

Роль бета-блокаторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний

В.С. Чулков^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0952-6856>, vschulkov@rambler.ru

М.З. Гасанов¹, <https://orcid.org/0000-0001-5856-0404>, mitkhat@mail.ru

О.В. Азовцева¹, <https://orcid.org/0000-0002-5548-7819>, olga.azovtseva@novsu.ru

Е.Е. Минина², <https://orcid.org/0000-0002-1405-251X>, eminina79@mail.ru

Вл.С. Чулков², <https://orcid.org/0000-0002-1948-8523>, vlad.chulkov.1989@mail.ru

¹ Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого; 173003, Россия, Великий Новгород, ул. Б. Санкт-Петербургская, д. 41

² Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

Резюме

Бета-адреноблокаторы используются для лечения различных сердечно-сосудистых заболеваний – от артериальной гипертензии до хронической сердечной недостаточности. Они действуют путем подавления действия катехоламинов через различные пути и влияют на частоту и силу сердечных сокращений, высвобождение ренина, обеспечивая антигипертензивный и антиишемический эффекты. Индивидуальное влияние различных препаратов этой группы на клинические исходы определяется характеристиками пациента, основным заболеванием, а также конкретным препаратом из группы бета-блокаторов. В последние годы бета-блокаторы столкнулись с серьезным препятствием, когда новые рекомендации по артериальной гипертензии предлагают их использовать в качестве второй линии терапии после ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина и блокаторов медленных кальциевых каналов при отсутствии четких показаний. В действительности же эти рекомендации были основаны на метаанализах, в которых было показано, что бета-блокаторы оказывают менее значимые эффекты в отношении общей смертности, сердечно-сосудистых событий и мозгового инсульта. Кроме того, согласно имеющимся на данный момент данным, назначение бета-блокаторов при таких заболеваниях, как сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса и стабильная ишемическая болезнь сердца, может принести пациенту больше вреда, чем пользы. Бисопролол – бета-блокатор с самой высокой селективностью по отношению к бета1-адренорецепторам, что определяет редкую частоту побочных эффектов, развивающихся в результате его применения. В данном обзоре представлены актуальные данные по применению бета-адреноблокаторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний с акцентом на применение бисопролола.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, бета-блокаторы, бисопролол, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность

Для цитирования: Чулков ВС, Гасанов МЗ, Азовцева ОВ, Минина ЕЕ, Чулков ВлС. Роль бета-блокаторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинский совет*. 2024;18(16):28–36. <https://doi.org/10.21518/ms2024-467>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of beta blockers in the treatment of cardiovascular diseases

Vasily S. Chulkov^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0952-6856>, vschulkov@rambler.ru

Mitkhat Z. Gasanov¹, <https://orcid.org/0000-0001-5856-0404>, mitkhat@mail.ru

Olga V. Azovtseva¹, <https://orcid.org/0000-0002-5548-7819>, olga.azovtseva@novsu.ru

Elena E. Minina², <https://orcid.org/0000-0002-1405-251X>, eminina79@mail.ru

Vladislav S. Chulkov², <https://orcid.org/0000-0002-1948-8523>, vlad.chulkov.1989@mail.ru

¹ Yaroslav the Wise Novgorod State University; 41, Bolshaya Sankt-Peterburgskaya St., Veliky Novgorod, 173003, Russia

² South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia

Abstract

Beta-blockers are used to treat various cardiovascular diseases, including hypertension and chronic heart failure. They act by suppressing the effects of catecholamines through various pathways and affect heart rate, strength, and renin release, providing antihypertensive and anti-ischemic effects. The individual effects of various drugs on clinical outcomes in this group were determined according to characteristics of the patient, underlying disease, and type of beta-blocker used. In recent years, beta-blockers have faced a serious obstacle when new guidelines on hypertension suggest their use as second-line therapy after angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers and slow calcium channel blockers in the absence of clear indications. In fact, these recommendations were based on meta-analyses that showed that beta-blockers have fewer beneficial effects on overall mortality, cardiovascular events, and brain stroke. In addition, according to currently available data, the appointment of beta-blockers for diseases such as heart failure with preserved ejection fraction and stable coronary heart

disease can cause more harm than good outcomes. Bisoprolol is a beta-blocker with the highest selectivity for beta1-adrenergic receptors, which determines the rare frequency of side effects that develop because of its use. This review presents current data on the use of beta-blockers for treating cardiovascular diseases, with an emphasis on the use of bisoprolol.

Keywords: arterial hypertension, antihypertensive therapy, beta blockers, bisoprolol, coronary heart disease, chronic heart failure

For citation: Chulkov VS, Gasanov MZ, Azovtseva OV, Minina EE, Chulkov VLS. The role of beta blockers in the treatment of cardiovascular diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(16):28–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-467>.

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

С момента открытия первого препарата из семейства бета-блокаторов пропранолола применение данной группы препаратов в клинической практике постоянно расширялось, и уже сегодня они используются при широком круге заболеваний, начиная от гипертонической болезни и заканчивая хронической сердечной недостаточностью [1, 2]. Показания к их применению при многих из этих состояний не имеют доказательной базы в рамках рандомизированных клинических испытаний. В нашей статье мы представили актуальные данные по использованию бета-адреноблокаторов в лечении основных сердечно-сосудистых заболеваний с акцентом на применение бисопролола.

ФАРМАКОКИНЕТИКА И СЕЛЕКТИВНОСТЬ БЕТА-БЛОКАТОРОВ

Несмотря на большую клиническую пользу бета-блокаторов для лечения практически всего континуума сердечно-сосудистых заболеваний, знание аспектов индивидуальной фармакокинетической изменчивости важно для врачей в отношении выбора конкретного препарата. В исследовании F. Ågesen et al. был проведен анализ 14 фармакокинетических исследований для оценки фармакокинетической изменчивости различных бета-блокаторов у здоровых людей, получавших однократную или многократную дозу. Во всех исследованиях именно бисопролол показал самую низкую фармакокинетическую вариабельность. Напротив, метопролол показал самую высокую фармакокинетическую изменчивость [3].

