential mechanisms of antimigraine action of the β_1/β_2 receptor antagonist propranolol [Adapted from [86]: European Headache Federation (EHF) critical re-appraisal and meta-analysis of oral drugs in migraine prevention – part 4: propranolol]

приводит к окислительному стрессу, вазоконстрикции и задержке натрия и воды [90, 91, 92]. Клинические рекомендации по лечению АГ МЗ РФ 2024 не ограничивают использование ББ у больных с псориазом [6]. Лечение АГ у данной категории пациентов следует проводить в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями и предпочтительным назначением блокаторов РАС и БКК (рис. 2). В то же время назначение ББ требует взвешенного подхода. Согласно данным ряда исследований, их применение, особенно длительное, ассоциировано с повышенным риском манифестации псориаза или обострения уже существующего заболевания. В связи с этим следует избегать их применения при псориазе, назначение с осторожностью возможно при наличии показаний и тщательной оценке соотношения пользы и потенциальных рисков [93].

Эректильная дисфункция

Эректильная дисфункция (ЭД) – постоянная неспособность достижения и поддержания эрекции, достаточной для проведения успешного полового акта [95]. Распространенность эректильной дисфункции в РФ достаточна высока. Заболевание встречается у 48,9% мужчин в возрасте 20-77 лет [96]. У пациентов с АГ эректильная дисфункция встречается почти в два раза чаще по сравнению с лицами с нормальным уровнем АД [97,98]. Рекомендации по ЭД выделяют АГ среди васкулогенных причин и антигипертензивные препараты среди лекарственно-индуцированных [99]. Существует противоречие между клини-

ческими рекомендациями: в то время как рекомендации по лечению ЭД (2025 г.) прямо указывают на отрицательную роль неселективных ББ и тиазидных диуретиков [99], рекомендации по лечению АГ у взрослых 2024 года отрицают значимое негативное влияние современных антигипертензивных препаратов, включая ББ [6]. Метаанализ, включающий 25 исследований, более 7700 пациентов, показал нейтральное влияние всех классов антигипертензивных препаратов на эректильную функцию [100]. Кроме того, есть данные, подтверждающие, что знания пациента и предубеждения относительно побочных эффектов ББ представляют собой основной фактор, определяющий начало ЭД [101]. Это подтверждает необходимость обсуждения с пациентом вопросов ЭД, как для уточнения СС рисков, так и для формирования приверженности лечению. При определении показаний к лечению ЭД у больных с АГ следует учитывать степень сердечного риска по классификации, принятой на международной конференции в Принстоне, 2012 г. [102]. При контролируемой АГ пациента относят к группе низкого риска (лечение ЭД считают безопасным), при неконтролируемой АГ – необходимо проведение дообследования у врача-кардиолога. Применение ББ исторически ассоциировалось с развитием эректильной дисфункции у мужчин [103], и нарушением сексуальной функции у женщин [98,104]. Современные классы антигипертензивных препаратов демонстрируют нейтральные эффекты на эректильную функцию [105]. Риск развития ЭД на фоне приема ББ в значительной степени

