

Особенности ведения пациентов с кардиометаболическим фенотипом полиморбидности: фокус на эффективность и безопасность бисопролола

О.А. Полякова[✉], <https://orcid.org/0000-0003-0491-8823>, docpolyakova.olga@gmail.com

О.Д. Остроумова, <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>, ostroumova.olga@mail.ru

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Наличие сочетанных хронических неинфекционных заболеваний ассоциировано со снижением качества жизни и увеличением риска развития ранней инвалидизации и смертности населения. Сосуществование у пациента двух и более заболеваний одновременно определяется термином «полиморбидность». В настоящее время отмечается рост полиморбидной патологии среди не только пожилых пациентов, но и лиц молодого и среднего возраста, что влечет за собой значимые затраты на здравоохранение и в целом отрицательно сказывается на экономике страны. Поэтому проблема полиморбидности и ведения таких пациентов в реальной клинической практике является актуальной и ключевой в сфере общественного здравоохранения. По данным крупных зарубежных и отечественных исследований самым распространенным фенотипом полиморбидности является кардиометаболический. Учитывая, что в нашей стране практически каждый второй больной артериальной гипертензией имеет метаболические нарушения и, следовательно, полиморбидную патологию, подходы к ведению таких пациентов должны быть персонализированы уже с момента начала медикаментозной терапии. В связи с этим в настоящем обзоре рассмотрены некоторые ключевые патофизиологические механизмы связи между артериальной гипертензией и метаболическими нарушениями, возникающими у пациентов с кардиометаболическим фенотипом полиморбидности, и представлены особенности антигипертензивной терапии, в частности, более подробно описан класс β -блокаторов, имеющих в данном случае патогенетическую обоснованность применения. Также представлен обзор имеющихся данных клинических испытаний, касающихся эффектов высокоселективного β -адреноблокатора бисопролола у пациентов с артериальной гипертензией, подчеркнуто его влияние на метаболический статус и значение для комплексного клинического ведения.

Ключевые слова: коморбидность, мультиморбидность, артериальная гипертензия, метаболические нарушения, β -блокаторы

Для цитирования: Полякова ОА, Остроумова ОД. Особенности ведения пациентов с кардиометаболическим фенотипом полиморбидности: фокус на эффективность и безопасность бисопролола. *Медицинский совет*. 2023;17(16):11–20. <https://doi.org/10.21518/ms2023-220>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of management of patients with cardiometabolic polymorbidity phenotype: focus on the efficacy and safety of bisoprolol

Olga A. Polyakova[✉], <https://orcid.org/0000-0003-0491-8823>, docpolyakova.olga@gmail.com

Olga D. Ostroumova, <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>, ostroumova.olga@mail.ru

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

The presence of coexisting chronic non-infectious diseases is associated with reduced quality of life and increased risk of early disability and mortality. The coexistence of two or more diseases in a patient is defined by the term polymorbidity. Currently, there is an increase in polymorbid pathology not only among elderly patients, but also among young and middle-aged people, which entails significant health care costs and has a negative impact on the economy of the country as a whole. Therefore, the problem of polymorbidity and the management of such patients in real clinical practice is urgent and key in the field of public health. According to major foreign and domestic studies, the most common polymorbidity phenotype is the cardiometabolic phenotype. Taking into account the fact that in our country almost every second patient with arterial hypertension has metabolic disorders and, therefore, polymorbid pathology, approaches to the management of such patients should be personalized already from the beginning of drug therapy. In this regard, this review reviews some key pathophysiological mechanisms of the relationship between arterial hypertension and metabolic disturbances occurring in patients with the cardiometabolic phenotype of polymorbidity, presents features of antihypertensive therapy in such patients, in particular, describes in more detail the class of beta-blockers with pathogenetic validity of use in this case. Also, a review of the available clinical trial data concerning the effects of the highly selective beta-adrenoblocker bisoprolol in patients with arterial hypertension is presented, emphasizing its effect on metabolic status and its importance for comprehensive clinical management.

Keywords: comorbidity, multimorbidity, arterial hypertension, metabolic disorders, beta-blockers

For citation: Polyakova OA, Ostroumova OD. Features of management of patients with cardiometabolic polymorbidity phenotype: focus on the efficacy and safety of bisoprolol. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(16):11–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-220>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Гиподинамия, переизбыток, хроническое воздействие различных стрессовых факторов, включая информационную перегрузку, изменения режима труда и отдыха и др., а также увеличение продолжительности жизни современного человека привели к тому, что в настоящее время число полиморбидных пациентов, имеющих несколько заболеваний одновременно, значительно увеличилось [1–3]. При этом рост полиморбидной патологии отмечается среди не только пожилых пациентов, но и лиц молодого и среднего возраста, что влечет за собой значимые затраты на здравоохранение и отрицательно сказывается на экономике страны в целом [2, 3]. Также установлено, что наличие сочетанных хронических неинфекционных заболеваний ассоциировано со снижением качества жизни и увеличением риска развития ранней инвалидизации и смертности населения [4–7]. В связи с этим проблема полиморбидности и ведения таких пациентов в реальной клинической практике является актуальной и ключевой в сфере общественного здравоохранения.