Многочисленные исследования демонстрируют противоречивые результаты относительно селективности карведилола, бисопролола и небиволола к бета1- и бета2-адренорецепторам. Так, в исследовании С. Мааск et al. 2001 г. авторы оценили взаимодействие между небивололом и бисопрололом с G-белком бета-адренорецептора с помощью экспериментов по связыванию радиолиганда с ¹²⁵I-лодоцианопиндололом и сравнили внутреннюю активность этих бета1-селективных блокаторов [4]. Хотя исследования на животных продемонстрировали более высокую бета1-селективность небиволола, именно бисопролол проявлял более высокое сродство с человеческими бета1- и бета2-адренорецепторами [4, 5]. Небиволол оказывает внутреннюю симпатомиметическую активность на бета3-адренорецепторы, что связано с судорасширяющим действием, вторичным по отношению

к увеличению продукции оксида азота. Это действие может объяснять наблюдения за меньшим эффектом небиволола в снижении частоты сердечных сокращений по сравнению с бисопрололом [6]. Клинически это было показано в рандомизированном исследовании NEBIS, в котором наблюдалась сильная тенденция к большему снижению частоты сердечных сокращений через 3 ч после приема бисопролола (среднее изменение 24 уд/мин) по сравнению с небивололом (среднее изменение 15 уд/мин), $p = 0,06$ [7].

Периоды полувыведения метопролола, карведилола и пропранолола короче, чем у бисопролола [8]. Небиволол метаболизируется ферментами печеночного цитохрома CYP2D6 и чувствителен к полиморфным вариантам генов, которые выражаются как фенотипы «быстро-го/обширного» или «медленного/слабого» метаболизатора. Соответственно, биодоступность и уровни небиволола в плазме могут демонстрировать существенные индивидуальные различия [9]. Наличие активных метаболитов также усложняет фармакокинетику небиволола, карведилола и пропранолола.

Бисопролол практически полностью всасывается через кишечник, а его сбалансированное выведение через почки и печень ограничивает влияние функциональных нарушений этих органов при применении препарата. Это отличает его от других бета-блокаторов, которые выводятся в основном почками (атенолол) или печенью (метопролол, небиволол, карведилол, пропранолол), для которых снижение дозы становится обязательным при значительной дисфункции этих органов и систем [10].

Блокада бета2-адренорецепторов обуславливает важные побочные эффекты бета-блокаторов, включая бронхоспазм, влияние на гликемию и эректильную дисфункцию. Высокоселективный бета1-блокатор бисопролол не оказывает влияния на периферическую сосудистую систему при полной дозе в отличие от неселективных или менее селективных препаратов [8]. Аналогичным образом кардиоселективная блокада бета-рецепторов мало влияет на гладкую мускулатуру дыхательных путей, поэтому эти препараты не имеют абсолютных противопоказаний у пациентов с обструктивными заболеваниями дыхательных путей [11, 12], не вызывают нарушений углеводного обмена [13, 14] и эректильную дисфункцию [15]. Эффект ноцебо может иметь место в некоторых сообщениях об эректильной дисфункции при приеме бета-блокаторов, вероятно, из-за того, что пациентов предупреждали об этом побочном эффекте [16]. Систематический обзор показал, что 28 из 33 побочных эффектов, обычно

ассоциированных с применением бета-блокаторов, не были более распространены во время лечения бета-блокатором по сравнению с плацебо в двойных слепых рандомизированных клинических исследованиях у пациентов с сердечной недостаточностью [17].

БЕТА-БЛОКАТОРЫ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Действующие рекомендации по лечению артериальной гипертензии (АГ) регламентируют назначение бета-блокаторов пациентам с такими показаниями, как хроническая сердечная недостаточность (ХСН), ишемическая болезнь сердца (ИБС), включая стенокардию и постинфарктный кардиосклероз, фибрилляция предсердий, субаортальный стеноз, синдром удлиненного интервала QT, коронарное шунтирование, расслоение аорты, аневризма восходящей или брюшной аорты, а также рекомендуются молодым женщинам репродуктивного возраста и беременным женщинам [18–21]. Вместе с тем рекомендации по применению бета-блокаторов в качестве антигипертензивных средств первой линии при неосложненной АГ различаются в разных руководствах. Так, некоторые из них рекомендуют другие классы вместо бета-блокаторов, а, например, в Российской Федерации и странах Азиатско-Тихоокеанского региона предлагают бета-блокаторы в качестве антигипертензивных средств первой линии [22, 23]. В ряде исследований было показано, что в странах Азии АГ возникает в относительно молодом возрасте (20–44 года), что подвергает многих молодых пациентов повышенному риску преждевременной смерти из-за сердечно-сосудистых причин [24, 25].

Высокая частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое (>80 уд/мин) при АГ указывает на повышенную симпатическую активность. По мере повышения ЧСС увеличивается риск возникновения ФП, СН и смерти [26]. Современные клинические рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества по гипертонии (European Society of Hypertension) подчеркивают, что бета-блокаторы следует рассматривать в качестве первого выбора для лечения пациентов с АГ с ЧСС в состоянии покоя > 80 уд/мин [27, 28]. Симпатическая дисрегуляция наблюдается на разных стадиях АГ, в разных возрастных группах (молодой, средний и пожилой возраст), при таких состояниях, как АГ «белого халата», маскированная АГ, гипертензивные расстройства во время беременности, обструктивное апноэ сна, метаболический синдром, почечная АГ и истинная резистентная АГ [29]. Повышенная симпатическая активность играет важную роль в развитии и прогрессировании сосудистого ремоделирования, эндотелиальной дисфункции и повышенной артериальной жесткости, наблюдаемой при АГ [30]. В одном исследовании было показано, что у пациентов с легкой и умеренной АГ бисопролол лучше снижает среднюю динамическую ЧСС, чем метопролол [31]. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, сравнивающее карведилол, бисопролол и небиволол, также продемонстрировало наиболее выраженное быстрое снижение ЧСС при применении бисопролола [32].

В других исследованиях сравнивали бета-блокаторы с остальными основными антигипертензивными препаратами с несколькими противоречивыми результатами. В метаанализе N. Khan et al. авторы изучали сердечно-сосудистые события (мозговой инсульт, инфаркт миокарда и смертельный исход) среди 145 811 пациентов из 21 исследования. Было показано, что среди пациентов в возрасте до 60 лет бета-блокаторы снижали частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов по сравнению с плацебо (относительный риск [ОР] 0,86; 95% ДИ 0,74–0,99) и были эквивалентны другим антигипертензивным препаратам (ОР 0,97; 95% ДИ 0,88–1,07). В то же время у пациентов в возрасте ≥ 60 лет бета-блокаторы были эквивалентны плацебо (ОР 0,89; 95% ДИ 0,75–1,09) и были менее эффективны в снижении сердечно-сосудистых исходов, чем другие антигипертензивные классы (ОР 1,06; 95% ДИ 1,01–1,10). Эти результаты показали улучшение клинических исходов при применении бета-блокаторов у молодых пациентов с АГ. Кроме того, было установлено, что клинические события в большей степени определялись контролем АД, а не конкретным классом антигипертензивных препаратов, за некоторыми исключениями: БМКК в большей степени снижали частоту мозговых инсультов, а бета-блокаторы обеспечивали преимущество в выживании в течение 2 лет после сердечно-сосудистой катастрофы [33].

