

Кароли Н.А., Ребров А.П.

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

Возможности и ограничения применения бета-адреноблокаторов у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями и хронической обструктивной болезнью легких

В медицинской литературе все больше внимания уделяется сопутствующим заболеваниям у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). В клинической практике врачи нередко опасаются назначать бета-адреноблокаторы (бета₁-адреноблокаторы) пациентам с ХОБЛ. В настоящей статье обобщаются новые результаты использования бета-адреноблокаторов у пациентов с ХОБЛ. По данным литературы, терапия селективными бета₁-адреноблокаторами существенно увеличивает выживаемость пациентов с ХОБЛ в сочетании с ишемической болезнью сердца, особенно перенесенным инфарктом миокарда (ИМ), и хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Польза от назначения селективных бета₁-адреноблокаторов при ХСН, ИМ в анамнезе перевешивает потенциальный риск, связанный с лечением, даже у пациентов с тяжелой ХОБЛ. Отсутствуют убедительные данные о пользе назначения бета₁-адреноблокаторов больным ХОБЛ без указанных сочетанных состояний. В настоящее время терапия селективными бета₁-адреноблокаторами считается безопасной у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ХОБЛ, поэтому такие кардиоселективные бета₁-адреноблокаторы, как бисопролол, метопролол или небиволол, могут быть использованы в лечении пациентов из этой когорты. Неселективные бета-адреноблокаторы могут вызывать бронхоспазм и не рекомендуются к применению у пациентов с ХОБЛ. При использовании бета-адреноблокаторов с внутренней симпатомиметической активностью вероятность прогрессирования бронхообструкции у больных ХОБЛ меньше, но эту группу препаратов не сравнивали с кардиоселективными бета-адреноблокаторами. В целях безопасности прием бета₁-адреноблокаторов необходимо начинать вне периода обострения ХОБЛ с небольшой дозы. Рекомендуется тщательно мониторировать возможное появление новых симптомов в виде появления/нарастания одышки, кашля или изменения в приеме других препаратов (например, повышение частоты приема короткодействующих бронхолитиков).

Ключевые слова	Хроническая обструктивная болезнь легких; сердечно-сосудистые заболевания; инфаркт миокарда; сердечная недостаточность; бета ₁ -адреноблокаторы
Для цитирования	Karoli N.A., Rebrov A.P. Possibilities and limitations of the use of beta-blockers in patients with cardiovascular disease and chronic obstructive pulmonary disease. Kardiologiya. 2021;61(10):89–98. [Russian: Кароли Н.А., Ребров А.П. Возможности и ограничения применения бета-адреноблокаторов у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями и хронической обструктивной болезнью легких. Кардиология. 2021;61(10):89–98]
Автор для переписки	Кароли Нина Анатольевна. E-mail: nina.karoli.73@gmail.com

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – это заболевание дыхательных путей, характеризующееся, как правило, постепенным ухудшением функции легких. ХОБЛ является одной из ведущих в мире причин заболеваемости и смертности. Всемирная организация здравоохранения указывает ХОБЛ как четвертую ведущую причину смерти во всем мире (наряду с инфекциями нижних дыхательных путей) в 2015 г. Это заболевание приводит к приблизительно 3,17 млн смертей в год. В медицинской литературе все больше внимания уделяется сопутствующим заболеваниям у больных ХОБЛ. В руководстве Глобальной инициативы по ХОБЛ содержится целая глава по ведению больных с сопутствующими заболеваниями при ХОБЛ, что подчеркивает их важность [1].

Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) часто встречаются у пациентов с ХОБЛ. По данным литературы, у пациентов с ХОБЛ риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ), хронической сердечной недостаточности

(ХСН) выше, чем у пациентов без ХОБЛ [2–6]. Около 17% пациентов с ИМ страдают ХОБЛ. Распространенность ХОБЛ у пациентов с ХСН составляет от 20 до 32%, а распространенность ХСН у пациентов с ХОБЛ превышает 20%. Данные из реестра REPOS1 указывают на распространенность ХСН около 30% у пациентов с ХОБЛ в возрасте старше 65 лет с сопутствующими заболеваниями [2]. Исследование ECLIPSE показало, что ССЗ были независимым фактором риска смерти после поправки на возраст, пол и анамнез курения в группе из 2 164 пациентов с ХОБЛ [4]. Наличие ХСН повышает риск смерти больных ХОБЛ в 1,3–1,9 раза, наличие ИБС – в 1,27–1,5 раза, сопутствующие нарушения ритма сердца – НРС (фибрилляция/трепетание предсердий) – в 1,56 раза [4].

В настоящее время проблему взаимосвязи ХОБЛ и ССЗ недостаточно обсуждать с позиции простого сочетания различных нозологических форм. Это связано с тем, что у пациентов с ХОБЛ формируются условия, способствующие развитию артериальной гипертензии

(АГ), ИБС, ХСН, НРС. Наличие при ХОБЛ «благоприятных» условий для формирования ССЗ свидетельствует о существовании сердечно-респираторного континуума с ключевой ролью ХОБЛ. В основе развития ССЗ лежит комплекс патофизиологических механизмов, влияющих непосредственно на органы-мишени или действующих опосредованно через повреждение сосудистой стенки и формирование дисфункции эндотелия, повышенной ригидности артериальной стенки. К таким факторам относят курение, системное воспаление низкой градации, гипоксемию в покое или при физической нагрузке, окислительный стресс, гиперактивацию симпатико-адреналовой системы [1, 3, 4, 6].

Связь между ХОБЛ и ССЗ варьирует в зависимости от различных фенотипов ХОБЛ [2]. В частности, у пациентов с хроническим бронхитом и частыми обострениями чаще, чем у пациентов без обострений, развиваются такие сердечно-сосудистые осложнения (ССО), как аритмия, ИМ и ХСН. Это может быть связано с превалированием воспалительно-гипоксического состояния у таких пациентов, а также с гипердиагностикой ССЗ из-за сложности дифференциальной диагностики, например, обострения ХОБЛ и декомпенсации ХСН.

Целью лечения больного ХОБЛ являются контроль над течением, профилактика прогрессирования заболевания, повышение толерантности к физическим нагрузкам, улучшение качества жизни и снижение смертности. При наблюдении пациентов с сочетанными заболеваниями специалисты, как правило, сосредоточены на лечении одной патологии, при этом меньше внимания уделяют сопутствующим заболеваниям, что может отражаться на самочувствии больного. Из-за увеличения ожидаемой продолжительности жизни и улучшения как диагностических, так и терапевтических подходов это сосуществование заболеваний будет неуклонно возрастать, что определяет неизбежное увеличение количества принимаемых препаратов. Так, около 80% пациентов с ХОБЛ принимают несколько препаратов не только по поводу респираторных заболеваний и ССЗ [2]. При этом бета₂-агонисты и антихолинергические средства, используемые в лечении ХОБЛ, могут иметь неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты, включая ишемические явления и НРС, а бета-адреноблокаторы могут неблагоприятно влиять на респираторные симптомы и реакцию на бронходилататоры. Это и определяет сложности в лечении пациентов с ХОБЛ и ССЗ.

