

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

No 10 (295) Октябрь 2019

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 10 (295) 2019

Published in cooperation with and under the patronage
of the Tbilisi State Medical University

Издается в сотрудничестве и под патронажем
Тбилисского государственного медицинского университета

გამოიცემა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტთან
თანამშრომლობითა და მისი პატრონაჟით

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ
ТБИЛИСИ - НЬЮ-ЙОРК

GMN: Georgian Medical News is peer-reviewed, published monthly journal committed to promoting the science and art of medicine and the betterment of public health, published by the GMN Editorial Board and The International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (U.S.A.) since 1994. **GMN** carries original scientific articles on medicine, biology and pharmacy, which are of experimental, theoretical and practical character; publishes original research, reviews, commentaries, editorials, essays, medical news, and correspondence in English and Russian.

GMN is indexed in MEDLINE, SCOPUS, PubMed and VINITI Russian Academy of Sciences. The full text content is available through EBSCO databases.

GMN: Медицинские новости Грузии - ежемесячный рецензируемый научный журнал, издаётся Редакционной коллегией и Международной академией наук, образования, искусств и естествознания (IASEIA) США с 1994 года на русском и английском языках в целях поддержки медицинской науки и улучшения здравоохранения. В журнале публикуются оригинальные научные статьи в области медицины, биологии и фармации, статьи обзорного характера, научные сообщения, новости медицины и здравоохранения.

Журнал индексируется в MEDLINE, отражён в базе данных SCOPUS, PubMed и ВИНТИ РАН. Полнотекстовые статьи журнала доступны через БД EBSCO.

GMN: Georgian Medical News – საქართველოს სამედიცინო სიახლენი – არის ყოველთვიური სამეცნიერო სამედიცინო რეცენზირებადი ჟურნალი, გამოიცემა 1994 წლიდან, წარმოადგენს სარედაქციო კოლეგიისა და აშშ-ის მეცნიერების, განათლების, ინდუსტრიის, ხელოვნებისა და ბუნებისმეტყველების საერთაშორისო აკადემიის ერთობლივ გამოცემას. GMN-ში რუსულ და ინგლისურ ენებზე ქვეყნდება ექსპერიმენტული, თეორიული და პრაქტიკული ხასიათის ორიგინალური სამეცნიერო სტატიები მედიცინის, ბიოლოგიისა და ფარმაციის სფეროში, მიმოხილვითი ხასიათის სტატიები.

ჟურნალი ინდექსირებულია MEDLINE-ის საერთაშორისო სისტემაში, ასახულია SCOPUS-ის, PubMed-ის და ВИНТИ РАН-ის მონაცემთა ბაზებში. სტატიების სრული ტექსტი ხელმისაწვდომია EBSCO-ს მონაცემთა ბაზებშიდან.

МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ

Ежемесячный совместный грузино-американский научный электронно-печатный журнал
Агентства медицинской информации Ассоциации деловой прессы Грузии,
Академии медицинских наук Грузии, Международной академии наук, индустрии,
образования и искусств США.
Издается с 1994 г., распространяется в СНГ, ЕС и США

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Нино Микаберидзе

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Николай Пирцхалаишвили

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционного совета

Михаил Бахмутский (США), Александр Геннинг (Германия), Амиран Гамкрелидзе (Грузия),
Константин Кипиани (Грузия), Георгий Камкамидзе (Грузия),
Паата Куртанидзе (Грузия), Вахтанг Масхулия (Грузия), Тамара Микаберидзе (Грузия),
Тенгиз Ризнис (США), Реваз Сепиашвили (Грузия), Дэвид Элуа (США)

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Константин Кипиани - председатель Научно-редакционной коллегии

Архимандрит Адам - Вахтанг Ахаладзе, Амиран Антадзе, Нелли Антелава, Тенгиз Асатиани,
Гия Берадзе, Рима Бериашвили, Лео Бокерия, Отар Герзмава, Елене Гиоргадзе, Лиана Гогиашвили,
Нодар Гогебашвили, Николай Гонгадзе, Лия Дваладзе, Манана Жвания, Ирина Квачадзе,
Нана Квирквелия, Зураб Кеванишвили, Гурам Кикнадзе, Теймураз Лежава,
Нодар Ломидзе, Джанлуиджи Мелотти, Марина Мамаладзе, Караман Пагава,
Мамука Пирцхалаишвили, Анна Рехвиашвили, Мака Сологашвили, Рамаз Хецуриани,
Рудольф Хохенфеллнер, Кахабер Челидзе, Тинатин Чиковани, Арчил Чхотуа, Рамаз Шенгелия

Website:

www.geomednews.org

The International Academy of Sciences, Education, Industry & Arts. P.O.Box 390177,
Mountain View, CA, 94039-0177, USA. Tel/Fax: (650) 967-4733

Версия: печатная. **Цена:** свободная.

Условия подписки: подписка принимается на 6 и 12 месяцев.

По вопросам подписки обращаться по тел.: 293 66 78.

Контактный адрес: Грузия, 0177, Тбилиси, ул. Асатиани 7, III этаж, комната 313

тел.: 995(32) 254 24 91, 995(32) 222 54 18, 995(32) 253 70 58

Fax: +995(32) 253 70 58, e-mail: ninomikaber@hotmail.com; nikopir@dgmholding.com

По вопросам размещения рекламы обращаться по тел.: 5(99) 97 95 93

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

© 2001. The International Academy of Sciences,
Education, Industry & Arts (USA)

GEORGIAN MEDICAL NEWS

Monthly Georgia-US joint scientific journal published both in electronic and paper formats of the Agency of Medical Information of the Georgian Association of Business Press; Georgian Academy of Medical Sciences; International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (USA).

Published since 1994. Distributed in NIS, EU and USA.

EDITOR IN CHIEF

Nino Mikaberidze

DEPUTY CHIEF EDITOR

Nicholas Pirtskhalaishvili

SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL

Zurab Vadachkoria - Head of Editorial council

Michael Bakhmutsky (USA), Alexander Gënning (Germany),

Amiran Gamkrelidze (Georgia), David Elua (USA),

Konstantin Kipiani (Georgia), Giorgi Kamkamidze (Georgia), Paata Kurtanidze (Georgia),

Vakhtang Maskhulia (Georgia), Tamara Mikaberidze (Georgia), Tengiz Riznis (USA),

Revaz Sepiashvili (Georgia)

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

Konstantin Kipiani - Head of Editorial board

Archimandrite Adam - Vakhtang Akhaladze, Amiran Antadze, Nelly Antelava,

Tengiz Asatiani, Gia Beradze, Rima Beriashvili, Leo Bokeria, Kakhaber Chelidze,

Tinatin Chikovani, Archil Chkhotua, Lia Dvaladze, Otar Gerzmava, Elene Giorgadze,

Liana Gogiashvili, Nodar Gogebashvili, Nicholas Gongadze, Rudolf Hohenfellner,

Zurab Kevanishvili, Ramaz Khetsuriani, Guram Kiknadze, Irina Kvachadze, Nana Kvirkvelia,

Teymuraz Lezhava, Nodar Lomidze, Marina Mamaladze, Gianluigi Melotti, Kharaman Pagava,

Mamuka Pirtskhalaishvili, Anna Rekhviashvili, Maka Sologhashvili,

Ramaz Shengelia, Manana Zhvania

CONTACT ADDRESS IN TBILISI

GMN Editorial Board
7 Asatiani Street, 3th Floor
Tbilisi, Georgia 0177

Phone: 995 (32) 254-24-91

995 (32) 222-54-18

995 (32) 253-70-58

Fax: 995 (32) 253-70-58

WEBSITE

www.geomednews.org

CONTACT ADDRESS IN NEW YORK

NINITEX INTERNATIONAL, INC.

3 PINE DRIVE SOUTH

ROSLYN, NY 11576 U.S.A.

Phone: +1 (917) 327-7732

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

1. Статья должна быть представлена в двух экземплярах, на русском или английском языках, напечатанная через **полтора интервала на одной стороне стандартного листа с шириной левого поля в три сантиметра**. Используемый компьютерный шрифт для текста на русском и английском языках - **Times New Roman (Кириллица)**, для текста на грузинском языке следует использовать **AcadNusx**. Размер шрифта - **12**. К рукописи, напечатанной на компьютере, должен быть приложен CD со статьей.

2. Размер статьи должен быть не менее десяти и не более двадцати страниц машинописи, включая указатель литературы и резюме на английском, русском и грузинском языках.

3. В статье должны быть освещены актуальность данного материала, методы и результаты исследования и их обсуждение.

При представлении в печать научных экспериментальных работ авторы должны указывать вид и количество экспериментальных животных, применявшиеся методы обезболивания и усыпления (в ходе острых опытов).

4. К статье должны быть приложены краткое (на полстраницы) резюме на английском, русском и грузинском языках (включающее следующие разделы: цель исследования, материал и методы, результаты и заключение) и список ключевых слов (key words).

5. Таблицы необходимо представлять в печатной форме. Фотокопии не принимаются. **Все цифровые, итоговые и процентные данные в таблицах должны соответствовать таковым в тексте статьи**. Таблицы и графики должны быть озаглавлены.

6. Фотографии должны быть контрастными, фотокопии с рентгенограмм - в позитивном изображении. Рисунки, чертежи и диаграммы следует озаглавить, пронумеровать и вставить в соответствующее место текста **в tiff формате**.

В подписях к микрофотографиям следует указывать степень увеличения через окуляр или объектив и метод окраски или импрегнации срезов.

7. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

8. При оформлении и направлении статей в журнал МНГ просим авторов соблюдать правила, изложенные в «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», принятых Международным комитетом редакторов медицинских журналов - <http://www.spinesurgery.ru/files/publish.pdf> и http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

В конце каждой оригинальной статьи приводится библиографический список. В список литературы включаются все материалы, на которые имеются ссылки в тексте. Список составляется в алфавитном порядке и нумеруется. Литературный источник приводится на языке оригинала. В списке литературы сначала приводятся работы, написанные знаками грузинского алфавита, затем кириллицей и латиницей. Ссылки на цитируемые работы в тексте статьи даются в квадратных скобках в виде номера, соответствующего номеру данной работы в списке литературы. Большинство цитированных источников должны быть за последние 5-7 лет.

9. Для получения права на публикацию статья должна иметь от руководителя работы или учреждения визу и сопроводительное отношение, написанные или напечатанные на бланке и заверенные подписью и печатью.

10. В конце статьи должны быть подписи всех авторов, полностью приведены их фамилии, имена и отчества, указаны служебный и домашний номера телефонов и адреса или иные координаты. Количество авторов (соавторов) не должно превышать пяти человек.

11. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи. Корректур авторам не высылаются, вся работа и сверка проводится по авторскому оригиналу.

12. Недопустимо направление в редакцию работ, представленных к печати в иных издательствах или опубликованных в других изданиях.

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

Please note, materials submitted to the Editorial Office Staff are supposed to meet the following requirements:

1. Articles must be provided with a double copy, in English or Russian languages and typed or computer-printed on a single side of standard typing paper, with the left margin of **3** centimeters width, and **1.5** spacing between the lines, typeface - **Times New Roman (Cyrillic)**, print size - **12** (referring to Georgian and Russian materials). With computer-printed texts please enclose a CD carrying the same file titled with Latin symbols.

2. Size of the article, including index and resume in English, Russian and Georgian languages must be at least 10 pages and not exceed the limit of 20 pages of typed or computer-printed text.

3. Submitted material must include a coverage of a topical subject, research methods, results, and review.

Authors of the scientific-research works must indicate the number of experimental biological species drawn in, list the employed methods of anesthetization and soporific means used during acute tests.

4. Articles must have a short (half page) abstract in English, Russian and Georgian (including the following sections: aim of study, material and methods, results and conclusions) and a list of key words.

5. Tables must be presented in an original typed or computer-printed form, instead of a photocopied version. **Numbers, totals, percentile data on the tables must coincide with those in the texts of the articles.** Tables and graphs must be headed.

6. Photographs are required to be contrasted and must be submitted with doubles. Please number each photograph with a pencil on its back, indicate author's name, title of the article (short version), and mark out its top and bottom parts. Drawings must be accurate, drafts and diagrams drawn in Indian ink (or black ink). Photocopies of the X-ray photographs must be presented in a positive image in **tiff format**.

Accurately numbered subtitles for each illustration must be listed on a separate sheet of paper. In the subtitles for the microphotographs please indicate the ocular and objective lens magnification power, method of coloring or impregnation of the microscopic sections (preparations).

7. Please indicate last names, first and middle initials of the native authors, present names and initials of the foreign authors in the transcription of the original language, enclose in parenthesis corresponding number under which the author is listed in the reference materials.

8. Please follow guidance offered to authors by The International Committee of Medical Journal Editors guidance in its Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals publication available online at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html
http://www.icmje.org/urm_full.pdf

In GMN style for each work cited in the text, a bibliographic reference is given, and this is located at the end of the article under the title "References". All references cited in the text must be listed. The list of references should be arranged alphabetically and then numbered. References are numbered in the text [numbers in square brackets] and in the reference list and numbers are repeated throughout the text as needed. The bibliographic description is given in the language of publication (citations in Georgian script are followed by Cyrillic and Latin).

9. To obtain the rights of publication articles must be accompanied by a visa from the project instructor or the establishment, where the work has been performed, and a reference letter, both written or typed on a special signed form, certified by a stamp or a seal.

10. Articles must be signed by all of the authors at the end, and they must be provided with a list of full names, office and home phone numbers and addresses or other non-office locations where the authors could be reached. The number of the authors (co-authors) must not exceed the limit of 5 people.

11. Editorial Staff reserves the rights to cut down in size and correct the articles. Proof-sheets are not sent out to the authors. The entire editorial and collation work is performed according to the author's original text.

12. Sending in the works that have already been assigned to the press by other Editorial Staffs or have been printed by other publishers is not permissible.

**Articles that Fail to Meet the Aforementioned
Requirements are not Assigned to be Reviewed.**

ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

1. სტატია უნდა წარმოადგინოთ 2 ცალად, რუსულ ან ინგლისურ ენებზე დაბეჭდილი სტანდარტული ფურცლის 1 გვერდზე, 3 სმ სიგანის მარცხენა ველისა და სტრიქონებს შორის 1,5 ინტერვალის დაცვით. გამოყენებული კომპიუტერული შრიფტი რუსულ და ინგლისურენოვან ტექსტებში - **Times New Roman (Кириллица)**, ხოლო ქართულენოვან ტექსტში საჭიროა გამოვიყენოთ **AcadNusx**. შრიფტის ზომა – 12. სტატიას თან უნდა ახლდეს CD სტატიით.

2. სტატიის მოცულობა არ უნდა შეადგენდეს 10 გვერდზე ნაკლებს და 20 გვერდზე მეტს ლიტერატურის სიის და რეზიუმეების (ინგლისურ, რუსულ და ქართულ ენებზე) ჩათვლით.

3. სტატიაში საჭიროა გაშუქდეს: საკითხის აქტუალობა; კვლევის მიზანი; საკვლევი მასალა და გამოყენებული მეთოდები; მიღებული შედეგები და მათი განსჯა. ექსპერიმენტული ხასიათის სტატიების წარმოდგენისას ავტორებმა უნდა მიუთითონ საექსპერიმენტო ცხოველების სახეობა და რაოდენობა; გაუტკივარებისა და დაძინების მეთოდები (მწვავე ცდების პირობებში).

4. სტატიას თან უნდა ახლდეს რეზიუმე ინგლისურ, რუსულ და ქართულ ენებზე არანაკლებ ნახევარი გვერდის მოცულობისა (სათაურის, ავტორების, დაწესებულების მითითებით და უნდა შეიცავდეს შემდეგ განყოფილებებს: მიზანი, მასალა და მეთოდები, შედეგები და დასკვნები; ტექსტუალური ნაწილი არ უნდა იყოს 15 სტრიქონზე ნაკლები) და საკვანძო სიტყვების ჩამონათვალი (key words).

5. ცხრილები საჭიროა წარმოადგინოთ ნაბეჭდი სახით. ყველა ციფრული, შემაჯამებელი და პროცენტული მონაცემები უნდა შეესაბამებოდეს ტექსტში მოყვანილს.

6. ფოტოსურათები უნდა იყოს კონტრასტული; სურათები, ნახაზები, დიაგრამები - დასათაურებული, დანომრილი და სათანადო ადგილას ჩასმული. რენტგენოგრაფიების ფოტოასლები წარმოადგინეთ პოზიტიური გამოსახულებით **tiff** ფორმატში. მიკროფოტოსურათების წარწერებში საჭიროა მიუთითოთ ოკულარის ან ობიექტივის საშუალებით გადიდების ხარისხი, ანათალებების შედეგების ან იმპრეგნაციის მეთოდი და აღნიშნოთ სურათის ზედა და ქვედა ნაწილები.

7. სამამულო ავტორების გვარები სტატიაში აღინიშნება ინიციალების თანდართვით, უცხოურისა – უცხოური ტრანსკრიპციით.

8. სტატიას თან უნდა ახლდეს ავტორის მიერ გამოყენებული სამამულო და უცხოური შრომების ბიბლიოგრაფიული სია (ბოლო 5-8 წლის სიღრმით). ანბანური წყობით წარმოდგენილ ბიბლიოგრაფიულ სიაში მიუთითეთ ჯერ სამამულო, შემდეგ უცხოელი ავტორები (გვარი, ინიციალები, სტატიის სათაური, ჟურნალის დასახელება, გამოცემის ადგილი, წელი, ჟურნალის №, პირველი და ბოლო გვერდები). მონოგრაფიის შემთხვევაში მიუთითეთ გამოცემის წელი, ადგილი და გვერდების საერთო რაოდენობა. ტექსტში კვადრატულ ფხიხლებში უნდა მიუთითოთ ავტორის შესაბამისი N ლიტერატურის სიის მიხედვით. მიზანშეწონილია, რომ ციტირებული წყაროების უმეტესი ნაწილი იყოს 5-6 წლის სიღრმის.

9. სტატიას თან უნდა ახლდეს: ა) დაწესებულების ან სამეცნიერო ხელმძღვანელის წარდგინება, დამოწმებული ხელმოწერითა და ბეჭდით; ბ) დარგის სპეციალისტის დამოწმებული რეცენზია, რომელშიც მითითებული იქნება საკითხის აქტუალობა, მასალის საკმაობა, მეთოდის სანდოობა, შედეგების სამეცნიერო-პრაქტიკული მნიშვნელობა.

10. სტატიის ბოლოს საჭიროა ყველა ავტორის ხელმოწერა, რომელთა რაოდენობა არ უნდა აღემატებოდეს 5-ს.

11. რედაქცია იტოვებს უფლებას შეასწოროს სტატია. ტექსტზე მუშაობა და შეჯერება ხდება საავტორო ორიგინალის მიხედვით.

12. დაუშვებელია რედაქციაში ისეთი სტატიის წარდგენა, რომელიც დასაბეჭდად წარდგენილი იყო სხვა რედაქციაში ან გამოქვეყნებული იყო სხვა გამოცემებში.