В метаанализе 2020 г. было показано значительное снижение риска сердечно-сосудистых событий (–15%), смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (–23%) и смертности от всех причин (–19%) на фоне применения бета-блокаторов. Субанализ пациентов с сердечной недостаточностью (СН) или после инфаркта миокарда (ИМ) показал протективный эффект бета-блокаторов при этих заболеваниях, что подтверждало их эффективность во вторичной сердечно-сосудистой профилактике [34]. В то же время анализ, проведенный после исключения пациентов с СН и после ИМ, сделал более доказанным протективный эффект бета-блокаторов в первичной сердечно-сосудистой профилактике, в т. ч. у пациентов с повышенным АД [35, 36].

В последнем метаанализе 2024 г. 115 исследований по снижению АД с включением 241 089 пациентов с предшествующими сердечно-сосудистыми событиями и 198 937 пациентов без сердечно-сосудистых событий авторы провели прямое сравнение определенных препаратов с другими классами антигипертензивных лекарственных средств. По всем группам препаратов были показаны схожие значения отношения рисков для возникновения серьезных коронарных событий (МАСЕ) в исследованиях первичной и вторичной профилактики [37]. Отдельный интерес представлял анализ возникновения инсультов на фоне применения основных классов антигипертензивных препаратов. Несмотря на то что многочисленные факторы (демография, клинические аспекты, исходные и достигнутые значения АД, фоновые сердечно-сосудистые препараты и т. д.) ограничивают сравнения между плацебо-контролируемыми исследованиями, по данным двух метаанализов было показано,

что снижение риска инсульта при приеме бета-блокаторов (-17% и -27%) хоть и было меньше, чем при приеме диуретиков (-38% и -37%) и БМКК (-34% и -34%), но не меньше, чем риск инсульта, связанный с применением ИАПФ (-22% и -21%) или БРА, данные по которым были доступны только в 1 метаанализе, показывающем снижение риска инсульта на 10% [38, 39]. Риск возникновения инсульта очень чувствителен к колебаниям АД, поэтому различия в частоте инсульта при использовании бета-блокаторов и других антигипертензивных средств, полученных по данным метаанализов, следует рассматривать с осторожностью, поскольку это может быть обусловлено небольшими различиями АД в отдельно взятых испытаниях, которые потенциально можно было избежать при своевременной корректировке антигипертензивной терапии [40].

Бета-блокаторы могут быть рекомендованы пациентам с резистентной АГ в дополнение к другим лекарственным препаратам, особенно в случае индивидуальной непереносимости антагонистов минералокортикоидных рецепторов [41]. Байесовский сетевой метаанализ F. Xing et al. показал, что регрессия гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), на фоне приема селективных бета1-блокаторов аналогична эффекту применения ингибиторов АПФ и БРА, но более выражена по сравнению с применением диуретиков или БМКК, что продемонстрировало их наибольшую эффективность, особенно у пациентов с гипертрофией левого желудочка [42]. В более ранних рандомизированных клинических исследованиях бисопролол показал более выраженное снижение систолического и диастолического АД по сравнению с ателололом, особенно в утренние часы [43]. В другом рандомизированном исследовании бисопролол вызывал более выраженное снижение центрального аортального АД по сравнению с ателололом [44]. Кроме того, было показано, что однократный прием бисопролола дополнительно способствует стойкому контролю более низкого АД посредством постоянной блокады бета1-рецепторов, что может не достигаться при многократном приеме других бета1-блокаторов [45].

Таким образом, нет никаких очевидных доказательств, за исключением исследований с ателололом, что бета-блокаторы уступают по своему действию или снижению сердечно-сосудистого риска препаратам других антигипертензивных классов.

БЕТА-БЛОКАТОРЫ И ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Бета-блокаторы были включены в стандарт лечения ИБС из-за их определенных клинических преимуществ [46]. В ряде исследований было показано снижение риска неблагоприятных последствий острого ИМ (включая ишемию миокарда, повторный инфаркт и смерть) при использовании бета-блокаторов [47]. Раннее назначение внутривенной терапии бета-блокаторами в сочетании с чрескожным коронарным вмешательством улучшает функцию левого желудочка, снижает частоту злокачественных аритмий и долгосрочную повторную

госпитализацию по поводу СН [48–50]. Следует отметить, что парентеральное введение бета-блокаторов почти у трети пациентов связано с такими побочными эффектами, как артериальная гипотензия, шок и брадикардия, особенно у гемодинамически нестабильных пациентов, что требует тщательного наблюдения за пациентами [51]. Эффективность стратегии ранней пероральной терапии бета-блокаторами оценивалась в большой когорте больных с ОКС и была связана со значимым уменьшением летальности (отношение шансов (ОШ) 0,41; 95% ДИ 0,21–0,80) и снижением частоты тяжелой дисфункции ЛЖ (ОШ 0,57; 95% ДИ 0,42–0,78) по сравнению с отсроченной пероральной терапией бета-блокаторами [52].

В рекомендациях Российского кардиологического общества и Европейского общества кардиологов (ESC) рекомендуется назначать пероральные бета-блокаторы (уровень доказательности – класс I) в течение первых 24 ч всем пациентам с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМnST), за исключением тех, у кого есть признаки СН, признаки низкого выброса, повышенный риск кардиогенного шока или другие противопоказания к использованию пероральных бета-блокаторов [53, 54]. Аналогичным образом пероральная терапия бета-блокаторами рекомендуется всем пациентам с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (ИМbST) при отсутствии противопоказаний [55, 56].

