

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ В XXI ВЕКЕ: ОТ УНИВЕРСАЛЬНОГО НАЗНАЧЕНИЯ К ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ И НОВЫМ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ГОРИЗОНТАМ

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Пономаренко Е. С., Полякова И. Г.

Научный руководитель: Полякова Ирина Геннадьевна, к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии и гериатрии

Класс β -адреноблокаторов (ББ) продолжает эволюционировать. В обзоре представлен анализ современной литературы (2021–2025 гг.), посвященной пересмотру роли ББ в кардиологии и их новым плейотропным эффектам. Рассматривается концепция «депрескрайбинга» ББ после неосложненного инфаркта миокарда у пациентов с сохранной фракцией выброса. Обсуждаются возможности фармакогенетического подхода к выбору терапии на основе полиморфизмов гена CYP2D6 и данные CPIC 2024 года. Особое внимание уделено новым направлениям: роли ББ в онкоиммунологии как адъювантов к иммунотерапии, их влиянию на костный метаболизм, нейропротективному потенциалу и перспективам применения при сепсисе. Представлены данные о клинической эффективности ББ при постковидном синдроме. Определено, что ББ остаются востребованным классом, применение которого смещается от шаблонных назначений в сторону персонализированных стратегий и использования их плейотропных свойств.

Ключевые слова: *бета-адреноблокаторы, депрескрайбинг, фармакогенетика, CYP2D6, онкоиммунология, сепсис, постковидный синдром.*

Введение

Бета-адреноблокаторы прошли долгий путь: от прорыва в кардиологии до базового инструмента в арсенале врача. Работая через симпатическую нервную систему, они уже более 50 лет помогают пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Но думать, что их задача – только снижать пульс и давление, уже неверно: новые данные показывают, что возможности класса гораздо шире.

За последние годы накопилось столько информации, что старые подходы к назначению ББ требуют пересмотра. Мы видим два направления: во-первых, уточнение их роли в «классических» областях – ИБС и гипертонии; во-вторых, выход за рамки кардиологии – онкология, сепсис, защита нервной системы, здоровье костей. Проще говоря, гемодинамика – это только верхушка айсберга.

В этом обзоре мы собрали свежие данные (2021–2025), чтобы показать, как ББ превращаются из «препарата для всех» в инструмент точной терапии. Ключевые вопросы: где сейчас реальное место ББ и как на практике использовать их дополнительные эффекты?

1. Переоценка роли в кардиологии: калибровка «золотого стандарта»

Даже в кардиологии – области, где бета-блокаторы традиционно сильны, в последние годы их роль активно пересматривается. Старые догмы проверяют новыми данными, и это меняет подходы: от универсальных схем – к более индивидуальным.

1.1 Ишемическая болезнь сердца: от пожизненной терапии к стратегии «депрескрайбинга»

Классические исследования дореперфузионной эры (например, ВНАТ) закрепили за ББ статус обязательного компонента пожизненной терапии после инфаркта миокарда (ИМ) для снижения общей смертности и риска внезапной сердечной смерти [8]. Однако эта парадигма была сформирована в условиях, когда инфаркты были более обширными, а функция левого желудочка (ЛЖ) страдала сильнее.

Широкое внедрение экстренного ЧКВ изменило профиль пациента после ИМ: миокард сохраняется лучше, функция ЛЖ часто остается нормальной. Появилась большая группа низкого риска и логичный вопрос: нужен ли им ББ пожизненно?

Новейшие данные дают все более однозначный ответ. Крупные рандомизированные клинические исследования REDUCE-AMI и ABYSS (2024 г.) показали, что у пациентов, перенесших неосложненный ИМ с сохранной фракцией выброса (ФВ), продолжение терапии ББ после первого года не дает дополнительных преимуществ в снижении риска смерти или повторного инфаркта. Эти выводы были подтверждены на самом высоком уровне доказательности – в систематическом обзоре и метаанализе Chi K.Y. et al., опубликованном в European Heart Journal в 2024 году. Анализ данных более 280 000 пациентов показал, что в современную реперфузионную эру терапия ББ у пациентов после ИМ без сниженной ФВ или сердечной недостаточности не дает дополнительного снижения смертности после первого, наиболее уязвимого года [9].