Согласно данным крупного систематического обзора, включающего информацию о более чем 70 млн пациентов из 12 стран мира, самым распространенным фенотипом полиморбидности явился кардиометаболический, включающий сочетание сердечно-сосудистых и метаболических состояний [8]. В Российской Федерации получены аналогичные результаты. Так, например, в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ) показано, что среди пациентов с артериальной гипертензией (АГ) (41,6% от общего числа участников исследования; средний возраст $51,9 \pm 9,7$ года) наблюдалась высокая частота встречаемости нарушения липидного и углеводного обмена: 77,7; 75,2; 40,7 и 26,8% пациентов с АГ имели повышение уровня общего холестерина (ОХ) сыворотки крови выше 4,9 ммоль/л, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) выше 3,0 ммоль/л, триглицеридов (ТГ) выше 1,7 ммоль/л и снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) ниже 1,0 для мужчин и 1,2 ммоль/л для женщин соответственно; 66,2% пациентов с АГ без сахарного диабета (СД) имели уровень глюкозы плазмы крови натощак 5,6 ммоль/л и выше, а у пациентов с СД в 81,0% случаев регистрировалась сопутствующая АГ [9]. При этом следует отметить, что более 50% пациентов с АГ имели сочетание двух и более факторов сердечно-сосудистого риска [10]. По данным Национального регистра АГ среди пациентов с АГ

со средним возрастом $62,7 \pm 12,5$ года распространенность гиперхолестеринемии составила 64, гипергликемии натощак – 20,2, избыточной массы тела – 41,7–47,1, абдоминального ожирения – 44,2, ожирения разной степени – 28,8–42,6 и СД – 12,1–17,8% [11]. Таким образом, у пациентов с АГ наблюдается высокая распространенность метаболических нарушений. При этом, с другой стороны, наряду с такими метаболическими факторами сердечно-сосудистого риска, как инсулинорезистентность, гипергликемия и дислипидемия, АГ также включена в число критериев метаболического синдрома, встречаемость которого (по данным ЭССЕ-РФ) у лиц в возрасте 25–64 года составляет около 44%, причем у женщин он отмечается в 2,5 раза чаще, и с возрастом число таких пациентов увеличивается [12].

Учитывая, что в нашей стране практически каждый второй больной АГ имеет метаболические нарушения и, следовательно, полиморбидную патологию, подходы к ведению таких пациентов должны быть персонализированы уже с момента начала медикаментозной терапии.

За последние несколько лет многие классы антигипертензивных препаратов использовались для контроля артериального давления (АД) у пациентов с АГ. Метаболические эффекты этих антигипертензивных средств следует рассматривать с целью улучшения долгосрочного прогноза. Неблагоприятные метаболические эффекты некоторых антигипертензивных препаратов, таких как неселективные β -адреноблокаторы, могут перекрывать их благотворное действие на снижение АД. Следовательно, выбранное антигипертензивное лечение должно обеспечивать преимущества, выходящие за рамки контроля АД, избегая при этом побочных эффектов, которые могли бы оказать прогностическое влияние.

В данной обзорной статье рассмотрены некоторые ключевые патофизиологические механизмы связи между АГ и метаболическими нарушениями, возникающими у пациентов с кардиометаболическим фенотипом полиморбидности, представлены особенности антигипертензивной терапии таких пациентов, в частности, более подробно описан класс β -блокаторов, имеющих патогенетическую обоснованность применения в данном случае. Также представлен обзор имеющихся данных клинических испытаний, касающихся эффектов высокоселективного β -адреноблокатора бисопролола у пациентов с АГ, подчеркнуто его влияние на метаболический статус и значение для комплексного клинического ведения.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СВЯЗИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

АГ часто ассоциируется с нарушением метаболизма глюкозы и чувствительности тканей к инсулину. Существует множество опубликованных данных, касающихся гипертонии и инсулинорезистентности и их комбинации, которая часто приводит к повышенному риску СД 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Ангиотензин, который может быть сверхактивирован при АГ, способствует дисфункции β -клеток и оказывает пагубное влияние на секрецию инсулина [12]. Клинические исследования показали, что примерно у 50% людей с повышенным АД также наблюдается резистентность к инсулину [13]. Инсулинорезистентность, в свою очередь, может привести к предиабету и СД [14].

Инсулин – важный гормон, который играет решающую роль в регуляции уровня глюкозы, липидного обмена и накопления энергии. Инсулин обладает сложным сосудистым действием, оказывая как положительные, так и отрицательные эффекты на сосудистую стенку. Протективные эффекты инсулина, такие как вазодилатация, опосредуются NO-зависимыми механизмами в эндотелии, в то время как отрицательные эффекты, такие как вазоконстрикция, пролиферация клеток гладкой мускулатуры сосудов и провоспалительная активность, опосредуются через митоген-активируемую протеинкиназу [15]. В условиях инсулинорезистентности стимулируемый инсулином NO-путь избирательно нарушается, а путь митоген-активируемой протеинкиназы сверхактивируется [16, 17]. Это приводит к увеличению количества провоспалительных цитокинов, задержке натрия и воды, вазоконстрикции и, наконец, повышению АД. Опосредованное инсулином поглощение глюкозы связано с NO-зависимой вазодилатацией, поскольку они имеют сходные сигнальные пути [18].

Инсулинорезистентность повышает активность β -клеток поджелудочной железы, это приводит к гиперинсулинемии, которая вызывает нарушение толерантности к глюкозе, гипергликемию и явный диабет. Сообщалось о связи между гиперинсулинемией и АГ у лиц как с ожирением, так и без него [19]. Инсулин активирует симпатическую нервную систему (СНС), увеличивает реабсорбцию натрия в почечных канальцах, изменяет транспорт ионов, усиливает реабсорбцию натрия почками и вызывает гипертрофию гладкой мускулатуры сосудов [20]. Активация СНС, по-видимому, является общим патофизиологическим путем, связывающим инсулинорезистентность и гипертонию. В физиологических условиях инсулин стимулирует выработку NO и вазорелаксацию. Напротив, при инсулинорезистентных состояниях стимулируемый инсулином NO-путь нарушается, и компенсаторная гиперинсулинемия может активировать воспаление и вазоконстрикцию. СД и гипертония имеют общие пути, такие как гиперактивация СНС, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), окислительный стресс и адипокины, которые играют фундаментальную роль в патофизиологии сосудов [21].

ОСОБЕННОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИМ ФЕНОТИПОМ ПОЛИМОРБИДНОСТИ

К антигипертензивным препаратам, применяемым для лечения пациентов с АГ и метаболическими нарушениями, предъявляются особые требования: эффективное снижение АД и его контроль на протяжении суток, отсутствие неблагоприятных эффектов на метаболический статус (углеводный, липидный и пуриновый обмен), органопротективное действие, положительное влияние на прогноз и снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений [12].

В настоящее время для лечения АГ рекомендованы 5 основных классов антигипертензивных препаратов:

- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ);
- блокаторы рецепторов ангиотензина II;
- блокаторы кальциевых каналов;
- диуретики;
- β -блокаторы [12].

При этом различные классы антигипертензивных препаратов оказывают различное воздействие на метаболический статус и гомеостаз глюкозы. Например, блокаторы кальциевых каналов, как правило, не оказывают отрицательного влияния на метаболизм глюкозы, блокаторы рецепторов ангиотензина II и иАПФ улучшают метаболизм глюкозы, а диуретики (за исключением индапамида) связаны с нарушением метаболизма глюкозы [22].

β -Блокаторы – широко используемые лекарственные средства для лечения и профилактики многих ССЗ, которые по предотвращению риска развития сердечно-сосудистых осложнений не уступают иАПФ и антагонистам кальция [12]. Применение β -блокаторов для лечения пациентов с АГ и метаболическими нарушениями патогенетически обосновано, поскольку эти препараты снижают тонус СНС и уменьшают тахикардию, наблюдаемую у 1/3 таких пациентов [12]. β -Блокаторы урежают частоту сердечных сокращений, проявляют антиаритмические эффекты, снижают выраженность гипертрофии левого желудочка и не влияют на водно-электролитный баланс [12]. В таких клинических ситуациях, как, например, стенокардия, сердечная недостаточность, если необходим контроль частоты сердечных сокращений у пациентов с АГ (даже в случае неосложненной АГ), β -блокаторы могут быть назначены на любом этапе терапии в комбинации с блокаторами РААС [12]. При наличии у пациента с АГ СД 2-го типа или нарушенной толерантности к глюкозе β -блокаторы, согласно современным рекомендациям, также назначаются в комбинации с блокаторами РААС [12].

Однако, несмотря на подтверждающие факты и рекомендации, назначение β -блокаторов пациентам с кардио-метаболическим фенотипом полиморбидности, в частности с ССЗ и СД и особенно с тяжелым течением СД и высоким риском его развития, которые могут получить наибольшую пользу от соответствующей терапии, до сих пор ограничено [23, 24]. Вероятно, это связано

с опасением возможного развития, ухудшения метаболических нарушений, способных увеличить риск развития СД и ухудшить течение заболевания при его исходном наличии у пациента, на фоне терапии β -блокаторами. Кроме того, имеются сведения, что лечение β -блокаторами (в большей степени неселективными) ассоциировано с повышенным риском возникновения гипогликемии у пациентов с СД или без него [25]. Гипогликемии чаще возникают при пероральном применении β -блокаторов, однако описаны случаи возникновения гипогликемии и на фоне их местного применения (например, в составе глазных капель) [26].

Существует два аспекта возникновения гипогликемии при приеме β -блокаторов. Одним из них является маскирование β -блокаторами признаков и симптомов гипогликемии (тремор и сердцебиение, голод, раздражительность и путаница сознания отсутствуют, поэтому пациент не может быстро оценить ситуацию и принять меры) [27]. У пациентов, получающих β -блокаторы, единственным признаком гипогликемии в таком случае может оказаться повышенное потоотделение¹ [28, 29]. Другой механизм – это прямое потенцирование эффектов инсулина, что выражается увеличением использования глюкозы на периферии и ингибированием липолиза. Кроме того, у пациентов, получающих β -блокаторы, снижается нормальный физиологический ответ на гипогликемию, в частности снижаются скорости гликогенолиза и глюконеогенеза [26], чему способствует нарушение симпатической регуляции [28, 30]. Пациенты с наиболее тяжелой гипогликемией при использовании β -блокаторов чаще всего имеют печеночную и (или) почечную недостаточность, могут находиться на гемодиализе. Также наиболее тяжело гипогликемия протекает у пациентов с СД 1-го типа². Риск длительной гипогликемии предположительно был выше при применении неселективных β -блокаторов у пациентов, использующих инсулин или препараты сульфонилмочевины [31, 32]. Однако не было выявлено существенной разницы в риске гипогликемии при использовании β -блокаторов в когорте 13 559 пожилых пациентов с СД по сравнению с пациентами без терапии β -блокаторами [31, 32]. При этом следует отметить, что была зарегистрирована тенденция к метаболической нейтральности в пользу кардиоселективных β -блокаторов по сравнению с неселективными представителями класса [31, 32].

Следует отметить, что несмотря на то что имеются многочисленные сообщения о развитии гипогликемии на фоне лечения β -блокаторами, достоверность этой причинно-следственной связи низкая [25]. Использование селективных β -блокаторов, таких как, например, бисопролол, снижает риск возникновения гипогликемии, и именно им следует отдавать предпочтение при выборе препарата внутри класса β -блокаторов, особенно у пациентов с СД.