В ряде метаанализов было показано, что бета-блокаторы не снижают смертность у пациентов со стабильной стенокардией по сравнению с плацебо или другими антиангинальными методами лечения [57–59]. По данным еще одного метаанализа было продемонстрировано снижение смертности у пациентов со стабильной стенокардией, перенесших чрескожную реваскуляризацию при лечении бета-блокаторами (ОШ 0,84 [95% ДИ 0,78–0,91]) независимо от фракции выброса левого желудочка [60]. Кроме того, недавнее исследование реальной клинической практики, основанное на данных первичной медико-санитарной помощи в Великобритании у пациентов со стенокардией, показало, что лечение бисопрололом было связано с более низким риском смертности и серьезных неблагоприятных сердечных событий по сравнению с другими бета-блокаторами или терапией без бета-блокаторов, что требует дальнейшего подтверждения [61]. Имеются ограниченные данные, касающиеся использования бета-блокаторов при стабильной ИБС без инфаркта миокарда [62, 63]. Более того, только бета-блокаторы могут улучшить долгосрочные сердечно-сосудистые исходы, если они назначаются в течение первого года после острого инфаркта миокарда [64].

Многочисленные исследования показали, что долгосрочная терапия бета-блокаторами после инфаркта миокарда снижает смертность примерно на 20% [65–67]. Однако эти результаты получены в ходе испытаний, проводимых в 80-е гг. прошлого столетия, в которых в основном участвовали пациенты с обширными инфарктами миокарда и систолической дисфункцией левого желудочка. Метаанализ 2014 г. показал, что в эпоху современных стратегий реперфузии бета-блокаторы незначительно

снижали смертность [68]. Данные об эффективности долгосрочной терапии бета-блокаторами у пациентов с острым инфарктом миокарда и сохраненной фракцией выброса отсутствуют в современных, достаточно мощных рандомизированных клинических исследованиях. Противоречивые результаты были получены в результате обширных наблюдательных исследований и метаанализов таких исследований [68–70]. Так, по результатам Кохрановского метаанализа 2021 г. бета-блокаторы по сравнению с плацебо или отсутствием лечения показали минимальное снижение на 10% для относительного риска смертности от всех причин, серьезных сердечно-сосудистых событий, сердечно-сосудистой смертности и инфаркта миокарда [71]; однако необходимы дальнейшие исследования по оценке длительного перорального лечения бета-блокаторами у пациентов с острым инфарктом миокарда и сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

В 2024 г. были опубликованы результаты проспективного рандомизированного открытого параллельно-группового исследования REDUCE-AMI с включением 5 020 пациентов, целью которого было изучение, приведет ли длительное пероральное лечение бета-блокаторами у пациентов с острым инфарктом миокарда и сохраненной фракцией выброса левого желудочка к более низкому риску составной конечной точки смерти по любой причине или нового инфаркта миокарда в сравнении с отсутствием использования бета-блокаторов. В группе приема бета-блокаторов средняя стартовая доза метопролола составила 50 мг (интерквартильный размах от 25 до 50), а медианная целевая доза составила 100 мг (интерквартильный размах от 100 до 100); для бисопролола медианная начальная доза составила 2,5 мг (интерквартильный размах от 2,5 до 2,5), а медианная целевая доза составила 5,0 мг (межквартильный размах от 2,5 до 5,0). Результаты исследования показали, что раннее начало лечения пероральными бета-блокаторами после острого инфаркта миокарда у пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка не привело к снижению совокупной частоты смерти от любой причины или нового инфаркта миокарда (комбинированная первичная конечная точка). Кроме того, не наблюдалось существенных различий между группами в анализах вторичных конечных точек эффективности и безопасности [72]. Дозы бета-блокаторов, которые использовались в исследовании, были ниже, чем в предыдущих исследованиях, однако они отражали реальную практику применения бета-блокаторов, причем не было выявлено никакой очевидной связи между планируемой целевой дозой лечения бета-блокаторами и первичной конечной точкой [73]. В настоящее время продолжают другие крупные исследования, изучающие долгосрочное лечение бета-блокаторами у пациентов с инфарктом миокарда и сохраненной фракцией (не менее 40%) [74–76].

Таким образом, необходимы дальнейшие исследования по использованию бета-блокаторов в комбинации с другими антиангинальными препаратами, особенно у пациентов со стабильной стенокардией в сочетании

с артериальной гипертензией, гипертрофией левого желудочка и сахарным диабетом 2-го типа, а также у пациентов с инфарктом миокарда, перенесших раннюю коронарную ангиографию и имевших сохраненную фракцию выброса левого желудочка.

БЕТА-БЛОКАТОРЫ И СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Применение бета-блокаторов при сердечной недостаточности первоначально противоречило имеющимся представлениям в связи с их отрицательными инотропными эффектами. Однако в исследованиях среди пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса (MERIT-HF, COPERNICUS, CIBIS II, SENIORS) было доказано, что изучаемые бета-блокаторы имели преимущества в снижении смертности на треть [77–80]. Исследование бисопролола при сердечной недостаточности (CIBIS-II) было разработано для получения клинически значимых выводов у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ). Расчетная годовая смертность в группе бисопролола и группе плацебо составила 8,8 и 13,2% (ОР 0,66; 95% ДИ 0,54–0,81) соответственно. Пациенты, получавшие бисопролол, с меньшей вероятностью попадали в больницу ($p < 0,001$) или умирали из-за сердечных причин ($p = 0,005$) по сравнению с теми, кто получал плацебо [77].

С учетом имеющихся доказательств пользы терапии бета-блокаторами, в частности бисопролола, метопролола сульфата и карведилола, в аспекте снижения смертности и риска развития ХСН со сниженной ФВ международные руководства рекомендуют их использование в данной клинической ситуации [81–83]. Учитывая дозозависимое влияние бета-блокаторов на выживаемость, рекомендуется титровать дозу до целевой или максимально переносимой дозы в каждом конкретном случае [84]. В исследовании S. Toyoda et al. авторы показали лучшую эффективность бисопролола по сравнению с карведилолом в отношении защиты от повреждения миокарда и сохранения функции легких у пациентов с ХСН со сниженной ФВ [85]. Кроме того, непереносимость терапии карведилолом из-за увеличения веса, артериальной гипотензии и ортостатических симптомов требует перехода на прием бисопролола во избежание обсуждаемых эффектов и продолжения терапии [86].