На базе этих данных сформировался подход «депресскрайбинг»: ББ назначаем всем после ИМ минимум на год. Далее у пациентов с ФВ $\geq 50\%$, без ХСН и аритмий – можно обсудить отмену под контролем. Для ФВ $\leq 40\%$ или ХСН – ББ оставляем обязательно.

1.2. Артериальная гипертензия: от первого ряда к таргетной терапии

На протяжении десятилетий ББ были препаратами первого выбора для лечения артериальной гипертензии (АГ). Однако крупные РКИ (ASCOT-BPLA, LIFE) показали, что «старые» ББ (в частности, атенолол) при сопоставимом снижении периферического АД хуже предотвращают инсульты, чем другие классы препаратов [11]. Причиной оказался их неблагоприятный гемодинамический профиль – неспособность эффективно снижать центральное аортальное давление, которое является более точным предиктором сердечно-сосудистых событий.

В результате современные клинические рекомендации больше не рассматривают ББ как универсальное средство первого выбора для неосложненной АГ. Их роль сместилась в сторону таргетной терапии для пациентов с АГ, у которых есть убедительные сопутствующие показания: ишемическая болезнь сердца (ИБС); хроническая сердечная недостаточность со сниженной ФВ (ХСН-нФВ); фибрилляция предсердий (ФП) для контроля ЧСС; состояния, сопровождающиеся гиперсимпатикотонией.

1.3. ХСН-нФВ: незыблемый столп квадротерапии

Если в других областях роль ББ пересматривается, то в лечении хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (ХСН-нФВ) их позиция только укрепилась. Пройдя путь от абсолютного противопоказания до обязательного назначения, ББ стали одним из четырех столпов современной болезнь-модифицирующей терапии. Их способность разрывать порочный круг нейрогормональной гиперактивации, снижать риск внезапной смерти и улучшать прогноз была неопровержимо доказана для четырех препаратов («великолепная четверка»: бисопролол, карведилол, метопролола сукцинат и небиволол) [10]. В рамках современной стратегии квадротерапии ХСН-нФВ бета-блокаторы являются незаменимым компонентом, назначаемым совместно с АРНИ, АМКР и ингибиторами SGLT2.

2. Разрешение старых противоречий: бета-блокаторы у коморбидных пациентов

На протяжении долгого времени применение бета-блокаторов (ББ) было ограничено строгими противопоказаниями, основанными на фармакологических эффектах первых препаратов этого класса. Однако накопление доказательной базы и появление новых поколений ББ привели к смене парадигмы в отношении многих коморбидных состояний, в первую очередь хронической обструктивной болезни легких и сахарного диабета.

2.1. ХОБЛ и сахарный диабет: смена парадигмы

Исторически сложившиеся опасения по поводу применения ББ у пациентов с ХОБЛ и сахарным диабетом (СД) были связаны с их способностью блокировать β_2 -адренорецепторы. Это приводило к двум ключевым проблемам: риску бронхоспазма у пациентов с ХОБЛ и риску маскировки симптомов гипогликемии и ухудшения метаболического контроля у пациентов с СД. Эти опасения, абсолютно оправданные для неселективных препаратов первого поколения, таких как пропранолол, на десятилетия создали клиническую дилемму для пациентов с сопутствующей кардиологической патологией, нуждающихся в жизнеспасующей терапии.

Ключ к разрешению этих противоречий лежит в фундаментальном понимании того, что, как метко отмечено в недавнем обзоре Taddei S. et al. (2024), «не все бета-блокаторы созданы равными» [7]. Их побочные эффекты напрямую зависят от фармакологических свойств конкретной молекулы, прежде всего от кардиоселективности.