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Buchneva O. TREATMENT OF ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME AFTER RECONSTRUCTIVE INTERVENTION ON THE AORTA.....	89
Барало Б.И., Барало Р.П. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ С ПОЗИЦИИ ПОСЛЕДНИХ ДАННЫХ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ВЫБОР ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (ОБЗОР).....	93
Дербак М.А., Данканич Е.Е., Пушкаш И.И., Ганич О.Т., Поляк-Товт В.М. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С У БОЛЬНЫХ ХЕЛИКОБАКТЕРИОЗОМ.....	101
Gamezardashvili A., Butsashvili M., Kajaia M., Gulbiani L., Abashidze G., Kapanadze M., McNutt L.A., Kamkamidze G. CONFIDENCE IN THE GEORGIA NATIONAL HCV ELIMINATION PROGRAM AMONG WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE	105
Abzianidze T., Butsashvili M., Kajaia M., Kochlamazashvili M., Kipiani E., McNutt L.A., Kamkamidze G. HEPATITIS B VACCINATION: KNOWLEDGE AND ATTITUDE AMONG WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE IN GEORGIA	109
Kochlamazashvili M., Kamkamidze G., Butsashvili M., Zarandia M., Chubinishvili O., McNutt L.A. DENTAL CLINICS: A RESERVOIR FOR HEPATITIS C VIRUS	114
Phagava H., Mikaberidze A., Tavadze O., Pagava K. PECULIARITIES OF NUTRITION AMONG MEDICAL UNIVERSITY STUDENTS	118
Borisenko V., Kovalev A., Sorokina I. EXPERIMENTAL STUDY OF NEW TECHNIQUES IN MODELLING OF ACUTE ADHESIVE SMALL BOWEL OBSTRUCTION	123
Nechiporuk V., Mel'nyk A., Korda M., Pentiuk N., Kachula S. INFLUENCE OF CHRONIC HYPERHOMOCYSTEINEMIA ON METABOLISM OF SULFUR CONTAINING AMINO ACIDS IN THE RATS' HEART AND BRAIN ON THE BACKGROUND OF HYPERTHYREOSIS AND HYPOTHYREOSIS	127
Kordzaia D., Khodeli N., Chkhaidze Z., Inauri N., Tsomaia K., Gogiashvili L. MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE LIVER AFTER 8 HOURS OF PRESERVATION BY MACHINE PERFUSION.....	132
Fesenko D., Glazunov O., Nakonechna O., Nazaryan R., Gargin V. CONSEQUENCES OF MICROSEQUENCES OF MICROCIRCULATORY DISTURBANCES OF ORAL MUCOSA IN MODELING OF RHEUMATOID ARTHRITIS	137
Iermolenko T., Aleksandrova A. ASSESSMENT OF THE LIPID PEROXIDE OXIDATION PROCESSES AND ANTIOXIDANT PROTECTION IN THE TREATMENT OF RATS THERMAL BURNING BY DOXYCYCLINE AS A SYNTHETIC INHIBITOR OF MATRIX METALLOPROTEINASES IN EXPERIMENT	141
Gaiovykh I., Savosko S., Labunets I., Utko N., Makarenko A., Chaikovskiy Y. SCIATIC NERVE REGENERATION AFTER AUTOGRAFTING AND APPLICATION OF THE BONE MARROW ASPIRATE CONCENTRATION	145
Жармаханова Г.М., Сырлыбаева Л.М., Нурбаулина Э.Б., Батырова Т.Ж., Байкадамова Л.И. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОВ (ОБЗОР).....	152
Уварова Н.В., Логвиненко Б.А., Собакаръ А.А., Марцеляк О.В., Слинько Д.В. САЛЕРНСКИЙ КОДЕКС ЗДОРОВЬЯ КАК ИСТОЧНИК МЕДИКО-ФИЛОСОФСКИХ ЗНАНИЙ.....	159
Бодня Е.И., Марченко О.С., Шевченко Л.С., Скорик Л.И., Бодня И.П. МНОГОФАКТОРНАЯ МОДЕЛЬ ФИНАНСИРОВАНИЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДИРОФИЛЯРИОЗА (ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ И ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ).....	164
Makhniuk V.M., Makhniuk V.V., Dyachenko S., Milimko L., Divchur I. COMPLIANCE WITH STATE REGULATION OF ECONOMIC ACTIVITIES FOR SANITARY PROTECTION OF WATER FACILITIES IN UKRAINE BY EU DIRECTIVES: ECOLOGICAL AND HYGIENIC, ARCHITECTURAL-PLANNING AND LEGAL ASPECTS	171

სურფაქტანტ-თერაპიის დაწყებისა და ეფექტურობის ანალიზის მიხედვით აღინიშნება PaO_2/FiO_2 -ის ინდექსის მეტად მნიშვნელოვანი ზრდა სურფაქტანტის უფრო ადრეული შეყვანისას. სურფაქტანტის გამოყენებისას სიკვდილობამ მწვავე რესპირაციული დისტრეს-სინდრომით შეადგინა 25,0-40,0%, პაციენტების რესპირაციული მხარდაჭერის დრომ კი – 136 ± 57 საათი.

სურფაქტანტის პრეპარატების ენდობრონქული

შეყვანა წარმოადგენს მწვავე რესპირაციული დისტრეს-სინდრომის ინტენსიური თერაპიის პათოგენეზურად დასაბუთებულ ფარმაკოლოგიურ მეთოდს აორტაზე ქირურგიული ჩარევის შემდგომ პოსტოპერაციულ პერიოდში. სურფაქტანტ-თერაპიის გამოყენება უზრუნველყოფს ოქსიგენაციის აღდგენას, რესპირაციული თერაპიის ჩატარების და ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში პაციენტების ყოფნის ვადების სარწმუნო შემცირებას.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ С ПОЗИЦИИ ПОСЛЕДНИХ ДАННЫХ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ВЫБОР ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (ОБЗОР)

Барало Б.И., Барало Р.П.

*Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Украина;
Католический медицинский центр Милосердия, Дарби, Пенсильвания, США*

Современная кардиология невозможна без блокаторов β -адренорецепторов – бета-адреноблокаторов (БАБ). При отсутствии абсолютных противопоказаний они показаны всем больным ишемической болезнью сердца (ИБС) как эффективные противоишемические средства, препараты, которые снижают риск развития инфаркта миокарда (ИМ) при нестабильной стенокардии, а в случае развития ИМ – как препараты, способные уменьшать зону некроза и риск фибрилляций желудочков, а также предупреждать внезапную смерть [18,23,82]. Несмотря на то, что БАБ не являются препаратами первого выбора в лечении артериальной гипертензии (АГ), они показаны при осложнении (сочетании) АГ с ИМ, стенокардией или сердечной недостаточностью (СН). От БАБ нет необходимости воздерживаться при сахарном диабете (СД) и хроническом обструктивном заболевании легких (ХОЗЛ), так как в этих случаях имеют преимущества кардиоселективные препараты [23]. БАБ имеют доказанную эффективность в снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний [68]. Они обладают высокой антиаритмической активностью при нарушениях сердечного ритма (наджелудочковая тахикардия, предсердная и желудочковая экстрасистолия, тахисистолическая форма фибрилляции предсердий, синдром «удлиненного QT»). Без применения БАБ невозможно представить лечение хронической сердечной недостаточности (ХСН), вегетативных кризов, панических атак, тиреотоксикоза; они с высокой эффективностью используются в комплексной терапии гипертрофической кардиомиопатии, разслаивающей аневризмы аорты, абстинентного синдрома, алкоголизма. За последние десятилетия установлено, что БАБ уменьшают летальность при ХСН и предотвращают кардиальные осложнения при экстракардиальных хирургических операциях у больных СД и лиц пожилого возраста, что продемонстрировано в контролируемых клинических исследованиях [81].

Фармакокинетические особенности БАБ:

БАБ – это большая группа лекарственных средств, обладающих способностью конкурентно (обратимо) и избирательно блокировать связывание катехоламинов с β -адренорецепторами. Наиболее значимыми фармакоки-

нетическими характеристиками БАБ с клинической точки зрения являются их селективность и длительность действия [73,82]. Кардиоселективность обуславливает низкую частоту побочных реакций этого класса препаратов. Следует учитывать, что мера кардиоселективности у разных препаратов неодинакова. Так, индекс кардиоселективности атенолола равен 1:35, метопролола – 1:20, бисопролола – 1:75, неселективного пропранолола – 1,8:1 [42]. Эффект кардиоселективности является дозозависимым: он больше проявляется при невысоких концентрациях препарата в крови и, наоборот, если кардиоселективный БАБ назначают в большой дозе, то указанный эффект может снижаться и даже исчезать [78]. Отсутствие у селективных БАБ блокирующего влияния на β_2 -адренорецепторы позволяет избежать нежелательного действия на функцию легких, периферическое кровообращение, липидный и углеводный спектры крови, функциональное состояние форменных элементов крови. Фармакокинетические отличия БАБ определяются также свойством растворимости в жирах (липофильные), в водной среде (гидрофильные) либо водо-жирорастворимые (амфифильные). Гидрофильные БАБ (атенолол, надолол, соталол, целипролол) плохо всасываются из желудочно-кишечного тракта, выделяются из организма преимущественно почками в неизменном виде либо в виде активных метаболитов. Они характеризуются длительным периодом полувыведения ($T_{1/2}$) – 6-24 часа, не имеют эффекта «первого прохождения» через печень и не взаимодействуют с другими препаратами, которые подвергаются метаболизму в печени. Препараты этой группы не проникают либо слабо проникают через гемато-энцефалический барьер. При снижении клубочковой фильтрации, особенно у лиц старшей возрастной группы, и почечной недостаточности характерно удлинение $T_{1/2}$. Липофильные БАБ (ацебуталол, бетаксолол, лабеталол, метопролол, пропранолол, тимолол, пенбуталол) быстро и практически полностью всасываются из желудочно-кишечного тракта, однако подлежат выраженному метаболизму в стенке кишечника и, особенно, в печени, обладают эффектом «первого прохождения» через печень, что, с одной стороны, снижает их биодоступность до 10-