Еще со времен Гиппократов существует правило – фармакотерапия должна быть эффективной и безопасной. С этой целью врач должен овладеть алгоритмом выбора лекарственного средства, режима его дозирования, знать методы оценки эффективности и безопасности препарата. Международные рандомизированные мно-

гоцентровые исследования по определению эффективности сердечно-сосудистых препаратов отдельных классов и их комбинаций преимущественно проводятся у пациентов без сопутствующих заболеваний (в том числе без ХОБЛ). Поэтому при рассмотрении вопроса об особенностях терапии ССЗ у больных ХОБЛ необходимо отметить недостаточное количество данных с позиций доказательной медицины по применению отдельных препаратов и их комбинаций при лечении пациентов этой категории.

Бета-адренергические рецепторы расположены в гладкомышечных клетках ряда органов и подразделяются на 3 подтипа: бета₁-, бета₂- и бета₃-адренорецепторы, согласно их специфическим действиям. Бета-рецепторы встречаются в разных тканях в различных концентрациях и пропорциях: бета₂-адренорецепторы в основном обнаруживаются в бронхиальной ткани, гладких мышцах сосудов и адренергических нервах; бета₁-адренорецепторы встречаются в основном в сердечной мышце. В лечении используются как стимуляция, так и блокада этих рецепторов. При лечении заболеваний легких используются бета-адреномиметики в качестве бронходилататоров, поскольку желательна максимальная стимуляция бета₂-адренорецепторов, тогда как при лечении ИБС, АГ, тахикардии используются бета-адреноблокаторы, чтобы максимально уменьшить возможное влияние на бета₁-адренорецепторы. К сожалению, каждое из используемых веществ также в определенной степени влияет на рецепторы обоих типов. Таким образом, в клинической практике врачи нередко опасаются назначать бета-адреноблокаторы пациентам с ХОБЛ. Однако в рекомендациях по ведению и лечению больных ХОБЛ указано, что «лечение ССЗ у пациентов с ХОБЛ должно проводиться в соответствии со стандартными рекомендациями, поскольку нет данных о том, что их следует лечить иначе при наличии ХОБЛ» [1]. Согласно российским рекомендациям по лечению острой и хронической сердечной недостаточности, ХОБЛ не является противопоказанием к терапии бета-адреноблокаторами. Кроме того, указано, что небольшое снижение функции легких не должно быть причиной для прекращения терапии бета-адреноблокаторами [7].

Целью данной статьи является обобщение новых результатов использования бета-адреноблокаторов у пациентов с ХОБЛ. Для подготовки обзора использовались базы данных PubMed и ResearchGate, в качестве ключевых слов использовались «COPD» и «beta-blocker».

Кому показаны бета-адреноблокаторы?

История применения бета-адреноблокаторов насчитывает более 60 лет. Среди эффектов препаратов этой группы можно отметить наличие прямой симпатической блокады, мембраностабилизирующего эффекта, сниже-

ние ишемии миокарда, увеличение вариабельности ритма сердца, уменьшение интервала QTc на электрокардиограмме, предотвращение нагрузочной гипокалиемии.

Наиболее актуальными в клинической практике оказались антигипертензивные, антиангинальные, антиаритмические, кардиопротективные свойства препаратов этой группы. Бета-адреноблокаторы могут применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами (например, диуретиками, антагонистами кальция дигидропиридинового ряда, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента) при лечении больных АГ. Они являются препаратами выбора при стенокардии, перенесенном ИМ, ХСН, тахикардиях. Опубликованы данные многих исследований, свидетельствующие о снижении числа ССО на фоне активного лечения бета-адреноблокаторами при АГ, стабильной стенокардии, после ИМ, ХСН (Goteborg Metoprolol Trail, MDC, MERIT-HF, SMT, CIBIS I, CIBIS II, MIAMI, Copernicus, COMET, MAPHY, SENIORS, CAPRICORN). Для некоторых препаратов (метопролола сукцинат, бисопролол, карведилол, небиволол) доказана способность предотвращать внезапную смерть при различных ситуациях [7].

В то же время ряд исследований показал, что бета-адреноблокаторы, имеющие большое значение при лечении ССЗ, недостаточно используются у пациентов с ХОБЛ, а также назначаются в более низких дозах, чем рекомендовано руководствами [8–15]. Анализ смертельных исходов в исследовании VALIANT (14 700 больных) показал, что при сопоставимых показателях фракции выброса (ФВ) левого желудочка – ЛЖ (34 и 35% соответственно) у больных ХОБЛ по сравнению с больными без ХОБЛ отмечались чаще случаи внезапной смерти, были выше сердечно-сосудистая смертность, летальность от любых причин. Частота приема бета-адреноблокаторов в группе пациентов с ХОБЛ была существенно ниже (51%), чем в группе больных без ХОБЛ (72%) [12]. Эти результаты дополняют данные, описанные Р.А. Neef и соавт. (2016) [13] на примере одного австралийского штата, свидетельствующие, что только 51% пациентов с ХОБЛ и ХСН со сниженной ФВ ЛЖ и 31% пациентов с ХОБЛ и перенесенным ИМ получают бета-адреноблокаторы. В работе К. Р. Lim и соавт. (2017) [14] из 156 пациентов, имевших хотя бы одно показание к назначению бета-адреноблокаторов, их получали лишь 34%. Одно из самых крупных из опубликованных к настоящему дню исследований основано на данных Датского национального регистра (21 год наблюдения, 140 278 пациентов с острым ИМ, из них 13 496 пациентов с ХОБЛ) [15]. Результаты исследования свидетельствуют, что больные ХОБЛ получают бета-адреноблокаторы реже, чем пациенты без ХОБЛ (53,2% против 76,2% соответственно; $p < 0,001$). Факторами риска отказа от применения бета-адреноблокаторов при ХОБЛ служат пожи-

лой возраст, женский пол, тяжелое течение ХОБЛ (частые обострения, использование нескольких ингаляционных препаратов, низкая функция легких). Аналогичные данные на примере Новой Зеландии приводят и L. Parkin и соавт. [16].

Возможно, недостаточное использование бета-адреноблокаторов или их назначение в нецелевых дозах больным ХОБЛ служит одной из причин более тяжелого течения ССЗ и высокой частоты неблагоприятных исходов у пациентов этой категории.

Опасения врачей, связанные с назначением бета-адреноблокаторов больным ХОБЛ, объясняются фармакологическими свойствами препаратов этой группы: блокада β_2 -адренорецепторов может вызывать бронхоконстрикцию средних и мелких бронхов, тем самым ухудшая функцию внешнего дыхания. В официальных инструкциях по медицинскому применению бета-адреноблокаторов рекомендовано использовать их у больных ХОБЛ с осторожностью, а в ряде случаев тяжелая ХОБЛ даже рассматривается как противопоказание к применению этих препаратов, включая селективные бета-адреноблокаторы.

Насколько безопасно назначение бета-адреноблокаторов при сочетанной сердечно-сосудистой патологии?