Однако их преимущества у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ остаются неизвестными, хотя в клинической практике они по-прежнему повсеместно используются при СН независимо от систолической функции левого желудочка (ЛЖ). Недавние клинические исследования пациентов с ХСН с сохраненной ФВ продемонстрировали, что бета-блокаторы использовались в 80–85% случаев в исследованиях EMPEROR-preserved и PARAGON [87, 88]. В исследовании TOPCAT было показано, что применение бета-блокаторов увеличивало количество госпитализаций по поводу СН у пациентов с сохраненной ФВ и не дало никаких преимуществ в отношении смертности у пациентов с ФВ ЛЖ более 50% [89]. В исследовании C.S. Park et al. авторы обследовали около 2 000 пациентов с ХСН с ФВ ЛЖ более 40% в регистре STRATS-AHF

и обнаружили, что у пациентов с низкой глобальной продольной деформацией (ГПД) менее 14% наблюдалась значительно более низкая смертность, чем у пациентов с ФВЛЖ 40% и ГПД более 14% [90]. Бета-блокаторы препятствовали ремоделированию сердца у пациентов с желудочковой дисфункцией, в то время как у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ имеющаяся патология необязательно включает ремоделирование сердца, что может быть возможным причиной неэффективности бета-блокаторов при ХСН с сохраненной ФВ [91].

Таким образом, с учетом того, что темпы снижения смертности при сердечной недостаточности со сниженной ФВ при применении бета-блокаторов не превосходят ни один другой препарат, включая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, ингибиторы рецепторов ангиотензина-неприлизина, антагонисты минералокортикоидных рецепторов и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, их применение в комплексной фармакотерапии данной патологии остается ключевым, положительно влияющим на сердечно-сосудистые исходы и прогноз в целом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование бета-блокаторов на протяжении многих лет определялось протективными эффектами на сердечно-сосудистую систему на всех этапах сердечно-сосудистого континуума. Отсутствие доказательной базы в определенных клинических ситуациях и результаты новых исследований должны со временем изменять представление врачей о роли бета-блокаторов в лечении пациентов с ИБС, СН с сохраненной ФВ и ряде других клинических ситуаций уже в качестве препаратов второй линии. Однако имеющиеся доказательства о меньшем защитном эффекте бета-блокаторов при бессимптомном поражении органов-мишеней, дисметаболических эффектах ряда препаратов этого класса, меньших протективных свойствах в отношении развития сердечно-сосудистых катастроф не должны использоваться в качестве единственного и окончательного инструмента при принятии решения об их применении.



Поступила / Received 10.09.2024

Поступила после рецензирования / Revised 27.09.2024

Принята в печать / Accepted 03.10.2024

Список литературы / References

- Koracevic G, Micic S, Stojanovic M, Lovic D, Simic D, Colic M et al. Compelling indications should be listed for individual beta-blockers (due to diversity), not for the whole class. *Curr Vasc Pharmacol*. 2021;19(4):343–346. <https://doi.org/10.2174/1570161118666200518113833>.
- Ziff OJ, Samra M, Howard JP, Bromage DI, Ruschitzka F, Francis DP et al. Beta-blocker efficacy across different cardiovascular indications: an umbrella review and meta-analytic assessment. *BMC Med*. 2020;18(1):103. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01564-3>.
- Ågesen FN, Weeke PE, Tfelt-Hansen P, Tfelt-Hansen J. Pharmacokinetic variability of beta-adrenergic blocking agents used in cardiology. *Pharmacol Res Perspect*. 2019;7(4):e00496-e. <https://doi.org/10.1002/prp2.496>.
- Maack C, Tyroller S, Schnabel P, Cremers B, Dabew E, Südkamp M et al. Characterization of beta(1)-selectivity, adrenoceptor-G(s)-protein interaction and inverse agonism of nebivolol in human myocardium. *Br J Pharmacol*. 2001;132(8):1817–1826. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0703992>.
- Bundkirchen A, Brixius K, Bölk B, Nguyen Q, Schwinger RH. Beta 1-adrenoceptor selectivity of nebivolol and bisoprolol. A comparison of [³H]CGP 12,177 and [¹²⁵I]iodocyanopindolol binding studies. *Eur J Pharmacol*. 2003;460(1):19–26. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(02\)02875-3](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(02)02875-3).
- AlHabeib W, Mrabeti S, Abdelsalam AA. Therapeutic Properties of Highly Selective β-blockers With or Without Additional Vasodilator Properties: Focus on Bisoprolol and Nebivolol in Patients With Cardiovascular Disease. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2022;36(5):959–971. <https://doi.org/10.1007/s10557-021-07205-y>.
- Czuriga I, Rieckensky J, Bodnar J, Fulop T, Kruszicz V, Kristof E et al. Comparison of the new cardioselective beta-blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: the Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS). *Cardiovasc Drugs Ther*. 2003;17(3):257–263. <https://doi.org/10.1023/a:1026180325278>.
- Taddei S, Tsabedze N, Tan RS. β-blockers are not all the same: pharmacologic similarities and differences, potential combinations and clinical implications. *Curr Med Res Opin*. 2024;40(1):15–23. <https://doi.org/10.1080/03007995.2024.2318058>.
- Briciu C, Neag M, Muntean D, Bocsan C, Buzoianu A, Antonescu O et al. Phenotypic differences in nebivolol metabolism and bioavailability in healthy volunteers. *Clujul Med*. 2015;88(2):208–213. <https://doi.org/10.15386/cjmed-395>.
- Pathak A, Mrabeti S. β-blockade for patients with hypertension, ischemic heart disease or heart failure: where are we now? *Vasc Health Risk Manag*. 2021;17:337–348. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S285907>.
- Lainscak M, Podbregar M, Kovacic D, Rozman J, von Haehling S. Differences between bisoprolol and carvedilol in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Respir Med*. 2011;105(Suppl. 1):S44–S49. [https://doi.org/10.1016/S0954-6111\(11\)70010-5](https://doi.org/10.1016/S0954-6111(11)70010-5).
- Yang YL, Xiang ZJ, Yang JH, Wang WJ, Xu ZC, Xiang RL. Association of β-blocker use with survival and pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2020;41(46):4415–4422. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa793>.
- Park Y, Choi BG, Rha SW, Baek MJ, Ryu YG, Choi SY et al. Selective β1-blockers are not associated with new-onset diabetes mellitus in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2018;71(1):38–45. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000543>.
- Foch C, Allignol A, Hohenberger T, Boutmy E, Schaefer S, Hostalek U. Effectiveness of bisoprolol versus other β-blockers and other antihypertensive classes: a cohort study in the clinical practice research datalink. *J Comp Eff Res*. 2022;11(6):423–436. <https://doi.org/10.2217/ce-2021-0305>.
- Marti H-P, López AAP, Schwartzmann P. Safety and tolerability of β-blockers: importance of cardioselectivity. *Curr Med Res Opin*. 2024;40(Suppl. 1):55–62. <https://doi.org/10.1080/03007995.2024.2317433>.
- Silvestri A, Galetta P, Cerquetani E, Marazzi G, Patrizi R, Fini M 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>.
- Barron AJ, Zaman N, Cole GD, Wensel R, Okonko DO, Francis DP. Systematic review of genuine versus spurious side-effects of beta-blockers in heart failure using placebo control: recommendations for patient information. *Int J Cardiol*. 2013;168(4):3572–3579. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.05.068>.
- Чулков ВС, Николенко ЕС, Николаева ВД, Минина ЕЕ, Чулков ВС. Антигипертензивная терапия у беременных с хронической артериальной гипертензией. *Медицинский совет*. 2024;18(13):34–44. <https://doi.org/10.21518/ms2024-277>.
- Chulkov VS, Nikolenko ES, Nikolaeva VD, Minina EE, Chulkov VS. Antihypertensive therapy in pregnant women with chronic hypertension. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;(13):34–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-277>.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C et al. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):e13–e115. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000065>.
- Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334–1357. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>.

