NARRATIVE REVIEW

# State-of-the-art review: ß-blockade in critical illness

Marlies Ostermann[1*], Daniel De Backer[2], Emilie Belley-Cote[3], Maurizio Cecconi[4,16], Michelle S. Chew[18], Joanna C. Dionne[5], Steven M. Hollenberg[6], Stephan M. Jakob[7], Salmaan Kanji[8], Richard Leach[1], Mark J. McPhail[9,10], Xavier Monnet[11], Andrea Morelli[12], Mervyn Singer[13], Erika Wilkman[14] and Giuseppe Citerio[15,17]

# Обзор современного состояния проблемы: применение β-блокаторов при критических состояниях

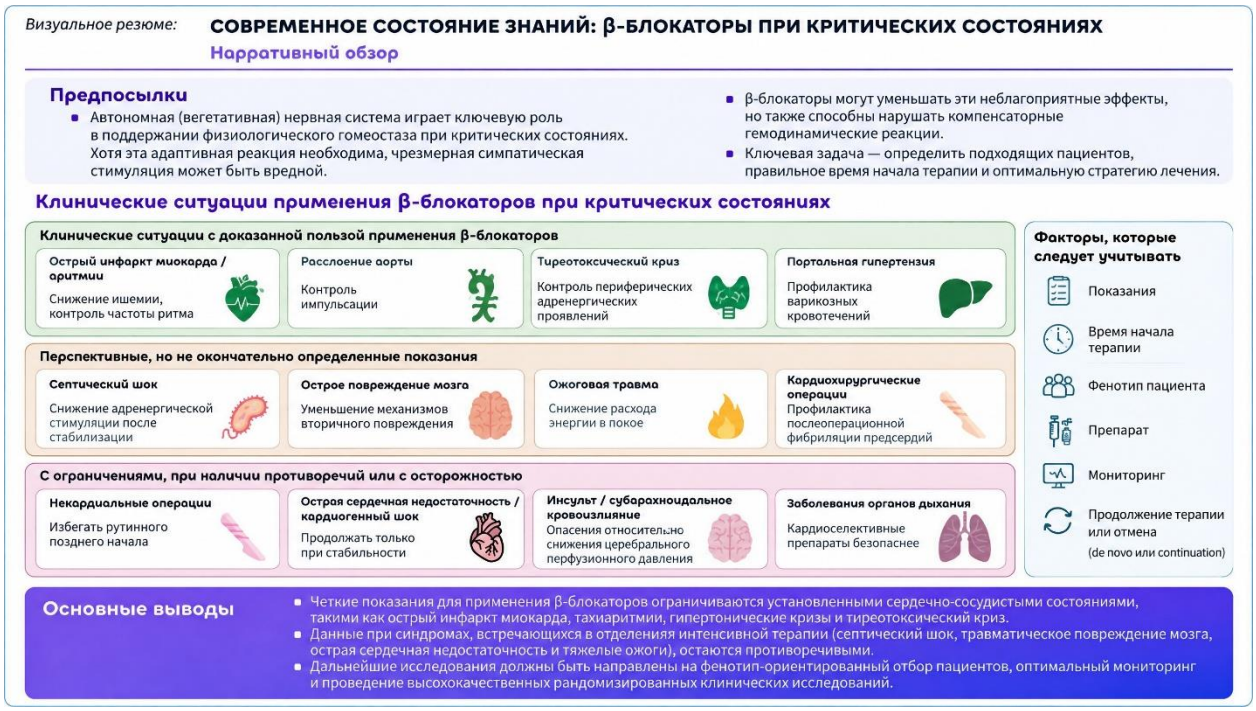
## Перевод В.С. Гороховского

# Обзор современного состояния проблемы: применение β-блокаторов при критических состояниях

Marlies Ostermann, Daniel De Backer, Emilie Belley-Cote, Maurizio Cecconi, Michelle S. Chew, Joanna C. Dionne, Steven M. Hollenberg , Stephan M. Jakob, Salmaan Kanji, Richard Leach, Mark J. McPhail, Xavier Monnet, Andrea Morelli, Mervyn Singer, Erika Wilkman, Giuseppe Citerio

**Резюме**

Критические состояния сопровождаются активацией симпатической нервной системы, которая играет важную адаптационную роль в поддержании сердечно-сосудистой стабильности и перфузии органов. Однако чрезмерная и длительная адренергическая стимуляция может стать дезадаптивной, способствуя развитию тахиаритмий, повреждению миокарда, нарушениям иммунной регуляции, метаболическим расстройствам и дисфункции органов. В данном современном обзоре рассматривается роль терапии β-блокаторами как потенциального метода модуляции или нейтрализации адренергического ответа у пациентов в критических состояниях. Согласно имеющимся данным, целесообразность их применения остается спорной и в значительной степени зависит от конкретной клинической ситуации. Доказана польза β-блокаторов при определенных состояниях, таких как острый инфаркт миокарда, тахиаритмии, гипертонические кризы, тиреотоксический криз, а также для профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен. В то же время при септическом шоке, черепно-мозговой травме, острой сердечной недостаточности, ожогах и ряде других критических состояний доказательная база ограничена или противоречива. Существуют опасения, что применение этих препаратов может привести к подавлению компенсаторных сердечно-сосудистых реакций, снижению сердечного выброса, артериальной гипотензии и ухудшению перфузии органов. Более того, безопасность и эффективность терапии β-блокаторами зависят от типа и дозы препарата, фенотипа пациента, времени начала лечения, гемодинамического резерва, а также от того, является ли терапия продолжением ранее назначенного хронического лечения, возобновлением приема после перерыва или назначением «с нуля» в остром периоде заболевания. В обзоре подчеркиваются существенные пробелы в знаниях: отсутствие надежных критериев для выявления пациентов, которые получат наибольшую пользу от лечения; неопределенность в отношении оптимальных терапевтических целей и стратегий мониторинга; а также недостаточное количество данных рандомизированных исследований для гетерогенных групп пациентов в отделениях интенсивной терапии. Для улучшения исходов, вероятно, необходим подход, основанный на анализе фенотипа и физиологических показателей, учитывающий состояние гемодинамики, степень выраженности симпатической активации и сроки назначения терапии β-блокаторами.




Ключевые слова: бета-блокатор, бета-блокада, критическое состояние, адренергическая стимуляция, адренергическая токсичность

**Таблица 1. Последствия адренергической стимуляции и потенциальная роль бета-блокады**

| **Адренергическое состояние** | **Физиологические противодействующие процессы** | **Потенциальные эффекты р-блокаторов** |
|---|---|---|
| Метаболизм | | |
| Гиперметаболизм<br>• Повышение энергии в состоянии покоя<br>• Усиление протеолиза<br>• Усиление теплопродукции<br>• Гликогенолиз и глюконеогенез<br>• Инсулинорезистентность<br>• Липолиз<br>• Высвобождение кортизола | Контроль гиперметаболизма<br>• Подавление оси ГГН (гипоталамус- гипофиз-надпочечники)<br>• Ингибирование секреции инсулина поджелудочной железой через стимуляцию О2 | Метаболическая стабилизация<br>• Снижение теплопродукции<br>• Сохранение безжировой массы тела<br>• Уменьшение стресса<br>• Улучшение гликемического контроля<br>• Подавление липолиза |
| Сердечно-сосудистая система, воспаление и почечная система | | |
| Сердечно-сосудистая стимуляция<br>• Увеличение коронарного кровотока<br>• Повышение сократимости миокарда<br>• Тахикардия<br>• Увеличение потребления миокардом кислорода<br>• Повышение артериального давления<br>• Стресс миокарда | Ингибирование симпатической стимуляции<br>• Активация парасимпатической нервной системы<br>• Барорефлекторная компенсация: активация стретч-рецепторов в каротидном синусе и дуге аорты, что приводит к снижению симпатического оттока и повышению парсимпатического оттока | Кардиопротекция<br>• Снижение частоты сердечных сокращений<br>• Уменьшение потребности миокарда в кислороде<br>• Антиаритмические эффекты<br>• Улучшение диастолического наполнения<br>• Предотвращение внутриклеточной перегрузки |

| | | |
|---|---|---|
| • Диастолическая дисфункция<br>• Аритмии<br>• Повышение продукции лактата<br>• Переключение метаболического субстрата с жирных кислот на глюкозу<br><br>Воспаление<br>• Высвобождение провоспалительных цитокинов<br>• Активация иммунной системы<br>• При длительной стимуляции:<br>o иммунная дизрегуляция / паралич<br>o дисфункция лимфоцитов<br><br>Почечные эффекты / задержка натрия и воды<br>• Усиление канальцевой реабсорбции натрия (с удержанием объема крови)<br>• Стимуляция антидиуреза<br>• Усиление реабсорбции воды в собирательных трубочках<br>• Повышение синтеза и высвобождения ренина из юкстагломерулярных клеток<br>• Активация РААС | • Противодействие адренергической вазоконстрикции на локальном уровне за счет высвобождения:<br>o NO (оксид азота)<br>o простациклина<br>o аденозина<br>• Высвобождение предсердного натрийуретического пептида (АНП) и мозгового натрийуретического пептида (МНП) при растяжении предсердий и желудочков; эти гормоны противодействуют симпатическим/РААС-эффектам за счет:<br>o вазодилатации<br>o натрийуреза<br>o подавления АДГ / стимуляции диуреза<br>o подавления секреции ренина<br>o подавления альдостерона<br>o центрального уменьшения симпатического тонуса<br>• При длительной стимуляции: десенситизация адренергических рецепторов | кальцием, тем самым защита митохондрий<br>• Антиоксидантные эффекты, которые обращают вспять митохондриальную дисфункцию, индуцированную свободными радикалами (только для определенных β-блокаторов, например небиволола)<br><br>Иммунорегуляция<br>• Снижение избыточного воспалительного ответа<br>• Активация холинергических противовоспалительных путей для уменьшения высвобождения цитокинов<br>• Блокада длительного симпатического подавления иммунных клеток<br><br>Стимуляция диуреза / натрийуреза<br>• Подавление высвобождения ренина<br>• Ингибирование синтеза и секреции ренина<br>• При использовании неселективных β-блокаторов: опосредованная α-адренорецепторами вазодилатация за счет блокады вазодилатирующих β2-рецепторов в почечном сосудистом русле |
| **Система коагуляции** | | |
| Стимуляция коагуляции ><br>• Стимуляция агрегации тромбоцитов<br>• Высвобождение фактора VIII, фактора Виллебранда и фибриногена<br>• При длительной стимуляции симпатической нервной системы: повышение ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) | Активация антикоагулянтных путей<br>• Активация антитромбина, протеина С и ингибитора пути тканевого фактора<br>• Увеличение высвобождения тканевого активатора плазминогена (tPA) и временная активация фибринолиза | Поддержка антикоагулянтных эффектов<br>• Снижение катехоламин-индуцированной реактивности тромбоцитов<br>•Уменьшение высвобождения прокоагулянтных факторов<br>• Улучшение фибринолитического баланса |
| **Система дыхания** | | |
| Стимуляция вентиляции<br>• Повышение дыхательного драйва<br>• Расслабление гладкой мускулатуры бронхов<br>• Усиление клиренса легочной интерстициальной жидкости | Ингибирование гипервентиляции<br>• Активация парасимпатической нервной системы<br>• Рефлекс Геринга-Брейера и обратная связь от растяжения легких<br>• Высвобождение NO легочным эндотелием для | • Возможный бронхоспазм (при применении неселективных \|β-блокаторов) |

| | | |
|---|---|---|
| | ○ противодействия избыточной вазоконстрикции:<br>○ улучшение соотношения вентиляция-перфузия<br>○ снижение легочного сосудистого сопротивления | |
| Нервная система | | |
| Неврологическая стимуляция<br>• Повышение состояние бодрствования<br>• Оптимизация бдительности<br>• Укорочение времени реакции<br>• Возбуждение<br>• Нарушение сна<br>• Тревожность | Ингибирование неврологической стимуляции<br>• Активация парасимпатической нервной системы<br>• Пресинаптическое аутоингибирование (α2-обратная связь) после связывания высвобожденного норэпинефрина с пресинаптическими α2-рецепторами, что приводит к:<br>○ ингибированию дальнейшего высвобождения норэпинефрина<br>○ снижению симпатической нейротрансмиссии<br>• Адаптация стволовых и гипоталамических нейронных цепей за счет:<br>○ ингибирующих ГАМК-ергических путей<br>○ снижения активности голубого пятна | Восстановление симпатовагального баланса • Уменьшение симпатической активации • Анксиолитический эффект |

АДГ — антидиуретический гормон, АНП — предсердный натрийуретический пептид, БНП — натрийуретический пептид типа B, ГАМК — гамма-аминомасляная кислота, ГГН — гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая (система), NO — оксид азота, PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена-1, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, АФК — активные формы кислорода, tPA — тканевой активатор плазминогена, vWF — фактор фон Виллебранда

## Введение

Вегетативная нервная система играет ключевую роль в поддержании физиологического гомеостаза при критических состояниях (таблица 1). Несмотря на то что эта адаптивная реакция необходима, чрезмерная стимуляция симпатического отдела может быть пагубной. В отделениях интенсивной терапии (ОИТ) врачи часто сталкиваются с необходимостью лечения пациентов, у которых наблюдаются выраженная тахикардия, аритмии, повреждение миокарда и последствия адренергической токсичности. Роль β-блокаторов в таких случаях во многом зависит от конкретной клинической ситуации. В одних обстоятельствах они могут быть полезны, модулируя

нормальный адренергический ответ, в других — помогают противодействовать избыточной адренергической стимуляции и восстановить равновесие. Однако в ряде случаев они способны усугубить дисфункцию органов или замаскировать компенсаторную тахикардию при шоковых состояниях, что может негативно отразиться на исходах для пациента.