Действительно, по фармакодинамике и клиническим эффектам β -блокаторы значительно отличаются друг

от друга, поскольку стимуляция β_1 - и β_2 -адренорецепторов дает различные физиологические эффекты [33]. При этом значительная часть нежелательных реакций β -блокаторов обусловлена их влиянием на β_2 -адренорецепторы, что преимущественно свойственно неселективным β -блокаторам [34].

Неселективные β -блокаторы (например, пропранолол) негативно влияют на углеводный и липидный обмен [34]. Метаболические изменения включают повышение уровня сахара в крови и гликированного гемоглобина (HbA1c), ухудшение чувствительности тканей к инсулину и повышение уровня ТГ [35]. Среди механизмов развития гипергликемии на фоне применения неселективных β -блокаторов выделяют уменьшение первой фазы секреции инсулина, нарушение секреции инсулина β -клетками и клиренса инсулина, а также ухудшение периферического кровотока и увеличение массы тела, что негативно сказывается на липидном и углеводном обмене и служит дополнительным фактором риска развития гипергликемии и СД [34].

Хотя неселективные β -блокаторы могут вызывать ухудшение метаболических параметров, эти нарушения наблюдаются в гораздо меньшей степени при использовании β_1 -селективных агентов. Так, в клинических рекомендациях Российского медицинского общества по АГ «Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом 2-го типа» (2020) [12] отмечено, что имеются убедительные доказательства того, что современные высокоселективные β -блокаторы (в частности, бисопролол), в отличие от неселективных представителей этого класса, не оказывают выраженного негативного влияния на углеводный, липидный и пуриновый обмен, не индуцируют прибавку массы тела и не усиливают инсулинорезистентность.

Особенностью кардиоселективных β -блокаторов (в частности, бисопролола) по сравнению с неселективными (например, пропранололом) является значительно более сильное сродство к β_1 -адренорецепторам сердца, чем к β_2 -адренорецепторам, расположенным в различных органах и тканях, в том числе и в поджелудочной железе. Вместе с тем следует отметить, что многие селективные β_1 -адреноблокаторы утрачивают свою селективность при их применении в высоких дозах, и в таких ситуациях проявляется их антагонизм в отношении не только β_1 -, но и β_2 -адренорецепторов [33]. Применение таких β -блокаторов в высоких дозах, особенно у пациентов из групп риска (пациенты с метаболическим синдромом, предиабетом и т. п.) обуславливает развитие гипергликемии и повышение риска развития СД за счет блокады β_2 -адренорецепторов поджелудочной железы и торможения высвобождения инсулина [36]. Поэтому при выборе β -блокатора для лечения пациентов с кардиометаболическим фенотипом полиморбидности необходимо обращать внимание не только на наличие селективности к β_1 -адренорецепторам, но и на ее степень.

Степень кардиоселективности неодинакова у различных препаратов [33]. Индекс $ci/b1$ к $ci/b2$,

¹ InnoPran XL® (propranolol hydrochloride) Extended Release Capsules. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021438s013s0141b1.pdf.

² Там же.

характеризующий степень кардиоселективности, составляет 1,8 : 1 для неселективного β -блокатора пропранолола, 1 : 35 для атенолола и бетаксолола, 1 : 20 для метопролола и 1 : 75 для бисопролола [37]. Следовательно, кардиоселективность – одна из основных клинически значимых фармакокинетических характеристик β_1 -адреноблокаторов, обуславливающих безопасность препаратов этого класса. Чем выше степень кардиоселективности, тем меньше риск развития ряда нежелательных реакций β -блокаторов, включая негативное влияние на углеводный и липидный обмен и др.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ БИСОПРОЛОЛА У ПАЦИЕНТОВ С КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИМ ФЕНОТИПОМ ПОЛИМОРБИДНОСТИ

За последние годы были созданы β -блокаторы с очень высокой селективностью, способные блокировать в достаточных терапевтических дозах только β_1 -адренорецепторы. Высокоселективные β_1 -адреноблокаторы практически лишены тех нежелательных реакций, которые ограничивали широкое применение данного класса препаратов у пациентов с нарушением углеводного обмена. Одним из таких современных высокоселективных препаратов является бисопролол.

Бисопролол – липофильный (амфифильный) β -блокатор (т. е. растворяется как в жирах, так и в воде), обладающий кардиопротективными эффектами. После приема бисопролола его действие сохраняется на протяжении 24 ч и более, что позволяет эффективно контролировать уровень АД и частоту сердечных сокращений на протяжении суток, а также предотвращать избыточный подъем АД в утренние часы и таким образом препятствовать развитию сердечно-сосудистых осложнений [38]. Гипотензивный эффект бисопролола зависит от дозы (по мере увеличения дозы от 5 до 10 мг и далее до 20 мг наступает выраженное снижение как систолического, так и диастолического АД) и длительности приема, достигая максимума к 12-й неделе терапии [38]. Благодаря своему пролонгированному действию бисопролол можно

назначать один раз в день, что значительно повышает комплаенс пациентов к терапии [38].

В целом ряде плацебо-контролируемых исследований было установлено, что высокоселективный β_1 -адреноблокатор оригинальный препарат бисопролола Конкор® не оказывает негативного влияния на углеводный обмен: на фоне его применения не наблюдалось пролонгирования гипогликемических состояний, повышения уровней глюкозы, HbA1c и глюкозурии [38–40]. Результаты этих исследований позволяют сделать вывод о том, что бисопролол безопасен для лечения пациентов с кардиометаболическим фенотипом полиморбидности, в особенности имеющих нарушения углеводного обмена [12, 36].