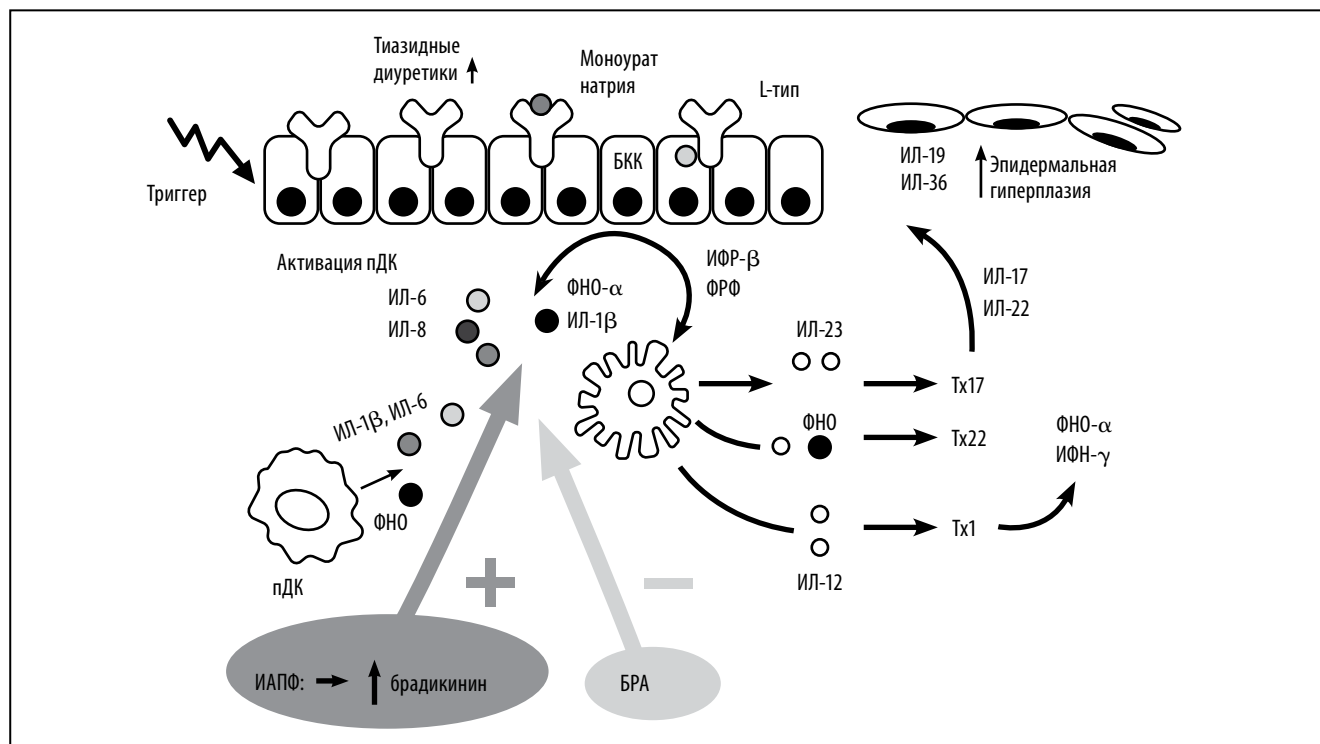


Рисунок 2. Схема патофизиологических взаимодействий на клеточном уровне, касающихся влияния антигипертензивных препаратов на псориаз, включая отдельные пути действия препаратов и их воздействие на кератиноциты, цитокины и воспалительные процессы [94]

Figure 2. Schematic diagram of the pathophysiological interactions at the cellular level related to the effects of antihypertensive drugs on psoriasis, including individual drug pathways and their effects on keratinocytes, cytokines, and inflammatory processes [94]

Примечание/Note: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент (ACE — angiotensin-converting enzyme); БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина (ARBs — angiotensin receptor blockers); БКК — блокаторы кальциевых каналов (CCBs — calcium channel blockers); ИФН-γ — интерферон гамма (IFN-γ — interferon gamma); ИЛ — интерлейкин (IL — interleukin); МДК — миелоидные дендритные клетки (MDC — myeloid dendritic cells); МУН — мононатрийурат (monosodium urate); ПДК — плазматцитоидные дендритные клетки (plasmacytoid dendritic cells); ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа (TNF-α — tumor necrosis factor alpha)

зависит от поколения и фармакологических свойств конкретного препарата. В консенсусе экспертов РМОАГ «Артериальная гипертензия и эректильная дисфункция» [106] подробно описаны данные исследований отдельных представителей класса ББ и эректильной дисфункции с выделением небиволола, как препарата, обладающего положительным влиянием на эректильную функцию. Схожие данные представлены и в консенсусном документе Европейского общества по гипертензии [103]. Градация риска развития эректильной дисфункции (ЭД) определена в зависимости от типа ББ. Неселективные ББ (например, пропранолол) и устаревшие селективные (в первую очередь атенолол) напрямую ассоциируются с повышенным риском развития ЭД. Современные селективные ББ II поколения (бисопролол, метопролол) обладают нейтральным профилем. Их влияние на риск ЭД признается минимальным. Небиволол (ББ III поколения) занимает особое положение и имеет наиболее благоприятный профиль. Благодаря уникальному механизму действия (увеличение активации и фосфорилирования эндотелиальной синтазы оксида азота) он не только не вызывает ЭД, но и может оказывать положительное влияние. Его прием ассоциирован с самой низкой распространенностью ЭД среди всех ББ. У мужчин с АГ важен выбор конкретного ББ. При лечении АГ у мужчин рекомендуется избегать назначения неселективных ББ и атенолола. Препаратами выбора являются бисопролол и метопролол, а небиволол представляет собой оптимальный вариант, особенно когда требуется учесть дополнительные факторы.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение ББ на ранних сроках беременности не связано с повышенным риском врожденных пороков развития [107]. При этом, по данным Европейского регистра беременности и сердечных заболеваний (ROPAC), у женщин, получавших бета-блокаторы, частота рождения детей с малой массой тела относительно гестационного срока (МГВ) была достоверно выше, чем в контрольной группе (15,3% против 9,3%; $p < 0,001$). Наименьший риск МГВ был ассоциирован с приемом лабеталола (в настоящее время не зарегистрирован в РФ), наибольший – атенолола. В случаях повышенного риска МГВ целесообразно проведение доплерометрии венозного протока плода для оценки его благополучия. Развитие неонатальной брадикардии отмечалось реже, что, тем не менее, указывает на целесообразность проведения кардиоотографии при необходимости [108]. При назначении ББ беременным предпочтение отдается лабеталолу (в настоящее время не зарегистрирован в РФ) и липофильным ББ (метопролол, пропранолол, карведилол) из-за высокого метаболизма при первом прохождении через печень, а также бета-1-селективным ББ (бисопролол, метопролол), т.к. их прием ассоциирован с меньшим риском развития гипогликемии и задержки роста плода. Пропранолол, метопролол (в комбинации с гидралазином) и лабеталол демонстрируют наименьший риск неонатальной брадикардии, в то время как соталол связан с наибольшим. Метаболизм метопролола (и, вероятно, других пероральных липофильных ББ) значительно активируется во II и III триместрах беременности, предположительно, за счет индукции ферментативных систем, что может потребовать коррекции дозы. Атенолол не рекомендуется к применению из-за того, что вызывает брадикардию, серьез-