Ввиду того что пациенты с ХОБЛ обычно не включались в рандомизированные плацебо-контролируемые исследования по оценке эффективности и безопасности бета-адреноблокаторов у больных ССЗ, понимание потенциальной пользы их применения у больных этой категории стало приходиться после получения результатов ряда ретроспективных исследований, в которых показано снижение смертности и уменьшение числа госпитализаций у пациентов с ХОБЛ и ССЗ, получавших как селективные, так и неселективные препараты.

Безопасность бета-адреноблокаторов при ХОБЛ длительное время вызывала опасения. Имевшиеся единичные сообщения о развитии острого бронхоспазма при приеме бета-адреноблокаторов привели к исключению пациентов с сочетанной кардиореспираторной патологией из крупных исследований по применению препаратов этой группы. При применении бета-адреноблокаторов происходит блокада как β_1 -адренорецепторов (обуславливает антигипертензивный и кардиопротективный эффекты), так и β_2 -адренорецепторов (приводит к спазму мелких и средних бронхов). Ухудшение вентиляции легких клинически проявляется усилением одышки. Прогнозировать дозу препарата, способную вызвать бронхоспазм, а также его тяжесть, практически невозможно. Некоторые авторы отмечают различия в «краткосрочных» и «долгосрочных» эффектах бета-адрено-

блокаторов [8]. Например, в начале приема бета-адрено-блокаторов отмечена возможность препаратов повышать гиперреактивность дыхательных путей, что нивелируется при их длительном приеме. Традиционно считается, что бета-адреноблокаторы противопоказаны при ХОБЛ из-за их бронхоспастических свойств и «конкуренции» с бета₂-агонистами [8, 17]. В то же время селективные бета₁-адреноблокаторы, например, бисопролол и метопролол, которые имеют в 20 раз более высокое сродство к бета₁, чем к бета₂-адренорецепторам, менее вероятно способны вызвать бронхоспазм. В 2005 г. S. Salpeter и соавт. опубликовали мета-анализ, результаты которого свидетельствуют, что у пациентов с ХОБЛ как однократный прием, так и длительная терапия селективными бета-адреноблокаторами не оказывают существенного влияния на функцию внешнего дыхания, ответ на прием бета₂-агонистов, использование ингаляторов или респираторные симптомы [8]. В одно из самых крупных популяционных исследований (Роттердамское исследование) были включены 4324 пациента, из которых 739 использовали бета-адреноблокаторы. Период наблюдения составил в среднем 6 лет. Авторы отметили снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) как у пациентов, получавших селективные бета-адреноблокаторы, так и у пациентов, получавших неселективные препараты (снижение было выражено сильнее) [8].

В обсервационном шотландском исследовании P.M. Short и соавт. [18] при анализе подгруппы 2712 пациентов, у которых проводились серийные спирометрические измерения в течение 4 лет, не было отрицательного эффекта длительного применения бета-адреноблокаторов (88% из них были селективными) при оценке ОФВ₁ и форсированной жизненной емкости легких даже среди более тяжелых больных, получающих трехкомпонентную ингаляционную терапию.

В настоящее время не исследована безопасность начала терапии бета-адреноблокаторами у пациентов в период обострения ХОБЛ, в связи с чем препараты не рекомендуются впервые назначать в период нарастания бронхообструкции. В то же время имеются исследования, в которых показана безопасность бета-адреноблокаторов даже у больных, госпитализированных в стационар по поводу обострения ХОБЛ, причем назначение этих препаратов примерно на 60% снижало риск смерти пациентов в условиях стационара [19].

Эффективны ли бета-адрено-блокаторы у больных ХОБЛ?

Существует целый ряд теоретических предпосылок к использованию бета-адреноблокаторов при ХОБЛ. Потенциальными мишенями для бета-адреноблокаторов при ХОБЛ являются [5]:

- систолическая и диастолическая функции ЛЖ;
- уменьшение дилатации ЛЖ;
- защита от ишемии миокарда;
- уменьшение массы ЛЖ;
- снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС);
- антиаритмические эффекты;
- ингибирование апоптоза миоцитов;
- защита от гипоксического симпатического влияния;
- защита от побочных эффектов бета-агонистов;
- потенциальные некардиологические мишени для бета-адреноблокаторов при ХОБЛ;
- ингибирование высвобождения эндотелина-1;
- уменьшение циркулирующих провоспалительных цитокинов;
- ингибирование хемотаксиса нейтрофилов.

Одним из опасений, связанных с применением бета-адреноблокаторов у больных ХОБЛ, является возможное увеличение частоты обострений на фоне их приема. В 2016 г. было опубликовано исследование S.P. Bhatt и соавт. [20], которое продемонстрировало в группе из 3464 пациентов, что терапия бета-адреноблокаторами снижает риск как всех обострений ХОБЛ, так и тяжелых. Наибольший эффект наблюдался у пациентов со стадией В (GOLD, 2013). О таких же результатах сообщают и другие авторы [21, 22]. В 2019 г. были опубликованы данные Датского национального регистра, включавшего информацию о 301 542 новых пользователей бета-адреноблокаторов и 1 000 633 новых потребителей любых других гипотензивных препаратов в возрасте 30–90 лет без указаний на наличие госпитализаций по поводу ХОБЛ ранее [23].

Пациенты, получавшие бета-адреноблокаторы непрерывно в течение более 6 мес, имели более низкий риск госпитализации в связи с обострением ХОБЛ во время наблюдения по сравнению с пациентами, получавшими какие-либо другие гипотензивные препараты (относительный риск – ОР 0,80 при 95% доверительном интервале – ДИ 0,79–0,82). Риск госпитализации по поводу ХОБЛ был снижен в группах пациентов с ИБС (ОР 0,72 при 95% ДИ 0,69–0,75), НРС (ОР 0,76 при 95% ДИ 0,72–0,80), АГ (ОР 0,91 при 95% ДИ 0,86–0,96) [23].

Имеются доказательства того, что применение бета-адреноблокаторов может не только уменьшить риск обострений, но и улучшить выживаемость больных ХОБЛ с перенесенным ИМ, ХСН [5, 8, 11, 23–26]. Так, в одном из исследований, включавшем 2230 больных ХОБЛ, было показано, что прием бета-адреноблокаторов снижает количество обострений ХОБЛ и риск летальных исходов на 27 и 30% соответственно [22]. В другом ретроспективном когортном исследовании (5977 пациентов) сообщается, что бета-адреноблокаторы на 22% снижают общую летальность [18]. Мета-анализ 15 ретроспективных исследований, включавший 21 596 пациентов