21. McEvoy JW, Touyz RM, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*. 2024;ehae178. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178>.
22. Кобалава ЖД, Конради АО, Недогода СВ, Шляхто ЕВ, Арутюнов ГП, Баранова ЕИ и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(9):6117. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6117>. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2024. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):6117. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6117>.
23. Joint Committee for Guideline Revision. 2018 Chinese guidelines for prevention and treatment of hypertension—a report of the revision committee of chinese guidelines for prevention and treatment of hypertension. *J Geriatr Cardiol*. 2019;16(3):182–241. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2019.03.014>.
24. Kaul U, Bhagwat A, Omboni S, Pancholia AK, Hardas S, Bardoloi N et al. Blood pressure and heart rate related to sex in untreated subjects: the India ABPM study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22(7):1154–1162. <https://doi.org/10.1111/jch.13894>.
25. Полякова ОА, Остроумова ОД. Особенности ведения пациентов с кардиометаболическим фенотипом полиморбидности: фокус на эффективность и безопасность бисопролола. *Медицинский совет*. 2023;17(16):11–20. <https://doi.org/10.21518/ms2023-220>. Polyakova OA, Ostroumova OD. Features of management of patients with cardiometabolic polymorbidity phenotype: focus on the efficacy and safety of bisoprolol. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(16):11–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-220>.
26. Grassi G, Drager LF. Sympathetic overactivity, hypertension and cardiovascular disease: state of the art. *Curr Med Res Opin*. 2024;40(Suppl. 1):5–13. <https://doi.org/10.1080/03007995.2024.2305248>.
27. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A 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 European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertens*. 2023;41(12):1874–2071. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>.
28. Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Muiesan ML et al. 2024 European Society of Hypertension clinical practice guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur J Intern Med*. 2024;126:1–15. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2024.05.033>.
29. Dalal J, Dasbiswas A, Sathyamurthy I, Maddury SR, Kerkar P, Bansal S et al. Heart Rate in Hypertension: Review and Expert Opinion. *Int J Hypertens*. 2019;2087064. <https://doi.org/10.1155/2019/2087064>.
30. Grassi G. Sympathetic overdrive in hypertension: clinical and therapeutic relevance. *ESC Council Cardiol Pract*. 2015;13:36–24. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpab124>.
31. Yang T, Jiang Y, Hao Y, Zhou S, Xu X, Qu B et al. Comparison of bisoprolol to a metoprolol CR/ZOK tablet for control of heart rate and blood pressure in mild-to-moderate hypertensive patients: the CREATIVE study. *Hypertens Res*. 2017;40(1):79–86. <https://doi.org/10.1038/hr.2016.101>.
32. Stoschitzky K, Stoschitzky G, Brussee H, Bonelli C, Dobnig H. Comparing beta-blocking effects of bisoprolol, carvedilol and nebivolol. *Cardiology*. 2006;106(4):199–206. <https://doi.org/10.1159/000093060>.
33. Khan N, McAlister FA. Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *CMAJ*. 2006;174(12):1737–1742. <https://doi.org/10.1503/cmaj.060110>.
34. Thomopoulos C, Bazoukis G, Tsioufis C, Mancia G. Beta-blockers in hypertension: overview and meta-analysis of randomized outcome trials. *J Hypertens*. 2020;38:1669–1681. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002523>.
35. Collet JP, Thiele H, Barabato E, Barthelemy O, Bauersachs J, Bhatt DL et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42:1289–1367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa57>.
36. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42:3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
37. Manta E, Thomopoulos C, Kariori M, Polyzos D, Mihos C, Konstantinidis D et al. Revisiting Cardiovascular Benefits of Blood Pressure Reduction in Primary and Secondary Prevention: Focus on Targets and Residual Risk—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2024;81(5):1076–1086. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.22610>.
38. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665. <https://doi.org/10.1136/bmj.b1665>.
39. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of anti-hypertensive drugs – overview and meta-analyses. *J Hypertens*. 2015;33:195–211. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000447>.
40. Mancia G, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Kjeldsen SE et al. Rationale for the Inclusion of β -Blockers Among Major Antihypertensive Drugs in the 2023 European Society of Hypertension Guidelines. *Hypertension*. 2024;81(5):1021–1030. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.124.22821>.
41. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
42. Xing F, Chen J, Zhao B, Jiang J, Tang A, Chen Y. Real role of β -blockers in regression of left ventricular mass in hypertension patients: Bayesian network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(10):e6290. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006290>.
43. Ray S, Nair T, Sawhney J, Erwinanto, Rosman A, Reyes E et al. Role of β -blockers in the cardiovascular disease continuum: a collaborative Delphi survey-based consensus from Asia-Pacific. *Curr Med Res Opin*. 2023;39(12):1671–1683. <https://doi.org/10.1080/03007995.2023.2256218>.
44. Zhou WJ, Wang RY, Li Y, Chen DR, Chen EZ, Zhu DL et al. A randomized controlled study on the effects of bisoprolol and atenolol on sympathetic nervous activity and Central aortic pressure in patients with essential hypertension. *PLoS ONE*. 2013;8(9):e72102. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072102>.
45. Haasis R, Bethge H. Exercise blood pressure and heart rate reduction 24 and 3 hours after drug intake in hypertensive patients following 4 weeks of treatment with bisoprolol and metoprolol: a randomized multicentre double-blind study (BISOMET). *Eur Heart J*. 1987;8(Suppl. M):103–113. https://doi.org/10.1093/eurheartj/8.suppl_m.103.
46. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4076>. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4076>.
47. Chatterjee S, Chaudhuri D, Vedanthan R, Fuster V, Ibanez B, Bangalore S et al. Early intravenous beta-blockers in patients with acute coronary syndrome – a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol*. 2013;168(2):915–921. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.10.050>.
48. Sterling LH, Filion KB, Atallah R, Reynier P, Eisenberg MJ. Intravenous beta-blockers in ST-segment elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;228:295–302. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.133>.
49. García-Ruiz JM, Fernández-Jiménez R, García-Alvarez A, Pizarro G, Galán-Arriola C, Fernández-Friera L et al. Impact of the timing of metoprolol administration during STEMI on infarct size and ventricular function. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(18):2093–2104. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.050>.
50. Podlesnikar T, Pizarro G, Fernández-Jiménez R, Montero-Cabezas JM, Greif N, Sánchez-González J et al. Left ventricular functional recovery of infarcted and remote myocardium after ST-segment elevation myocardial infarction (METOCARD-CNIC randomized clinical trial substudy). *J Cardiovasc Magn Reson*. 2020;22(1):44. <https://doi.org/10.1186/s12968-020-00638-8>.
51. Boudonas GE. β -Blockers in coronary artery disease management. *Hippokratia*. 2010;14(4):231–235. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21311628>.
52. Bugiardini R, Cenko E, Ricci B, Vasiljevic Z, Dorobantu M, Kedev S et al. Comparison of early versus delayed oral β -blockers in acute coronary syndromes and effect on outcomes. *Am J Cardiol*. 2016;117(5):760–767. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.11.059>.
53. Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4103. <https://doi.org/10.15829/29/1560-4071-2020-4103>. Russian Society of Cardiology. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/29/1560-4071-2020-4103>.
54. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018;39(2):119–177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>.
55. Барбараш ОЛ, Дупляков ДВ, Затеишиков ДА, Панченко ЕП, Шахнович РМ, Явелов ИС и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский*