ную задержку роста плода и гипогликемию [109,110]. Назначение таких ББ, как надолол и пиндолол (не зарегистрированы в РФ) также считается безопасными при необходимости антиаритмической терапии, в частности, у пациенток с кардиомиопатиями и каналопатиями. Гипертензивные расстройства являются одними из наиболее частых и серьезных осложнений беременности и затрагивают 5%–15% беременных во всем мире, являются основной причиной заболеваемости и смертности матери, плода и новорожденного [111]. К ним относятся хроническая гипертензия (диагностированная до беременности или до 20-й недели беременности, обычно сохраняющаяся более 6 недель после родов с возможным наличием протеинурии), гестационная гипертензия (впервые возникающая после 20-й недели беременности и обычно проходящая в течение 6 недель после родов), преэклампсия и пренатально неклассифицируемая гипертензия. Увеличение заболеваемости в настоящее время связано с ростом распространенности ожирения и повышением возраста беременных. АГ может быть причиной развития нарушения мозгового кровообращения, отслойки плаценты, полиорганной недостаточности и диссеминированного внутрисосудистого свертывания у матери [112], задержки роста и внутриутробной гибели плода [113]. В качестве антигипертензивной терапии первой линии для контроля АД беременным рекомендуется назначение метилдопы перорально [6]. При отсутствии брадикардии рекомендуется назначение селективных ББ – бисопролола и метопролола в качестве второй и третьей линии антигипертензивной терапии, наряду с пероральным назначением нифедипина пролонгированного действия [6]. При преэклампсии с тяжелыми проявлениями возможно внутривенное введение лабеталола (в настоящее время не зарегистрирован в РФ) [107]. Не рекомендовано назначение иАПФ, БРА, ингибиторов ренина, спиронолактона, эплеренона, атенолола, блокаторов медленных кальциевых каналов (дилтиазема, фелодипина) при беременности в связи с риском развития врожденных уродств и гибели плода. Из-за возможности снижения внутрисосудистого объема и маточно-плацентарной перфузии, что может привести к неблагоприятному воздействию на плод, не рекомендуется проведение диуретической терапии [107].

После родов, при сохранении АГ, лечение проводится с учетом лактационного статуса. Все препараты, снижающие АД, выделяются в грудное молоко. Лечение неосложненной послеродовой гипертензии (первые 6 недель после родов) включает нифедипин и лабеталол или метопролол [114]. От назначения метилдопы следует воздержаться из-за повышения риска послеродовой депрессии [115]. Безопасной для ребенка считается относительная детская доза (ОДД – процент от материнской дозы, получаемой младенцем) ниже 5-10% [116]. В период лактации концентрации липофильных ББ в грудном молоке, как правило, не превышают 1% от материнской дозы, что минимизирует риски для ребенка [117].

Заключение

АГ является независимым фактором риска практически всех сердечно-сосудистых заболеваний. Применение бета-блокаторов показано при таких заболеваниях как ИБС, ХСН, нарушения ритма сердца и других – в связи с наличием надежной доказательной базы в профилактике сердечно-сосудистых осложнений и смертности. В эпоху развития персонализированной медицины существует множество

возможностей для лечения как АГ, так и других сопутствующих заболеваний при использовании препаратов одного и того же класса, в частности ББ. Современные ББ активно ис-

пользуются в кардиологической практике и имеют широкий спектр показаний к назначению.

Список литературы/References:

- Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A., et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957–967. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01225-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01225-8)
- Чазова И.Е., Чихладзе Н.М., Блинова Н.В., и соавт. Клинические рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ) и Евразийской Ассоциации Кардиологов (ЕАК) по диагностике и лечению артериальной гипертензии (2024). Системные гипертензии. 25 декабря 2024;21(4):5–109. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-4-5-109> [Chazova I.E., Chikhladze N.M., Blinova N.V., et al. Clinical guidelines of the Russian Federation Medical Society on Arterial Hypertension (RSH) and the Eurasian Association of Cardiologists (EAC) for the diagnosis and treatment of arterial hypertension (2024). *Systemic Hypertension*. December 25, 2024;21(4):5–109 (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-4-5-109>]
- Wei J., Galaviz K.J., Kowalski A.J., et al. Comparison of Cardiovascular Events Among Users of Different Classes of Antihypertension Medications: A Systematic Review and Network Metaanalysis. *JAMA. Netw Open* 2020;3:e1921618. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.21618>
- Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs – overview and meta-analyses. *J Hypertens*. 2015;33:1321–1341. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000000614>
- Mancia G., Kreutz R., Brunström M., et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal association (ERA). *J Hypertens*. 2024 Jan 1;42(1):194. <https://doi.org/10.1097/HJH.00000000000003621>
- Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и соавт. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):6117. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6117> [Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., et al. 2024 Clinical practice guidelines for Hypertension in adults. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):6117. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6117>]
- do Vale G.T., Ceron C.S., Gonzaga N.A., Simplicio J.A., Padovan J.C. Three generations of b-blockers: history, class differences and clinical applicability. *Current hypertension reviews* 2019;15:22–31. <https://doi.org/10.2174/1573402114666180918102735>
- Mancia G., Kjeldsen S.E., Kreutz R., et al. Individualized beta-blocker treatment for high blood pressure dictated by medical comorbidities: indications beyond the 2018 European Society of Cardiology/European Society of Hypertension Guidelines. *Hypertension*. 2022;79(6):1153–1166. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSION.122.19020>
- Razo C., Welgan C.A., Johnson C.O., et al. Effects of elevated systolic blood pressure on ischemic heart disease: a Burden of Proof study. *Nat Med*. 2022;28(10):2056–2065. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01974-1>
- Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., et al. Prospective Studies Collaboration. age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies [published correction appears in *Lancet*. 2003 Mar 22;361(9362):1060]. *Lancet*. 2002;360(9349):1903–1913. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11911-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11911-8)
- Vidal-Petiot E., Ford I., Greenlaw N., et al. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet*. 2016;388(10056):2142–2152. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31326-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31326-5)
- Manolis A.J., Boden W.E., Collins P., et al. State of the art approach to managing angina and ischemia: tailoring treatment to the evidence. *Eur J Intern Med*. 2021;92:40–47. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.08.003>
- Hwang D., Lee J.M., Kim H.K., et al. Prognostic Impact of β -Blocker Dose after acute Myocardial Infarction. *Circ J*. 2019;83(2):410–417. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-18-0662>
- Kolloch R., Legler U.F., Champion A., et al. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/trandolapril Study (INVEST). *Eur Heart J*. 2008;29(10):1327–1334. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn123>
- Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Панов А.В., и соавт. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):6110. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6110> [Barbarash O.L., Karpov Yu.A., Panov A.V., et al. 2024 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):6110. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6110>]
- Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2017;35(11):2150–2160. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001547>
- Haider A.W., Larson M.G., Franklin S.S., Levy D.; Framingham Heart Study. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 2003;138(1):10–16. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-138-1-200301070-00006>
- McMurray J.J., Packer M., Desai A.S., et al. angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993–1004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>
- Levy D., Larson M.G., Vasan R.S., et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JaMa*. 1996;275(20):1557–62. PMID: 8622246
- Ситникова М.Ю., Лясникова Е.А., Юрченко А.В. и соавт. Результаты Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности в 3 субъектах Российской Федерации. Кардиология 2015;10:5–13. <https://doi.org/10.18565/cardio.2015.10.5-13> [Sitnikova M.Y., Lysnikova E.A., Yurchenko A.V. et al. Results of Russian Hospital Chronic Heart failure Registry in Three Subjects of Russian federation. *Kardiologiya* 2015;10:5–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/cardio.2015.10.5-13>]
- Терещенко С.Н., Жиров И.В., Ускач Т.М., и соавт. Клинические рекомендации Евразийской Ассоциации Кардиологов (ЕАК)/ Национального общества по изучению сердечной недостаточности и заболеваний миокарда (НОИШС) по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (2024). Евразийский кардиологический журнал. Май 2024;2(2):6–76. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2024-2-6-76> [Tereshchenko S.N., Zhiron I.V., Uskach T.M., et al. Eurasian Association of Cardiology (EAC)/ National Society of Heart Failure And Myocardial Disease (NSHFM) guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (2024). *Eurasian heart journal*. 2024;2(2):6–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2024-2-6-76>]