с ХОБЛ, показал, что снижение смертности у пациентов, получавших бета-адреноблокаторы, составило 28% (38% у пациентов с ИБС и 26% у пациентов с ХСН), а снижение обострений – 38% [21]. По данным Датского национального регистра, общая смертность, а также риск смерти от ХОБЛ во время наблюдения, у пациентов, получавших бета-адреноблокаторы, были ниже, чем у пациентов, получавших другие антигипертензивные препараты (ОР 0,56 при 95% ДИ 0,53–0,59) [23]. Аналогичные результаты были получены по данным Тайваньского регистра, включившего 23 754 пациентов с ХОБЛ, госпитализированных по поводу острого ИМ [27]. Пациенты, получавшие бета-адреноблокаторы, имели более низкий общий риск смерти (отношение шансов – ОШ 0,88 при 95% ДИ 0,84–0,93) по сравнению с лицами контрольной группы. При применении бета-адреноблокаторов также снижался риск повторной госпитализации по поводу ХОБЛ и других респираторных заболеваний на 12–32%. Результаты мета-анализа 15 наблюдательных исследований с участием 121 956 пациентов с ХОБЛ и ССЗ показали, что применение бета-адреноблокаторов приводит к снижению не только общей смертности на 28% ($p < 0,05$), но и обострений ХОБЛ на 38% ($p < 0,05$). В подгруппе пациентов с ХОБЛ и СН, получавших бета-адреноблокаторы, ОР смертности составил 0,74, т. е. снижался на 26% [21].

Авторы считают, что основная возможная причина в таком «позитивном» эффекте бета-адреноблокаторов заключается в так называемой двойной кардиопротекции: воздействии препаратов на миокард вместе с уменьшением риска обострений ХОБЛ (снижение системного воспаления) [23, 27]. Благоприятное влияние бета-адреноблокаторов на риск обострения ХОБЛ может иметь особое значение, так как профилактика острого обострения является одной из целей долгосрочного лечения ХОБЛ. Заманчиво связывать этот эффект с улучшением течения ССЗ, приводящим к снижению одышки – кардинального симптома обострения ХОБЛ. Тем не менее, по данным некоторых авторов [21], этот эффект сохранялся после поправки на ССЗ, а это указывает на то, что бета-адреноблокаторы оказывают независимое влияние на течение ХОБЛ. В исследованиях на животных длительное лечение бета-адреноблокаторами сопровождалось защитным действием на чувствительность дыхательных путей к метахолину у sensibilizированных и зараженных мышей [21]. Экспериментальное исследование показало, что бета-адреноблокаторы не только уменьшают содержание воспалительных клеток в бронхоальвеолярной лаважной жидкости, полученной у мышей, но также снижают уровни цитокинов, таких как интерлейкины (IL) -13, IL-10, IL-5 и трансформирующий ростовой фактор ($TGF-\beta_1$) [21]. Кроме того, длительное лечение бета-адреноблокаторами также приводило к заметному, зависимому от вре-

мени снижению количества бокаловидных клеток и содержания муцина в эпителии дыхательных путей [21]. На моделях животных показано, что бета-адреноблокаторы активируют бета₂-адренорецепторы в легких и таким образом повышают эффективность бронхолитических средств [28]. Клиническое исследование подтверждает этот вывод, показывая, что длительный прием бета-адреноблокаторов у пациентов с бронхиальной астмой (БА) снижает гиперреактивность дыхательных путей [29]. Таким образом, при длительном применении при ХОБЛ бета-адреноблокаторы могут оказывать положительное противовоспалительное и бронхозащитное действие.

Однако имеющиеся данные не столь однозначны. В одном из недавних исследований было показано, что бета-адреноблокаторы снижают выживаемость у кислородозависимых пациентов с ХОБЛ [30]. В другом более раннем рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании было показано, что селективные бета-адреноблокаторы ухудшают бронхообструкцию у больных ХОБЛ [31]. Имеется также информация о том, что некоторые бета-адреноблокаторы теряют свою селективность при использовании в высоких дозах. При длительных наблюдениях (более 7 лет) установлено, что применение селективного бета-адреноблокатора атенолола у пациентов с ХОБЛ и ИБС вызывало снижение ОФВ₁ на 200 мл в год [32]. В 2019 г. были опубликованы результаты проспективного двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования бета-LOCK COPD, в котором участвовали пациенты с ХОБЛ средней и тяжелой степени без абсолютных показаний к терапии бета-адреноблокаторами [33]. Пациентам назначался метопролол или плацебо, при этом первичной конечной точкой являлось время до первого обострения ХОБЛ (вторичные конечные точки включали частоту обострений и смертность). Исследование было прекращено досрочно из-за отсутствия преимуществ метопролола в отношении первичной конечной точки и проблем безопасности.

Какие бета-адреноблокаторы можно использовать у пациентов с ХОБЛ?

Основная проблема, к которой обращаются многие авторы, это использование селективных и неселективных бета-адреноблокаторов [34] (см. табл. 1). В мета-анализе Y. Ni и соавт. [35] были оценены исследования, сфокусированные на использовании отдельных бета-адреноблокаторов у пациентов с ХОБЛ. Результаты проанализированных исследований противоречивы. В целом отмечено небольшое снижение ОФВ₁, которое было более выраженным при применении неселективных бета-адреноблокаторов. Другим крупным исследованием для изучения использования бета-адреноблока-

Таблица 1. Характеристика наиболее часто используемых бета-адреноблокаторов

Название	ВСА	Периферическая вазодилатация	Среднесуточная доза при пероральном приеме
I. Неселективные бета-адреноблокаторы (бета₁ + бета₂)			
Картеолол	+		2,5–20 мг 1–2 раза в сутки
Надолол	0		40–320 мг 1 раз в сутки
Пенбутолол	+		20–80 мг 1–2 раза в сутки
Пиндолол	++		10–40 мг 2 раза в сутки
Пропранолол	0		40–180 мг 2 раза в сутки
Соталол	0		40–160 мг 2 раза в сутки
Тимолол	0		5–40 мг 2 раза в сутки
II. Селективные бета-адреноблокаторы (бета₁)			
Ацебутолол	+		200–800 мг 1–2 раза в сутки
Атенолол	0		25–100 мг 1 раз в сутки
Бетаксолол	0		5–20 мг 1 раз в сутки
Бисопролол	0		2,5–10 мг 1 раз в сутки
Целипролол	+	+	200–600 мг 1 раз в сутки
Эсмолол	0		Только внутривенно
Метопролол	0		50–100 мг 1–2 раза в сутки
Небиволол	0		2,5–10 мг 1 раз в сутки
III. Альфа₁- и бета₁-адреноблокаторы			
Буциндолол	+	+	25–100 мг 2 раза в сутки
Карведилол	0	+	3,125–50 мг 2 раза в сутки
Лабеталол	+	+	200–800 мг 2 раза в сутки

ВСА – внутренняя симпатомиметическая активность.

торов при ХОБЛ был анализ в подгруппах исследования OPTIMIZE-HF [36]. В этом исследовании не было выявлено различий между селективными и неселективными препаратами.

В одном из крупных ретроспективных когортных исследований (35 082 больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС, ХСН и АГ) показано, что прием пациентами бета-адреноблокаторов значительно снижает годовую смертность и частоту госпитализации из-за респираторных заболеваний по сравнению с аналогичными показателями у пациентов, не получавших бета-адреноблокаторы [37].