30%, а с другой, способствует индивидуальным колебаниям суточных доз препаратов. Данная особенность диктует необходимость постепенного подбора эффективной дозы препарата, начиная с минимальной с наращиванием ее не чаще 1 раза в 2-3 дня. Липофильные БАБ имеют короткий T_{1/2} - 1-5 часов, выводятся из организма преимущественно печенью. Они легко проникают через гемато-энцефалический барьер и способны связываться с бета-рецепторами в центральной нервной системе, чем и объясняется наличие нежелательных реакций (бессонница, яркие сновидения, депрессия), которые нельзя считать полностью доказанными, так как не выявлено, что водорастворимые БАБ, например, атенолол, реже вызывают подобные нежелательные эффекты. Однако, блокируя центральные β₁-рецепторы, препараты этой группы, за счет механического повышения тонуса п. vagus, обладают дополнительным антифибрилляторным эффектом, что снижает риск внезапной смерти и улучшает выживаемость больных кардиологического профиля. Последняя особенность имеет первостепенное значение для больных, которые перенесли ИМ. Имеются клинические данные, согласно которым, применение липофильных препаратов (клинически доказано для пропранолола, тимолола и метопролола) сопровождается существенным снижением частоты внезапной смерти у пациентов высокого риска [74,75]. Метаболизируясь в печени, липофильные БАБ могут накапливаться и приводить к передозировке у пациентов со сниженным печеночным кровотоком, например, у лиц пожилого возраста, при застойной СН или циррозе печени, при одновременном применении с лекарственными препаратами, которые блокируют активность микросомальных ферментов печени, что необходимо учитывать при подборе дозы препарата. Кроме того, имеется вероятность взаимодействия с другими препаратами, которые также метаболизируются печенью. Например, нестероидные противовоспалительные препараты могут уменьшать эффект БАБ. Некоторые β-адреноблокаторы (карведилол, бисопролол, пиндолол) имеют свойства амфифильности – растворяются в воде и жирах, имеют два пути элиминации. Для них характерен низкий метаболизм «первого прохождения», проникают в центральную нервную систему и выделяются через печень и почки. Сбалансированный клиренс этих препаратов обеспечивает безопасность их применения у больных с умеренной почечной или печеночной недостаточностью.

Внутренняя симпатомиметическая активность (ВСМА) свойственна некоторым БАБ (алпренолол, картеолол, окспренолол, пенбуталол, пиндолол, ацебуталол, ксамотерол, целипролол), это свойство вызывает при определенных обстоятельствах активацию симпатического отдела вегетативной нервной системы на фоне блокирования рецептора [37]. В плане клинического применения такое внутреннее симпатомиметическое действие снижает в некотором роде активность адренэргического блокирования и возможный риск побочных реакций, связанных с этим блокированием. В реальной клинической практике эффективность β-адреноблокаторов с ВСМА для снижения уровня артериального давления (АД), предупреждения стенокардии или нарушений ритма часто оказывается недостаточной. Это объясняется тем, что БАБ с ВСМА могут осуществлять стимулирующее влияние на сердце, так как в условиях сниженной активности симпатoadреналовой системы (например, ночью) они действуют как агонисты β-адренорецепторов [12]. У больных ИБС увеличение частоты сердечных сокращений ночью, вызываемой препаратами с ВСМА, может спровоцировать развитие приступа стенокардии. На сегодня

шний день БАБ с ВСМА утратили свою актуальность, так как в клинических исследованиях их применение имело значительно менее выраженное позитивное влияние на жизненный прогноз [31,77].

Фармакодинамические эффекты БАБ.

Они определяют выбор этих лекарственных средств, в частности при сердечно-сосудистой патологии:

- антиангинальный или антиишемический эффект обусловлен уменьшением силы и частоты сердечных сокращений (негативные ино- и хронотропные эффекты), соответственно, уменьшением потребности сердца в кислороде. При удлинении времени диастолического наполнения и увеличении сосудистой резистентности в неишемизированных зонах БАБ увеличивают коронарную перфузию ишемизированных зон и в результате улучшается сократимость жизнеспособного, однако пораженного миокарда. Профилактика стресса миокардиальной стенки может способствовать профилактике миокардиального повреждения [58];

- антиагрегантный эффект. Проведенный мета-анализ по изучению влияния карведилола, пропранолола, лабеталола или тимолола на уменьшение агрегации тромбоцитов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями либо факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (АГ, ИБС, СД или перенесенный ИМ) предлагает использование БАБ для снижения агрегации тромбоцитов. Неселективные, липофильные БАБ считаются более эффективными для снижения агрегации тромбоцитов [10]. Угнетение агрегации тромбоцитов БАБ объясняется многочисленными механизмами. Во-первых, БАБ оказывают свой антиагрегантный эффект путем их химического взаимодействия с клеточной мембраной тромбоцита. Сила этого влияния определяется липофильностью соединения - результатом является стабилизация клеточной мембраны, что делает ее менее чувствительной к агонистам [35]. Во-вторых, β₂-рецептор тромбоцитов блокирует неселективные БАБ. Этот эффект обеспечивается через внутриклеточный аденозин-3,5-циклический монофосфат (цАМФ), который снижает поступление кальция в клетку и последующую активацию тромбоцитов [4]. Однако, в сравнении с количеством α-рецепторов на тромбоците, количество β₂-рецепторов меньше [40], поэтому более логично считать, что БАБ выявляют частично свой антиагрегантный эффект косвенно через связывание тромбоцитарных рецепторов и снижение плазменной концентрации катехоламинов [4]. Неселективные БАБ снижают уровень катехоламинов более эффективно, чем селективные [5,41]. В третьих, высокое АД активирует тромбоциты через разные механизмы, поэтому снижение артериального давления способствует снижению агрегации тромбоцитов [9]. Снижение агрегации тромбоцитов предотвращает тромбообразование, удлинение длительности диастолы (негативный дромотропный эффект), улучшает перфузию ишемизированных участков миокарда. Уменьшение накопления ионов кальция в кардиомиоцитах способствует уменьшению напряженности сердечной мышцы, улучшению метаболических процессов, увеличению синтеза АТФ. В конечном результате улучшенное кровообеспечение ишемизированных участков обеспечивает профилактику развития сердечных аритмий;

- сосудорасширяющий эффект. Следует учитывать, что механизмы сосудорасширяющего действия у разных «вазодилатирующих» БАБ различные, иногда достаточно сложные и окончательно не раскрыты. В большинстве они реализуются за счет таких механизмов: 1) выраженной

ВСМА (пиндолол, ацебутолол, целипролол); 2) блокады β_1 -адренорецепторов (карведилол, лабеталол); 3) высвобождения из эндотелиальных клеток оксида азота (небиволол), который обладает вазодилатирующими свойствами [55]. Невивонол моделирует высвобождение эндогенного вазодилатирующего фактора - NO в сосудистом эндотелии, в крупных и мелких артериях при участии кальций-зависимого механизма [43]. В меньшей степени невиволол вызывает дилатацию вен. Таким образом, с одной стороны, невиволол увеличивает активность NO-синтазы, что способствует образованию NO с L-аргинином, с другой – снижает разрушение оксида азота супероксидными радикалами [19]. Благодаря этим эффектам молекуле невиволола приписывают антиоксидантные, антисклеротические, антипролиферативные, ангиопротекторные и нефропротекторные свойства [43]. Присутствие вазодилатирующего компонента в экологических ситуациях имеет позитивный результат также при АГ и СН;

- мембраностабилизирующее или местноанестезирующее действие иногда называют депрессорным ввиду снижения β -адреноблокаторами сократительной способности и предсердно-желудочковой проводимости. Мембраностабилизирующее влияние БАБ присутствует преимущественно у D-изомеров. Это действие называют “хинидиноподобным”, так как оно объединяет БАБ с I группой антиаритмических препаратов, группой местных анестетиков, к которой принадлежит хинидин и прокаинамид, основным свойством которых является снижение поступления ионов натрия в клетку во время деполяризации, что влечет за собой снижение скорости деполяризации и, в меньшей мере, величины потенциала действия. Другие свойства потенциала действия, такие как его длительность и величина потенциала покоя не изменяются. Это действие БАБ ранее рассматривалось как основа антиаритмического влияния, однако в реальных клинических условиях мембраностабилизирующий эффект оказывается незначительным: достаточные его проявления достигаются при дозах, которые превышают обычно используемые у пациентов кардиологического профиля в 10-100 раз. Не исключено, что у некоторых больных при значительном снижении сократительной и предсердно-желудочковой проводимости мембраностабилизирующее действие может иметь дополнительное неблагоприятное значение;

- кардиопротекторное действие. Эффективными кардиопротекторными средствами, способными улучшить прогноз выживания, уменьшить риск новых коронарных событий и внезапной сердечной смерти, в исследованиях, проведенных в 80-х годах прошлого столетия оказались только препараты без ВСМА. Общими свойствами БАБ с доказанным кардиопротекторным действием, таких как пропранолол, бисопролол, метопролол, карведилол и невиволол, являются липофильность и отсутствие ВСМА независимо от степени β_1 -селективности [12]. Карведилол более выраженно, чем метопролола тартрат снижает средний объем тромбоцитов, что является независимым предиктором неблагоприятных результатов острых коронарных событий [10,56,57,76]. Кардиопротекторный эффект невиволола у больных ХСН доказан в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании SENIORS [26];