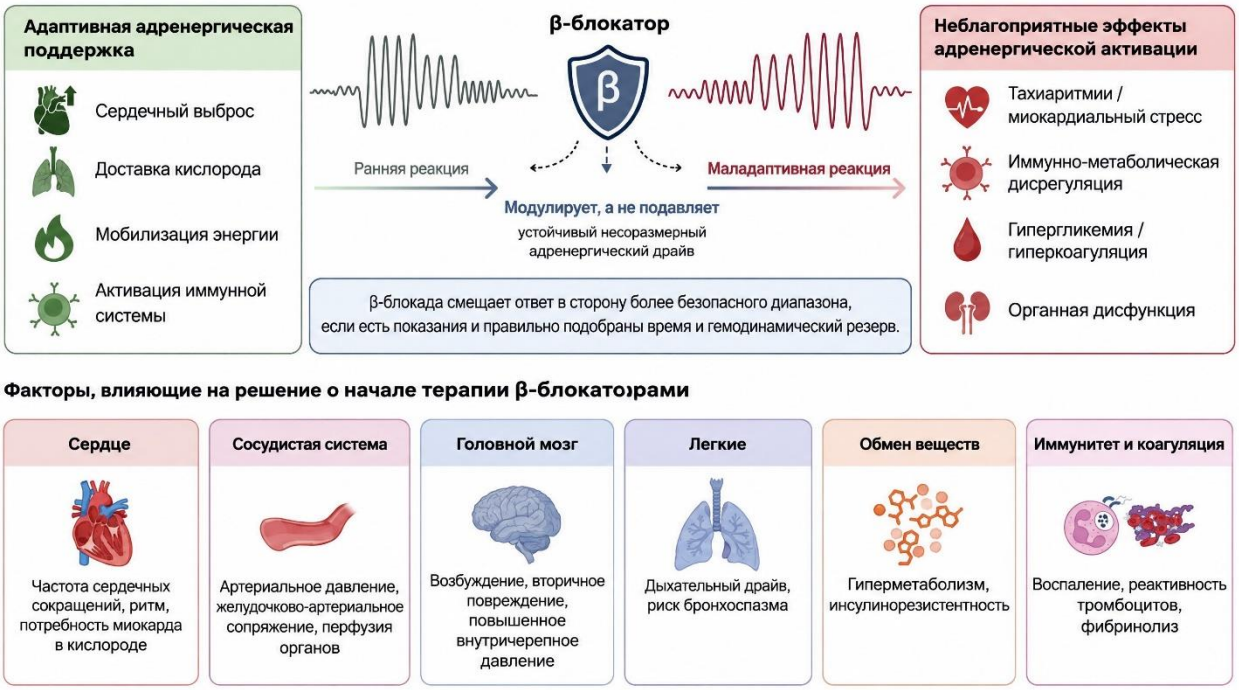



*Рисунок 1. Адренергический стресс при критических состояниях и обоснование применения β-блокаторов. Критические состояния часто сопровождаются активацией симпатической нервной системы и повышенным воздействием катехоламинов. На раннем этапе такая реакция может носить адаптивный характер, способствуя поддержанию сердечного выброса, доставки кислорода, мобилизации энергетических ресурсов и активации иммунной системы. Однако при длительной или чрезмерной адренергической активации она может стать дезадаптивной, способствуя развитию тахиаритмий, повышению потребности миокарда в кислороде, иммунно-метаболическим нарушениям, гипергликемии, гиперкоагуляции и дисфункции органов. Эти эффекты затрагивают не только сердечно-сосудистую систему, но и многие другие системы организма, включая сосудистое русло, головной мозг, легкие, метаболические процессы, а также механизмы иммунного ответа и свертывания крови. Таким образом, у определенных категорий пациентов β-блокаторы могут рассматриваться как средства модуляции адренергического стресса. Однако их потенциальная польза зависит от клинических показаний, времени начала терапии, гемодинамического резерва, возможности подбора дозировки препарата, а также от тщательного контроля перфузии и функции органов. АД — артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ОИТ — отделение интенсивной терапии; $O_2$ — кислород; ПСГ — пароксизмальная симпатическая гиперактивность.*

Цели данного обзора: (1) рассмотреть последствия адренергической стимуляции; (2) обобщить доказательную базу применения β-блокаторов для противодействия физиологическому адренергическому ответу; (3) проанализировать роль терапии β-блокаторами в контроле избыточной адренергической активности при распространенных клинических состояниях, встречающихся в отделениях интенсивной терапии (включая данные, экстраполированные из смежных клинических ситуаций); (4) изучить возможные причины противоречивых результатов, представленных в

литературе; (5) предложить основанный на физиологических принципах подход к назначению β-блокаторов пациентам в критических состояниях; (6) выявить пробелы в современных знаниях и наметить направления для будущих исследований. Для более детального освещения физиологических аспектов и рассмотрения конкретных клинических сценариев был выбран формат обзорной статьи.

## Критическое состояние и активация симпатической нервной системы

### Что известно

Критическое состояние сопровождается адренергической стимуляцией (табл. 1, рис. 1). Катехоламины реализуют свои эффекты путем активации адренорецепторов — группы рецепторов с семью трансмембранными доменами, сопряженных с различными внутриклеточными сигнальными белками. Выделяют два основных типа адренорецепторов: α- и β-рецепторы.

**Таблица 2. Распределение адренергических рецепторов**

| Артериальное сосудистое русло | α1 | α2 | β1 | β2 | β3 |
|---|---|---|---|---|---|
| Аорта | + | + | + | + | + |
| Мозговые сосуды | + | — | + | | — |
| Коронарные сосуды | + + (только большие артерии) | + (только большие артерии) | + + + (маленькие и большие артерии) | + + (маленькие и большие артерии) | + |
| Печеночные сосуды | + + | + | + | + + | + |
| Мезентериальные сосуды | + + + | + + | + + | + + + | + |
| Сосуды мышц | + + + | + + | + | + + | + |
| Легочные сосуды | + + | + | + + | + + | + |
| Почечные сосуды | + + | + | + | + | + |
| Сосуды кожи | + + + | + | + | + + | + + + |

*+ низкая плотность рецепторов; + + средняя плотность рецепторов; + + + высокая плотность рецепторов*

В настоящее время известно три подтипа α1-рецепторов (α1A, α1B и α1D), три подтипа α2-рецепторов (α2A, α2B и α2D) и три подтипа β-рецепторов (β1, β2 и β3). Каждый подтип рецепторов запускает специфический сигнальный путь, что, в зависимости от типа клетки, приводит к развитию определенных эффектов.

В различных органах представлены разные рецепторы, причем в неодинаковых соотношениях (таблица 2) [1]. В нормальных условиях в сердце человека преобладают β-рецепторы; их соотношение с α-рецепторами составляет 4:1. Среди β-рецепторов наиболее широко представлен подтип β1 (75% от общего числа β-рецепторов миокарда). В гладкомышечных клетках сосудов, напротив, преобладают α1-рецепторы и β2-рецепторы, опосредующие соответственно вазоконстрикцию и вазодилатацию. α2-рецепторы локализуются преимущественно в пресинаптических нервных окончаниях и в центральной нервной системе, где они выполняют регуляторную функцию по отношению к симпатической нервной системе. Распределение адренорецепторов в сердечно-сосудистой системе варьирует, что объясняет различия в суммарных эффектах при воздействии различных агонистов и антагонистов адренорецепторов.

β-блокаторы воздействуют на нейроиммунную ось. Блокируя $\beta_1$- и $\beta_2$-рецепторы, они, как было показано, снижают высвобождение провоспалительных маркеров (например, ФНО-α и ИЛ-1β) и одновременно усиливают действие противовоспалительных факторов (например, ИЛ-10), подавляют мобилизацию естественных киллеров и блокируют активацию воспалительных путей, таких как путь NF-κB [2].

Контррегуляторные процессы и сопутствующие заболевания могут изменять адренергический ответ. Например, гормоны щитовидной железы значительно повышают чувствительность тканей к катехоламинам за счет увеличения экспрессии β-адренорецепторов. В связи с этим состояния, сопровождающиеся низким уровнем гормона Т3 (например, гипотиреоз или хронические заболевания), могут частично ослаблять эффекты адренергической стимуляции. Пациенты часто получают и другие лекарственные препараты, влияющие на симпатический тонус или воспалительный статус. В совокупности эти средства могут оказывать взаимодополняющее фармакологическое действие, способствуя более быстрому ответу организма, однако возможны и противоположные эффекты. Так, кортикостероиды и ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы способствуют задержке натрия и жидкости, что может противодействовать гипотензивному эффекту β-блокаторов.

В целом, при критических состояниях первоначальная адренергическая стимуляция считается полезной, поскольку она способствует мобилизации энергетических запасов, увеличению сердечного выброса, поддержке сердечно-сосудистой функции, улучшению доставки кислорода и активации иммунного ответа (таблица 1). Однако некоторые из этих эффектов могут быть вредными — особенно при длительной стимуляции, — приводя к повышенной нагрузке на миокард, нарушению иммунной регуляции, вегетативной дисфункции, гипергликемии, гиперкоагуляции и гемодинамической нестабильности.

**Таблица 3. Потенциальные преимущества и риски применения бета-блокаторов при критических состояниях**

| Потенциальная польза | Потенциальные побочные эффекты |
|---|---|
| Модуляция симпатической стимуляции | Нарушение адаптивного ответа на критическое состояние |
| Защита миокарда:<br>• снижение частоты сердечных сокращений<br>• улучшение диастолического наполнения<br>• уменьшение потребности миокарда в кислороде<br>• улучшение желудочково-артериального сопряжения | Ухудшение гемодинамики:<br>• брадикардия<br>• отрицательный инотропный эффект<br>• артериальная гипотензия<br>• усугубление гемодинамической нестабильности |
| Уменьшение выраженности / контроль тахиаритмий | Маскирование клинического ухудшения |
| Противовоспалительные эффекты | Риск развития бронхоспазма (при применении неселективных бета-блокаторов у пациентов с астмой/ХОБЛ |
| Снижение уровня метаболизма / энергопотребления | |
| Уменьшение делирия / возбуждения | |

## Пробелы в знаниях

Сохраняется значительная неопределенность относительно баланса между полезной адаптивной симпатической стимуляцией и пагубными последствиями стойкой адренергической гиперактивации, а также роли терапии β-блокаторами. Хотя β-блокаторы часто назначают пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в контексте критических состояний их следует рассматривать скорее как модуляторы адренергического стресса (эффект которых зависит от конкретных условий), а не просто как средства для снижения частоты сердечных сокращений (табл. 1). Важно отметить, что эти препараты обладают различными эффектами (табл. 3). Модулируя одни

процессы, они могут дестабилизировать жизненно важные компенсаторные механизмы в других системах органов, оказывая тем самым неблагоприятное воздействие. В ряде экспериментальных исследований также высказывалось предположение, что реакция на катехоламины ослабевает при ацидозе или алкалозе [3]; однако другие исследования не подтвердили это, выявив, что влияние ацидоза на ответную реакцию различается в зависимости от типа рецепторов: при ацидозе реакция на β-адреномиметики может оставаться неизменной или усиливаться, тогда как реакция на α-адреномиметики — ослабевать [4].