Сопоставимые результаты были получены по данным Тайваньского регистра, включавшего 27 799 пациентов с ХОБЛ, получавших и не получавших бета-адреноблокаторы [38]. Больные, принимавшие селективные бета-адреноблокаторы, имели более низкий риск клинически значимых обострений, чем не получавшие бета-адреноблокаторы (ОШ 0,90 при 95% ДИ 0,85–0,96). Напротив, получавшие неселективные бета-адреноблокаторы пациенты имели более высокий риск клинически значимых обострений, чем те, кто их не использовал (ОШ 1,21 при 95% ДИ 1,14–1,27). Более высокий риск выраженного обострения при увеличении средней суточной дозы или в течение первых 300

дней приема был обнаружен при применении неселективных бета-адреноблокаторов, но не селективных препаратов.

Среди селективных бета-адреноблокаторов наименьшее влияние на функцию внешнего дыхания у пациентов с ХОБЛ оказывает бисопролол [39]. Исследования показали, что применение бисопролола пациентами с сочетанием ХСН и ХОБЛ приводило к некоторому снижению ОФВ₁, но в отсутствие значимого негативного влияния на респираторные симптомы и качество жизни [40], а использование селективного бета-адреноблокатора при сочетании ХСН и ХОБЛ действительно предпочтительнее, чем назначение неселективного бета-адреноблокатора [19, 41]. В перекрестном исследовании A. Jabbour и соавт. (2010) [19] у 51 пациента с ХОБЛ и ХСН оценивалась терапия бисопрололом, метопрололом и карведилолом в течение 6 нед. ОФВ₁ был самым низким при применении карведилола и самым высоким при приеме бисопролола и метопролола. В другом рандомизированном контролируемом исследовании, сравнивающем влияние бисопролола (средняя доза 6,4 мг) и карведилола (средняя доза 47 мг) у пациентов с ХСН и ХОБЛ, ОФВ₁ увеличился на 137 мл при приеме бисопролола, в то время как при приеме карведилола увеличение было всего на 30 мл [42].

В работе Y. L. Huang и соавт. (2017) [38] применение только селективного бета-адреноблокатора бетаксолола сопровождалось значительно меньшим риском развития тяжелых обострений (ОШ 0,75 при 95% ДИ 0,60–0,95). Для других четырех селективных бета-адреноблокаторов (ацебутолол, атенолол, бисопролол и метопролол) наблюдались более низкие риски обострения (при 95% ДИ 0,85–0,97), хотя они не достигли статистической значимости. Два неселективных бета-адреноблокатора (лабеталол и пропранолол) были связаны со значительно более высоким риском обострений (ОШ 1,49 при 95% ДИ 1,32–1,67 для лабеталола; ОШ 1,16 при 95% ДИ 1,10–1,23 для пропранолола) [38].

В исследовании Y. Kubota и соавт. [43] проводилось сравнение селективного бета-адреноблокатора (бисопролол) и неселективного бета-адреноблокатора (карведилол) у больных ХОБЛ и ХСН. В группе бисопролола общая смертность в связи с ХСН и число обострений ХОБЛ были ниже, чем в группе карведилола. Показатель ОФВ₁ в этом исследовании не оценивался. В работе V. Su и соавт. (2016) на примере анализа 11 558 пациентов показан дозозависимый эффект бисопролола по влиянию на выживаемость (для низких доз ОР 0,76 при 95% ДИ 0,59 – 0,97; p<0,030; для высоких доз ОР 0,40 при 95% ДИ 0,26 – 0,63; p<0,001). Карведилол и метопролол не показали значимого влияния на выживаемость пациентов с ХОБЛ и ХСН [44].

Опыт последних лет показывает, что комбинированные неселективные бета- и альфа-адреноблокаторы лабеталол и карведилол хорошо переносятся больными ХОБЛ, не имеющими обратимой обструкции дыхательных путей и гиперреактивности. У пациентов с ХОБЛ блокада альфа-адренорецепторов может приводить к легкой бронходилатации, что компенсирует бронхоспазм, вызванный влиянием неселективного бета-адреноблокатора [45, 46]. Действие карведилола на функцию легких сравнивали с селективными бета-адреноблокаторами (биспролол и метопролол) у 35 пациентов с ХОБЛ и ХСН. Показатель ОФВ₁ был выше при применении биспролола и ниже при применении карведилола: биспролол – 2,0 (95% ДИ 1,79–2,22), метопролол – 1,93 (95% ДИ 1,73–2,14), карведилол – 1,85 (95% ДИ 1,67–2,03). При этом результаты теста с 6-минутной ходьбой не отличались [41]. В других исследованиях при применении карведилола или лабеталола не было выявлено статистически значимых изменений ОФВ₁. В двух ретроспективных исследованиях была продемонстрирована хорошая переносимость карведилола у более 80% пациентов с коморбидной патологией [40]. В 2018 г. были опубликованы результаты популяционного когортного исследования, проведенного в Италии. В него были включены 51 214 больных с ХСН и ХОБЛ, из которых 11 844 (23,1%) получали карведилол и 39 370 (76,9%) – один из селективных бета-адреноблокаторов (метопролол, биспролол, небиволол). Период наблюдения составил 5 лет. Согласно полученным данным, в группе пациентов, получавших карведилол, было статистически значительно больше число госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН и случаев отмены бета-адреноблокатора по сравнению с группой больных, получавших другие препараты [47].

Еще одним селективным бета-адреноблокатором является метопролол. Он менее селективен, чем биспролол [48]. В то же время в исследовании А. Samsari и соавт. [49] было показано, что метопролол безопасен у пациентов с ХОБЛ, поэтому, по мнению некоторых авторов, этот препарат может использоваться в качестве начальной терапии.

В лечении пожилых (старше 70 лет) больных с ХСН доказан эффект небиволола, обладающего высоким профилем безопасности. Небиволол представляет собой третье поколение бета-адреноблокаторов с высокой бета-селективностью и вазодилатирующими свойствами. Препарат показал свою эффективность у пациентов с ХОБЛ и ХСН. Респираторные эффекты небиволола были исследованы на моделях животных, у здоровых добровольцев и в клинических исследованиях у больных ХОБЛ и бронхиальной астмой. В отличие от других бета-адреноблокаторов небиволол, который вызывает эндоген-

ную продукцию оксида азота и влияет на окислительный каскад, оказался клинически хорошо переносимым у пациентов с респираторными заболеваниями [50].

Возможно ли сочетанное назначение бета-адреноблокаторов и бета-агонистов?

Длительно действующие (ДД) бета₂-агонисты и длительно действующие антихолинергические (ДДАХ) препараты в режиме моно- или комбинированной терапии служат основными лекарственными средствами базисной терапии ХОБЛ. Достаточно важным представляется вопрос сочетания бета-адреноблокаторов и бета₂-агонистов у пациентов с мультиморбидной патологией. Ряд исследований свидетельствует о неблагоприятных сердечно-сосудистых эффектах бета₂-агонистов, которые могут усугубляться при наличии у пациентов с ХОБЛ предшествующей ИБС, тахикардий, в условиях обострения ХОБЛ с явлениями гипоксемии [5, 17, 26].