При ХОБЛ. Появление кардиоселективных ББ, которые в терапевтических дозах избирательно блокируют сердечные β_1 -рецепторы, минимально влияя на β_2 -рецепторы в бронхах, изменило ситуацию. Многочисленные метаанализы подтвердили, что назначение кардиоселективных ББ (бисопролола, метопролола) пациентам с ХОБЛ и абсолютными кардиологическими показаниями (например, после ИМ) не только безопасно, но и ассоциируется со снижением общей смертности и частоты обострений ХОБЛ [6]. Клиническая польза от лечения сердца в этом случае многократно перевешивает минимальный и управляемый респираторный риск. Таким образом, абсолютное противопоказание сменилось взвешенным клиническим решением: при наличии жизненных показаний необходимо и возможно назначать ББ, но выбор должен быть сделан строго в пользу высокоселективных препаратов (при этом бронхиальная астма, в отличие от ХОБЛ, в большинстве случаев остается противопоказанием).

При сахарном диабете. Негативные метаболические эффекты (ухудшение чувствительности к инсулину, неблагоприятное влияние на липидный профиль) также в наибольшей степени присущи «старым» неселективным и менее селективным ББ. Современные препараты третьего поколения с вазодилатирующими свойствами (карведилол, небиволол) считаются метаболически нейтральными или даже оказывают положительное действие, улучшая чувствительность к инсулину за счет улучшения периферического кровотока и функции эндотелия [7]. У пациентов с СД и сопутствующей ИБС или ХСН-нФВ польза от назначения ББ в плане снижения смертности абсолютно доминирует над потенциальными метаболическими рисками.

Современная стратегия ясна: выбор препарата должен быть персонализированным. Если у пациента с ХОБЛ или СД нет абсолютных показаний к назначению ББ, они не являются препаратами первого выбора (например, для лечения АГ). Но если такие показания есть (ИБС, ХСН-нФВ), их назначение обязательно. При этом выбор должен падать на высокоселективные (при ХОБЛ) или метаболически нейтральные вазодилатирующие (при СД) бета-блокаторы. Этот дифференцированный подход позволяет максимизировать пользу и минимизировать риски, превращая исторические противопоказания в управляемые клинические ситуации.

3. Плейотропные эффекты и новые горизонты: бета-блокаторы за пределами кардиологии

Раньше бета-блокаторы оценивали в основном по их влиянию на гемодинамику. Но новые исследования показывают: поскольку ББ работают через симпатическую нервную систему, а она регулирует почти все процессы в организме, их эффекты гораздо шире. Это открывает возможности в областях, далеких от классической кардиологии.

3.1. Онкоиммунология: синергия с противоопухолевой терапией

Связь между хроническим психоэмоциональным стрессом и прогрессированием рака уже не просто гипотеза, а активно изучаемая

область онкологии. Ключевым связующим звеном в этой оси «Стресс-Иммунитет-Рак» выступает СНС. Хроническая гиперактивация СНС и массивный выброс катехоламинов (адреналина, норадреналина) создают в организме биологическую среду, благоприятствующую росту, инвазии и метастазированию опухолей. Катехоламины, связываясь с β -адренорецепторами на опухолевых и иммунных клетках, оказывают множественные негативные эффекты: стимулируют ангиогенез (рост новых сосудов, питающих опухоль); способствуют эпителиально-мезенхимальному переходу, повышая инвазивный потенциал раковых клеток; тормозят работу цитотоксических Т-клеток и способствуют накоплению супрессорных популяций (MDSC, Tregs), создавая иммуносупрессивное микроокружение опухоли.

Логично предположить, если стрессовые гормоны помогают опухоли расти и прятаться от иммунитета, то ББ, блокируя этот сигнал, могут усилить эффект иммунотерапии. Данные 2025 года (Zhang et al.) подтверждают, что комбинация ББ + ингибиторы контрольных точек улучшает выживаемость, особенно при меланоме [15].