Так, одна из подобных работ была выполнена на базе Российского кардиологического научно-производственного комплекса группой ученых под руководством академика РАН, профессора И.Е. Чазовой [41]. Целью исследования было изучение влияния монотерапии бисопрололом (Конкор®) в течение 12 нед. на показатели суточного мониторирования АД, углеводного и липидного обмена, чувствительность тканей к инсулину и перфузию головного мозга у больных АГ 1-й и 2-й степени в сочетании с метаболическим синдромом. В исследовании приняли участие 30 пациентов с АГ 1-й или 2-й степени и метаболическим синдромом (18 женщин и 12 мужчин, средний возраст $39,7 \pm 5,9$ года), у 22 из 30 пациентов имело место нарушение толерантности к глюкозе. У 17 пациентов антигипертензивная терапия ранее не применялась, остальные лечились нерегулярно. Бисопролол (Конкор®) назначали в дозе 5 мг 1 раз в сутки. В ходе исследования установлено, что монотерапия бисопрололом способствовала статистически значимому снижению среднего АД (динамика значений показателей суточного мониторирования АД представлена в таблице). Статистически значимо снизились показатели нагрузки давлением (индекс времени и индекс площади в дневные и ночные часы), вариабельность систолического и диастолического АД в дневные часы, статистически значимо увеличилась степень ночного снижения АД. Таким образом, если исходно у большинства пациентов недостаточно снижалось АД в ночное время

● **Таблица.** Влияния монотерапии бисопрололом (Конкор®) на показатели суточного мониторирования артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией 1–2-й степени и метаболическим синдромом (адаптировано из [41])

● **Table.** Effect of bisoprolol (Concor®) monotherapy on 24-hour BP monitoring parameters in patients with stage 1–2 hypertension and metabolic syndrome (adapted from [41])

Показатель	Исходно, мм рт. ст.	Через 12 недель, мм рт. ст.	Δ , мм рт. ст.
Среднее САД в ночное время	$116,8 \pm 12,0$	$106,0 \pm 9,3$	$-10,8 \pm 3,9$
Среднее ДАД в ночное время	$67,0 \pm 11,5$	$60,6 \pm 6,5$	$-7,6 \pm 5,1$
Мах САД в ночное время	$141,8 \pm 12,5$	$128,0 \pm 12,3$	$-13,2 \pm 0,2$
Мах ДАД в ночное время	$90,6 \pm 16,7$	$68,6 \pm 6,5$	$-22,0 \pm 10,2$
Мах САД в дневное время	$163,8 \pm 10,2$	$157,9 \pm 19,7$	$-6,1 \pm 9,3$
Мах ДАД в дневное время	$108,4 \pm 15,3$	$95,8 \pm 8,8$	$-13,4 \pm 7,5$

Примечание. САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; Мах САД/ДАД – максимальное систолическое/диастолическое артериальное давление; Δ – разница между значением показателя в динамике и исходным значением.

(англ. non-dipper), то на фоне монотерапии бисопрололом степень ночного снижения АД стала соответствовать норме (англ. dipper) [41].

При этом крайне важно, что не было отмечено статистически значимой динамики показателей глюкозы крови натощак и постприандиальной глюкозы – $6,3 \pm 0,8$ и $6,21 \pm 0,5$; $8,9 \pm 1,6$ и $9,1 \pm 1,7$ ммоль/л соответственно [41]. Уровень инсулина натощак и показатель чувствительности тканей к инсулину (гликемический индекс) также не изменились: исходно – $89,45 \pm 6,47$ и $92,37 \pm 5,98$ мкМЕ/мл, через 12 нед. лечения – $0,41 \pm 0,03$ и $0,43 \pm 0,01$ мкМЕ/мл соответственно. На фоне приема бисопролола масса тела и окружность талии статистически значимо не менялись. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о том, что метаболически нейтральное действие бисопролола позволяет рекомендовать его пациентам с сопутствующими нарушениями углеводного и липидного обмена [41].

Целью исследования В.А. Невзоровой и др. [42] стала оценка эффективности лечения АГ при метаболическом синдроме β_1 -адреноблокатором бисопрололом (Конкор®) и его комбинацией с метформином. В исследовании участвовали 20 чел. (12 женщин и 8 мужчин) в возрасте от 47 до 69 лет (средний возраст составил $55,3 \pm 2,2$ года) с АГ 2-й степени (среднее систолическое АД – $151,5 \pm 5,3$ мм рт. ст., диастолическое АД – $93,75 \pm 3,6$ мм рт. ст.). Все пациенты имели повышенный индекс массы тела (в среднем $32,1 \pm 2,7$ кг/м²), средний исходный уровень глюкозы венозной крови составлял $6,6 \pm 0,8$ ммоль/л. Все пациенты были разделены на 2 группы по 10 человек в каждой. Пациенты 1-й группы принимали в качестве монотерапии высокоселективный β_1 -адреноблокатор бисопролол (Конкор®) в стартовой дозе 2,5 мг/сут, которую при необходимости титровали до 10 мг/сут. Пациенты 2-й группы также получали бисопролол в дозе 2,5–10 мг/сут в зависимости от уровня АД, но в комбинации с метформином (Глюкофаж®), начальная доза которого составляла 850 мг/сут, а через 2 нед. ее увеличивали до 850 мг 2 раза в день. Титрование доз бисопролола проводили индивидуально для каждого пациента, средняя суточная доза составила 5 мг. Продолжительность наблюдения – 24 нед. Согласно полученным результатам, в конце периода наблюдения АД снизилось до целевого уровня в обеих группах: систолическое АД у пациентов, лечившихся только бисопрололом, составило $124,1 \pm 9,8$ мм рт. ст., диастолическое АД – $80,1 \pm 7,3$ мм рт. ст., систолическое АД у пациентов в группе комбинированной терапии достигло $125,1 \pm 8,8$ мм рт. ст., а диастолическое АД – $79,0 \pm 7,4$ мм рт. ст. В группе монотерапии бисопрололом произошло снижение содержания инсулина (исходно $12,34 \pm 2,5$ мкЕ/л, через 24 нед. – $9,86 \pm 1,7$ мкЕ/л). Полученные результаты позволили авторам сделать выводы о высокой антигипертензивной эффективности бисопролола у пациентов с АГ и метаболическим синдромом, о метаболической нейтральности препарата в отношении углеводного обмена у данной категории пациентов [42].