- ренопротекторное действие характерно для БАБ последней генерации, с липофильными свойствами и без ВСМА - карведилол [6], который через специфические митогенные рецепторы угнетает пролиферацию и миграцию гладкомы-

шечных клеток [29]. Карведилол также блокирует альфа-адренэргические рецепторы, что может позитивно влиять и на почечную функцию, улучшать перфузию паренхимы почек [32]. Преимуществами карведилола в ренопротекции являются: 1) тотальная альфа-адренэргическая блокада, которая улучшает перфузию скелетных мышц с одновременным увеличением утилизации глюкозы и чувствительности тканей к инсулину [79]. Этот эффект может быть значимым моментом ренопротекции у лиц с хронической болезнью почек (ХБП) невоспалительной природы - при метаболическом синдроме, ожирении, АГ и СД. 2) карбазольная группа в молекуле карведилола отвечает за связывание свободных радикалов, которые образуются в организме, особенно чрезмерно при ХБП воспалительного генеза, осложненной анемией [6]. 3) карведилолу свойственно угнетение секреции мощного вазоконстриктора - эндотелина [11]. 4) сам препарат и его метаболиты обладают антиоксидантными свойствами (36, 50, 66), препарат оказывает тормозящее влияние и на продукцию анионов, которые активируются нейтрофилами [25]. Угнетая экспрессию молекул адгезии, карведилол уменьшает локальную миграцию нейтрофилов, обеспечивает противовоспалительный эффект [21]. 5) при длительном применении карведилола наблюдается антиапоптотический эффект через угнетение секреции фактора некроза опухоли-альфа [52,54,71]. 6) применение карведилола оказывает угнетающее влияние на экспрессию sVCAM, IL-6 и других цитокинов. Добавление к стандартной терапии карведилола при лечении ХСН сопровождается угнетением продукции таких цитокинов, как IL-1- β , IL-6 [39,76]. 7) карведилол обладает прямым угнетающим действием на секрецию ренина юктагломерулярным аппаратом почек [17], благоприятно влияет на структурную перестройку паренхимы почек.

Обоснование показаний к применению БАБ:

ИБС: стенокардия напряжения стабильная.

БАБ обладают выраженным антиангинальным или антиишемическим действием, сравнимым с нитратами и антагонистами кальция, поэтому они вместе с последними входят в группу препаратов первого ряда у больных ИБС, которые страдают стабильной стенокардией [23,59]. У пациентов со стенокардией БАБ остаются стандартной терапией для облегчения симптомов и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий. В рекомендациях АНА и ESC БАБ как препараты первой линии рекомендуются при стабильной стенокардии для контроля частоты пульса и симптомов (уровень доказательности IA). Терапия БАБ рассматривается и у асимптомных пациентов с большой зоной ишемии (уровень доказательности IIaC) и при микрососудистых поражениях для уменьшения симптомов стенокардии при нагрузке (уровень доказательности IB). Терапия БАБ стабильной стенокардии сопровождается значительным улучшением таких параметров, как время снижения сегмента ST и приступа боли, длительность времени нагрузки, величина нагрузки. Они могут также снижать симптоматические и асимптоматические эпизоды ишемии на протяжении дневной активности [51,58]. Доказательств в пользу уменьшения смертности от применения БАБ при стабильной стенокардии без ИМ в анамнезе по сей день не имеется [8]. Однако, данные международного исследования Beta - Blocker Pooling Project указывают на возможность такого позитивного влияния БАБ [7]. Новых мета-анализов и соответствующих трайлов по значительному влиянию БАБ на смертность у пациентов со стабильной стенокардией не обнаружено, однако предлагается использование кардиоселективных БАБ для улуч-

шения частоты выживания таких пациентов [34]. Наиболее часто для лечения стенокардии используют β_1 -селективные БАБ без ВСМА [58]. β -адреноблокаторы особенно показаны больным стенокардией после перенесенного раннее ИМ, поскольку во многих рандомизированных исследованиях продемонстрирована способность БАБ увеличивать выживаемость таких пациентов [1,2,23,59].

Согласно данным нескольких больших эпидемиологических исследований, выявлена прямая корреляционная связь между ЧСС в покое и смертностью: общей, от сердечно-сосудистых и других причин [46,53,59]. При изучении роли ЧСС в прогнозе ряда заболеваний выявлено, что ее повышенный уровень коррелирует с повышенным риском внезапной смерти [30], а также (при ЧСС>80 в мин) с вероятностью разрыва атероматозной бляшки [27]. У больных ИБС высокая ЧСС является независимым фактором риска общей и сердечно-сосудистой смертности и предиктором нефатальных сердечно-сосудистых событий. Поэтому, среди лекарственных средств, способных снижать ЧСС, БАБ по праву занимают лидирующую позицию. Назначая БАБ, необходимо добиваться выраженной блокады β -адренорецепторов или уменьшения ЧСС до оптимального уровня 55-60 в мин. По рекомендациям Американской ассоциации кардиологов у больных тяжелой стенокардией при назначении β -адреноблокаторов можно достигать ЧСС<50 в мин., если при этом не возникает неприятных ощущений и не развивается АВ-блокада. Поскольку чувствительность к БАБ у разных больных неодинакова, необходимый эффект может достигаться при различных дозах препарата. При отсутствии СН, лечение больного препаратом можно начинать сразу в средней эффективной и, как правило, безопасной дозе (например, 100 мг метопролола, 5 мг бисопролола), затем, в зависимости от ЧСС, уменьшая или увеличивая ее. Критериями выбора БАБ считаются доказанная эффективность, хорошая переносимость препарата и удобство его приема (1 раз в сутки).

Инфаркт миокарда.

При отсутствии противопоказаний БАБ можно назначать при остром ИМ с первого дня от начала заболевания с целью купирования болевого синдрома, ограничения размеров инфаркта, предупреждения развития тяжелых аритмий и внезапной смерти, а также увеличения общей смертности. В плацебо контролируемых исследованиях при ИМ (ВНАТ, the Norwegian Multicenter Study Group Trial, and the Go-teborg Trial) назначение БАБ пациентам после нового ИМ снижает общую смертность на 25–35% [1,3,33]. Мета-анализ 22 пролонгированных плацебо-контролируемых исследований при ИМ подтвердил пользу для выживания и относительное снижение смертности у 23% больных, принимающих БАБ [72]. Этому способствуют такие эффекты БАБ, как уменьшение ЧСС, напряжения стенки левого желудочка и, соответственно, потребности миокарда в кислороде, а также угнетение гиперактивности симпатической нервной системы и электрической нестабильности миокарда. При упорном болевом синдроме, не поддающемся действию наркотических средств, повторных эпизодах ишемии миокарда, неконтролируемой АГ, тахикардии и аритмиях (особенно в первые сутки ИМ) показано внутривенное применение БАБ [28]. Мета-анализ 16 рандомизированных исследований показал снижение смертности приблизительно у 8-13% пациентов, которые принимали БАБ интравенозно в первые 24 часа от развития ИМ, и риск реинфаркта [15]. В исследовании CHARISMA продемонстрирован протек-

тивный эффект рецидива ишемических событий (ИМ) при приеме БАБ [8]. При острой сердечной недостаточности БАБ могут ее усилить, вызвать кардиогенный шок через негативный инотропный эффект на миокард. СОММТ трайл, который исследовал раннее интравенозное и последующее пероральное назначение метопролола у 45852 пациентов с ИМ показал, что раннее использование БАБ снижает риск реинфаркта, а также желудочкового фиброза. Однако увеличивается риск кардиогенного шока, который, в основном, наблюдается в первые 24 часа и особенно высоким является у пациентов 70 лет и старше с уровнем систолического АД<120 mm Hg, ЧСС>110 в мин, с III стадией тяжести СН по Killip T. [16]. БАБ улучшают прогноз выживания после перенесенного ИМ с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. У больных, перенесших ИМ при наличии СН долгосрочный прием БАБ уменьшает риск кардиоваскулярной смертности, что показано в исследовании CAPRICORN (сравнивался карведиллол и плацебо) [22]. В суб-анализе SENIORS прием небиволола в течение 2 лет при СН и заболевании коронарных артерий на 32% уменьшает риск развития ИМ. Новый мета-анализ семи исследований выявил снижение всех случаев смертности у пациентов, которые получали перорально БАБ после перенесенного ИМ с применением перкутанного коронарного вмешательства [49]. БАБ эффективно снижает кардиальную и все случаи смерти у пациентов с систолической СН и острым ИМ [10,14,24]. У пациентов с СД 2 типа и ИБС с ИМ в анамнезе и сниженной фракцией выброса левого желудочка (HFrEF), которые принимали БАБ отмечено снижение всех случаев смертности, что не наблюдалось у пациентов с ИМ/HFrEF, которым применялась ранняя реваскуляризация. Не отличались по фиксации всех случаев смертности пациенты с СД 2 типа и ИБС без ИМ/HFrEF, которые принимали БАБ и не принимали [61].

Артериальная гипертензия.