Неселективные ББ (например, пропранолол) могут «разблокировать» иммунный ответ, делая опухоль более уязвимой для Т-клеток.

Другое важное направление – периоперационное применение ББ. Хирургическое вмешательство, несмотря на свою лечебную цель, является мощнейшим физиологическим и психоэмоциональным стрессом, сопровождающимся выбросом катехоламинов. Этот период считается «окном возможностей» для диссеминации и имплантации циркулирующих опухолевых клеток, что повышает риск рецидива. Как показывает свежий систематический обзор O'Logbon et al. (2025), применение ББ (чаще пропранолола) в периоперационном периоде может заблокировать этот стресс-индуцированный каскад и снизить риск будущего рецидива, «закрывая» это опасное окно [1].

3.2. Эффекты за пределами сердца: кости, мозг, сепсис

Поскольку СНС регулирует гомеостаз во всех тканях, блокада β -рецепторов влияет не только на сердце. Вот ключевые «некардиальные» направления:

Здоровье костной ткани. Влияние СНС на скелет долгое время оставалось недооцененным. Сегодня доказано, что хроническая симпатическая гиперактивация оказывает на костную ткань катаболическое (разрушающее) действие, смещая баланс в сторону резорбции. Исследования 2021 года (Zhong et al., Nevola et al.) показали: у пожилых пациентов на длительной терапии ББ реже случаются переломы, а минеральная плотность кости статистически значимо выше [3, 4]. Практический бонус: назначая ББ при ИБС, мы параллельно защищаем кости.

Неврология и психиатрия. Липофильные ББ легко проникают в ЦНС. Изначально это связывали лишь с побочными эффектами, но сегодня их потенциал в неврологии пересматривается. Поначалу пропранолол связывали с ростом риска болезни Паркинсона. Но это «ошибка показания»: препарат назначали при треморе – раннем симптоме самой болезни. При корректном анализе карведилол, наоборот, ассоциирован со снижением риска [2]. Возможно, некоторые ББ обладают нейропротективным потенциалом.

Сепсис и критические состояния. Тахикардия при септическом шоке – не компенсация, а часть «катехоламинового шторма», который ухудшает прогноз. Концепция «укрощения шторма»: у стабилизированных пациентов эсмолол снижает 28-дневную летальность (метаанализ 2024 г.) [12].

Постковидный синдром. При постковидной вегетативной дисфункции (тахикардия, ортостатическая непереносимость) ББ помогают контролировать симптомы. Данные подтверждают: у части пациентов после COVID требуется назначение или коррекция дозы ББ [13, 14].

4. Будущее класса: персонализация и «умные» молекулы

Несмотря на кажущуюся завершенность, история бета-блокаторов далека от финала. Прекращение разработки новых универсальных препаратов-«блокбастеров» не означает научного застоя. Напротив, оно знаменует собой переход от стратегии «один препарат для всех» к двум новым, гораздо более утонченным направлениям: максимальной персонализации существующих лекарств и созданию принципиально новых, «умных» молекул с хирургической точностью действия.

4.1. От генотипа к терапии: роль фармакогенетики

Одним из главных недостатков терапии бета-блокаторами (ББ) всегда была высокая межиндивидуальная вариабельность ответа: у одних пациентов стандартная доза вызывает выраженные побочные эффекты, у других оказывается недостаточной. Сегодня становится ясно, что значительная часть этой вариабельности закодирована в нашем геноме.

Ключевую роль в метаболизме большинства липофильных ББ, включая метопролол и карведилол, играет печеночный фермент цитохром CYP2D6. Полиморфизм кодирующего его гена приводит к тому, что в популяции существуют «медленные», «нормальные» и «ультрабыстрые» метаболизаторы. У «медленного метаболизатора» стандартная доза метопролола может создавать токсичные концентрации, в то время как у «ультрабыстрого» – не достигать терапевтического уровня.