Имеются указания об уменьшении побочных эффектов бета₂-агонистов при сочетанном приеме бета-адреноблокаторов [26]. Было показано, что даже низкая доза селективного бета-адреноблокатора, такого как атенолол, может защищать от хронотропного, инотропного и электрокардиографического эффектов вдыхаемых бета-агонистов, которые опосредуются стимуляцией бета-адренорецепторов, расположенных в сердце [5]. У пациентов парадоксально увеличивается бронхиальный ответ на бронходилататорную терапию посредством увеличения ОФВ₁ при введении бета-адреноблокаторов [39, 51].

В мета-анализе, проведенном V. Petta и соавт. (2017) [28], показано, что применение селективных бета-адреноблокаторов и ДД бета₂-агонистов у больных ХОБЛ и ССЗ снижает смертность и частоту обострений. По мнению М. Т. Dransfield и соавт. (2018) [52], анализ данных 16 485 пациентов, получавших бета-адреноблокаторы и ингаляции флутиказона фууроата, вилантерола, флутиказон в комбинации с вилантеролом или плацебо, позволяет констатировать отсутствие неблагоприятного влияния на течение ХОБЛ или повышения риска развития ССО у пациентов, получавших одновременно бета-адреноблокаторы и ДД бета₂-агонисты. В этой ситуации становится оправданным применение сочетанной терапии препаратами двух групп у пациентов с ССЗ и сопутствующей стабильной ХОБЛ.

В то же время в работе S. Jabbal и соавт. (2017) [53] указывается, что пациентам с ХОБЛ, нуждающимся в бета-адреноблокаторах, следует назначать сопутствующую терапию ДДАХ препаратами для защиты от возможного бронхоспазма, особенно при использовании неселективного препарата или биспролола в более высоких дозах. При отмене ДДАХ препаратов в данном исследовании пациенты продолжали прием ингаляционных

глюкокортикостероидов в сочетании с ДД бета₂-агонистами. У пациентов, получавших карведилол, отмечено ухудшение функции легких, что не наблюдалось при приеме бисопролола. Данный эффект авторы объясняют максимальной селективностью бисопролола. Было показано, что ДДАХ препараты, такие как тиотропий бромид, устраняют бронхоконстрикцию даже при использовании неселективного бета-адреноблокатора пропранолола у пациентов с бронхиальной астмой [5]. Теоретически пациенты с наиболее тяжелым течением ХОБЛ подвергаются наибольшему риску бронхоконстрикции, вызванной бета-адреноблокаторами, поэтому у таких пациентов препаратом выбора для лечения ХОБЛ будут ДДАХ препараты, возможно, в комбинации с ДД бета₂-агонистами.

Помимо длительно действующих бронхолитиков, пациенты с ХОБЛ часто используют симптоматическую терапию короткодействующими (КД) бета-агонистами и антихолинергическими препаратами. Показано, что у пациентов, не получавших бета-адреноблокаторы, прием КД бета-агонистов ассоциирован с повышением риска внезапной сердечной смерти (ОР 3,3 при 95% ДИ 1,4–7,7; $p < 0,005$), что не отмечено при сочетанном приеме бета-адреноблокаторов (ОР 1,3 при 95% ДИ 0,7–2,3; $p = 0,39$) [54].

Как правильно назначать бета-адреноблокаторы пациентам с ХОБЛ?

Учитывая фактор отягощенного течения и повышения риска смерти у коморбидных пациентов, бета-адреноблокаторы необходимо рекомендовать всем больным ХОБЛ при наличии показаний к применению этих препаратов (ИБС, ХСН, рефрактерные к другим средствам АГ, тахикардии) в отсутствие абсолютных противопоказаний. Предпочтение следует отдавать препаратам с максимальной выраженной бета₁-селективностью.

Лечение бета-адреноблокаторами при ХОБЛ должно начинаться осторожно, с минимальной терапевтической стартовой дозы. Чтобы не вызвать усиления бронхообструкции, следует назначать бета-адреноблокаторы при стабилизации ХОБЛ с минимальных доз под контролем ОФВ₁ и самочувствия больного. Дозы увеличивают медленно – не чаще 1 раза в 2 нед, а при сомнительной переносимости и чрезмерном снижении уровня артериального давления (АД) – 1 раз в месяц, до достижения оптимальной дозы, указанной в качестве терапевтической. Необходимо помнить, что у каждого больного своя оптимальная дозировка бета-адреноблокатора, которая определяется снижением ЧСС до менее 70 уд/мин. Только снижение ЧСС, а не доза бета-адреноблокатора и не исходная ЧСС, определяет эффективность лечения. На каждые 5 уд/мин снижения ЧСС достигается снижение риска смерти больных ХСН на 18% [7].

Примеры титрования дозы бета-адреноблокатора:

А. Для бисопролола: 1,25 мг – 2 нед; затем 2,5 мг до 4-й недели; 3,75 мг до 6-й недели, 5 мг до 8-й недели, 7,5 мг до 10-й недели и затем – 10 мг/сут к 12-й неделе лечения. При плохой переносимости (появление побочных реакций и снижение систолического АД менее 85 мм рт. ст.) титрование проводится с промежутками по 4 нед, и оптимальная доза будет достигнута лишь к 24 й неделе после начала терапии [7].

Б. Для метопролола сукцината шаги титрования составят: 12,5, 25, 50, 75–100, 200 мг/сут.

В. Для карведилола: 3,125 мг 2 раза в сутки, затем 6,25 мг 2 раза, затем 12,5 мг 2 раза, затем 18,75 мг 2 раза и, наконец, 25 мг 2 раза в сутки.

Г. Для небиволола – 1,25 мг, затем – 2,5 мг, перевод на 5 мг, потом – 7,5 и 10 мг/сут [7].

Незначительное ухудшение респираторных симптомов или снижение ОФВ₁ в начале терапии ХОБЛ не должно вести к отмене бета-адреноблокатора. Необходимо динамическое наблюдение за пациентами и в случае персистирования или нарастания симптомов – отмена бета-адреноблокатора. Важным условием является также проведение адекватной бронхолитической терапии, лучше ДДАХ препаратами.

Заключение

Таким образом, терапия селективными бета-адреноблокаторами оказывает существенное влияние на выживаемость пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью. Отсутствуют убедительные данные о пользе назначения бета-адреноблокаторов больным хронической обструктивной болезнью легких без этих сочетанных состояний. В настоящее время терапия селективными бета-адреноблокаторами считается безопасной у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и хронической обструктивной болезнью легких. Польза от применения селективных бета-адреноблокаторов при хронической сердечной недостаточности, перенесенном инфаркте миокарда перевешивает потенциальный риск, связанный с лечением, даже у пациентов с тяжелой хронической обструктивной болезнью легких. Селективные бета-адреноблокаторы, такие как бисопролол, метопролол или небиволол, могут быть использованы при хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваниях. Неселективные бета-адреноблокаторы, такие как пропранолол, могут вызывать бронхоспазм и не должны использоваться у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Бета-адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью вызывают меньшее снижение функции легких, чем пропранолол, но их не сравнивали с селективными препаратами. В целях безопасности прием бета-адреноблокаторов

необходимо начинать вне периода обострения хронической обструктивной болезни легких с небольшой дозы. Рекомендуется тщательно мониторировать возможное появление новых симптомов в виде появления или нарастания одышки, кашля или изменения в приеме препаратов (например, повышение частоты приема короткодействующих бронхолитиков).