*Рисунок 2. Клинические ситуации, требующие применения в-блокаторов при критических состояниях. Использование в-блокаторов у пациентов в критическом состоянии охватывает широкий спектр клинических ситуаций, различающихся по уровню доказательности, физиологическому обоснованию и потенциальным рискам. К числу наиболее обоснованных показаний относятся острый инфаркт миокарда, аритмии, некоторые виды гипертензивных кризов (например, при расслоении аорты), тиреотоксический криз, а также профилактика кровотечений из варикозно расширенных вен при портальной гипертензии. Другие сценарии — такие как септический шок с сохраняющейся тахикардией после адекватной стабилизации состояния, острая черепно-мозговая травма с симпатической гиперактивностью, ожоговая болезнь и некоторые состояния после кардиохирургических вмешательств — представляются перспективными, однако требуют дальнейшего изучения. Особая осторожность необходима при назначении в-блокаторов (впервые) после некардиохирургических операций, при острой сердечной недостаточности или кардиогенном шоке, инсульте, субарахноидальном кровоизлиянии, а также при наличии серьезных заболеваний дыхательной системы. В любой клинической ситуации решение о применении в-блокаторов должно основываться на показаниях, сроках назначения, фенотипе пациента, выборе конкретного препарата, требованиях к мониторингу, а также на том, является ли терапия продолжением ранее назначенного хронического лечения или же она инициируется впервые на фоне острого заболевания.*

В конечном счете, безопасность и эффективность применения β-блокаторов при критических состояниях зависят от типа и дозы препарата, показаний к его назначению, времени начала терапии, состояния сердечно-сосудистого

резерва, контррегуляторных механизмов, а также от сопутствующих заболеваний и принимаемых пациентом лекарственных средств. Важно учитывать, получал ли пациент β-блокаторы до поступления в отделение интенсивной терапии (ОИТ) или же препарат был назначен впервые (рис. 2). Учитывая сложность проблемы и неоднородность имеющихся данных, неудивительно, что подходы к использованию β-блокаторов у пациентов в критическом состоянии существенно различаются.

## Распространенные состояния в отделениях интенсивной терапии (ОИТ), при которых может быть оправдано применение β-блокаторов

### Сепсис / септический шок

Активация симпатической нервной системы является ключевым компенсаторным механизмом при септическом шоке, однако ее чрезмерная и длительная выраженность может стать дезадаптивной. Избыточная выработка оксида азота, цитокинов и других медиаторов воспаления способствует десенситизации адренергических рецепторов, митохондриальной дисфункции, изменению чувствительности к кальцию, а также снижению реактивности сосудов и миокарда — несмотря на высокие концентрации катехоламинов в кровотоке [5–8]. Помимо неблагоприятных сердечно-сосудистых эффектов, таких как тахиаритмии и повреждение миокарда, повышенный уровень катехоламинов может негативно влиять на функции легких, желудочно-кишечного тракта, системы свертывания крови, иммунной системы и метаболические процессы [9]. Выраженность и стойкость симпатической стимуляции (как эндогенной, так и экзогенной) ассоциированы с неблагоприятными исходами, однако причинно-следственная связь в данном случае еще требует уточнения [2, 9–12].

Что известно

Тахикардия является проявлением компенсаторной симпатической стимуляции [9, 10]. Длительная некомпенсаторная тахикардия может приводить к нарушению диастолической функции, увеличению рабочей нагрузки на миокард и ухудшению желудочково-артериального сопряжения [12–14]. Возможность ослабить адренергическую токсичность, сохранив при

этом компенсаторный адренергический ответ, вызвала интерес к применению β-блокаторов. Однако результаты клинических исследований оказались противоречивыми [15–21]. В двух многоцентровых рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) при септическом шоке применение ландиолола было связано либо с увеличением потребности в норадреналине и повышением смертности (исследование STRESS-L) [20], либо не привело к значимым различиям в дозировках вазопрессоров или показателях смертности (исследование Landi-SEP) [18]. Эти данные контрастируют с результатами одноцентровых исследований, в которых терапия эсмололом сопровождалась снижением потребности в катехоламинах, уменьшением числа эпизодов тахиаритмий и улучшением показателей выживаемости — несмотря на значительно более выраженное снижение системной доставки кислорода по сравнению с контрольной группой [21].

Одним из ограничений некоторых многоцентровых исследований могло стать недостаточное использование методов расширенного гемодинамического мониторинга, позволяющих выявлять клинически значимое снижение сердечного выброса и доставки кислорода после уменьшения частоты сердечных сокращений [21, 22]. Кроме того, возможно снижение сократимости миокарда, которое может остаться незамеченным при оценке стандартных эхокардиографических параметров [22].

**Пробелы в знаниях**

Выбор времени начала терапии β-блокаторами представляется критически важным. На ранних стадиях септического шока тахикардия может быть необходимым компенсаторным ответом на низкий ударный объем. Преждевременное подавление этой реакции способно ухудшить перфузию у пациентов с низким сердечным выбросом, нераспознанной гиповолемией или септической кардиомиопатией. В двух исследованиях на ранних этапах, где применялось быстрое титрование дозы эсмолола, было отмечено снижение сердечного индекса, хотя концентрация лактата, показатели микроциркуляции и тканевая перфузия оставались без изменений [19, 23]. Определение оптимальной целевой частоты сердечных сокращений (ЧСС) для отдельных пациентов остается сложной задачей, поскольку она зависит от исходной

функции сердца и степени выраженности дисфункции миокарда [24]. В большинстве исследований ставилась цель достичь либо ЧСС менее 95 уд./мин, либо относительного снижения этого показателя на 10–20%, однако подходы, учитывающие индивидуальные особенности пациентов, изучены недостаточно.

Несмотря на отрицательные результаты исследований STRESS-L и Landi-SEP, определенные подгруппы пациентов все же могут получить пользу от применения β-блокаторов. Надежные биомаркеры, позволяющие выявить таких пациентов, отсутствуют. Если принято решение о назначении β-блокаторов, их применение следует начинать только после адекватной инфузионной терапии, устранения очага инфекции, стабилизации состояния с помощью вазопрессоров и проведения эхокардиографического исследования. Вполне вероятно, что роль β-блокаторов при сепсисе зависит от фенотипа: пациенты с гипердинамической функцией левого желудочка могут получить пользу от осторожного снижения ЧСС, в то время как у пациентов с гиподинамической функцией левого желудочка сердечная деятельность может зависеть от адренергической стимуляции, и применение β-блокаторов в таких случаях способно привести к ухудшению состояния. Единого мнения относительно оптимального гемодинамического мониторинга или критериев безопасности при терапии β-блокаторами во время септического шока не существует. Наконец, длительный прием β-блокаторов до развития сепсиса биологически отличается от их назначения непосредственно во время шока. Во многих исследованиях не проводится четкого разграничения между продолжением терапии, ее отменой и назначением препарата «с нуля».

**Острые заболевания сердца**

Благодаря своему влиянию на хронотропные свойства (частоту сердечных сокращений), батмотропные свойства (возбудимость) и отрицательному инотропному эффекту, β-блокаторы являются ценными средствами для лечения ишемии миокарда и нарушений сердечного ритма. У хирургических пациентов, не находящихся в критическом состоянии, которые длительное время принимают β-блокаторы, прерывать терапию в периоперационном периоде не рекомендуется [25]. Эта рекомендация основана на результатах

исследований, показавших, что отмена β-блокаторов сопровождается ростом послеоперационной смертности и увеличением частоты возникновения фибрилляции предсердий (ФП). Тем не менее, сложные механизмы взаимодействия между патофизиологией критических состояний и кардиопротекторными препаратами изучены еще не до конца.

**Острая ишемия миокарда**

**Что известно**

Блокируя β1-адренергическую стимуляцию, β-блокаторы снижают частоту сердечных сокращений, сократимость миокарда и артериальное давление, тем самым уменьшая потребность миокарда в кислороде. Снижение частоты сердечных сокращений удлиняет диастолу и улучшает коронарную перфузию. Помимо антиишемического действия, β-блокаторы уменьшают возбудимость желудочков и снижают риск развития аритмий, вызванных ишемией. Они также могут ослаблять воспаление, окислительный стресс и апоптоз, ограничивая тем самым повреждение миокарда вследствие ишемии-реперфузии.

При назначении на ранних этапах после инфаркта миокарда (ИМ) β-блокаторы уменьшают зону некроза, а также снижают риск повторного инфаркта, аритмий и внезапной сердечной смерти [26]. Согласно действующим клиническим рекомендациям, при отсутствии противопоказаний пероральный прием β-блокаторов следует начинать в течение 24 часов после развития ишемического события [26]. Раннее внутривенное введение дает лишь незначительные дополнительные преимущества и, как правило, применяется только при сохраняющейся ишемии на фоне артериальной гипертензии [27]. Поскольку раннее назначение β-блокаторов может повысить риск развития сердечной недостаточности и кардиогенного шока, необходим тщательный отбор пациентов [26].

У современных пациентов, перенесших инфаркт миокарда с восстановлением коронарного кровотока (реперфузией) и сохранившейся фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), при отсутствии других явных показаний долгосрочная польза от рутинного применения β-блокаторов остается спорной. Тем не менее, отмена уже назначенной терапии может быть

целесообразна не для всех пациентов — особенно в тех случаях, когда сохраняются признаки ишемии, аритмии, артериальная гипертензия или сердечная недостаточность.

**Пробелы в знаниях**

Повышение уровня тропонина при критических состояниях может свидетельствовать об острой окклюзии коронарной артерии, стрессе миокарда, инфаркте миокарда 2-го типа (вследствие несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой) или других патологиях, например, миокардите. Остается неясным, получают ли пациенты с инфарктом миокарда 2-го типа, дисфункцией миокарда на фоне сепсиса или «оглушенным» миокардом нейрогенного генеза такой же кардиопротективный эффект от применения β-блокаторов. Важно подчеркнуть, что данные, полученные у пациентов с острым коронарным синдромом вне отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), нельзя автоматически экстраполировать на всех пациентов в критическом состоянии, у которых наблюдается острое повышение уровня тропонина.

Для пациентов в критическом состоянии с острым инфарктом миокарда 1-го типа оптимальная стратегия применения β-блокаторов также не определена. К числу важных нерешенных вопросов относятся следующие: следует ли начинать терапию на раннем этапе, отложить ее до стабилизации гемодинамики, назначить после снижения дозы вазопрессоров или же использовать только при сохраняющейся тахикардии? Результаты наблюдательных исследований указывают на возможную пользу раннего назначения препаратов [28, 29]. Однако у нестабильных пациентов — в частности, при наличии артериальной гипотензии, острой сердечной недостаточности или кардиогенного шока — субанализ исследования TRIUMPH (международное рандомизированное исследование применения тиларгинина ацетата у пациентов с нестабильным инфарктом миокарда и кардиогенным шоком) показал, что раннее назначение β-блокаторов повышает риск ухудшения гемодинамических показателей [30]. Требуются дополнительные исследования для определения оптимальной тактики применения β-блокаторов у данной категории пациентов.

Еще один открытый вопрос заключается в том, может ли снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) привести к ухудшению сердечного выброса, перфузии тканей или функции органов у пациентов с ограниченным сердечно-сосудистым резервом. Препараты короткого действия, селективные в отношении β1-адренорецепторов (например, эсмолол или ландиолол), представляют интерес благодаря возможности гибкого подбора дозы, однако сравнительных данных об их эффективности по отношению к метопрололу, бисопрололу, карведилолу или отсутствию терапии β-блокаторами недостаточно (таблица 4). Аналогичным образом, не установлены оптимальные целевые значения ЧСС, стратегия титрования дозы и критерии для отмены терапии. Кроме того, существуют данные о различиях в реакции на β-блокаторы у мужчин и женщин, однако клиническое значение этих различий пока неясно [31, 32].

Пациенты, получавшие β-блокаторы на постоянной основе до поступления в ОРИТ, могут биологически и клинически отличаться от тех, кому терапия была назначена уже во время критического состояния. Остается неясным, следует ли продолжать, временно отменить или изменить схему хронической терапии у пациентов в критическом состоянии, перенесших острый инфаркт миокарда.

**Нарушения сердечного ритма**

**Что известно**

В-блокаторы оказывают антиаритмическое действие, ослабляя влияние симпатической нервной системы, замедляя синусовый ритм и уменьшая избыточное высвобождение кальция из саркоплазматического ретикулума через рианодиновые рецепторы [33]. Селективные β1-блокаторы представляются более безопасными и эффективными по сравнению с неселективными препаратами [34]. У пациентов с гемодинамической нестабильностью или выраженным снижением фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) предпочтительным может быть использование внутривенных β-блокаторов короткого действия [35].