В исследовании Е.А. Pavlyuk et al. [43] сравнению подлежало влияние трех β -блокаторов (атенолола, карведилола и бисопролола) на параметры углеводного и липидного обмена у лиц с АГ и метаболическим синдромом. В этом исследовании приняли участие 98 пациентов (средний возраст составил $50,1 \pm 1,2$ года, индекс массы тела – $32,3 \pm 0,35$ кг/м², исходное АД – $164,3 \pm 1,4$ и $92,3 \pm 0,9$ мм рт. ст.). Все пациенты были разделены на 3 группы: в 1-й группе получали карведилол в дозе 12,5–25 мг 2 раза в сутки, во 2-й назначили атенолол в дозе 50–100 мг 1 раз в сутки, в 3-й – бисопролол в дозе 5–10 мг 1 раз в сутки. Период наблюдения составил 4 мес. В результате авторы зафиксировали одинаково эффективное снижение АД во всех трех группах, однако влияние трех β -блокаторов на метаболические параметры существенно и принципиально различалось. Так, на фоне лечения атенололом отмечено значительное увеличение уровня глюкозы натощак – на 74,5%, а также через 2 ч после перорального приема 75 г глюкозы – на 17%. В то же время на фоне терапии бисопрололом снизились уровни глюкозы крови натощак (на 5,6%) и инсулина натощак (на 11%). Заслуживает особого внимания то, что в группе бисопролола отмечено достоверное улучшение чувствительности тканей к инсулину: индекс HOMA (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – гомеостатическая модель оценки резистентности к инсулину) статистически значимо снизился на 17,4%. В группе карведилола показатели глюкозы не изменились, уровень инсулина натощак и индекс HOMA снизились. В заключение авторы подчеркивают важность для пациентов с АГ и метаболическим синдромом таких свойств бисопролола, как высокая антигипертензивная эффективность и благоприятный метаболический профиль [43].

В другом, менее крупном исследовании, проведенном в Японии, изучалось долгосрочное (24 нед.) влияние терапии бисопрололом на уровень АД и метаболизм глюкозы у пациентов с АГ 1-й и 2-й степени (средний возраст $56,8 \pm 8,8$ года) [44]. Всего включены 13 пациентов, из которых у 5 установлено наличие СД ($n = 4$) или нарушение толерантности к глюкозе ($n = 1$). Бисопролол назначался один раз в сутки в дозах 5–10 мг в течение 24 нед. В результате систолическое и диастолическое АД было статистически значимо снижено за период наблюдения (среднее систолическое АД – с $161,4 \pm 15,0$ до $139,0 \pm 18,0$ мм рт. ст. ($\Delta = -22,4 \pm 3,0$ мм рт. ст.; $p < 0,01$); среднее диастолическое АД – с $97,5 \pm 8,2$ до $75,0 \pm 14,0$ мм рт. ст. ($\Delta = -22,5 \pm 5,8$ мм рт. ст.; $p < 0,01$)), а уровень глюкозы крови и HbA1c существенно не отличался от исходных показателей: глюкоза крови натощак исходно $114,7 \pm 20,3$ мг/дл, а через 24 нед. после лечения – $107,0 \pm 13,4$ мг/дл ($p > 0,05$); HbA1c исходно $5,6 \pm 0,3\%$, а после лечения – $6,1 \pm 0,5\%$ ($p > 0,05$). При проведении теста толерантности к глюкозе в конце периода лечения было установлено, что уровни глюкозы (через 30, 60 и 120 мин исходно и в конце наблюдения: $178,5 \pm 56,5$ против $173,3 \pm 38,5$ мг/дл, $188,1 \pm 75,0$ против $183,8 \pm 60,5$ мг/дл и $147,5 \pm 64,4$

против $130,8 \pm 56,1$ мг/дл соответственно) и инсулина (через 30, 60 и 120 мин исходно и в конце наблюдения: $33,9 \pm 15,8$ против $31,2 \pm 11,8$ μ г/мл, $33,8 \pm 19,4$ против $41,5 \pm 15,9$ μ г/мл и $34,3 \pm 19,4$ против $32,5 \pm 18,3$ μ г/мл соответственно) в плазме крови после нагрузки 75 г глюкозы не отличались от их исходных уровней у пациентов как с метаболическими нарушениями, так и без них. Кроме того, исследователями в качестве показателя секреторной способности инсулина был рассчитан инсулиногенный индекс (Δ инсулин / Δ глюкоза в крови (через 30 мин)), и не было выявлено никакой существенной разницы между периодами наблюдения и лечения ($0,68 \pm 0,93$ против $0,40 \pm 0,24$). Индекс инсулиногенности не отличался до и после лечения бисопрололом как у участников с исходно нормальными показателями теста толерантности к глюкозе, так и у больных СД. Авторы пришли к выводу, что бисопролол обладает удовлетворительным гипотензивным эффектом, не оказывает негативного влияния на метаболизм глюкозы при длительном применении и поэтому является безопасным и эффективным лекарственным средством для лечения эссенциальной АГ с метаболическими нарушениями или без них [44].