Это уже не просто теория. Новейший гайдлайн Клинического консорциума по внедрению фармакогенетики (CPIC) от 2024 года дает четкие клинические рекомендации. Пациентам, у которых генетический тест выявил статус «медленного метаболизатора», рекомендуется либо начинать терапию метопрололом с минимальных доз под строгим контролем, либо сразу выбирать альтернативный ББ, чей метаболизм не зависит от CYP2D6 (например, бисопролол) [5]. Внедрение фармакогенетического тестирования в рутинную практику – это уже не отдаленное будущее, а реальный шаг к по-настоящему персонализированной и безопасной терапии бета-блокаторами.

4.2. «Смещенный агонизм»: фармакология будущего

Самым революционным направлением является создание «умных» молекул, основанных на концепции «смещенного агонизма». Эта теория полностью меняет представление о рецепторе как о простом выключателе. Современная наука рассматривает β -адренорецептор как сложный «пульт управления», способный запускать несколько разных внутриклеточных сигнальных путей.

При ССЗ «классический» G-белковый сигналинг через β -рецепторы становится вредным, его мы блокируем. Но есть и второй путь – через β -аррестин, который, наоборот, защищает клетку от гибели и фиброза.

Задача нового поколения ББ – «смещенный агонизм»: молекула блокирует вредный G-белковый путь, но при этом активирует защитный β -аррестин. Такой препарат не просто «тормозит», а перепрограммирует клетку. Карведилол уже показывает элементы этого эффекта [7], значит направление рабочее.

Заключение

Бета-адреноблокаторы не устарели, они адаптируются. В кардиологии мы уходим от шаблонных назначений: депрескрайбинг при низком риске после ИМ, таргетное применение при АГ. Параллельно раскрывается их системный потенциал – онкоиммунология, сепсис, нейропротекция, постковид. Персонализация уже работает через фармакогенетику (CYP2D6), а концепция «смещенного агонизма» задает вектор для молекул будущего. ББ остаются в арсенале, но теперь как гибкий, точный инструмент.

Список литературы:

1. O'Logbon J., Tarantola L., Williams N.R., Mehta S., Ahmed A., Davies E.A. Does propranolol have a role in cancer treatment? A systematic review of the epidemiological and clinical trial literature on beta-blockers. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2025 Jul 12; 151(7): 212. <https://doi.org/10.1007/s00432-025-06262-2>. PMID: 40652143; PMCID: PMC12255574.

2. Searles Nielsen S., Gross A., Camacho-Soto A., Willis A.W., Racette B.A. β 2-adrenoreceptor medications and risk of Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2018 Nov; 84(5): 683-693. <https://doi.org/10.1002/ana.25341>. Epub 2018 Oct 30. PMID: 30225948; PMCID: PMC6881195.

3. Nevola K.T., Nagarajan A., Hinton A.C., Trajanoska K., Formosa M.M., Xuereb-Anastasi A., van der Velde N., Stricker B.H. et al. Pharmacogenomic Effects of β -Blocker Use on Femoral Neck Bone Mineral Density. *J Endocr Soc*. 2021 May 15; 5(8): bvab092. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab092>. PMID: 34195528; PMCID: PMC8237849.

4. Zhong X.P., Xia W.F. Regulation of bone metabolism mediated by β -adrenergic receptor and its clinical application. *World J Clin Cases*. 2021 Oct 26; 9(30): 8967-8973. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i30.8967>. PMID: 34786380; PMCID: PMC8567525.

5. Duarte J.D., Thomas C.D., Lee C.R., Huddart R., Agundez J.A.G., Baye J.F., Gaedigk A., Klein T.E., Lanfear D.E., Monte A.A., Nagy M., Schwab M., Stein C.M., Uppugunduri C.R.S., van Schaik R.H.N., Donnelly R.S., Caudle K.E., Luzum J.A. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIC) for CYP2D6, ADRB1, ADRB2, ADRA2C, GRK4, and GRK5 Genotypes and Beta-Blocker Therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2024 Oct; 116(4): 939-947. <https://doi.org/10.1002/cpt.3351>. Epub 2024 Jul 1. PMID: 38951961; PMCID: PMC11502236.