При желудочковых аритмиях внутривенное введение β-блокаторов может быть полезным в случаях полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ), связанной с ишемией, а также при рецидивирующей ЖТ или фибрилляции желудочков

(ФЖ), сохраняющихся несмотря на проведение кардиоверсии и антиаритмической терапии [33]. Метаанализ трех исследований, включавших пациентов с ФЖ или ЖТ без пульса, показал, что применение β-блокаторов может способствовать временному восстановлению спонтанного кровообращения (отношение шансов [ОШ] 14,46; 95% доверительный интервал [ДИ] 3,63–57,57), устойчивому восстановлению спонтанного кровообращения (ОШ 5,76; 95% ДИ 1,79–18,52), выживаемости до момента выписки из стационара (ОШ 7,92; 95% ДИ 1,85–33,89) и благоприятным неврологическим исходам (ОШ 4,42; 95% ДИ 1,05–18,56) [36].

**Пробелы в знаниях**

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространенное нарушение ритма у пациентов в критических состояниях. Однако зачастую остается неясным, является ли ФП новым, преходящим и обратимым явлением, связанным с острым заболеванием (включая электролитные нарушения и гиповолемию); проявлением уже имеющегося патологического субстрата в предсердиях; или же у пациента имелась ФП еще до поступления в отделение интенсивной терапии (ОИТ) [37]. Независимо от этиологии, развитие ФП при критических состояниях ассоциируется с более длительной госпитализацией, повышенной смертностью и высоким риском тромбоэмболических осложнений [38, 39]. У гемодинамически стабильных пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) > 40% для контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) рекомендуются β-блокаторы, дилтиазем, верапамил или дигоксин. У нестабильных пациентов действующие клинические рекомендации предлагают использовать внутривенное введение ландиолола, эсмолола, амиодарона или дигоксина [34]. Тем не менее, до сих пор нет единого мнения о том, чему следует отдавать предпочтение у пациентов в отделениях интенсивной терапии — контролю ритма или контролю ЧСС; также не определены целевые показатели ЧСС, и остается неясным, должна ли стратегия лечения зависеть от первопричины возникновения ФП [37].

У многих пациентов, у которых ФП развивается на фоне критического состояния, это нарушение ритма существовало и ранее (в пароксизмальной

или постоянной форме). Вопрос о том, должно ли ведение таких пациентов в остром периоде отличаться от стратегий лечения в амбулаторных условиях, остается открытым. Существует острая необходимость в дальнейших исследованиях, посвященных профилактике и лечению ФП у пациентов в критических состояниях [40].

**Особые состояния сердечно-сосудистой системы**

Некоторые гемодинамические фенотипы особенно хорошо поддаются коррекции с помощью β-блокаторов. У пациентов, у которых тахикардия приводит к укорочению диастолы и нарушению наполнения желудочков, снижение ЧСС может способствовать улучшению диастолического наполнения и коронарной перфузии. У пациентов с динамической обструкцией выносящего тракта левого желудочка снижение сократимости и ЧСС может уменьшить выраженность обструкции, улучшить диастолическое наполнение и увеличить антеградный кровоток [41, 42].

При аортальном стенозе β-блокаторы следует применять с осторожностью: резкое снижение сократимости и ЧСС может вызвать артериальную гипотензию, ухудшить коронарную перфузию и спровоцировать гемодинамический коллапс. В то же время у отдельных пациентов с аортальным стенозом и артериальной гипертензией тщательно подобранная доза β-блокаторов может увеличить продолжительность диастолического наполнения и повысить эффективность гемодинамики [43]. При аортальной недостаточности применение β-блокаторов традиционно считается относительным противопоказанием, поскольку замедление ЧСС может усилить регургитацию и снизить эффективный сердечный выброс. Вопрос о целесообразности применения β-блокаторов у пациентов с аортальной недостаточностью в сочетании с ишемической болезнью сердца или артериальной гипертензией остается предметом изучения [44, 45].

**Кардиогенный шок и острая сердечная недостаточность**

**Что известно**

При острой сердечной недостаточности продолжение приема β-блокаторов (в рамках терапии, назначенной ранее) может быть целесообразным у

гемодинамически стабильных пациентов, тогда как их назначение «с нуля» (de novo) обычно следует отложить до тех пор, пока не уменьшатся венозный застой и гипоперфузия [46]. Согласно результатам наблюдательных исследований, отмена β-блокаторов у пациентов с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью ассоциируется с повышением внутрибольничной смертности, краткосрочной летальности и частоты повторных госпитализаций [47].

При кардиогенном шоке (стадии C–E по классификации Общества сердечно-сосудистой ангиографии и вмешательств — SCAI) β-блокаторы, как правило, противопоказаны. У пациентов с кардиогенным шоком, получавших β-блокаторы ранее, наблюдается измененная реакция на вазоактивные препараты, хотя это не всегда приводит к более высокой внутрибольничной смертности [48, 49]. Некоторые исследования даже указывают на наличие защитного эффекта [49]. При синдроме такоцубо β-блокаторы могут уменьшить обструкцию выносящего тракта левого желудочка, однако они противопоказаны при выраженной гипотензии или кардиогенном шоке [50]. У пациентов с сохраняющимся кардиогенным шоком раннее назначение β-блокаторов было связано с повышенной смертностью (33,3% против 16,9%, p = 0,017) [30]. В связи с этим начало терапии следует отложить до момента стабилизации гемодинамики [50].

**Пробелы в знаниях**

Большая часть данных об использовании β-блокаторов при острой сердечной недостаточности у пациентов в отделениях интенсивной терапии получена в ходе наблюдательных исследований. Во многих работах пациенты, получающие хроническую терапию, объединяются в одну группу с теми, кому β-блокаторы были назначены впервые уже во время госпитализации, что создает значительные искажения результатов (конфаундинг). Крупные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), в которых сравнивались бы раннее и отсроченное назначение, а также продолжение или отмена β-блокаторов, отсутствуют. Оптимальные сроки начала или возобновления терапии остаются неопределенными: неясно, следует ли

начинать лечение после стабилизации гемодинамики или только после полной отмены инотропных препаратов и вазопрессоров.

Также неизвестно, различаются ли исходы в зависимости от конкретного препарата из группы β-блокаторов или выбранной стратегии (снижение дозы против продолжения терапии) (табл. 4). Кроме того, до сих пор недостаточно стандартизированы объективные пороговые значения безопасности для таких показателей, как артериальное давление, уровень лактата, сердечный индекс, дозы вазопрессоров или степень выраженности застойных явлений [51]. Дополнительная неопределенность связана с тем, какие фенотипы пациентов с наибольшей вероятностью получат пользу или пострадают, включая пациентов с сохраненной или сниженной фракцией выброса левого желудочка, правожелудочковой или левожелудочковой недостаточностью, а также фибрилляцией предсердий или синусовым ритмом.

Модуляция частоты сердечных сокращений играет центральную роль в лечении сердечной недостаточности и должна рассматриваться, в том числе у пациентов с противопоказаниями к терапии β-блокаторами. Ивабрадин, высокоселективный ингибитор «смешного» тока[1] в синоатриальном узле, обеспечивает снижение частоты сердечных сокращений без значительного влияния на артериальное давление, сократительную способность миокарда, внутрисердечную проводимость или нейрогормональную регуляцию [52]. Хотя было показано, что ивабрадин улучшает результаты лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью [53], его роль у пациентов с острой сердечной недостаточностью остается предметом дискуссий.

## Гипертонические кризы

Гипертонические кризы характеризуются выраженной артериальной гипертензией [как правило, артериальное давление (АД) > 180/110–120 мм рт. ст.], сопровождающейся острым или прогрессирующим поражением органов-мишеней, включая расслоение аорты, ишемию миокарда, отек легких, инсульт, острое повреждение почек (ОПП) или эклампсию [54, 55, 56].

### Что известно

[1] Название связано с необычным поведением тока: он **активируется при гиперполяризации**, а не при деполяризации, как большинство других ионных каналов. Именно эта парадоксальная особенность и показалась учёным забавной

Применение β-блокаторов показано в тех случаях, когда требуется контроль частоты сердечных сокращений (ЧСС) или силы сердечных сокращений, в частности при острых аортальных синдромах и отдельных видах адренергических кризов. При гипертонических кризах, когда конкретный тип поражения органов-мишеней еще не определен, целесообразность назначения β-блокаторов зависит от характера повреждения органов-мишеней, гемодинамического профиля пациента и необходимости сопутствующей вазодилатации с возможностью титрования дозы препарата.

Следует избегать быстрого, неконтролируемого снижения АД. Предпочтение отдается внутривенным (в/в) препаратам, дозу которых можно титровать, а не пероральным средствам [57]. Для лечения большинства гипертонических кризов рекомендуется в/в введение лабеталола. Он воздействует на $\beta_1$-, $\beta_2$- и $\alpha_1$-рецепторы, снижая АД и ЧСС, при этом не вызывая рефлекторной тахикардии или уменьшения сердечного выброса [58]. Лабеталол безопасен при беременности [59], а также у пациентов с адренергическими кризами, поскольку его применение позволяет избежать неконтролируемой стимуляции α-рецепторов. Быстрое начало действия (через 5–10 минут) с достижением пикового эффекта через 5–15 минут делает его идеальным средством для контролируемого, титруемого снижения АД [60]. Однако при использовании высоких доз лабеталол оказывает более выраженное $\alpha_1$-блокирующее действие.

Острое расслоение аорты является особо важным показанием для назначения β-блокаторов. Согласно действующим клиническим рекомендациям, для снижения напряжения стенки аорты необходимо незамедлительно начать терапию в/в β-блокаторами (например, лабеталолом или эсмололом). При необходимости к лечению добавляют вазодилататоры, чтобы достичь целевых показателей: ЧСС 60–80 ударов в минуту и систолического артериального давления (САД) < 120 мм рт. ст., обеспечивая при этом адекватную перфузию органов-мишеней [54, 57, 61]. Как правило, прием β-блокаторов следует продолжать и после выписки из стационара для улучшения долгосрочных исходов [57]. Пробелы в знаниях

Хотя β-блокаторы явно показаны, когда контроль частоты сердечных сокращений имеет центральное значение, особенно при расслоении аорты и

адренергических кризах, их роль при недифференцированных гипертонических кризах менее определенна [62]. Большинство рекомендаций, поддерживающих внутривенное введение лабеталола, эсмолола или аналогичных препаратов, основаны на физиологическом обосновании, консенсусе экспертов или небольших исследованиях, а не на надежных сравнительных испытаниях.

Существует мало высококачественных доказательств, сравнивающих β-блокаторы с такими препаратами, как никардипин, клевидипин или нитраты, при различных гипертонических кризах. Важные нерешенные вопросы включают роль β-блокаторов у пациентов с острым отеком легких, тахиаритмиями или острым инсультом. Для состояний, отличных от расслоения аорты, оптимальное время, титрование и комбинация с вазодилататорами остаются плохо определенными. Будущие исследования должны быть сосредоточены на клинически значимых результатах, выходящих за рамки снижения артериального давления, включая повреждение миокарда, ОПН и неврологические исходы [62].

**Острая черепно-мозговая травма**

**Что известно**

β-блокаторы стали перспективной дополнительной терапией при острой черепно-мозговой травме, особенно при травматической черепно-мозговой травме (ЧМТ), за счет ослабления механизмов вторичного повреждения, следующих за первоначальным повреждением [63]. Вторичное повреждение головного мозга обусловлено нейровоспалением, эксайтотоксичностью, окислительным стрессом и выраженным всплеском катехоламинергических реакций. Чрезмерная симпатическая активация увеличивает метаболические потребности головного мозга, но также нарушает ауторегуляцию и способствует вазогенному отеку и повреждению нейронов [64].

Терапевтическое обоснование β-блокады заключается в подавлении этой чрезмерной симпатической реакции. Пропранолол, неселективный β-блокатор, особенно привлекателен, поскольку его липофильные свойства позволяют проникать через гематоэнцефалический барьер, обеспечивая как центральное, так и периферическое воздействие. Доклинические

исследования продемонстрировали улучшение мозгового кровообращения, снижение высвобождения воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-1β и ИЛ-6, и ослабление маркеров повреждения нейронов, таких как p-tau, после введения пропранолола [65]. Эти нейропротекторные эффекты, продемонстрированные на животных моделях, дают убедительное обоснование для использования β-блокаторов для смягчения вторичного повреждения головного мозга после ЧМТ [65, 66].