В обсервационном когортном исследовании, включавшем 125 пациентов с систолической сердечной недостаточностью и СД 2-го типа, посещающих специализированное отделение сердечной недостаточности австралийской клинической больницы, оценивалось влияние селективных β_1 -адреноблокаторов – бисопролола ($n = 45$) и карведилола ($n = 80$) на гликемический контроль, измеряемый HbA1c в начале терапии и в максимальной дозе β -блокатора [45]. Первичной конечной точкой явилось изменение уровня HbA1c, а вторичными конечными точками – в частности изменение микроальбуминурии (определялось как отношение концентрации альбумина в моче к концентрации креатинина в моче, равное 30–300 мг/г) и липидного профиля (ОХ, ЛПНП, ЛПВП, ТГ). Средняя продолжительность лечения составила $1,4 \pm 1,0$ года для бисопролола и $1,9 \pm 1,1$ года для карведилола, а средняя пиковая доза – $5,8 \pm 3,0$ мг/сут для бисопролола и $26,5 \pm 21,1$ мг/сут для карведилола. Обе группы были сопоставимы по полу (большинство – мужчины: 76% в группе бисопролола и 78% в группе карведилола), функциональному классу по NYHA (New York Heart Association Class) и использованию сопутствующей терапии СД и сердечной недостаточности, включающей применение ингибиторов РААС, тиазидных диуретиков, спиронолактона и утвержденных методов лечения СД (диета, пероральные гипогликемические средства и (или) инсулин) [45]. В результате в группе бисопролола отсутствовали статистически значимые изменения в гликемическом контроле, липидном профиле и уровне микроальбуминурии до лечения и на фоне пиковой дозы бисопролола соответственно: HbA1c – $7,0 \pm 1,2\%$ против $6,9 \pm 1,3\%$ ($p = 0,92$); ОХ/ЛПВП – $3,1 \pm 1,0$ против $3,0 \pm 1,2$ ($p = 0,67$), ЛПНП/ЛПВП – $1,5 \pm 0,7$ против $1,5 \pm 1,0$ ($p = 0,83$), ТГ – $1,6 \pm 1,2$ ммоль/л против $1,5 \pm 0,9$ ммоль/л ($p = 0,52$); микроальбуминурия – $0,9 \pm 0,9$ мг/г против $0,7 \pm 1,0$ мг/г ($p = 1,00$) [45]. В группе карведилола уровень HbA1c

снизился с $7,7 \pm 1,5$ до $7,2 \pm 1,2\%$ ($p = 0,02$), однако статистически значимой разницы между изменениями этого показателя в группе карведилола и бисопролола не наблюдалось ($\Delta -0,5 \pm 1,4\%$ против $\Delta 0,2 \pm 1,3\%$; $p = 0,09$) [45]. Таким образом, применение бисопролола не ухудшало гликемический контроль, липидный профиль и статус альбуминурии у пациентов с систолической сердечной недостаточностью и СД 2-го типа.

Целью рандомизированного открытого исследования группы ученых из Китая стала оценка влияния бисопролола на метаболизм глюкозы и уровень АД у больных АГ и СД 2-го типа [46]. При этом дизайн исследования предполагал прямое сравнение эффектов бисопролола и иАПФ. В исследование были включены 92 пациента, которых после однедельного вводного периода плацебо лечили бисопрололом или каптоприлом в течение 12 нед. Основными измеряемыми параметрами явились уровни HbA1c, глюкозы крови натощак и двухчасовой постпрандиальный уровень глюкозы после стандартного ужина, а также систолическое и диастолическое АД, которые исходно, до лечения, статистически значимо не различались между группами бисопролола и каптоприла [46]. В результате в группе бисопролола до и после 12 нед. лечения показатели существенно не изменились: HbA1c – с $6,0 \pm 0,8$ до $5,7 \pm 0,9\%$ ($\Delta -0,3 \pm 0,1\%$), уровень глюкозы крови натощак – с $7,0 \pm 1,8$ до $6,8 \pm 1,6$ ммоль/л ($\Delta -0,2 \pm -0,2$ ммоль/л), двухчасовой уровень глюкозы крови после приема пищи – с $10,7 \pm 2,5$ до $10,0 \pm 2,9$ ммоль/л ($\Delta -0,7 \pm 0,4$ ммоль/л), систолическое АД – с $147,3 \pm 9,7$ до $124,8 \pm 10,6$ мм рт. ст. ($\Delta -22,5 \pm 0,9$ мм рт. ст.), диастолическое АД – с $88,3 \pm 8,9$ до $74,5 \pm 7,7$ мм рт. ст. ($\Delta -13,8 \pm -1,2$ мм рт. ст.). После приема бисопролола или каптоприла по-прежнему не было различий между этими двумя группами в HbA1c ($5,7 \pm 0,9$ против $5,7 \pm 1,1\%$, $p > 0,05$), уровне глюкозы крови натощак ($6,8 \pm 1,6$ против $6,4 \pm 2,1$ ммоль/л, $p > 0,05$), уровне глюкозы через 2 ч после приема пищи ($10,0 \pm 2,9$ против $10,2 \pm 2,9$ ммоль/л, $p > 0,05$), систолическом и диастолическом АД ($124,8 \pm 10,6$ против $126,6 \pm 7,8$ мм рт. ст. ($p > 0,05$) и $74,5 \pm 7,7$ против $77,6 \pm 7,6$ мм рт. ст. ($p = 0,05$) соответственно) [46]. Основываясь на этих результатах, авторы пришли к выводу, что бисопролол обладает удовлетворительным антигипертензивным эффектом без каких-либо побочных эффектов на метаболизм глюкозы и, следовательно, является препаратом выбора для лечения пациентов с АГ и СД 2-го типа [46].