Около 1 млрд., т.е. 26% взрослого населения в мире имеют повышенное давление. В Европе гипертензия встречается у 30–45% в общей популяции, с резким повышением уровня заболеваемости с возрастом [38,47,60,62-64]. Целесообразность широкого применения БАБ для лечения больных АГ поставлена под сомнение ввиду недостаточных доказательств побочных реакций, полученных при использовании высоких доз БАБ (3.1% в контроле против 14.4% на терапии; КР 4.59, 95% ДИ 4.11 до 5.13) [70]. Основой для этого послужили результаты мета-анализов ряда рандомизированных клинических исследований, в большинстве из которых оценивалась эффективность атенолола или комбинаций антигипертензивных средств, в состав которых входил атенолол [80] – это исследование ASCOT [20] и два мета-анализа, выполненных шведскими исследователями [13, 45]. В 2017 г. Wiysonge C.S. et al. опубликовали результаты анализа 13 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [67]. Сравнивались БАБ с плацебо (4 РКИ, 23613 участников), диуретики (5 РКИ, 18241 участник), блокаторы кальциевых каналов (БКК) (4 РКИ, 44825 участников) и ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы (ИРАС) (3 РКИ, 10828 участников). Эти РКИ проводились между 1970 и 2000 гг., в большинстве из них отмечался ограниченный дизайн исследований, высокий риск отклонений при оглавлении данных анализа. 40245 участников получали БАБ, три четверти из них – атенолол. Авторы не нашли ни одного результата трайла с использованием новых вазодилатирующих БАБ (например небиволол). По результатам анализа РКИ разницы во всех случаях смерти между БАБ и плацебо

(КР 0.99, 95% ДИ 0.88 до 1.11), диуретиками или ИРАС не наблюдали, однако они были выше при БАБ в сравнении с БКК (КР 1.07, 95% ДИ 1.00 до 1.14). Доказательства смертности были умеренно выраженными во всех исследованиях. Эффект лечения всех сердечно-сосудистых заболеваний был выше при БАБ в сравнении с плацебо (КР 0.88, 95% ДИ 0.79 до 0.97; низкий уровень доказательности), наблюдалось уменьшение инсультов (КР 0.80, 95% ДИ 0.66 до 0.96; низкий уровень доказательности) и улучшение при недифференцированной ИБС (КР 0.93, 95% ДИ 0.81 до 1.07; средний уровень доказательности). Эффект от приема БАБ при ИБС был хуже, чем от приема БКК (КР 1.18, 95% ДИ 1.08 до 1.29; средний уровень доказательности), но не отличался от такового при терапии диуретиками (средний уровень) или ИРАС (низкий уровень). Однако, наблюдается увеличение инсультов при БАБ в сравнении с БКК (КР 1.24, 95% ДИ 1.11 до 1.40; средний уровень доказательности) и ИРАС (КР 1.30, 95% ДИ 1.11 до 1.53; средний уровень доказательности). Разница между БАБ и диуретиками (низкий уровень доказательности), БКК (средний уровень доказательности) или ИРАС (низкий уровень доказательности) в лечении ХСН не выявлена. В одном исследовании принимали участие больные в возрасте 65 лет и старше, прием ателолола у них ассоциировался с обострением ХСН в сравнении с диуретиками (КР 1.63, 95% ДИ 1.15 до 2.32). Участники, принимающие БАБ, имели больше шансов прекратить лечение из-за побочных эффектов в сравнении с теми, кто принимал ИРАС (КР 1.41, 95% ДИ 1.29 до 1.54; средний уровень доказательности), однако их количество было незначительным или не отличалось от принимающих плацебо, диуретики или БКК (низкий уровень доказательности). Согласно результатам анализа прием БАБ имеет незначительное влияние или не влияет на количество смертей среди больных с высоким АД. Этот эффект оказался похожим при приеме диуретиков и ИРАС, смертность была выше у принимающих БАБ при АГ в сравнении с БКК. БАБ могут уменьшать количество инсультов, эффект сравним с терапией диуретиками, однако БАБ уступают эффекту ИРАС и БКК в предупреждении инсультов. БАБ имеют незначительное влияние или не влияют на количество приступов стенокардии среди больных гипертонической болезнью. Этот эффект оказался похожим при приеме диуретиков, ИРАС или БКК. Однако, среди лиц 65 лет и старше доказано, что БАБ по эффективности уступают диуретикам. Wong G.W. et al. [69] в 2016 г. провели анализ 56 РКИ, в которых изучалась эффективность селективных БАБ в лечении гипертонической болезни у 7812 пациентов. Среди БАБ использовали фиксированные дозы ателолола (Tenormin), метопролола (Lopressor), небиволола (Bystolic) and бисопролола (Zebeta, Monacor). У больных легкой и средней степенью АГ b_1 -селективные БАБ снижали АД, в среднем, на -10/-8 mmHg и частоту сердцебиений на 11 ударов в мин в сравнении с плацебо. b_1 -селективные БАБ понижали АД аналогично неселективным БАБ и в большей мере, чем БАБ с ВСМА. b_1 -селективные БАБ понижали систолическое АД аналогично, а диастолическое АД в большей мере, чем диуретики, ИРАС и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА). Поскольку систолическое и диастолическое АД снижаются приблизительно в одинаковой мере, b_1 -селективные БАБ не снижают пульсового давления [69]. Новые b_1 -селективные или с вазодилатирующими свойствами (карведилол, небиволол) БАБ при АГ уменьшают центральное пульсовое давление и жесткость аорты более эффективно, чем ателолол или метопролол и имеют мень-

шее количество побочных эффектов [47]. При лечении АГ преимущество следует отдавать пролонгированным препаратами, действующим 24 часа, что предотвращает утреннее повышение АД и обеспечивают стабильность концентрации препарата в крови на протяжении периода действия. Это высокоселективные БАБ, обладающие липофильностью и без ВСМА, такие как бисопролол, бетаксоллол, небиволол, пролонгированный метопролол. Согласно Рекомендаций по лечению АГ Европейского общества кардиологов, дополнительными показаниями к назначению β -адреноблокаторов являются наличие у больного стенокардии, перенесенного ИМ, застойной СН, тахикардий. Их можно назначать при АГ беременным, однако только b_1 -селективные. БАБ целесообразно использовать на ранних стадиях АГ, особенно когда есть симптомы гиперсимпатикотонии.

Особенности выбора БАБ при АГ.

Пропранолол ввиду короткой длительности действия, значительного количества побочных реакций, отсутствия кардиоселективности естественным образом утратил свои позиции в лечении АГ. Однако применение пропранолола патогенетически обосновано при АГ и тиреотоксикозе, так как этот препарат блокирует переход тироксина в трийодтиронин. Способность влиять на b_1 - и на b_2 -адренорецепторы обеспечивает эффективность пропранолола в лечении портовой гипертензии и эссенциального тремора. Быстрое начало и короткая длительность действия в сочетании с седативным эффектом в силу легкого прохождения через гематоэнцефалический барьер являются теоретическим основанием применения пропранолола для купирования неосложненных нейровегетативных гипертонических кризов, за исключением феохромоцитомы.

Метопролол и бисопролол, именно для этих препаратов существует доказательная база позитивного влияния на прогноз больных АГ (исследования STOP, STOP-2, MAPHY).

Кардиоселективность, большая длительность действия, метаболическая нейтральность характерны для бетаксоллола, однако способность этого препарата влиять на прогноз больных АГ в клинических исследованиях не изучалась.

Популяция пациентов, которым в схему терапии необходимо включать БАБ большая. Во-первых, по причине общности факторов риска и некоторых звеньев патогенеза, АГ часто сочетается с ИБС, а БАБ улучшают качество жизни и прогноз больных стенокардией, особенно перенесших ИМ. Во-вторых, потому что у больных АГ часто развивается ХСН, которая является абсолютным показанием для назначения БАБ – бисопролола или метопролола сукцината с медленным высвобождением действующего вещества (метопролола сукцинат CR/XL). БАБ второго поколения (кардиоселективные) - патогенетически обоснованные средства лечения больных с признаками симпатической гиперактивности с упорной тахикардией, гиперкинетическим типом центральной гемодинамики с увеличенным минутным объемом кровообращения и высокорениновой формой АГ.

Наиболее перспективными для терапии АГ являются БАБ третьего поколения - карведилол и небиволол ввиду их метаболической нейтральности и хорошей переносимости. Метаболической нейтральностью обладают и некоторые БАБ второго поколения - метопролола сукцинат CR/XL, бисопролол, бетаксоллол, однако позитивным влиянием на ключевое звено патогенеза метаболического синдрома – инсулинорезистентность среди всех БАБ обладает только карведилол [44].

Применение БАБ оправдано в случаях резистентной

АГ, когда комбинация из трех препаратов, рекомендуемых на сегодня групп лекарственных средств (ИРАС или БРА или БКК или тиазидные диуретики (ТД)), в адекватных дозах не позволяет достичь целевого уровня АД, а также при лечении больных осложненной АГ [65].

На основании систематического отчета (64), который включил два Cochrane отчета, и мета-анализа PRISMA [48] сделан вывод, что ответ на терапию гипертонической болезни (ГБ) у больных ≥ 65 лет с использованием БАБ является слабым. Их нельзя рекомендовать в качестве средств первой линии, однако в случае сочетания ГБ с другими заболеваниями БАБ можно использовать как сопутствующее лекарство для улучшения функционального и когнитивного статуса.

Препараты, которые назначаются беременным женщинам с целью снижения АД, не должны вызывать дестабилизацию плацентарного кровообращения. С учетом чего, у современных БАБ есть целый ряд преимуществ: постепенное начало действия, отсутствие влияния на объем циркулирующей крови, редкое развитие ортостатической гипотензии. В ряде работ показано, что лечение БАБ АГ у беременных снижает частоту развития дистресс-синдрома новорожденных. Среди БАБ наиболее безопасными для лечения АГ у беременных являются ацебутолол и пиндолол, которые, согласно рекомендации Управления за контролем и качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), по безопасности относят к категории «В». Для коррекции повышенного АД у беременных могут использоваться метопролол, бисопролол, бетаксолол и небиволол, которые относятся к категории «С». Назначая антигипертензивную терапию беременным, необходимо помнить, что любой из БАБ может вызывать задержку внутриутробного развития плода, этот нежелательный эффект связан с пропранололом и атенололом, которые относят к категории «D».