- Gattis W.A., O'Connor C.M., Leimberger J.D., et al. Clinical outcomes in patients on beta-blocker therapy admitted with worsening chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2003;91:169–74. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(02\)03104-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(02)03104-1)
- Dargie H.J. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: The CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385–90. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04560-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04560-8)
- Cleland J.G.F., Bunting K.V., Flather M.D., et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J* 2018;39:26–35. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx564>
- Чазова И.Е., Голицын С.П., Жернакова Ю.В. и др. Ведение пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий. Системные гипертензии. 2021;18(3):105–128. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2021.3.201077> [Chazova I.E., Golitsyn S.P., Zernakova J.V., Zheleznova E.A., et al. Management of patients with arterial hypertension and atrial fibrillation. *Systemic Hypertension*. 2021;18(3):105–128. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/2075082X.2021.3.201077>]
- Попов С.В., Давтян К.В., Шубик Ю.В. и др. Наджелудочковые тахикардии. Клинические рекомендации 2025. Российский кардиологический журнал. 2025; 30(7):6448. EDN: ZLGSCN <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2025-6448> [Popov S.V., Davtyan K.V., Shubik Yu.V., et al. 2025 Clinical practice guidelines for Supraventricular tachycardias. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(7):6448. (In Russ.) EDN: ZLGSCN <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2025-6448>]
- Van Gelder I.C., Rienstra M., Bunting K.V. et al. ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2024 Sep 29;45(36):3314–3414. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176>
- Grandi E., Ripplinger C.M. Antiarrhythmic mechanisms of beta blocker therapy. *Pharmacol Res*. 2019 Aug;146:104274. Epub 2019 May 14. PMID: 31100336; PMCID: PMC6679787. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104274>
- Olshansky B., Rosenfeld L.E., Warner A.L. et al. AFFIRM Investigators. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Apr 7;43(7):1201–8. PMID: 15063430. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.11.032>
- Piccini J. P., Hranitzky, P. M., Kilaru, R. et al. Relation of mortality to failure to prescribe beta blockers acutely in patients with sustained ventricular tachycardia and ventricular fibrillation following acute myocardial infarction (from the VALsartan in Acute myocardial infarction trial [VALIANT] Registry). *Am. J. Cardiol*. 2008; 102, 1427–1432. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.07.033>
- Zeitler E.P., Al-Khatib S.M., Friedman D.J., et al. Predicting appropriate shocks in patients with heart failure: Patient level meta-analysis from SCD-HeFT and MADIT II. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017 Nov;28(11):1345–1351. Epub 2017 Aug 23. PMID: 28744959; PMCID: PMC5693305. <https://doi.org/10.1111/jce.13307>
- Wolowiec Ł., Grzešek G., Osiak J. et al. Beta-blockers in cardiac arrhythmias—Clinical pharmacologist's point of view. *Front Pharmacol*. 2023 Jan 9;13:1043714. PMID: 36699057; PMCID: PMC9868422. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1043714>
- Muresan L., Cismaru G., Muresan C. et al. Beta-blockers for the treatment of arrhythmias: Bisoprolol – a systematic review. *Ann Pharm Fr*. 2022 Sep;80(5):617–634. Epub 2022 Jan 31. PMID: 35093388. <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2022.01.007>
- Olshansky B., Sullivan R.M. Inappropriate sinus tachycardia. *Europace*. 2019 Feb 1;21(2):194–207. PMID: 29931244. <https://doi.org/10.1093/europace/euy128>
- Brugada J., Katritsis D.G., Arbelo E., et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;41(5):655–720. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz467>
- Rehnqvist N. Clinical experience with intravenous metoprolol in supraventricular tachyarrhythmias. A multicentre study. *Ann Clin Res*. 1981;13 Suppl 30:68–72. PMID: 7027895
- Arsura E., Lefkint A.S., Scher D.L., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of verapamil and metoprolol in treatment of multifocal atrial tachycardia. *Am J Med*. 1988 Oct;85(4):519–24. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(88\)80088-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(88)80088-3). Erratum in: *Am J Med* 1989 Jan;86(1):142. PMID: 3052051. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(88\)80088-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(88)80088-3)
- Hansson L., Lindholm L.H., Ekblom T., et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: Cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish trial in old patients with hypertension-2 study. *Lancet*. 1999;354(9192):1751–6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)10327-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)10327-1)
- Hansson L., Lindholm L.H., Niskanen L., et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9153):611–6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)05012-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)05012-0)
- Dahlöf 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 randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359(9311):995–1003. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08089-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08089-3)
- Тарзиманова А.И., Исаева А.Ю. Новые возможности антиаритмической терапии фибрилляции предсердий. Терапевтический архив. 2024;96(2):181–185. <https://doi.org/10.26442/000403660.2024.02.202585> [Tarzimanova A.I., Isaeva A.I. New possibilities of antiarrhythmic therapy of atrial fibrillation: A review. *Terapevticheskii arkhiv* 2024;96(2):181–185. <https://doi.org/10.26442/000403660.2024.02.202585>]
- Mulder B.A., Van Veldhuisen D.J., Crijns H.J. et al. RACE II Investigators. Digoxin in patients with