Ретроспективные исследования и метаанализы показали связь между ранним применением β-блокаторов и более низкой внутрибольничной смертностью после ЧМТ [67]. Например, систематический обзор и метаанализ показали, что β-блокада была связана со значительно более низким уровнем внутрибольничной смертности (14,5% против 19,2%), хотя она также была связана с большей продолжительностью искусственной вентиляции легких и увеличением продолжительности пребывания в больнице [68].

Дополнительные сведения о вегетативной дисрегуляции, лежащей в основе ЧМТ, получены в результате исследований пароксизмальной симпатической гиперактивности (ПСГ), синдрома, характеризующегося повторяющимися эпизодами тахикардии, гипертонии, гипертермии и двигательной асимметрии после тяжелой травмы головного мозга [69]. Считается, что ПСГ возникает из-за нарушения кортикального торможения вегетативных центров в стволе головного мозга и гипоталамусе [69]. В-блокаторы потенциально могут смягчить такие чрезмерные симпатические реакции, тем самым уменьшая вторичное повреждение и, возможно, улучшая неврологические исходы.

Исследование «Ранняя внутривенная β-блокада эсмололом у взрослых с тяжелой ЧМТ» (EBB-TBI) продемонстрировало, что титрованное введение эсмолола при ЧМТ с целью снижения частоты сердечных сокращений на 15% является осуществимым и безопасным в течение 24 часов после травмы [70, 71]. Хотя исследование в первую очередь было направлено на установление безопасности дозировки, оно подтвердило концепцию, согласно которой селективная блокада β1-рецепторов может ослабить чрезмерную активацию симпатической нервной системы без ущерба для церебрального перфузионного давления. Последующее рандомизированное пилотное исследование предоставило дополнительные доказательства того, что блокада

β-рецепторов может ослабить выброс катехоламинов после ЧМТ [63]. В конце исследования наблюдалась тенденция к улучшению неврологических показателей у пациентов, получавших пропранолол, но необходимы более масштабные исследования.

Сердечная дисфункция — еще одно внечерепное осложнение ЧМТ, при котором блокада β-рецепторов может быть полезна у отдельных пациентов. Оглушение миокарда, опосредованное катехоламинами, и аритмии хорошо известны после тяжелой травмы головного мозга [72]. У пациентов с сохраненным гемодинамическим резервом и преобладающими тахиаритмиями или симпатической гиперактивностью тщательно подобранная блокада β-рецепторов может уменьшить адренергический стресс миокарда. Однако у пациентов со стрессовой кардиомиопатией (также известной как синдром Такоцубо) с нарушением сократительной способности, гипотензией или низким сердечным выбросом β-блокаторы могут ухудшить гемодинамическую функцию и должны применяться только при тщательном гемодинамическом мониторинге [73].

**Пробелы в знаниях**

Хотя исследования [65], ретроспективные анализы [67] и недавние клинические испытания [63, 70] в совокупности подтверждают роль ранних β-блокаторов при остром повреждении головного мозга, убедительных доказательств по-прежнему нет. При острой ЧМТ β-блокада биологически оправдана и подтверждается данными наблюдений о смертности. Однако у пациентов с нарушением церебральной ауторегуляции терапия β-блокаторами может быть сложной и потенциально опасной, поскольку мозговой кровоток может снизиться при уменьшении системного артериального давления.

Доказательств того, что ранняя β-блокада при остром повреждении головного мозга улучшает долгосрочное неврологическое восстановление, по-прежнему недостаточно. Более длительная продолжительность искусственной вентиляции легких и более длительное пребывание в больнице, наблюдаемые в некоторых исследованиях [68, 74], подчеркивают необходимость проведения дальнейших РКИ для подтверждения пользы и определения наиболее

эффективных и безопасных стратегий применения β-блокаторов и их дозировки.

Важно отметить, что снижение смертности само по себе может быть недостаточной конечной точкой в нейрореанимации, если оно не сопровождается значимым неврологическим восстановлением. Систематический обзор РКИ 2025 года не выявил явного снижения неблагоприятных долгосрочных неврологических исходов, несмотря на сигналы, указывающие на снижение смертности [75]. Дополнительная неопределенность связана с конкретными подгруппами, включая пациентов с риском гипотонии или брадикардии. Вопрос о том, полезна ли блокада β-адренорецепторов у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием или острым инсультом, остается спорным — в частности, поскольку механизмы церебральной ауторегуляции, целевые уровни артериального давления и потребности в перфузии могут существенно отличаться от таковых при черепно-мозговой травме [76].

**Периоперационная интенсивная терапия**

Ежегодно во всем мире проводится более 1 миллиона кардиохирургических и 300 миллионов некардиохирургических операций [77,78,79]. Пожилой возраст и сопутствующие заболевания увеличивают риск периоперационных сердечно-сосудистых осложнений [77].

**Что известно**

β-блокаторы широко изучались в качестве периоперационных кардиопротекторных средств как при кардиохирургических, так и при некардиохирургических операциях. Результаты исследований показывают, что они оказывают различное воздействие на эти группы пациентов. В 2008 году исследование POISE I (n = 8351) продемонстрировало снижение частоты инфаркта миокарда при предоперационном назначении β-блокаторов пациентам с атеросклеротическим заболеванием или риском его развития, перенесшим некардиохирургические операции, но ценой увеличения смертности и инсульта [80]. С тех пор несколько метаанализов и обзоров Кокрейна не смогли продемонстрировать однозначную пользу и предположили вред от рутинного периоперационного начала приема β-блокаторов при

некардиальных операциях [81,82,83,84,85]. Поэтому действующие рекомендации не рекомендуют рутинное начало приема перед некардиальной операцией, за исключением отдельных пациентов высокого риска [86]. При наличии показаний терапию в идеале следует начинать более чем за 7 дней до операции, чтобы обеспечить титрование дозы и оценку переносимости [87]. Напротив, прекращение хронической терапии β-блокаторами перед операцией связано с повышенным риском фибрилляции предсердий и смертности [47, 88]. Поэтому действующие рекомендации рекомендуют продолжение хронической терапии в течение всего периоперационного периода [25]. Однако более позднее проспективное многоцентровое исследование с участием 10 272 пациентов, перенесших некардиальные операции, показало, что продолжение хронической β-блокады было связано с увеличением использования вазопрессоров и риском ОПН без каких-либо различий в сердечных осложнениях или смертности [77].

Пациенты, перенесшие кардиохирургические операции, часто получают β-блокаторы для лечения гипертонии, аритмий, сердечной недостаточности и вторичной профилактики после инфаркта миокарда [86]. При метаанализе 31 исследование, включающее 4452 пациента, в которых β-блокаторы использовались для профилактики фибрилляции предсердий после кардиохирургических операций, показало значительное снижение частоты послеоперационной фибрилляции предсердий [89]. В этих исследованиях β-блокаторы назначались либо предоперационно, либо в раннем послеоперационном периоде. В свете заболеваемости и затрат, связанных с послеоперационной фибрилляцией предсердий, Общество торакальных хирургов сделало предоперационное применение β-блокаторов показателем качества у пациентов, перенесших изолированное аортокоронарное шунтирование [90]. Европейская ассоциация кардиоторакальной хирургии рекомендует продолжать применение β-блокаторов в течение всего периоперационного периода для пациентов, принимавших их до операции [86]. Они также рекомендуют начинать их применение у пациентов с недавним инфарктом миокарда, сниженной фракцией выброса левого желудочка или сердечной недостаточностью. Их энтузиазм несколько поутих, поскольку

результаты для пациентов, перенесших операцию на аортальном клапане, среди прочего, были нейтральными или даже неутешительными.

**Пробелы в знаниях**

Необходимы дальнейшие исследования для выявления пациентов, подверженных риску вреда от периоперационной β-блокады, включая гипотензию, брадикардию, инсульт, повреждение почек и нарушение физиологической реакции на кровотечение. Роль индивидуальной титрации в зависимости от частоты сердечных сокращений, артериального давления, хирургического стресса или анестезиологического риска также остается неясной.

**Отмена β-блокаторов в отделении интенсивной терапии**

Наблюдательные исследования показывают, что хроническая догоспитальная терапия β-блокаторами может быть связана со снижением смертности после поступления в отделение интенсивной терапии [91, 92]. Отмена β-блокаторов во время критического состояния может спровоцировать тахиаритмии, ишемию миокарда и гипертонию, тем самым увеличивая краткосрочные риски заболеваемости и смертности. Однако оценка отмены β-блокаторов у тяжелобольных пациентов представляет собой сложную задачу, поскольку симптомы часто совпадают с проявлениями самого критического состояния. Сохраняется значительная неопределенность в отношении рисков, механизмов и оптимального подхода к прекращению приема β-блокаторов в отделении интенсивной терапии.

## Избранные менее распространенные сценарии в отделении интенсивной терапии

### Заболевания печени

Портальная гипертензия — это опасное осложнение хронического цирроза печени, при котором портальное давление повышается выше нормального значения, составляющего приблизительно 5 мм рт. ст. Когда портальное давление превышает 10 мм рт. ст., развивается клинически значимая

портальная гипертензия (КЗПГ) с сопутствующими рисками асцита, спонтанного бактериального перитонита и варикозного кровотечения.

**Что известно**

Неселективные β-блокаторы (НББ), в частности пропранолол и карведилол, рекомендуются для первичной профилактики у пациентов с желудочно-пищеводным варикозом и для вторичной профилактики после варикозного кровотечения [93]. Их роль при изолированном варикозе пищевода без предшествующего кровотечения остается менее определенной. Поскольку блокада β2-рецепторов способствует снижению портального давления, кардиоселективные препараты, как правило, менее предпочтительны [94, 95]. При остром варикозном кровотечении с гемодинамической нестабильностью применение НББ следует приостанавливать до достижения гемодинамической стабильности пациента и гемостаза [96].

У пациентов с нецирротической портальной гипертензией наблюдается кровотечение. Риски осложнений аналогичны рискам при циррозе печени и обычно контролируются с использованием аналогичных стратегий применения неселективных β-блокаторов. В настоящее время нет доказательств, подтверждающих использование β-блокаторов при острой печеночной недостаточности.

**Пробелы в знаниях**

Сохраняются значительные неопределенности относительно роли β-блокаторов во время критических состояний у пациентов с заболеваниями печени, особенно в отношении пороговых значений гемодинамической безопасности и сравнительной эффективности карведилола по сравнению с другими неселективными β-блокаторами. Хотя текущие рекомендации предписывают снижение дозы или временное прекращение приема при сепсисе или шоке [97], основанные на доказательствах критерии для прекращения и возобновления терапии остаются недостаточно подтвержденными.



**Эндокринные неотложные состояния**

Эндокринные неотложные состояния составляют приблизительно 1–2% от всех случаев госпитализации в отделения интенсивной терапии [98]. Хотя они встречаются редко, многие из них связаны с высокой смертностью. Например, тиреотоксический криз встречается редко, но риск смертности составляет около 75%, в основном из-за сердечно-сосудистых осложнений [99]. Цели лечения включают ингибирование синтеза и высвобождения гормонов щитовидной железы, предотвращение превращения T4 в T3 и ослабление периферических адренергических эффектов. B-блокаторы рекомендуются для контроля периферических адренергических проявлений, но следует проявлять осторожность при сердечной недостаточности или кардиогенном шоке [100].

β-блокаторы также играют важную роль в лечении криза феохромоцитомы [101]. После адекватной α-блокады для контроля тахикардии и аритмий могут быть назначены селективные β1-блокаторы, такие как атенолол или метопролол. Важно отметить, что β-блокада не должна предшествовать α-блокаде из-за риска некомпенсированной α-адренергической стимуляции и гипертонического криза.

Предпочтительнее использовать селективные β1-блокаторы, такие как атенолол или метопролол, поскольку ингибирование β2-опосредованной вазодилатации может вызвать опасное повышение артериального давления. По этой причине часто избегают применения лабеталола.

**Седация**

Тяжелобольные пациенты часто нуждаются в седации для снятия тревоги и облегчения механической вентиляции. Седация также играет важную роль в вегетативной модуляции и может влиять как на исходное гемодинамическое состояние, так и на ответ на β-блокаторы.