С учетом гидрофильности и при отсутствии метаболизма в печени атенолол может быть полезным для коррекции АГ на фоне алкогольного эксцесса и при абстинентном синдроме. Атенолол также может использоваться для лечения больных, у которых есть показания к назначению тиазидных диуретиков, в составе фиксированной комбинации с хлорталидоном. Хлорталидон - тиазидоподобный диуретик, который обладает самой мощной, в сравнении с другими диуретиками, доказательной базой позитивного влияния на прогноз больных АГ. Хлорталидон метаболически нейтрален, намного более безопасен, чем гидрохлоротиазид.

Заключение. Таким образом, группа БАБ весьма разнообразна по своим фармакокинетическим и фармакодинамическим параметрам при общности показаний к их применению. В каждой ситуации при выборе препарата необходимо учитывать данные доказательных исследований эффективности и безопасности применения конкретного лекарственного средства.

ЛИТЕРАТУРА

1. The Beta-Blocker Pooling Project (BBPP): subgroup findings from randomized trials in post infarction patients. The Beta-Blocker Pooling Project Research Group. *Eur Heart J*1988 Jan;9(1):8-16.
2. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *JAMA*1982 Mar 26;247(12):1707-14.
3. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med*1981 Apr 2;304(14):801-7.
4. Anfossi G, Trovati M. Role of catecholamines in platelet function: pathophysiological and clinical significance. *Eur J Clin Invest*1996 May;26(5):353-70.
5. Azevedo ER, Kubo T, Mak S, Al-Hesayen A, Schofield A, Allan R, et al. Nonselective versus selective beta-adrenergic receptor blockade in congestive heart failure: differential effects on sympathetic activity. *Circulation*2001 Oct 30;104(18):2194-9.
6. Bakris GL, Hart P, Ritz E. Beta blockers in the management of chronic kidney disease. *Kidney Int*2006 Dec;70(11):1905-13.
7. Bang LE, Buttenschon L, Kristensen KS, Svendsen TL. Do we undertreat hypertensive smokers? A comparison between smoking and non-smoking hypertensives. *Blood Press Monit*2000 Oct-Dec;5(5-6):271-4.
8. Bangalore S, Bhatt DL, Steg PG, Weber MA, Boden WE, Hamm CW, et al. beta-blockers and cardiovascular events in patients with and without myocardial infarction: post hoc analysis from the CHARISMA trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*2014 Nov;7(6):872-81.
9. Blann AD, Nadar S, Lip GY. Pharmacological modulation of platelet function in hypertension. *Hypertension*2003 Jul;42(1):1-7.
10. Bonten TN, Plaizier CE, Snoep JJ, Stijnen T, Dekkers OM, van der Bom JG. Effect of beta-blockers on platelet aggregation: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*2014 Nov;78(5):940-9.
11. Brehm BR, Bertsch D, von Fallois J, Wolf SC. Beta-blockers of the third generation inhibit endothelin-1 liberation, mRNA production and proliferation of human coronary smooth muscle and endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000 Nov;36(5 Suppl 1):S401-3.
12. Brixius K, Bundkirchen A, Bolck B, Mehlhorn U, Schwingner RH. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. *Br J Pharmacol* 2001 Aug;133(8):1330-8.
13. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004 Nov 6-12;364(9446):1684-9.
14. Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, D'Ascenzo F, Castagno D, Van Tassell B, et al. Benefits of beta blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *Bmj*2013 Jan 16;346:f55.
15. 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 Sep 30;168(2):915-21.
16. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*2005 Nov 5;366(9497):1622-32.
17. Cohen Solal A, Jondeau G, Beauvais F, Berdeaux A. Beneficial effects of carvedilol on angiotensin-converting enzyme activity and renin plasma levels in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*2004 Jun;6(4):463-6.
18. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*1990 Apr 7;335(8693):827-38.
19. Cominacini L, Fratta Pasini A, Garbin U, Nava C, Davoli A, Criscuoli M, et al. Nebivolol and its 4-keto derivative increase nitric oxide in endothelial cells by reducing its oxidative inactivation. *J Am Coll Cardiol*2003 Nov 19;42(10):1838-44.
20. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an

- antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*2005 Sep 10-16;366(9489):895-906.
21. Dandona P, Ghanim H, Brooks DP. Antioxidant activity of carvedilol in cardiovascular disease. *J Hypertens*2007 Apr;25(4):731-41.
22. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*2001 May 5;357(9266):1385-90.
23. Dezsi CA, Szentos V. The Real Role of beta-Blockers in Daily Cardiovascular Therapy. *Am J Cardiovasc Drugs*2017 Oct;17(5):361-73.
24. DiNicolantonio JJ, Lavie CJ, Fares H, Menezes AR, O'Keefe JH. Meta-analysis of carvedilol versus beta 1 selective beta-blockers (atenolol, bisoprolol, metoprolol, and nebivolol). *Am J Cardiol* 2013 Mar 1;111(5):765-9.
25. Feuerstein R, Yue TL. A potent antioxidant, SB209995, inhibits oxygen-radical-mediated lipid peroxidation and cytotoxicity. *Pharmacology*1994 Jun;48(6):385-91.
26. 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 (SENIORS). *Eur Heart J* 2005 Feb;26(3):215-25.
27. Fogari R, Zoppi A, Tettamanti F, Poletti L, Lazzari P, Pasotti C, et al. Beta-blocker effects on plasma lipids in antihypertensive therapy: importance of the duration of treatment and the lipid status before treatment. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;16 Suppl 5:S76-80.
28. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2003 Jan 1;41(1):159-68.
29. Hahn L, Hahn M. Carvedilol-induced hyperkalemia in a patient with chronic kidney disease. *J Pharm Pract*2015 Feb;28(1):107-11.
30. Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation*2001 Sep 25;104(13):1477-82.
31. Heusser K, Schobel HP, Adamidis A, Fischer T, Frank H. Cardiovascular effects of beta-blockers with and without intrinsic sympathomimetic activity. A comparison between celiprolol and metoprolol. *Kidney Blood Press Res*2002;25(1):34-41.
32. Hiremath S.B. LSD. Carvedilol as nephroprotective agent: a meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*2016;5(5):769-74.
33. Hjalmarson A, Herlitz J, Holmberg S, Ryden L, Swedberg K, Vedin A, et al. The Goteborg metoprolol trial. Effects on mortality and morbidity in acute myocardial infarction. *Circulation*1983 Jun;67(6 Pt 2):126-32.
34. Huang HL, Fox KA. The impact of beta-blockers on mortality in stable angina: a meta-analysis. *Scott Med J*2012 May;57(2):69-75.
35. Imai S. Pharmacologic characterization of beta blockers with special reference to the significance of nonspecific membrane effects. *Am J Cardiol*1991 Apr 22;67(10):8b-12b.
36. Intengan HD, Schiffrin EL. Disparate effects of carvedilol versus metoprolol treatment of stroke-prone spontaneously hypertensive rats on endothelial function of resistance arteries. *J Cardiovasc Pharmacol*2000 May;35(5):763-8.
37. Jaillon P. Relevance of intrinsic sympathomimetic activity for beta blockers. *Am J Cardiol*1990 Sep 25;66(9):21C-3C.
38. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*2005 Jan 15-21;365(9455):217-23.
39. Kelly RA, Smith TW. Nitric oxide and nitrovasodilators: similarities, differences, and interactions. *Am J Cardiol*1996 May 30;77(13):2C-7C.
40. Kerry R, Scrutton MC, Wallis RB. Mammalian platelet adrenoceptors. *Br J Pharmacol*1984 Jan;81(1):91-102.
41. Kohno T, Yoshikawa T, Yoshizawa A, Nakamura I, Anzai T, Satoh T, et al. Carvedilol exerts more potent antiadrenergic effect than metoprolol in heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther*2005 Oct;19(5):347-55.
42. Komajda M, Follath F, Swedberg K, Cleland J, Aguilar JC, Cohen-Solal A, et al. The EuroHeart Failure Survey programme--a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J*2003 Mar;24(5):464-74.
43. Kuroedov A, Cosentino F, Luscher TF. Pharmacological mechanisms of clinically favorable properties of a selective beta1-adrenoceptor antagonist, nebivolol. *Cardiovasc Drug Rev*2004 Fall;22(3):155-68.
44. Leonetti G, Egan CG. Use of carvedilol in hypertension: an update. *Vasc Health Risk Manag*2012;8:307-22.
45. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet*2005 Oct 29-Nov 4;366(9496):1545-53.
46. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, Tamarzo J, Maggioni AP, Dargie H, et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J*2004 Aug;25(15):1341-62.
47. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*2013 Jul;31(7):1281-357.
48. Martinez YV, Renom-Guiteras A, Reeves D, Erandie Ediriweera de Silva R, Esmail A, Kunnamo I, et al. A set of systematic reviews to help reduce inappropriate prescribing to older people: study protocol. *BMC Geriatr*2017 Oct 16;17(Suppl 1):231.
49. Misumida N, Harjai K, Kernis S, Kanei Y. Does Oral Beta-Blocker Therapy Improve Long-Term Survival in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction With Preserved Systolic Function? A Meta-Analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*2016 May;21(3):280-5.
50. Mochizuki M, Yano M, Oda T, Tateishi H, Kobayashi S, Yamamoto T, et al. Scavenging free radicals by low-dose carvedilol prevents redox-dependent Ca²⁺ leak via stabilization of ryanodine receptor in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007 Apr 24;49(16):1722-32.
51. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013 Oct;34(38):2949-3003.
52. Ohlstein EH, Douglas SA, Sung CP, Yue TL, Loudon C, Arleth A, et al. Carvedilol, a cardiovascular drug, prevents vascular smooth muscle cell proliferation, migration, and neointimal formation following vascular injury. *Proc Natl Acad Sci U S A*1993 Jul 1;90(13):6189-93.

53. Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, Kita Y, Okayama A, Elliott P, et al. Resting heart rate and cause-specific death in a 16.5-year cohort study of the Japanese general population. *Am Heart J*2004 Jun;147(6):1024-32.
54. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*1996 May 23;334(21):1349-55.
55. Pedersen ME, Cockcroft JR. The vasodilatory beta-blockers. *Curr Hypertens Rep*2007 Aug;9(4):269-77.
56. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet*2003 Jul 5;362(9377):7-13.
57. Remme WJ, Torp-Pedersen C, Cleland JG, Poole-Wilson PA, Metra M, Komajda M, et al. Carvedilol protects better against vascular events than metoprolol in heart failure: results from COMET. *J Am Coll Cardiol*2007 Mar 6;49(9):963-71.
58. Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, Aronow WS, Black HR, Blumenthal RS, et al. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: A scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *J Am Soc Hypertens*2015 Jun;9(6):453-98.
59. 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 Nov;24(21):1928-32.
60. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet*2000 Mar 11;355(9207):865-72.
61. Tsujimoto T, Sugiyama T, Kajio H. Effects of beta-blockers on all-cause mortality in patients with type 2 diabetes and coronary heart disease. *Diabetes Obes Metab*2017 Jun;19(6):800-8.
62. Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, Algert C, Arima H, Barzi F, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *Bmj*2008 May 17;336(7653):1121-3.
63. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *Jama*2002 Feb 27;287(8):1003-10.
64. Voegle A, Johansson T, Renom-Guiteras A, Reeves D, Rieckert A, Schlender L, et al. Effectiveness and safety of beta blockers in the management of hypertension in older adults: a systematic review to help reduce inappropriate prescribing. *BMC Geriatr*2017 Oct 16;17(Suppl 1):224.
65. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. [2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension]. *Kardiol Pol*2019;77(2):71-159.
66. Wisler JW, DeWire SM, Whalen EJ, Violin JD, Drake MT, Ahn S, et al. A unique mechanism of beta-blocker action: carvedilol stimulates beta-arrestin signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*2007 Oct 16;104(42):16657-62.
67. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Mbewu A, Opie LH. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*2012 Nov 14;11:CD002003.
68. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Opie LH. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*2017 Jan 20;1:CD002003.
69. Wong GW, Boyda HN, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of beta-1 selective beta blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*2016 Mar 10;3:CD007451.
70. Wright JM, Musini VM. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*2009 Jul 8(3):CD001841.
71. Yue TL, McKenna PJ, Lysko KA, Ruffolo RR, Jr., et al. SB 211475, a metabolite of carvedilol, a novel antihypertensive agent, is a potent antioxidant. *Eur J Pharmacol* 1994;251(2-3):237-43.
72. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis*1985 Mar-Apr;27(5):335-71.
73. Верткин А.Л., Вилковский Ф.А., Удалов С.Г. Сравнительная эффективность β-адреноблокаторов у больных артериальной гипертензией Российский кардиологический журнал 2002(4):44-7.
74. Давыдова ИВ. Бета-адреноблокаторы: механизм действия, классификация, показания и противопоказания к применению. *Кардиология*2009;60(4):70-8.
75. Зайцева ВИ. Некоторые аспекты фармакологических свойств бета-адреноблокаторов. *Новости медицины и фармации*2009(247):9-12.
76. Закирова АН, Зарудий ФС, Гарифуллин БН. Бета-адреноблокаторы и агрегация тромбоцитов. Карведилол. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии2008;4(2):81-4.
77. Ивлева АЯ. Различия фармакологических свойств β-адреноблокаторов и их клиническое значение *Consilium Medicum*2003(5):641-8.
78. Метелица ВИ. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. Москва: «Бином»; 2002.
79. Мухин НА. Нефрология. Национальное руководство. Краткое издание. Мухин НА, editor. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
80. Перепеч НБ, Шурыгина ВД. Место бета-адреноблокаторов в фармакотерапии артериальной гипертензии. Обзор литературы. *Вестник СПбГУ*2014;11(1):13-7.
81. Пішак ВП, Кривчанська МІ., Пішак ОВ, Грицюк МІ. Бета-адреноблокатори: класифікація, механізми впливу Медичні перспективи2011;16(1):25-30.
82. Сидоренко БА. ПД. Бета-адреноблокаторы. М.1996.

SUMMARY

CLINICAL PHARMACOLOGY OF BETA-BLOCKERS AND LATEST SCIENTIFIC DATA. ROLE OF BETA-BLOCKERS IN TREATMENT OF ISCHEMIC HEART DISEASE AND ARTERIAL HYPERTENSION (REVIEW)

Baralo B., Baralo R.

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; Mercy Catholic Medical Center, Darby, PA, USA

This review article that describes the most important pharmacokinetic parameters of β-blockers that determinate clinical importance of this group of medications, pharmacodynamics effects of this group and representative medications from the β-blocker class. We substantiated the use of β-blockers for cardio-vascular diseases using evidence base approach and founds of pharmacokinetic and pharmacodynamics effects.

Keywords: β-blockers, pharmacokinetic, pharmacodynamic.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ БЕТА-АДРЕНО-БЛОКАТОРОВ С ПОЗИЦИИ ПОСЛЕДНИХ ДАННЫХ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ВЫБОР ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (ОБЗОР)

Барало Б.И., Барало Р.П.

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Украина; Католический медицинский центр Милосердия, Дарби, Пенсильвания, США

В обзоре представлены наиболее значимые фармакокинетические параметры бета-адреноблокаторов (БАБ), которые определяют их клиническую значимость. Проанализированы фармакодинамические эффекты, выделены препараты, у которых они максимально выражены. Приведено обоснование применения БАБ при сердечно-сосудистой патологии, исходя из данных доказательной медицины с учетом фармакокинетических и фармакодинамических эффектов препаратов.

რეზიუმე

ბეტა-ადრენობლოკატორების კლინიკური ფარმაკოლოგია სამეცნიერო კვლევების უკანასკნელი მონაცემების პოზიციიდან და მათი გამოყენება გულის იშემიური დაავადების და არტერიული ჰიპერტენზიის დროს (მიმოხილვა)

ბ.ბარალო, რ.ბარალო

ბ. პიროგოვის სახ. ვინიცის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა; მოწყალების კათოლიკური სამედიცინო ცენტრი დარბი, პენსილვანია, აშშ

მიმოხილვაში გაანალიზებულია ბეტა-ადრენობლოკატორების (ბაბ) მნიშვნელოვანი ფარმაკოკინეტიკური პარამეტრები, რომლებიც განსაზღვრავენ მათ კლინიკურ მნიშვნელობას. აღწერილია ამ ჯგუფის ფარმაკოდინამიკური ეფექტები, გამოყოფილია პრეპარატები, რომლებიც ხასიათდება მაქსიმალური ფარმაკოდინამიკური ეფექტით. დასაბუთებულია ბაბ-ის გამოყენება გულ-სისხლძარღვთა პათოლოგიის დროს.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С У БОЛЬНЫХ ХЕЛИКОБАКТЕРИОЗОМ

Дербак М.А., Данканич Е.Е., Пушкаш И.И., Ганич О.Т., Поляк-Товт В.М.

ГВУЗ «Ужгородский национальный университет», медицинский факультет, Украина

Болезни органов пищеварения, в том числе вирусные поражения печени, входят в число первых десяти причин смертности. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в мире около 180 млн. человек страдают хроническим гепатитом С (ХГС) и 350 тыс. ежегодно умирают вследствие осложнений, вызванных этой болезнью [4,13]. Широкое распространение ХГС часто обуславливает его сочетанное течение с другими заболеваниями желудочно-кишечного тракта [8,11].

Открытие инфекционной природы язвообразования слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки стало толчком для изучения роли *Helicobacter pylori* (Hр) в развитии локального воспаления, влияния бактерии на процессы системного воспаления, а также внежелудочные проявления Hр-инфекции [10].

На сегодняшний день многие исследователи допускают участие Hр в следующих внегастроуденальных проявлениях: тромбоцитопения, анемия, заболевания кожи, нарушения роста у детей, ожирение, жировая болезнь печени, болезни желчевыводящих путей [3,6,9,12]. Впервые предположение о роли Hр в возникновении гепатобилиарных заболеваний было высказано у животных, затем отдельные штаммы выявлены в желчи человека, что до не давнего времени вызывало сомнения [7]. На сегодняшний день имеются исследования, которые убедительно доказывают при-

сутствие разных штаммов Hр в гепатобилиарной системе: желчи и стенках желчных протоков [2,14]. Среди них чаще всего *H.pylori*, *H.rodentium*, *H. pullorum* [2,13].

Кроме непосредственного влияния на слизистую оболочку гепатобилиарной системы с возникновением воспалительных процессов, Hр может быть пусковым механизмом нарушения желчевыведения, образования камней в желчном пузыре и холедохолитиаза [3,5]. Способность Hр вызывать патологические изменения в клетках эпителия желудка и двенадцатиперстной кишки по сей день остается неизученной [10].

Целью исследования явилось определение влияния *Helicobacter pylori* на клиническое и биохимическое течение хронического гепатита С.

Материал и методы. Проведено проспективное открытое исследование в условиях стационара. На включение в исследование во всех случаях получено информированное согласие больных по предложенному алгоритму, методика соответствует Хельсинской декларации 1975 г. с пересмотром в 1983 г. Исследование одобрено локальной этической комиссией (протокол №14 от 19.09.2017).

Критериями включения в исследование служил верифицированный ХГС. Критериями исключения являлись возраст до 18 и старше 70 лет, наличие маркеров инфицирования другими вирусами гепатитов (А, В, Д, ТТV), маркеров