- permanent atrial fibrillation: data from the RACE II study. *Heart Rhythm*. 2014 Sep;11(9):1543-50. Epub 2014 Jun 9. PMID: 24924587. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.06.007>
43. Kotecha D., Bunting K.V., Gill S.K. et al. Rate Control Therapy Evaluation in Permanent Atrial Fibrillation (RATE-AF) Team. Effect of Digoxin vs Bisoprolol for Heart Rate Control in Atrial Fibrillation on Patient-Reported Quality of Life: The RATE-AF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Dec 22;324(24):2497-2508. PMID: 33351042; PMCID: PMC756234. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.23138>
44. Karwath A., Bunting K.V., Gill S.K. et al. Redefining β -blocker response in heart failure patients with sinus rhythm and atrial fibrillation: a machine learning cluster analysis. *Lancet*. 2021 Oct 16;398(10309):1427-1435. Epub 2021 Aug 30. PMID: 34474011; PMCID: PMC8542730. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01638-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01638-X)
45. Crystal E., Garfinkle M.S., Connolly S.S., et al. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 Oct 18;(4):CD003611. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003611.pub2>
46. Zeppenfeld K., Tfelt-Hansen J., de Riva M. et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022 Oct 21;43(40):3997-4126. PMID: 36017572. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>
47. Schurr T., Behnes M., Weiß C. et al. Beta-Blockers and ACE Inhibitors Are Associated with Improved Survival Secondary to Ventricular Tachyarrhythmia. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2018 Aug;32(4):353-363. PMID: 30074111. <https://doi.org/10.1007/s10557-018-6812-z>
48. Жернакова Ю.В., Азимова М.О., Железнова Е.А., и др. Оценка распространенности поражения органов-мишеней на различных этапах кардиометаболического континуума. По данным исследования ЭССЕ-РФ. Системные гипертензии. 2022;19(3):31-39. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-3-31-39>
[Zhernakova Yu.V., azimova M.O., Zheleznova E.A., et al. assessment of the prevalence of target organ damage at various stages of the cardiometabolic continuum. according to the ESSE Rf study. *Systemic Hypertension*. 2022;19(3):31-39. (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-3-31-39>]
49. Жернакова Ю.В., Чазова И.Е., Ощенко Е.В. и др. Распространенность сахарного диабета в популяции больных артериальной гипертензией. По данным исследования ЭССЕ-РФ. Системные гипертензии. 2018;15(1):56-62. https://doi.org/10.26442/2075-082X_15.1.56-62
[Zhernakova Yu.V., Chazova I.E., Oshchepkova E.V., et al. The prevalence of diabetes mellitus in population of hypertensive patients according to ESSE Rf study results. *Systemic Hypertension*. 2018;15(1):56-62. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/2075-082X_15.1.56-62]
50. Chen S., Tian P., Estau D., Li Z. Effects of β -blockers on all-cause mortality in patients with diabetes and coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Front Cell Dev Biol*. 2023;11:1076107. Published 2023 Jan 27. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1076107>
51. Hirst J.A., Farmer A.J., Feakins B.G., Aronson J.K., Stevens R. Quantifying the effects of diuretics and β -adrenoceptor blockers on glycaemic control in diabetes mellitus – a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79(5):733-743. <https://doi.org/10.1111/bcp.12543>
52. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
53. Чазова И.Е., Шестакова М.В., Жернакова Ю.В., и соавт. Евразийские рекомендации по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний у больных с диабетом и предиабетом (2021). Евразийский Кардиологический Журнал. 2021;(2):6-61. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-2-6-61>
[Chazova I.E., Shestakova M.V., Zhernakova Yu.V., et al. Eurasian association of cardiology (eac) guidelines for the prevention and treatment of cardiovascular diseases in patients with diabetes and prediabetes (2021). *Eurasian heart journal*. 2021;(2):6-61. (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-2-6-61>]
54. Carella A.M., Antonucci G., Conte M., et al. Antihypertensive treatment with beta-blockers in the metabolic syndrome: a review. *Curr. Diabetes Rev*. 2010; 6 (4): 215-221. <https://doi.org/10.2174/157339910791658844>
55. Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.E., et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292(18):2227-2236. <https://doi.org/10.1001/jama.292.18.2227>
56. Schmidt A.C., Graf C., Brixius K., Scholze J. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: the YESTONO study. *Clin Drug Investig*. 2007;27(12):841-849. <https://doi.org/10.2165/00044011-200712120-00006>
57. Чазова И.Е., Невзорова В.А., Амбателло Л.Г. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких. Системные гипертензии. 2020;17(3):7-34. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.3.200294>
[Chazova I.E., Nevzorova V.A., Ambatello L.G., et al. Clinical practice guidelines on the diagnosis and treatment of patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Systemic Hypertension*. 2020;17(3):7-34. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.3.200294>]
58. Климова А.А., Амбателло Л.Г., Смолякова Е.В. и др. Частота выявления сочетанной бронхообструктивной патологии у пациентов с артериальной гипертензией, поступающих в специализированный кардиологический стационар. Системные гипертензии. 2023;20(1):35-43. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-1-35-43>
[Klimova A.A., Ambatello L.G., Smolyakova E.V., et al. The frequency of detection of comorbid broncho-obstructive pathology in patients with arterial hypertension admitted to a specialized cardiological hospital. *Systemic Hypertension*. 2023;20(1):35-43. (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-1-35-43>]
59. Dhungel S., Paudel B., Shah S. Study of prevalence of hypertension in Chronic Obstructive Pulmonary Disease patients admitted at Nepal Medical College and Teaching Hospital. *Nepal Medical College Journal*. 2005;7(2):90-92. PMID: 16519071
60. McGavin C.R., Williams I.P. The effects of oral propranolol and metoprolol on lung function and exercise performance in chronic airways obstruction. *Br J Dis Chest* 1978;72(4):327-32. PMID: 365214
61. Brooks T.W., Creekmore F.M., Young D.C. et al. Rates of hospitalizations and emergency department visits in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease taking beta-blockers. *Pharmacotherapy*. 2007;27(5):684-90. <https://doi.org/10.1592/phco.27.5.684>
62. Salpeter S., Ormiston T., Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;2005(4):CD003566. Published 2005 Oct 19. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003566.pub2>
63. Ni Y., Shi G., Wan H. Use of Cardioselective β -Blockers in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-Analysis of Randomized, Placebo-controlled, Blinded Trials. *J Int Med Res* 2012;40(6):2051-65. <https://doi.org/10.1177/030006051204000602>
64. Leitaio Filho FS, Choi L, Sin DD. Beta-blockers in chronic obstructive pulmonary disease: the good, the bad and the ugly. *Curr Opin Pulm Med*. 2021 Mar 1;27(2):125-131. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000748>