Финансирование

Авторы подтверждают отсутствие источника финансирования данной работы.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 20.04.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Singh D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *European Respiratory Journal*. 2019;53(5):1900164. DOI: 10.1183/13993003.00164-2019
- Corrao S, Brunori G, Lupo U, Perticone F. Effectiveness and safety of concurrent beta-blockers and inhaled bronchodilators in COPD with cardiovascular comorbidities. *European Respiratory Review*. 2017;26(145):160123. DOI: 10.1183/16000617.0123-2016
- Karoli N.A., Orlova E.E., Markova A.V., Rebrov A.P. Comorbidity in chronic obstructive lung disease. *Russian Heart Failure Journal*. 2008;9(1):41–3. [Russian: Кароли Н.А., Орлова Е.Е., Маркова А.В., Ребров А.П. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2008;9(1):41–3]
- Miller J, Edwards LD, Agustí A, Bakke P, Calverley PMA, Celli B et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respiratory Medicine*. 2013;107(9):1376–84. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.05.001
- Lipworth B, Wedzicha J, Devereux G, Vestbo J, Dransfield MT. Beta-blockers in COPD: time for reappraisal. *The European Respiratory Journal*. 2016;48(3):880–8. DOI: 10.1183/13993003.01847-2015
- Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and Therapeutic Challenges in Patients With Coexistent Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(2):171–80. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.08.046
- Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiia*. 2018;58(6S):8–158. [Russian: Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8–158]. DOI: 10.18087/cardio.2475
- Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005;4:CD003566. DOI: 10.1002/14651858.CD003566.pub2
- Egred M, Shaw S, Mohammad B, Waitt P, Rodrigues E. Under-use of beta-blockers in patients with ischaemic heart disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2005;98(7):493–7. DOI: 10.1093/qjmed/hci080
- Lipworth B, Skinner D, Devereux G, Thomas V, Ling Zhi Jie J, Martin J et al. Underuse of β -blockers in heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Heart*. 2016;102(23):1909–14. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-309458
- Albouaini K, Andron M, Alahmar A, Egred M. Beta-blockers use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant cardiovascular conditions. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2007;2(4):535–40. PMID: 18268926
- Hawkins NM, Huang Z, Pieper KS, Solomon SD, Kober L, Velazquez EJ et al. Chronic obstructive pulmonary disease is an independent predictor of death but not atherosclerotic events in patients with myocardial infarction: analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *European Journal of Heart Failure*. 2009;11(3):292–8. DOI: 10.1093/eurjhf/hfp001
- Neef PA, McDonald CF, Burrell LM, Irving LB, Johnson DF, Steinfort DP. Beta-blockers are under-prescribed in patients with chronic obstructive pulmonary disease and co-morbid cardiac disease: Brief Communications. *Internal Medicine Journal*. 2016;46(11):1336–40. DOI: 10.1111/imj.13240
- Lim KP, Loughrey S, Musk M, Lavender M, Wrobel J. Beta-blocker under-use in COPD patients. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2017;12:3041–6. DOI: 10.2147/COPD.S144333
- Rasmussen DB, Bodtger U, Lamberts M, Nicolaisen SK, Sessa M, Capuano A et al. Beta-blocker, aspirin, and statin usage after first-time myocardial infarction in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide analysis from 1995 to 2015 in Denmark. *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes*. 2020;6(1):23–31. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcy063
- Parkin L, Quon J, Sharples K, Barson D, Dummer J. Underuse of beta-blockers by patients with COPD and co-morbid acute coronary syndrome: A nationwide follow-up study in New Zealand. *Respirology*. 2020;25(2):173–82. DOI: 10.1111/resp.13662
- Ling Y, Saleem W, Shee CD. Concomitant use of β -blockers and 2-agonists. *European Respiratory Journal*. 2008;31(4):905–6. DOI: 10.1183/09031936.00153707
- Short PM, Lipworth SIW, Elder DHJ, Schembri S, Lipworth BJ. Effect of blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMJ*. 2011;342:d2549. DOI: 10.1136/bmj.d2549
- Jabbour A, Macdonald PS, Keogh AM, Kotlyar E, Mellemkjaer S, Coleman CF et al. Differences Between Beta-Blockers in Patients With Chronic Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a randomized crossover trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(17):1780–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.01.024
- Bhatt SP, Wells JM, Kinney GL, Washko GR, Budoff M, Kim Y et al. β -Blockers are associated with a reduction in COPD exacerbations. *Thorax*. 2016;71(1):8–14. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207251
- Du Q, Sun Y, Ding N, Lu L, Chen Y. Beta-Blockers Reduced the Risk of Mortality and Exacerbation in Patients with COPD: A Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS ONE*. 2014;9(11):e113048. DOI: 10.1371/journal.pone.0113048
- Rutten FH. β -Blockers May Reduce Mortality and Risk of Exacerbations in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Archives of Internal Medicine*. 2010;170(10):880–7. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.112
- Nielsen AO, Pedersen L, Sode BF, Dahl M. β -Blocker Therapy and Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease – A Danish Nationwide Study of 1.3 Million Individuals. *EclinicalMedicine*. 2019;7:21–6. DOI: 10.1016/j.eclinm.2019.01.004
- Etminan M, Jafari S, Carleton B, FitzGerald JM. Beta-blocker use and COPD mortality: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulmonary Medicine*. 2012;12(1):48. DOI: 10.1186/1471-2466-12-48
- van Gestel YRBM, Hoeks SE, Sin DD, Welten GMJM, Schouten O, Witteveen HJ et al. Impact of Cardioselective β -Blockers on Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Atherosclerosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2008;178(7):695–700. DOI: 10.1164/rccm.200803-384OC
- Hawkins NM, Petrie MC, MacDonald MR, Jhund PS, Fabbri LM, Wikstrand J et al. Heart Failure and Chronic Obstructive Pul-