Пропранолол исследовался в качестве дополнительного средства к седативным препаратам, таким как пропофол. В ходе проспективного открытого исследования, проведенного во время пандемии COVID-19, 71 пациент, получавший высокие дозы пропофола или мидазолама, был рандомизирован в группу дополнительного приема пропранолола или в контрольную группу [102]. В группе вмешательства применение β-блокаторов

в качестве дополнительной терапии способствовало более выраженному снижению дозы седативных препаратов и более частому достижению целевого уровня седации по сравнению со стандартным лечением. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, приводят ли эти эффекты к улучшению клинических исходов.

Такие препараты, как дексмедетомидин, оказывающие симпатолитическое действие за счет стимуляции центральных $\alpha_2$-адренорецепторов, могут уменьшать тахикардию и снижать адренергический тонус независимо от блокады β-адренорецепторов [103]. В связи с этим стратегии седации могут затруднять оценку физиологических эффектов β-блокаторов или изменять их видимую эффективность.

**Синдром отмены**

Синдромы отмены алкоголя или других психоактивных веществ часто сопровождаются вегетативной гиперактивностью, включая тахикардию, тремор и возбуждение. β-блокаторы, такие как пропранолол и атенолол, могут уменьшать вегетативные симптомы и тревожность, однако они не воздействуют на нейробиологические механизмы развития синдрома отмены и не предотвращают судороги [104]. Таким образом, β-блокаторы следует использовать только в качестве дополнительной терапии у отдельных пациентов с персистирующими вегетативными симптомами, но не в качестве монотерапии. Американское общество наркологической медицины (ASAM) и другие согласительные документы рекомендуют применять бензодиазепины в качестве терапии первой линии при алкогольном абстинентном синдроме, а β-блокаторы — лишь в отдельных случаях при наличии резистентных вегетативных симптомов [105]. Роль β-блокаторов при синдроме отмены других веществ (например, опиоидов, бензодиазепинов, стимуляторов) четко не определена; кроме того, они неэффективны при отказе от курения [106].

**Травмы без черепно-мозговой травмы (ЧМТ)**

Крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), посвященных оценке применения β-блокаторов у пациентов с травмами без ЧМТ, не проводилось. В двух небольших РКИ (с участием 45 и 42 пациентов с

травмами соответственно) было отмечено снижение дисфункции костного мозга и уменьшение концентрации интерлейкина-6 (ИЛ-6) у пациентов, получавших β-блокаторы [107, 108]. Данные наблюдательных исследований носят противоречивый характер. В некоторых исследованиях сообщается о тахикардии, но не о различиях в смертности [109], тогда как другие демонстрируют более высокие показатели осложнений, потенциально связанных с ранее существовавшими сопутствующими заболеваниями [110]. Более крупные ретроспективные анализы, как правило, показали, что различия исчезают после корректировки на мешающие переменные [111, 112]. Для уточнения роли β-блокаторов в этой группе пациентов необходимы дальнейшие РКИ.




*Рисунок 3. Схема принятия решений по терапии бета-блокаторами в отделении интенсивной терапии. Практический подход к терапии бета-блокаторами у постели больного должен различать продолжение хронического лечения и начало терапии de novo во время острого заболевания. Хроническое применение бета-блокаторов обычно продолжается, когда гемодинамика стабильна, отсутствует выраженная брадикардия и нет признаков гипоперфузии. Временное снижение дозы или отмена препарата должны рассматриваться при наличии кардиогенного шока, возрастающей потребности в вазопрессорах, выраженной брадикардии, выраженного бронхоспазма или подозрения на гипоперфузию, связанную с приемом препарата.*
*Начало терапии de novo требует уточнения показаний, исключения компенсаторной тахикардии, стабилизации острого состояния и выбора препарата, соответствующего клиническому контексту. Короткодействующие и титруемые бета-селективные препараты могут быть предпочтительнее, когда гемодинамический резерв не определен или требуется быстрая обратимость. Лечение следует титровать в соответствии с физиологическим ответом, а не с универсальной целевой частотой сердечных сокращений. Непрерывная переоценка состояния должна включать частоту и ритм сердечных сокращений, артериальное давление, уровень лактата и другие показатели перфузии, потребность в вазопрессорах, диурез, функцию органов и побочные эффекты. Терапию следует прекратить или пересмотреть при возникновении гипотензии, брадикардии, повышении уровня лактата, ухудшении шока или признаках низкого сердечного выброса. АД, артериальное давление; ЧСС, частота сердечных сокращений; ОИТ, отделение интенсивной терапии; АД, среднее артериальное давление; ИМ, инфаркт миокарда; ПСГ, пароксизмальная симпатическая гиперактивность*

## Ожоги

Тяжелые ожоги вызывают выраженное гиперметаболическое состояние, приводящее к увеличению расхода энергии в состоянии покоя, тахикардии, катаболизму мышечного белка и инсулинорезистентности. Данные РКИ и некоторых метаанализов подтверждают роль пропранолола в снижении расхода энергии в состоянии покоя, улучшении инсулинорезистентности и сокращении продолжительности пребывания в больнице [113, 114]. Однако, Клиническая практика вариабельна. Другой метаанализ четырех РКИ пришел к выводу, что недостаточно доказательств для подтверждения или опровержения применения β-блокаторов у взрослых после ожогов, и что необходимы дополнительные исследования для разработки рекомендаций по оптимальному типу β-блокаторов, показаниям к началу и продолжительности лечения [115].

## Применение β-блокаторов при респираторных заболеваниях

Продолжение терапии кардиоселективными β-блокаторами представляется безопасным у пациентов, госпитализированных с обострениями хронической обструктивной болезни легких [116]. Аналогично, при астме несколько клинических и баз данных исследований показали, что применение кардиоселективных β-блокаторов не ухудшает гиперреактивность дыхательных путей или обострения астмы [117]. Однако сетевой метаанализ 24 клинических исследований показал, что неселективные β-блокаторы (в частности, пероральный тимолол и инфузии пропранолола) связаны с более высокой частотой приступов астмы, чем бета1-селективные β-блокаторы [118].

## Выводы

Критическое состояние характеризуется выраженной симпатической активацией, которая способствует гиперметаболизму, тахикардии, увеличению потребности миокарда в кислороде, аритмогенезу и дисфункции органов. Помимо гемодинамической модуляции, β-блокаторы могут ослаблять чрезмерную адренергическую стимуляцию и подавлять метаболические и воспалительные реакции, но могут быть вредны в определенных ситуациях.

Например, β-блокада может маскировать компенсаторную тахикардию при прогрессирующем шоковом состоянии, потенциально задерживая распознавание клинического ухудшения.

Имеющиеся данные подтверждают эффективность терапии β-блокаторами при отдельных состояниях в отделениях интенсивной терапии, включая острый инфаркт миокарда, острые аритмии, гипертонические кризы и тиреотоксический криз. Однако данные по многим другим состояниям интенсивной терапии, включая септический шок, черепно-мозговую травму, периоперационный уход и острую сердечную недостаточность, остаются ограниченными или противоречивыми. (Рис. 3)

**Практический подход к назначению β-блокаторов в критическом состоянии**

| |
|---|
| A. Рассмотрение продолжения хронической терапии β-блокаторами<br>Обеспечить стабильную гемодинамику<br>Избегать при наличии клинически значимой брадикардии<br>Избегать в случае явной гипоперфузии |
| B. Рассмотрение возможности начала терапии β-блокаторами de novo<br>Уточнить показания<br>Исключить компенсаторную тахикардию (т.е. гиповолемию, кровотечение)<br>Обеспечить адекватную реанимацию и гемодинамическую стабильность<br>Выберите быстро обратимую стратегию |
| C. Терапия β-блокаторами.<br>Титрование до физиологического ответа, а не до универсальной гемодинамической цели.<br>Постоянно оценивать баланс риска и пользы.<br>Прекратить терапию β-блокаторами в случае брадикардии, гипотонии или усугубления шока. |

**Список литературы:**

1. Bangash MN, Kong ML, Pearse RM (2012) Use of inotropes and vasopressor agents in critically ill patients. Br J Pharmacol 165(7):2015–2033. https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01588.x

2. Eraky AM, Yerramalla Y, Khan A, Mokhtar Y, Alamrosy M, Farag A et al (2024) Beta-blockers as an immunologic and autonomic manipulator in critically ill patients: a review of the recent literature. Int J Mol Sci 25(15):8058. https://doi.org/10.3390/ijms25158058

3. Schotola H, Toischer K, Popov AF, Renner A, Schmitto JD, Gummert J et al (2012) Mild metabolic acidosis impairs the β-adrenergic response in isolated human failing myocardium. Crit Care 16(4):R153. https://doi.org/10.1186/cc11468

4. Andersen MN, Border JR, Mouritzen CV (1967) Acidosis, Catecholamines And Cardiovascular Dynamics: When Does Acidosis Require Correction? Ann Surg 166(3):344–356. https://doi.org/10.1097/00000658-196709000-00003

5. Carrara M, Ferrario M, Bollen Pinto B, Herpain A (2021) The autonomic nervous system in septic shock and its role as a future therapeutic target: a narrative review. Ann Intensive Care 11(1):80. https://doi.org/10.1186/s13613-021-00869-7

6. Bucher M, Kees F, Taeger K, Kurtz A (2003) Cytokines down-regulate alpha1-adrenergic receptor expression during endotoxemia. Crit Care Med 31(2):566–571. https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000048621.36569.69

7. Bernardin G, Strosberg AD, Bernard A, Mattei M, Marullo S (1998) Beta-adrenergic receptor-dependent and -independent stimulation of adenylate cyclase is impaired during severe sepsis in humans. Intensive Care Med 24(12):1315–1322. https://doi.org/10.1007/s001340050768

8. Kox M, Bauer M, Bos LDJ, Bouma H, Calandra T, Calfee CS et al (2026) The immunology of sepsis: translating new insights into clinical practice. Nat Rev Nephrol 22(1):30–49. https://doi.org/10.1038/s41581-025-01004-6

**9.** Andreis DT, Singer M (2016) Catecholamines for inflammatory shock: a Jekyll-and-Hyde conundrum. Intensive Care Med 42(9):1387–1397. https://doi.org/10.1007/s00134-016-

10. Dünser MW, Hasibeder WR (2009) Sympathetic overstimulation during critical illness: adverse effects of adrenergic stress. J Intensive Care Med 24(5):293–316. https://doi.org/10.1177/0885066609340519

11. Aissaoui N, Boissier F, Chew M, Singer M, Vignon P (2025) Sepsis-induced cardiomyopathy. Eur Heart J 46(34):3339–3353. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf340

12. Domizi R, Calcinaro S, Harris S, Beilstein C, Boerma C, Chiche JD et al (2020) Relationship between norepinephrine dose, tachycardia and outcome in septic shock: a multicentre evaluation. J Crit Care 57:185–190. https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.02.014

13. Ning YL, Li WJ, Lu X, Zhang Y, Zhang JW, Zhou JH (2024) Association between heart rate and mortality in patients with septic shock: an analysis revealed by time series data. BMC Infect Dis 24(1):1088. https://doi.org/10.1186/s12879-024-10004-z

14. Shen Y, Wang J, Cao Q, Wu Y, Wang Q, Wang N et al (2025) Maximum heart rate and mortality in sepsis patients: a retrospective cohort study. Intern Emerg Med 21(2):621–630. https://doi.org/10.1007/s11739-025-03960-0

15. Sato R, Messina S, Hasegawa D, Santonocito C, Scimonello G, Sanfilippo G et al (2025) Mortality in patients with sepsis treated with esmolol or landiolol: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with trial sequential analysis. Chest 167(1):121–138. https://doi.org/10.1016/j.chest.2024.08.020

16. McChesney C, Orozco N, Fiorini K, Wong MYS, Slessarev M, Prager R et al (2025) Impact of short-acting beta-blockers on the outcomes of patients with septic shock: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Med 53(5):e1125–e1139. https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000006604

17. lexandru MG, Niewald P, Krüger S, Borgstedt R, Whitehouse T, Singer M et al (2024) Mortality in septic patients treated with short-acting betablockers: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. Crit Care 28(1):392. https://doi.org/10.1186/s13054-024-05174-w

18. Rehberg S, Frank S, Černý V, Cihlář R, Borgstedt R, Biancofiore G et al (2024) Landiolol for heart rate control in patients with septic shock and persistent tachycardia A multicenter randomized clinical trial (Landi-SEP). Intensive Care Med 50(10):1622–1634. https://doi.org/10.1007/s00134-024-07587-1

19. Lu S, Kattan E, Pan C, Shen J, Zhang T, Wang P et al (2025) Very early use of esmolol in hyperkinetic septic shock patients with persistent tachycardia: a randomized controlled pilot study. Shock 63(6):870–877. https://doi.org/10.1097/shk.0000000000002576