- кардиологический журнал. 2021;26(4):4449. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4449>.
- Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateischikov DA, Panchenko EP, Shakhnovich RM, Yavelov IS et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4449. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4449>.
56. Collet JP, Thiele H, Barabato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL et al. 2020 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289–1367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>.
57. Huang HL, Fox KA. The impact of beta-blockers on mortality in stable angina: a meta-analysis. *Scott Med J*. 2012;57(2):69–75. <https://doi.org/10.1258/smj.2011.011274>.
58. Shu de F, Dong BR, Lin XF, Wu TX, Liu GJ. Long-term beta blockers for stable angina: systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19(3):330–341. <https://doi.org/10.1177/1741826711409325>.
59. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, Hagan V, Lee BK, Hlatky MA. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA*. 1999;281(20):1927–1936. <https://doi.org/10.1001/jama.281.20.1927>.
60. Peyracchia M, Errigo D, Raposeiras Rubin S, Conrotto F, DiNicolantonio JJ, Omedé P et al. Beta-blocker therapy reduces mortality in patients with coronary artery disease treated with percutaneous revascularization: a meta-analysis of adjusted results. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2018;19(7):337–343. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000662>.
61. Sabidó M, Thilo H, Guido G. Long-term effectiveness of bisoprolol in patients with angina: a real-world evidence study. *Pharmacol Res*. 2019;139:106–112. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.10.031>.
62. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S et al. β -Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA*. 2012;308(13):1340–1349. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.12559>.
63. Bangalore S, Bhatt DL, Steg PG, Weber MA, Boden WE, Hamm CW et al. β -blockers and cardiovascular events in patients with and without myocardial infarction: post hoc analysis from the CHARISMA trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014;7(6):872–881. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001073>.
64. Sorbets E, Steg PG, Young R, Danchin N, Greenlaw N, Ford I et al. Beta-blockers, calcium antagonists, and mortality in stable coronary artery disease: an international cohort study. *Eur Heart J*. 2019;40:1399–407. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy811>.
65. Norwegian Multicenter Study Group. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1981;304(14):801–807. <https://doi.org/10.1056/NEJM19810403041401>.
66. Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, Holmberg S, Målek I, Nyberg G et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. A double-blind randomised trial. *Lancet*. 1981;2(8251):823–827. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(81\)91101-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(81)91101-6).
67. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *JAMA*. 1982;247(12):1707–1714. <https://doi.org/10.1001/jama.1982.03320370021023>.
68. Bangalore S, Makani H, Radford M, Thakur K, Toklu B, Katz SD et al. Clinical outcomes with β -blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med*. 2014;127(10):939–953. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.05.032>.
69. Dondo TB, Hall M, West RM, Jernberg T, Lindahl B, Bueno H et al. β -Blockers and Mortality After Acute Myocardial Infarction in Patients Without Heart Failure or Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(22):2710–2720. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.03.578>.
70. Raposeiras-Roubin S, Abu-Assi E, Redondo-Diéguez A, González-Ferreiro R, López-López A, Bouzas-Cruz N, et al. Prognostic Benefit of Beta-blockers After Acute Coronary Syndrome With Preserved Systolic Function. Still Relevant Today? *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68(7):585–591. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2014.07.028>.
71. Joo SJ, Kim SY, Choi JH, Park HK, Beom JW, Lee JG et al. Effect of beta-blocker therapy in patients with or without left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021;7(6):475–482. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvab029>.
72. Safi S, Sethi NJ, Korang SK, Nielsen EE, Feinberg J, Glud C et al. Beta-blockers in patients without heart failure after myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;11(11):CD012565. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012565.pub2>.
73. Yndigegn T, Lindahl B, Mars K, Alfredsson J, Benatar J, Brandin L et al. Beta-Blockers after Myocardial Infarction and Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2024;390(15):1372–1381. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2401479>.
74. van Diepen S, Halvorsen S, Menon V. The REDUCE-AMI trial: an important step in cardiovascular drug de-prescription. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2024;13(4):370–372. <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuac049>.
75. Munkhaugen J, Ruddox V, Halvorsen S, Dammen T, Fagerland MW, Hernæs KH et al. Beta-blocker Treatment After acute Myocardial Infarction in revascularized patients without reduced left ventricular ejection fraction (BETAMI): Rationale and design of a prospective, randomized, open, blinded end point study. *Am Heart J*. 2019;208:37–46. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.10.005>.
76. Kristensen AMD, Bovin A, Zwiler AD, Cerqueira C, Torp-Pedersen C, Bøtker HE et al. Design and rationale of the Danish trial of beta-blocker treatment after myocardial infarction without reduced ejection fraction: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2020;21(1):415. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-4214-6>.
77. Rossello X, Raposeiras-Roubin S, Latini R, Dominguez-Rodriguez A, Barrabés JA, Sánchez PL et al. Rationale and design of the pragmatic clinical trial tREatment with Beta-blockers after MyOcardial infarction withOut reduced ejection fracTion (REBOOT). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2022;8(3):291–301. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvab060>.
78. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9146):9–13. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10023943>.
79. Group M-HS. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353(9169):2001–2007. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10376614>.
80. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORES). *Eur Heart J*. 2005;26(3):215–225. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi115>.
81. Eichhorn EJ, Bristow MR. The carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) trial. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2001;2(1):20–23. <https://doi.org/10.1186/cvm-2-1-020>.
82. Peikert A, Bart BA, Vaduganathan M, Claggett BL, Kulac IJ, Kosiborod MN et al. Contemporary Use and Implications of Beta-Blockers in Patients With HFmrEF or HFpEF: The DELIVER Trial. *JACC Heart Fail*. 2024;12(4):631–644. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2023.09.007>.
83. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2021;42(36):3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
84. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895–e1032. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063>.
85. Maddox TM, Januzzi J Jr, Allen LA, Breathett K, Butler J, Davis LL et al. 2021 Update to the 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology solution set oversight committee. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(6):772–810. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.022>.
86. Toyoda S, Haruyama A, Inami S, Amano H, Arikawa T, Sakuma M et al. Protective effects of bisoprolol against myocardial infarction and pulmonary dysfunction in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2017;226:71–76. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.10.046>.
87. Taniguchi T, Ohtani T, Mizote I, Kanzaki M, Ichibori Y, Minamiguchi H et al. Switching from carvedilol to bisoprolol ameliorates adverse effects in heart failure patients with dizziness or hypotension. *J Cardiol*. 2013;61(6):417–422. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2013.01.009>.
88. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609–1620. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908655>.
89. Ferreira JP, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Schueller E, Steubl D et al. Mineralocorticoid Receptor Antagonists and Empagliflozin in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(12):1129–1137. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.01.029>.
90. Silverman DN, Plante TB, Infeld M, Callas PW, Juraschek SP, Dougherty GB et al. Association of β -Blocker Use With Heart Failure Hospitalizations and Cardiovascular Disease Mortality Among Patients With Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction: A Secondary Analysis of the TOPCAT Trial. *JAMA Netw Open*. 2019;2(12):e1916598. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.16598>.
91. Park CS, Park JB, Park JJ, Park JH, Cho GY. Impact of sex and myocardial function on association of obesity with mortality in Asian patients with acute heart failure: a retrospective analysis from the STRATS-AHF registry. *BMJ Open*. 2020;10(2):e031608. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031608>.
92. Dar JA, Jacob JR. Beta Blockers in Contemporary Cardiology: Is It Better to Cast Them Out? *Korean Circ J*. 2024;54(4):165–171. <https://doi.org/10.4070/kcj.2023.0209>.