- monary Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(21):2127–38. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.02.020
27. Su T-H, Chang S-H, Kuo C-F, Liu P-H, Chan Y-L. β -blockers after acute myocardial infarction in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A nationwide population-based observational study. *PLOS ONE*. 2019;14(3):e0213187. DOI: 10.1371/journal.pone.0213187
28. Petta V, Perlikos F, Loukides S, Bakakos P, Chalkias A, Iacovidou N et al. Therapeutic effects of the combination of inhaled beta2-agonists and beta-blockers in COPD patients with cardiovascular disease. *Heart Failure Reviews*. 2017;22(6):753–63. DOI: 10.1007/s10741-017-9646-z
29. Lin R, Peng H, Nguyen LP, Dudekula NB, Shardonofsky F, Knoll BJ et al. Changes in β 2-adrenoceptor and other signaling proteins produced by chronic administration of ' β -blockers' in a murine asthma model. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2008;21(1):115–24. DOI: 10.1016/j.pupt.2007.06.003
30. Ekström MP, Hermansson AB, Ström KE. Effects of Cardiovascular Drugs on Mortality in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Time-Dependent Analysis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013;187(7):715–20. DOI: 10.1164/rccm.201208-1565OC
31. Dorow P, Thalhofer S, Bethge H, Disselhoff G, Wagner G. Long-Term Treatment of Angina Pectoris with Bisoprolol or Atenolol in Patients with Chronic Obstructive Bronchitis: A Randomized, Double-Blind Crossover Study. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1990;16(Suppl 5):S36–44. DOI: 10.1097/00005344-199006165-00008
32. Bova A.A., Lapitskiy D.V. Modern approaches to the diagnosis and treatment of coronary heart disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Medical news*. 2007;9:7–14. [Russian: Бова А.А., Лапичский Д.В. Современные подходы к диагностике и лечению ишемической болезни сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких. Медицинские новости. 2007;9:7-14. Доступно на: <https://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=208>]
33. Dransfield MT, Voelker H, Bhatt SP, Brenner K, Casaburi R, Come CE et al. Metoprolol for the Prevention of Acute Exacerbations of COPD. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(24):2304–14. DOI: 10.1056/NEJMoa1908142
34. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2005;4(1):99–124. [Russian: Lopez-Sendon J., Swedberg K., McMurray J., Tamargo J., Maggioni A.P., Dargie H. и др. Документ о согласении экспертов по блокаторам β -адренергических рецепторов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005;4(1):99-124]
35. Ni Y, Shi G, Wan H. Use of Cardiosensitive β -Blockers in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-Analysis of Randomized, Placebo-controlled, Blinded Trials. *Journal of International Medical Research*. 2012;40(6):2051–65. DOI: 10.1177/03000605120400602
36. Mentz RJ, Wojdyla D, Fiuzat M, Chiswell K, Fonarow GC, O'Connor CM. Association of beta-blocker use and selectivity with outcomes in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease (from OPTIMIZE-HF). *The American Journal of Cardiology*. 2013;111(4):582–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.10.041
37. Stefan MS, Rothberg MB, Priya A, Pekow PS, Au DH, Lindenauer PK. 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(11):977–84. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-201945
38. Huang YL, Lai C-C, Wang Y-H, Wang C-Y, Wang J-Y, Wang H-C et al. Impact of selective and nonselective beta-blockers on the risk of severe exacerbations in patients with COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2017;12:2987–96. DOI: 10.2147/COPD.S145913
39. Dorow P, Bethge H, Tonnesmann U. Effects of single oral doses of bisoprolol and atenolol on airway function in nonasthmatic chronic obstructive lung disease and angina pectoris. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1986;31(2):143–7. DOI: 10.1007/BF00606650
40. Hawkins NM, MacDonald MR, Petrie MC, Chalmers GW, Carter R, Dunn FG et al. Bisoprolol in patients with heart failure and moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *European Journal of Heart Failure*. 2009;11(7):684–90. DOI: 10.1093/eurjhf/hfp066
41. Dransfield MT, Rowe SM, Johnson JE, Bailey WC, Gerald LB. Use of beta blockers and the risk of death in hospitalised patients with acute exacerbations of COPD. *Thorax*. 2008;63(4):301–5. DOI: 10.1136/thx.2007.081893
42. 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. *Respiratory Medicine*. 2011;105(Suppl 1):S44–9. DOI: 10.1016/S0954-6111(11)70010-5
43. Kubota Y, Asai K, Furuse E, Nakamura S, Murai K, Tsukada YT et al. Impact of β -blocker selectivity on long-term outcomes in congestive heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2015;10(1):515–23. DOI: 10.2147/COPD.S79942
44. Su VY-F, Chang Y-S, Hu Y-W, Hung M-H, Ou S-M, Lee F-Y et al. Carvedilol, Bisoprolol, and Metoprolol Use in Patients With Coexistent Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Medicine*. 2016;95(5):e2427. DOI: 10.1097/MD.0000000000002427
45. Sirak TE, Jelic S, Le Jemtel TH. Therapeutic update: non-selective beta- and alpha-adrenergic blockade in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(3):497–502. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.03.063
46. Kotlyar E, Keogh AM, Macdonald PS, Arnold RH, McCaffrey DJ, Glanville AR. Tolerability of carvedilol in patients with heart failure and concomitant chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2002;21(12):1290–5. DOI: 10.1016/S1053-2498(02)00459-X
47. Sessa M, Mascolo A, Scavone C, Perone I, Di Giorgio A, Tari M et al. Comparison of Long-Term Clinical Implications of Beta-Blockade in Patients With Obstructive Airway Diseases Exposed to Beta-Blockers With Different β 1-Adrenoreceptor Selectivity: An Italian Population-Based Cohort Study. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9:1212. DOI: 10.3389/fphar.2018.01212
48. Baker JG. The selectivity of β -adrenoceptor antagonists at the human β_1 , β_2 and β_3 -adrenoceptors: β -Blockers and β -adrenoceptor selectivity. *British Journal of Pharmacology*. 2005;144(3):317–22. DOI: 10.1038/sj.bjp.0706048
49. Çamsarı A, Arkan S, Avan C, Kaya D, Pekdemir H, Çiçek D et al. Metoprolol, a B-1 selective blocker, can be used safely in coronary artery disease patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Heart and Vessels*. 2003;18(4):188–92. DOI: 10.1007/s00380-003-0706-z
50. Maffei A, Lembo G. Nitric oxide mechanisms of nebivolol. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. 2009;3(4):317–27. DOI: 10.1177/1753944709104496
51. van der Woude HJ, Zaagsma J, Postma DS, Winter TH, van Hulst M, Aalbers R. Detrimental effects of beta-blockers in COPD: a concern for nonselective beta-blockers. *Chest*. 2005;127(3):818–24. DOI: 10.1378/chest.127.3.818
52. Dransfield MT, McAllister DA, Anderson JA, Brook RD, Calverley PMA, Celli BR et al. β -Blocker Therapy and Clinical Outcomes in Patients with Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Heightened Cardiovascular Risk. An Observational Substudy of SUMMIT. *Annals of the American Thoracic Society*. 2018;15(5):608–14. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201708-626OC
53. Jabbal S, Anderson W, Short P, Morrison A, Manoharan A, Lipworth BJ. Cardiopulmonary interactions with beta-blockers and inhaled therapy in COPD. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2017;110(12):785–92. DOI: 10.1093/qjmed/hcx155
54. Narayanan K, Reinier K, Uy-Evanado A, Teodorescu C, Zhang L, Chugh H et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Risk of Sudden Cardiac Death. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2015;1(5):381–7. DOI: 10.1016/j.jacep.2015.06z