20. Whitehouse T, Hossain A, Perkins GD, Gordon AC, Bion J, Young D et al (2023) Landiolol and organ failure in patients with septic shock: the STRESS-L randomized clinical trial. JAMA 330(17):1641–1652. https://doi.org/10.1001/jama.2023.20134

21. Morelli A, Ertmer C, Westphal M, Rehberg S, Kampmeier T, Ligges S et al (2013) Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. JAMA 310(16):1683–1691. https://doi.org/10.1001/jama.2013.278477

22. Morelli A, Romano SM, Sanfilippo F, Santonocito C, Frati G, Chiostri M et al (2020) Systolic-dicrotic notch pressure difference can identify tachycardic patients with septic shock at risk of cardiovascular decompensation following pharmacological heart rate reduction. Br J Anaesth 125(6):1018–1024. https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.05.058

23. Levy B, Fritz C, Piona C, Duarte K, Morelli A, Guerci P et al (2021) Hemodynamic and anti-inflammatory effects of early esmolol use in hyperkinetic septic shock: a pilot study. Crit Care 25(1):21. https://doi.org/10.1186/s13054-020-03445-w

24. De Backer D, Cecconi M, Chew MS, Hajjar L, Monnet X, Ospina-Tascón GA et al (2022) A plea for personalization of the hemodynamic management of septic shock. Crit Care 26(1):372. https://doi.org/10.1186/s13054-022-04255-y

25. alvorsen S, Mehilli J, Cassese S, Hall TS, Abdelhamid M, Barbato E et al (2022) 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery: Developed by the task force for cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC). Eur Heart J 43(39):3826–3924. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac270

26. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A et al (2023) 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J 44(38):3720–3826. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191

27. Hoedemaker NP, Roolvink V, de Winter RJ, van Royen N, Fuster V, Garcia-Ruiz JM et al (2020) Early intravenous beta-blockers in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: A patient-pooled meta-analysis of randomized clinical trials. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 9(5):469–477. https://doi.org/10.1177/2048872619830609

28. Wang M, Liu J, Liu J, Hao Y, Yang N, Liu T et al (2022) Association between early oral β-blocker therapy and in-hospital outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction with mild-moderate heart failure: findings from the CCC-ACS project. Front Cardiovasc Med 9:828614. https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.828614

29. ugiardini R, Cenko E, Ricci B, Vasiljevic Z, Dorobantu M, Kedev S et al (2016) Comparison of early versus delayed oral β blockers in acute coronary syndromes and effect on outcomes. Am J Cardiol 117(5):760–767. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.11.059

30. van Diepen S, Stebbins A, Reynolds HR, Dzavik V, Ruzyllo W, Hochman JS et al (2012) Abstract 14535: Early β-blocker and renin angiotensin aldosterone blocker therapy in patients with acute myocardial infarction and ongoing cardiogenic shock is associated with increased 30 day mortality: insights from the triumph trial. Circulation 126(suppl_21):A14535-A

31. Wilmes N, van Luik EM, Vaes EWP, Vesseur MAM, Laven S, Mohseni-Alsalhi Z et al (2023) Exploring Sex Differences of Beta-Blockers in the Treatment of Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. Biomedicines. 11(5):1494. https://doi.org/10.3390/biomedicines11051494

32. Merdji H, Long MT, Ostermann M, Herridge M, Myatra SN, De Rosa S et al (2023) Sex and gender differences in intensive care medicine. Intensive Care Med 49(10):1155–1167. https://doi.org/10.1007/s00134-023-07194-6

33. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB et al (2018) 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association

Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation 138(13):e272–e391. https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000614

34. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns H et al (2024) 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 45(36):3314–3414. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176

35. Imamura T, Kinugawa K (2020) Novel rate control strategy with landiolol in patients with cardiac dysfunction and atrial fibrillation. ESC Heart Fail 7(5):2208–2213. https://doi.org/10.1002/ehf2.12879

36. Gottlieb M, Dyer S, Peksa GD (2020) Beta-blockade for the treatment of cardiac arrest due to ventricular fibrillation or pulseless ventricular tachycardia: A systematic review and meta-analysis. Resuscitation 146:118–125. https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.11.019

37. Sibley S, Bedford J, Wetterslev M, Johnston B, Garside T, Kanji S et al (2025) Atrial fibrillation in critical illness: state of the art. Intensive Care Med 51(5):904–916. https://doi.org/10.1007/s00134-025-07895-0

38. Zhang HD, Ding L, Mi LJ, Zhang AK, Liu YD, Li XN et al (2024) Impact of new-onset atrial fibrillation on mortality in critically Ill patients. Clin Epidemiol 16:811–822. https://doi.org/10.2147/clep.s485411

39. Garside T, Bedford JP, Vollam S, Gerry S, Rajappan K, Watkinson PJ (2022) Increased long-term mortality following new-onset atrial fibrillation in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. J Crit Care 72:154161. https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2022.154161

40. Sibley S, Atzema C, Balik M, Bedford J, Conen D, Garside T et al (2024) Research priorities for the study of atrial fibrillation during acute and critical illness: recommendations from the Symposium on Atrial Fibrillation in Acute and Critical Care. BMC Proc 18(Suppl 22):23. https://doi.org/10.1186/s12919-024-00309-x

41. Zhu M, Reyes KRL, Bilgili G, Siegel RJ, Lee Claggett B, Wong TC et al (2023) Medical therapies to improve left ventricular outflow obstruction and diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy. JACC Adv 2(8):100622. https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2023.100622

42. Smith AJ, Cromie AMM, Bowles L, Anderson T, Panchal J, Walters B (2025) Beta blockers and hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. Open Heart 12(2):e003460. https://doi.org/10.1136/openhrt-2025-003460

43. Kang TS, Park S (2018) Antihypertensive treatment in severe aortic stenosis. J Cardiovasc Imaging 26(2):45–53. https://doi.org/10.4250/jcvi.2018.26.e9

44. Sampat U, Varadarajan P, Turk R, Kamath A, Khandhar S, Pai RG (2009) Effect of beta-blocker therapy on survival in patients with severe aortic regurgitation results from a cohort of 756 patients. J Am Coll Cardiol 54(5):452–457. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.077

45. Elkayam U (2009) Beta-blockers in the treatment of aortic regurgitation. JACC 54(5):458–459. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.04.035

46. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M et al (2021) 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 42(36):3599–3726. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368

47. Prins KW, Neill JM, Tyler JO, Eckman PM, Duval S (2015) Effects of beta-blocker withdrawal in acute decompensated heart failure: a systematic review and meta-analysis. JACC Heart Fail 3(8):647–653. https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.03.008

48. Pagnesi M, Riccardi M, Sacco A, Tavecchia G, Viola G, Frea S et al (2025) Pre-admission beta-blocker therapy and outcomes in cardiogenic shock: Insights from the Altshock-2 Registry. ESC Heart Fail 12(4):2565–2577. https://doi.org/10.1002/ehf2.15322

49. Di Santo P, Mathew R, Jung RG, Simard T, Skanes S, Mao B et al (2021) Impact of baseline beta-blocker use on inotrope response and clinical outcomes in cardiogenic shock: a subgroup analysis of the DOREMI trial. Crit Care 25(1):289. https://doi.org/10.1002/ehf2.15322

50. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ et al (2018) International expert consensus document on takotsubo syndrome (Part II): diagnostic workup, outcome, and management. Eur Heart J 39(22):2047–2062. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy077

51. Monnet X, Messina A, Greco M, Bakker J, Aissaoui N, Cecconi M et al (2025) ESICM guidelines on circulatory shock and hemodynamic monitoring 2025. Intensive Care Med 51(11):1971–2012. https://doi.org/10.1007/s00134-025-08137-z

52. Yumita Y, Nagatomo Y, Kawai A, Iwashita M, Mizutani K, Naito A et al (2026) Rethinking heart rate modulation in heart failure: physiological basis, clinical evidence, and individualized targets: a narrative review. Cardiovasc Diagn Ther 16(2):27. https://doi.org/10.21037/cdt-2025-1-676

53. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A et al (2010) Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet 376(9744):875–885. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)61198-1

54. Miller JB, Hrabec D, Krishnamoorthy V, Kinni H, Brook RD (2024) Evaluation and management of hypertensive emergency. BMJ 386:e077205. https://doi.org/10.1136/bmj-2023-077205

**55.** Bress AP, Anderson TS, Flack JM, Ghazi L, Hall ME, Laffer CL et al (2024) The management of elevated blood pressure in the acute care setting: a scientific statement from the american heart association. Hypertension 81(8):e94–e106.

56. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C et al (2024) 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. Eur Heart J 45(38):3912–4018. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178

57. Isselbacher EM, Preventza O, Hamilton Black Iii J, Augoustides JG, Beck AW, Bolen MA et al (2022) 2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 80(24):e223–e393. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.08.004

58. MacCarthy EP, Bloomfield SS (1983) Labetalol: a review of its pharmacology, pharmacokinetics, clinical uses and adverse effects. Pharmacotherapy 3(4):193–219. https://doi.org/10.1002/j.1875-9114.1983.tb03252.x

59. Gonçalves OR, Bendaham L, Simoni GH, Kojima GSA, Faria HS, de Abreu VS et al (2024) Comparative efficacy and safety between intravenous labetalol and intravenous hydralazine for hypertensive disorders in pregnancy: A systematic review and meta-analysis of 19 randomized controlled trials. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 303:337–344. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2024.11.002

60. Miller M, Maani CV. (2025) Labetalol. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.

61. Kulkarni S, Glover M, Kapil V, Abrams SML, Partridge S, McCormack T et al (2023) Management of hypertensive crisis: British and Irish Hypertension Society Position document. J Hum Hypertens 37(10):863–879. https://doi.org/10.1038/s41371-022-00776-9

62. Khan NN, Zurayyir EJ, Alghamdi AM, Alghamdi SF, Alqahtani MA, Abdalla EM et al (2024) Management strategies for hypertensive crisis: a systematic review. Cureus 16(8):e66694. https://doi.org/10.7759/cureus.66694

63. Schroeppel TJ, Sharpe JP, Shahan CP, Clement LP, Magnotti LJ, Lee M et al (2019) Beta-adrenergic blockade for attenuation of catecholamine surge after traumatic brain injury: a randomized pilot trial. Trauma Surg Acute Care Open 4(1):e000307. https://doi.org/10.1136/tsaco-2019-000307

64. Hong J, Stoltzfus MT, Hallan DR, Jareczek FJ, Freedman Z, Bailey D et al (2025) Effects of early propranolol administration on mortality from severe, traumatic brain injury: a retrospective propensity score-matched registry study. Eur J Trauma Emerg Surg 51(1):44. https://doi.org/10.1007/s00068-024-02699-1

**65.** Jae J, Li Y, Sun C, Allan A, Basmaji J, Chilton S et al (2024) Preclinical studies on mechanisms underlying the protective effects of propranolol in traumatic brain injury: a systematic review. J Neuroimmune Pharmacol 19(1):33. **Article PubMed Google Scholar**

66. Armstead WM, Vavilala MS (2019) Propranolol protects cerebral autoregulation and reduces hippocampal neuronal cell death through inhibition of interleukin-6 upregulation after traumatic brain injury in pigs. Br J Anaesth 123(5):610–617. https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.07.017

67. Ding H, Liao L, Zheng X, Wang Q, Liu Z, Xu G et al (2021) β-Blockers for traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. J Trauma Acute Care Surg 90(6):1077–1085. https://doi.org/10.1097/ta.0000000000003094

68. Zagales I, Selvakumar S, Ngatuvai M, Fanfan D, Kornblith L, Santos RG et al (2023) Beta-blocker therapy in patients with severe traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. Am Surg 89(5):2020–2029. https://doi.org/10.1177/00031348221101583

69. eyfroidt G, Baguley IJ, Menon DK (2017) Paroxysmal sympathetic hyperactivity: the storm after acute brain injury. Lancet Neurol 16(9):721–729. https://doi.org/10.1016/s1474-4422(17)30259-4

70. Thomas M, Hayes K, White P, Ramesh A, Culliford L, Ackland G et al (2024) Early intravenous beta-blockade with esmolol in adults with severe traumatic brain injury (EBB-TBI): protocol for a Phase 2a Intervention Design Study. Neurocrit Care 40(2):795–806. https://doi.org/10.1007/s12028-023-01755-9

71. Baumer T, Higginbotham G, Hayes K, Thomas M (2024) The effect of early beta-blockade with esmolol on therapy intensity level in adults with severe traumatic brain injury. Neurotrauma Rep 5(1):982–987. https://doi.org/10.1089/neur.2024.0055