Вклад авторов:*Концепция статьи – В.С. Чулков**Концепция и дизайн исследования – В.С. Чулков**Написание текста – В.С. Чулков**Сбор и обработка материала – О.В. Азовцева, Е.Е. Минина**Обзор литературы – М.З. Гасанов, Вл.С. Чулков**Анализ материала – В.С. Чулков, Е.Е. Минина**Редактирование – В.С. Чулков, Е.Е. Минина, М.З. Гасанов**Утверждение окончательного варианта статьи – В.С. Чулков***Contribution of authors:***Concept of the article – Vasilii S. Chulkov**Study concept and design – Vasilii S. Chulkov**Text development – Vasilii S. Chulkov**Collection and processing of material – Olga V. Azovtseva, Elena E. Minina**Literature review – Mitkhat Z. Gasanov, Vladislav S. Chulkov**Material analysis – Vasilii S. Chulkov, Elena E. Minina**Editing – Vasilii S. Chulkov, Elena E. Minina, Mitkhat Z. Gasanov**Approval of the final version of the article – Vasilii S. Chulkov***Информация об авторах:**

Чулков Василий Сергеевич, д.м.н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого; 173003, Россия, Великий Новгород, ул. Б. Санкт-Петербургская, д. 41; vschulkov@rambler.ru

Гасанов Митхат Зульфугарович, к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого; 173003, Россия, Великий Новгород, ул. Б. Санкт-Петербургская, д. 41; mitkhat@mail.ru

Азовцева Ольга Владимировна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой микробиологии, иммунологии и инфекционных болезней, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого; 173003, Россия, Великий Новгород, ул. Б. Санкт-Петербургская, д. 41; olga.azovtseva@novsu.ru

Минина Елена Евгеньевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии имени Н.С. Тюриной, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; eminina79@mail.ru

Чулков Владислав Сергеевич, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; vlad.chulkov.1989@mail.ru

Information about the authors:

Vasilii S. Chulkov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor at the Department of Internal Medicine, Yaroslav the Wise Novgorod State University; 41, Bolshaya Sankt-Peterburgskaya St., Veliky Novgorod, 173003, Russia; vschulkov@rambler.ru

Mitkhat Z. Gasanov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Internal Medicine, Yaroslav the Wise Novgorod State University; 41, Bolshaya Sankt-Peterburgskaya St., Veliky Novgorod, 173003, Russia; mitkhat@mail.ru

Olga V. Azovtseva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head at the Department of Microbiology, Immunology and Infectious Diseases, Yaroslav the Wise Novgorod State University; 41, Bolshaya Sankt-Peterburgskaya St., Veliky Novgorod, 173003, Russia; olga.azovtseva@novsu.ru

Elena E. Minina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Faculty Pediatrics named after N.S. Tyurina, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; eminina79@mail.ru

Vladislav S. Chulkov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; vlad.chulkov.1989@mail.ru