65. Lin R., Peng H., Nguyen L.P., et al. Changes in beta 2-adrenoreceptor and other signaling proteins produced by chronic administration of "beta blockers" in a murine asthma model. *Pulm Pharmacol Ther* 2008;21:115-24. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2007.06.003>
66. Short P.M., Lipworth S.I., Elder D.H., Schembri S., Lipworth B.J. Effect of β -blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMJ* 2011;342:d2549. <https://doi.org/10.1136/bmj.d2549>
67. Dal Negro R. Pulmonary effects of nebivolol. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2009;3(4):329-334. <https://doi.org/10.1177/1753944709339968>
68. Stefan M.S., Rothberg M.B., Priya A., Pekow P.S., Au D.H., Lindenauer P.K. Association between β -blocker therapy and outcomes in patients hospitalized with acute exacerbations of chronic obstructive lung disease with underlying ischaemic heart disease, heart failure or hypertension. *Thorax* 2012;67:977-84. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-201945>
69. Wald D.S., Law M., Morris J.K. et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;122:290-300. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.09.038>
70. Lammers J.W., Folgering H.T., van Herwaarden C.L. Respiratory tolerance of bisoprolol and metoprolol in asthmatic patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986;8 Suppl 11:S69-73. <https://doi.org/10.1097/00005344-198511001-00012>
71. Lawrence D.S., Sahay J.N., Chatterjee S.S., Cruickshank J.M. Asthma and beta-blockers. *Eur J Clin Pharmacol* 1982;22(6):501-9. <https://doi.org/10.1007/BF00609622>
72. Huang K., Tseng P., Wu Y. et al. Do beta-adrenergic blocking agents increase asthma exacerbation? A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep*. 2021 Jan 11;11(1):452. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79837-3>
73. Marko M., Pawliczak R. An updated insight into the effect of β -adrenergic receptor antagonists (β -blockers) on respiratory function in asthma patients: a systematic review and meta-analysis. *Front Physiol*. 2025 Jul 25;16:1582740. <https://doi.org/10.3389/fphys.2025.1582740>
74. Itoga N.K., Tawfik D.S., Lee C.K., Maruyama S., Leeper N.J., Chang T.I. Association of Blood Pressure Measurements With Peripheral Artery Disease Events. *Circulation*. 2018;138(17):1805-1814. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033348>
75. Thomas Manuprathe D., Krishna S.M., Dewdney B., Moxon J.V., Biros E., Golledge J. Effect of blood pressure lowering medications on leg ischemia in peripheral artery disease patients: A meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS One*. 2017;12(6):e0178713. Published 2017 Jun 2. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178713>
76. Paravastu S.C., Mendonca D.A., da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(9):CD005508. Published 2013 Sep 11. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005508.pub3>
77. Paravastu S.C., Mendonca D.A., da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38(1):66-70. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2009.02.019>
78. Espinola-Klein C., Weisser G., Jagodzinski A., et al. β -Blockers in patients with intermittent claudication and arterial hypertension: results from the nebivolol or metoprolol in arterial occlusive disease trial. *Hypertension*. 2011;58(2):148-154. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.169169>
79. Rabin R., Stables D.P., Levin N.W., Suzman M.M. The prophylactic value of propranolol in angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1966;18(3):370-383. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(66\)90056-7](https://doi.org/10.1016/0002-9149(66)90056-7)
80. Rubio-Beltrán E., Schoon R.M., van den Berg J., et al. Trigeminovascular effects of propranolol in men and women, role for sex steroids. *Ann Clin Transl Neurol*. 2022;9(9):1405-1416. <https://doi.org/10.1002/acn3.31640>
81. Shields K.G., Goadsby P.J. Propranolol modulates trigeminovascular responses in thalamic ventroposteromedial nucleus: a role in migraine? *Brain*. 2005;128(Pt 1):86-97. <https://doi.org/10.1093/brain/awh298>
82. Ayata C., Jin H., Kudo C., Dalkara T., Moskowitz M.A. Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. *Ann Neurol*. 2006;59(4):652-661. <https://doi.org/10.1002/ana.20778>
83. Jackson J.L., Kuriyama A., Kuwatsuka Y., et al. Beta-blockers for the prevention of headache in adults, a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(3):e0212785. Published 2019 Mar 20. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212785>
84. Fumagalli C., Maurizi N., Marchionni N., Fornasari D. β -blockers: Their new life from hypertension to cancer and migraine. *Pharmacol Res*. 2020;151:104587. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104587>
85. Adham N., Ellerbrock B., Hartig P., Weinschenk R.L., Branchek T. Receptor reserve masks partial agonist activity of drugs in a cloned rat 5-hydroxytryptamine1B receptor expression system. *Mol Pharmacol*. 1993;43(3):427-433. PMID: 8095694
86. Versijpt J., Deligianni C., Hussain M., et al. European Headache Federation (EHF) critical re-appraisal and meta-analysis of oral drugs in migraine prevention – part 4: propranolol. *J Headache Pain*. 2024;25(1):119. Published 2024 Jul 24. <https://doi.org/10.1186/s10194-024-01826-y>
87. Клинические рекомендации Минздрава России. Мигрень, 2024 г. https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/295_4
[Clinical guidelines of the Russian Ministry of Health. Migraine, 2024. (In Russ.) https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/295_4]
88. Landgren A.J., Dehlin M., Jacobsson L., Bergsten U., Klingberg E. Cardiovascular risk factors in gout, psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis: a cross-sectional survey of patients in Western Sweden. *RMD Open*. 2021;7(2):e001568. <https://doi.org/10.1136/rmdopen.2021-001568>
89. Mehta N.N., Yu Y., Pinnelas R., et al. Attributable risk estimate of severe psoriasis on major cardiovascular events. *Am J Med*. 2011;124(8):775.e1-775.e7756. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.03.028>
90. Hu X., Li J., Fu M., Zhao X., Wang W. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):402. Published 2021 Nov 26. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00791-1>
91. Song G., Kim J.Y., Yoon H.Y., Yee J., Gwak H.S. A systematic review and meta-analysis of angiotensin-converting enzyme inhibitor use and psoriasis incidence. *Sci Rep*. 2021;11(1):10037. Published 2021 May 11. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89490-z>
92. Ganava M., Tsokeva Z., Gancheva T., Hristakieva E., Tsoneva V., Manolova I. Serum concentrations of 25-OH vitamin D and the pro-inflammatory interleukins IL-17, IL-23, and IL-18 in patients with plaque psoriasis. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2024;168(2):124-131. <https://doi.org/10.5507/bp.2023.043>
93. Azzouz B., De Guizelin A., Lambert A., Fresse A., Trenque T. Psoriasis risk after beta-blocker exposure: Description of a pharmacovigilance signal. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(8):3813-3818. <https://doi.org/10.1111/bcp.15330>
94. Dodulík J., Dodulíková L., Plášek J., Ramík Z., Vrtal J., Václavík J. Pharmacotherapy of arterial hypertension in patients with psoriasis. *J Hypertens*. 2025;43(4):568-576. <https://doi.org/10.1097/HJH.00000000000003982>
95. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA*.