72. Coppalini G, Salvagno M, Peluso L, Bogossian EG, Quispe Cornejo A, Labbé V et al (2024) Cardiac injury after traumatic brain injury: clinical consequences and management. Neurocrit Care 40(2):477–485. https://doi.org/10.1007/s12028-023-01777-3

73. de Medina Chazal H, Del Buono MG, Keyser-Marcus L, Ma L, Moeller FG, Berrocal D et al (2018) Stress Cardiomyopathy Diagnosis and Treatment: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol 72(16):1955–1971. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.072

74. elly-Hedrick M, Liu SY, Komisarow J, Hatfield J, Ohnuma T, Treggiari MM et al (2024) Early beta-blocker utilization in critically ill patients with moderate-severe traumatic brain injury: a retrospective cohort study. J Intensive Care Med 39(9):875–882. https://doi.org/10.1177/08850666241236724

75. Bouras M, Beaulieu N, Torkomyan TH, O'Connor S, Costerousse O, Lauzier F et al (2025) Beta-blockers in adults with acute traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Anesth Analg Crit Care 6(1):2. https://doi.org/10.1186/s44158-025-00316-0

76. Balla HZ, Cao Y, Ström JO (2021) Effect of beta-blockers on stroke outcome: a meta-analysis. Clin Epidemiol 13:225–236. https://doi.org/10.2147/clep.s268105

77. larner N, Puelacher C, Gualandro DM, Pargger M, Hure G, Maiorano S et al (2024) Association of preoperative beta-blocker use and cardiac complications after major noncardiac surgery: a prospective cohort study. Br J Anaesth 132(6):1194–1203. https://doi.org/10.1016/j.bja.2024.02.023

78. Meara JG, Leather AJ, Hagander L, Alkire BC, Alonso N, Ameh EA et al (2015) Global Surgery 2030: evidence and solutions for achieving health, welfare, and economic development. Lancet 386(9993):569–624. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)60160-x

79. Vervoort D, Lee G, Ghandour H, Guetter CR, Adreak N, Till BM et al (2024) Global cardiac surgical volume and gaps: trends, targets, and way forward. Ann Thorac Surg Short Rep 2(2):320–324. https://doi.org/10.1016/j.atssr.2023.11.019

80. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC et al (2008) Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. Lancet 371(9627):1839–1847. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)60601-7

81. Blessberger H, Kammler J, Domanovits H, Schlager O, Wildner B, Azar D et al (2018) Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity. Cochrane Database Syst Rev 3(3):CD004476. https://doi.org/10.1002/14651858.cd004476.pub3

82. Bouri S, Shun-Shin MJ, Cole GD, Mayet J, Francis DP (2014) Meta-analysis of secure randomised controlled trials of beta-blockade to prevent perioperative death in non-cardiac surgery. Heart 100(6):456–464. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304262

83. Filardo G, da Graca B, Sass DM, Hamilton J, Pollock BD, Edgerton JR (2020) Preoperative beta-blockers as a coronary surgery quality metric: the lack of evidence of efficacy. Ann Thorac Surg 109(4):1150–1158. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.07.056

84. Herrera Hernandez D, Abreu B, Xiao TS, Rojas A, Romero KL, Contreras V et al (2024) Beta-blocker use in patients undergoing non-cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. Med Sci (Basel) 12(4):64. https://doi.org/10.3390/medsci12040064

85. Hajibandeh S, Hajibandeh S, Antoniou SA, Torella F, Antoniou GA (2017) Effect of beta-blockers on perioperative outcomes in vascular and endovascular surgery: a systematic review and meta-analysis. Br J Anaesth 118(1):11–21. https://doi.org/10.1093/bja/aew380

86. Jeppsson A, Rocca B, Hansson EC, Gudbjartsson T, James S, Kaski JC et al (2025) 2024 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. Eur J Cardio-Thorac Surg 67(1):ezae355. https://doi.org/10.1093/ejcts/ezae355

87. Thompson A, Fleischmann KE, Smilowitz NR, de Las FL, Mukherjee D, Aggarwal NR et al (2024) 2024 AHA/ACC/ACS/ASNC/HRS/SCA/SCCT/SCMR/SVM Guideline for Perioperative Cardiovascular Management for Noncardiac Surgery: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation 150(19):e351–e442. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001285

88. Wallace AW, Au S, Cason BA (2010) Association of the pattern of use of perioperative beta-blockade and postoperative mortality. Anesthesiology 113(4):794–805. https://doi.org/10.1097/aln.0b013e3181f1c061

89. Burgess DC, Kilborn MJ, Keech AC (2006) Interventions for prevention of post-operative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis. Eur Heart J 27(23):2846–2857. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl272

90. Shahian DM, Edwards FH, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, Normand SL et al (2007) Quality measurement in adult cardiac surgery: part 1–Conceptual framework and measure selection. Ann Thorac Surg 83(4 Suppl):S3-12. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.01.053

91. Macchia A, Romero M, Comignani PD, Mariani J, D'Ettorre A, Prini N et al (2012) Previous prescription of β-blockers is associated with reduced mortality among patients hospitalized in intensive care units for sepsis. Crit Care Med 40(10):2768–2772. https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e31825b9509

92. Christensen S, Johansen MB, Tønnesen E, Larsson A, Pedersen L, Lemeshow S et al (2011) Preadmission beta-blocker use and 30-day mortality among patients in intensive care: a cohort study. Crit Care 15(2):R87. https://doi.org/10.1186/cc10085

93. Brown RS Jr, Brown KA, Flamm S, Bejarano RE, Rahimi RS, Singal AK et al (2025) Screening and management of portal hypertension and varices in cirrhosis: Expert perspectives. Hepatol Commun 9(4):e0682. https://doi.org/10.1097/hc9.0000000000000682

94. Rudra OS, Jindal A, Sarin SK (2025) Use of Noninvasive Tests to Assess Clinically Significant Portal Hypertension and Response to Beta-Blockers. Gastro Hep Adv 4(10):100761. https://doi.org/10.1016/j.gastha.2025.100761

95. Joshi A, Raja HAA, Roy P, Latif F, Reji RG, Deb N et al (2025) Comparison of Carvedilol to Propranolol in Reduction of Hepatic Venous Pressure Gradient in Liver Cirrhosis: A Meta-Analysis. J Gastroenterol Hepatol 40(6):1409–1418. https://doi.org/10.1111/jgh.16999

96. Kaplan DE, Ripoll C, Thiele M, Fortune BE, Simonetto DA, Garcia-Tsao G et al (2024) AASLD Practice Guidance on risk stratification and management of portal hypertension and varices in cirrhosis. Hepatology 79(5):1180–1211. https://doi.org/10.1097/hep.0000000000000647

97. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J (2017) Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. Hepatology 65(1):310–335. https://doi.org/10.1002/hep.28906

98. Kerr DE, Wenham T, Newell-Price J (2017) Endocrine problems in the critically ill 2: endocrine emergencies. BJA Education 17(11):377–382. https://doi.org/10.1093/bjaed/mkx023

99. Carroll R, Matfin G (2010) Endocrine and metabolic emergencies: thyroid storm. Ther Adv Endocrinol Metab 1(3):139–145. https://doi.org/10.1177/2042018810382481

100. Farooqi S, Raj S, Koyfman A, Long B (2023) High risk and low prevalence diseases: Thyroid storm. Am J Emerg Med 69:127–135. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2023.03.035

101. Gombert AJ, Nerantzinis AM, Li J, Wang W, Yeung IY, Costa A et al (2025) The Perioperative Biochemical and Clinical Considerations of Pheochromocytoma Management. Int J Mol Sci 26(13):6080. https://doi.org/10.3390/ijms26136080

102. Downar J, Lapenskie J, Kanji S, Watpool I, Haines J, Saeed U et al (2025) Propranolol As an Anxiolytic to Reduce the Use of Sedatives for Critically Ill Adults Receiving Mechanical Ventilation (PROACTIVE): An Open-Label Randomized Controlled Trial: Erratum. Crit Care Med 53(9):e1869–e1870. https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000006815

103. Zivadinovic J, Nikolic A, Jankovic R (2026) Dexmedetomidine: an update. Curr Opin Anaesthesiol 39(4):444–448. https://doi.org/10.1097/aco.0000000000001651

104. Bailly D, Servant D, Blandin N, Beuscart R, Parquet PJ (1992) Effects of beta-blocking drugs in alcohol withdrawal: a double-blind comparative study with propranolol and diazepam. Biomed Pharmacother 46(9):419–424. https://doi.org/10.1016/0753-3322(92)90047-b

105. The ASAM (2020) Clinical Practice Guideline on Alcohol Withdrawal Management. J Addict Med 14(3S):1–72. https://doi.org/10.1097/adm.0000000000000668

106. Vanderkam P, Solinas M, Ingrand I, Doux N, Ebrahimighavam S, Jaafari N et al (2021) Effectiveness of drugs acting on adrenergic receptors in the treatment for tobacco or alcohol use disorders: systematic review and meta-analysis. Addiction 116(5):1011–1020. https://doi.org/10.1111/add.15265

107. Bible LE, Pasupuleti LV, Alzate WD, Gore AV, Song KJ, Sifri ZC et al (2014) Early propranolol administration to severely injured patients can improve bone marrow dysfunction. J Trauma Acute Care Surg 77(1):54–60. https://doi.org/10.1097/ta.0000000000000264 (discussion 59-60)

108. Friese RS, Barber R, McBride D, Bender J, Gentilello LM (2008) Could Beta blockade improve outcome after injury by modulating inflammatory profiles? J Trauma 64(4):1061–1068. https://doi.org/10.1097/ta.0b013e3181684cf0

109. Havens JM, Carter C, Gu X, Rogers SO Jr (2012) Preinjury beta blocker usage does not affect the heart rate response to initial trauma resuscitation. Int J Surg 10(9):518–521. https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2012.08.004

110. Tessler RA, Rangel MM, Rosser ML, Rivara FP, Bulger E, Vavilala MS et al (2019) Complications in low-risk older adult trauma patients: A case-control study. J Trauma Acute Care Surg 86(5):858–863. https://doi.org/10.1097/ta.0000000000002204

111. Hendrick LE, Schroeppel TJ, Sharpe JP, Alsbrook D, Magnotti LJ, Weinberg JA et al (2016) Impact of Beta-Blockers on Nonhead Injured Trauma Patients. Am Surg 82(7):575–579. https://doi.org/10.1177/000313481608200721

112. Sadi L, Sjölin G, Ahl HR (2021) Beta-blockade is not associated with improved outcomes in isolated severe extracranial injury: an observational cohort study. Scand J Trauma Resusc Emerg Med 29(1):132. https://doi.org/10.1186/s13049-021-00947-6

113. Flores O, Stockton K, Roberts JA, Muller MJ, Paratz JD (2016) The efficacy and safety of adrenergic blockade after burn injury: A systematic review and meta-analysis. J Trauma Acute Care Surg 80(1):146–155. https://doi.org/10.1097/ta.0000000000000887

114. Ma J, Hu D, Feng Z, Tang J, Guo L, Du Y et al (2020) The effectiveness and safety of beta antagonist in burned patients: A systematic review and meta-analysis. Int Wound J 17(6):1881–1892. https://doi.org/10.1111/iwj.13478

115. Hassoun-Kheir N, Henig O, Avni T, Leibovici L, Paul M (2021) The Effect of β-Blockers for Burn Patients on Clinical Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. J Intensive Care Med 36(8):945–953. https://doi.org/10.1177/0885066620940188

116. Stefan MS, Rothberg MB, Priya A, Pekow PS, Au DH, Lindenauer PK (2012) Association between β-blocker therapy and outcomes in patients hospitalised with acute exacerbations of chronic obstructive lung disease with underlying ischaemic heart disease, heart failure or hypertension. Thorax 67(11):977–984. https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-201945

117. Morales DR, Lipworth BJ, Donnan PT, Jackson C, Guthrie B (2017) Respiratory effect of beta-blockers in people with asthma and cardiovascular disease: population-based nested case control study. BMC Med 15(1):18. https://doi.org/10.1186/s12916-017-0781-0

118. Huang K-Y, Tseng P-T, Wu Y-C, Tu Y-K, Stubbs B, Su K-P et al (2021) Do beta-adrenergic blocking agents increase asthma exacerbation? A network meta-analysis of randomized controlled trials. Sci Rep 11(1):452. https://doi.org/10.1038/s41598-020-79837-3