6. 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. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.10.n1119>.

7. Taddei S., Tsabedze N., Tan R.S. β -blockers are not all the same: pharmacologic similarities and differences, potential combinations and clinical implications. *Curr Med Res Opin*. 2024; 40(sup1): 15-23. <https://doi.org/10.1080/03007995.2024.2318058>. Epub 2024 Apr 10. PMID: 38597065.

8. Singh J. Beta-Blockers: A Tale of Triumphs, Trials, and Tribulations. *Int J Appl Basic Med Res.* 2020 Jan-Mar; 10(1): 1-2. https://doi.org/10.4103/ijabmr.IJABMR_418_19. PMID: 32002376; PMCID: PMC6967340.

9. Chi K.Y., Lee P.L., Chowdhury I., Schwartz R., Kang Y.N., Mangalesh S. et al. Mortality effects of beta-blockers on myocardial infarction in patients without reduced ejection fraction or heart failure in the contemporary reperfusion era: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2024 Oct; 45(Suppl_1): ehae666.1640. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae666.1640>.

10. Roghani S.H., Khan D.S., Shafiq A., Akbar A., Mustafa W., Shah S.Q.A., Khan M. Jr., Ali H. Efficacy of Different Beta Blockers in Reducing Mortality in Heart-Failure Patients. *Cureus.* 2024 Nov 21; 16(11): e74171. <https://doi.org/10.7759/cureus.74171>. PMID: 39611070; PMCID: PMC11604132.

11. Небиеридзе Д.В. Актуальные вопросы применения бета-адреноблокаторов в различных клинических ситуациях. *Медицинский совет.* 2018; (12): 12-17. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-12-12-17>. – EDN RVNZBL.

12. Vásquez-Tirado G.A., Quispe-Castañeda C.V., Meregildo-Rodríguez E.D., Cuadra-Campos M., Segura-Plasencia N.M., Arbayza-Avalos Y.K., Alva-Guarniz H.N., Guzmán-Aguilar W.M., Zavaleta-Alaya P. Association of beta blockers and mortality in adults with septic shock: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trial. *Front Med (Lausanne).* 2024 Sep 24; 11: 1448573. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1448573>. PMID: 39380732; PMCID: PMC11458450.

13. Krishna B.A., Metaxaki M., Sithole N., Landín P., Martín P., Salinas-Bostrán A. Cardiovascular disease and covid-19: A systematic review. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2024 Aug 2; 54: 101482. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2024.101482>. PMID: 39189008; PMCID: PMC11345335.

14. Jędrasek T., Jędrasek A., Gawryś J. The Effect of COVID-19 on cardiovascular diseases and the Need for Beta-Blocker Dose Modification. *J Educ Health Sport*. 2024; 74: 51789. <https://doi.org/10.12775/JEHS.2024.74.51789>.

15. Zhang F., Wang Y., Liu F., Li Y., Liu X., Ren X., Yuan X. Impact of beta blockers on cancer neuroimmunology: a systematic review and meta-analysis of survival outcomes and immune modulation. *Front Immunol*. 2025 Aug 6; 16: 1635331. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1635331>. PMID: 40842986; PMCID: PMC12364651.

Информация об авторах:

Пономаренко Егор Сергеевич – студент 6 курса ИКМ 2009 группы.

Полякова Ирина Геннадьевна – доцент кафедры факультетской терапии и гериатрии.

Как цитировать:

Пономаренко Е. С., Полякова И. Г. Бета-адреноблокаторы в XXI веке: от универсального назначения к персонализированной терапии и новым терапевтическим горизонтам. *Scientist (Russia)*. 2026; 2 (32): 182-194.