- 1993;270(1):83-90. PMID: 8510302.
96. Korneyev I.A., Alexeeva T.A., Al-Shukri S.H., et al. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms in Russian Federation men: analysis from a national population-based multicenter study. *Int J Impot Res.* 2016;28(2):74-79. <https://doi.org/10.1038/ijir.2016.8>
 97. Doumas M., Douma S. Sexual dysfunction in essential hypertension: myth or reality? *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2006;8(4):269-274. <https://doi.org/10.1111/j.1524-6175.2006.04708.x>
 98. Doumas M., Tsiodras S., Tsakiris A., et al. Female sexual dysfunction in essential hypertension: a common problem being uncovered. *J Hypertens.* 2006;24(12):2387-2392. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000251898.40002.5b>
 99. Клинические рекомендации «Эректильная дисфункция», 2025. Одобрено МЗ РФ, Российское общество урологов.
[Clinical guidelines "Erectile dysfunction", 2025. Approved by the Russian Ministry of Health, Russian Society of Urologists. (In Russ.)]
 100. Farmakis I.T., Pyrgidis N., Doundoulakis I., Mykoniatis I., Akrivos E., Giannakoulas G. Effects of Major Antihypertensive Drug Classes on Erectile Function: a Network Meta-analysis. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2022;36(5):903-914. <https://doi.org/10.1007/s10557-021-07197-9>
 101. Silvestri A., Galetta P., Cerquetani E., et al. Report of erectile dysfunction after therapy with beta-blockers is related to patient knowledge of side effects and is reversed by placebo. *Eur Heart J.* 2003;24(21):1928-1932. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2003.08.016>
 102. Nehra A., Jackson G., Miner M., et al. The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(8):766-778. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.06.015>
 103. Viigimaa M., Vlachopoulos C., Doumas M., et al. Update of the position paper on arterial hypertension and erectile dysfunction. *J Hypertens.* 2020;38(7):1220-1234. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002382>
 104. Fogari R., Preti P., Zoppi A., et al. Effect of valsartan and atenolol on sexual behavior in hypertensive postmenopausal women. *Am J Hypertens.* 2004;17(1):77-81. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2003.08.016>
 105. Doumas M., Douma S. The effect of antihypertensive drugs on erectile function: a proposed management algorithm. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2006;8(5):359-364. <https://doi.org/10.1111/j.1524-6175.2005.05285.x>
 106. Алексеева Т.А., Литвин А.Ю., Елфимова Е.М. и соавт. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия и эректильная дисфункция. Системные гипертензии. 2021;18(2):69-79. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2021.2.200836>
[Alexeeva T.A., Litvin A.Yu., Elfimova E.M., Mikhailova O.O., Larina V.N., Shpot E.V., Podzolkov V.I., Chazova I.E. Consensus of experts from the Russian Medical Society of Arterial Hypertension. Arterial hypertension and erectile dysfunction. Systemic Hypertension. 2021;18(2):69-79. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/2075082X.2021.2.200836>]
 107. Julie De Backer, Kristina H Haugaa, Nina Eide Hasselberg et al. ESC Scientific Document Group, 2025 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease and pregnancy: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease and pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Society of Gynecology (ESG). *Eur Heart J.* 2025 Aug 29;ehaf193. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf193>
 108. Halpern D.G., Weinberg C.R., Pinnelas R., Mehta-Lee S., Economy K.E., Valente A.M. Use of Medication for Cardiovascular Disease During Pregnancy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(4):457-476. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.075>
 109. Bellos I., Pergialiotis V., Papapanagiotou A., Loutradis D., Daskalakis G. Comparative efficacy and safety of oral antihypertensive agents in pregnant women with chronic hypertension: a network metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(4):525-537. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.016>
 110. Lydakis C., Lip G.Y., Beevers M., Beevers D.G. Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension. *Am J Hypertens.* 1999;12(6):541-547. [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(99\)00031-x](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(99)00031-x)
 111. Tita A.T., Szychowski J.M., Boggess K., et al. Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy. *N Engl J Med.* 2022;386(19):1781-1792. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2201295>
 112. Malhamé I., Nerenberg K., McLaughlin K., Grandi S.M., Daskalopoulou S.S., Metcalfe A. Hypertensive Disorders and Cardiovascular Severe Maternal Morbidity in the US, 2015-2019. *JAMA Netw Open.* 2024;7(10):e2436478. Published 2024 Oct 1. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.36478>
 113. Villar J., Carroli G., Wojdyla D., et al. Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(4):921-931. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.10.813>
 114. Brown M.C., Best K.E., Pearce M.S., Waugh J., Robson S.C., Bell R. Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2013;28(1):1-19. <https://doi.org/10.1007/s10654-013-9762-6>
 115. Cifková R., Johnson M.R., Kahan T., et al. Peripartum management of hypertension: a position paper of the ESC Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020;6(6):384-393. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvz082>
 116. Drugs and Lactation Database (LactMed). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/> (29 January 2025, date last accessed).
 117. Ryu R.J., Eyal S., Easterling T.R., et al. Pharmacokinetics of metoprolol during pregnancy and lactation. *J Clin Pharmacol.* 2016;56(5):581-589. <https://doi.org/10.1002/jcph.631>