Также следует упомянуть работу российских исследователей из Томска, которая была направлена на изучение влияния длительной (6 мес.) терапии бисопрололом (Конкор®) не только на показатели АД и метаболического статуса, но и на толщину комплекса интимомедиа внутренних сонных артерий и ранние структурные повреждения головного мозга у больных АГ и СД 2-го типа [47]. В этом открытом контролируемом исследовании принял участие 21 больной АГ и СД, средний возраст составил 50 ± 6 лет. Всем пациентам исходно и через 6 мес. терапии бисопрололом проводили

следующее лабораторное и инструментальное обследование: HbA1c, липидный профиль (ОХ, ЛПНП, ЛПВП, ТГ), суточное мониторирование АД, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга и ультразвуковое исследование сонных артерий. В результате через 6 мес. было достигнуто статистически значимое снижение как офисного АД: систолическое АД – с $158,6 \pm 10,3$ до $141,6 \pm 20,4$ мм рт. ст. ($\Delta -17,0 \pm 10,1$ мм рт. ст., $p = 0,001$; диастолическое АД – с $93,3 \pm 7,3$ до $84,7 \pm 10,8$ мм рт. ст. ($\Delta -8,6 \pm 3,5$ мм рт. ст., $p = 0,003$), так и среднедневного и средненочного АД по данным суточного мониторирования АД (среднедневное систолическое/диастолическое АД с $146,8 \pm 12,5/99,8 \pm 9,9$ до $126,8 \pm 12,5/77,2 \pm 8,7$ мм рт. ст. ($p = 0,00001$ и $p = 0,00001$); средненочное систолическое/диастолическое АД с $133,4 \pm 13,9 / 76,9 \pm 8,8$ мм рт. ст. до $118,8 \pm 13,3 / 68,2 \pm 7,5$ мм рт. ст. ($p = 0,0001 / p = 0,0002$)) [47]. При этом целевые значения АД были достигнуты у 71% пациентов. Изменений уровня HbA1c и показателей липидного профиля на фоне длительного применения бисопролола выявлено не было: HbA1c – с $9,1 \pm 1,7$ до $8,8 \pm 1,1\%$ ($p = 0,3$); ОХ – с $6,3 \pm 1,6$ до $6,3 \pm 1,7$ ммоль/л ($p = 0,7$), ЛПНП – с $3,7 \pm 0,8$ до $3,4 \pm 0,5$ ммоль/л ($p = 0,2$), ЛПВП – с $0,9 \pm 0,3$ до $1,1 \pm 0,4$ ммоль/л ($p = 0,4$), ТГ – с $3,4 \pm 1,8$ до $3,2 \pm 1,9$ ммоль/л ($p = 0,5$) [47]. Также за время наблюдения отмечено статистически значимое снижение толщины комплекса интима-медиа внутренних сонных артерий – с $0,75 \pm 0,06$ до $0,68 \pm 0,14$ мм ($p = 0,02$), существенное уменьшение линейных размеров желудочковой системы и субарахноидальных пространств головного мозга по данным МРТ [47]. Исследователями сделан вывод, что терапия бисопрололом (Конкор®) больных АГ и СД 2-го типа в течение 6 мес. сопровождается выраженным антигипертензивным эффектом, уменьшением толщины стенки сонных артерий и обратным развитием доклинических МРТ-признаков структурных поврежде-

ний головного мозга в виде уменьшения выраженности ликвородинамических расстройств [47].

Таким образом, по данным зарубежных и отечественных исследований, бисопролол является высокоэффективным метаболически нейтральным гипотензивным препаратом, который может успешно применяться у полиморбидных пациентов с сопутствующими нарушениями углеводного и липидного обмена и даже при СД 2-го типа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с увеличением числа пациентов с кардиометаболическим фенотипом полиморбидности, сопряженным с повышенным риском развития СД и сердечно-сосудистых осложнений, медикаментозную терапию таким пациентам не только необходимо персонализировать с момента ее начала, но и делать выбор в пользу тех антигипертензивных препаратов, которые эффективно снижают уровень АД и позволяют достичь его стабильного контроля, а также не имеют сопутствующих побочных эффектов на метаболический статус пациента или должны быть как минимум нейтральными к нему. В настоящем обзоре более подробно описаны особенности такого класса антигипертензивных препаратов, как β -блокаторы. Даны разъяснения, что для лечения полиморбидных пациентов, имеющих прежде всего сочетание АГ и метаболических нарушений, необходимо делать выбор в пользу высокоселективных β -блокаторов с высоким уровнем индекса кардиоселективности. Одним из таких препаратов является бисопролол (Конкор®), который благодаря высокой селективности в отношении β_1 -адренорецепторов и благоприятному метаболическому профилю является препаратом номер один в своем классе для лечения пациентов с ССЗ.



Поступила / Received 25.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 09.06.2023

Принята в печать / Accepted 13.06.2023

Список литературы / References

- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982–3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>.
- Оганов РГ, Симаненков ВИ, Бакулин ИГ, Бакулина НВ, Барбараш ОЛ, Бойцов СА и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(1):5–66. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>.
- Oganov RG, Simanenkova VI, Bakulin IG, Bakulina NV, Barbarash OL, Boytsov SA et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnosis and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>.
- Севостьянова ЕВ, Николаев ЮА, Поляков ВЯ. Проблема полиморбидности в современной терапевтической клинике. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(1):162–170. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-162-170>.
- Sevostyanova EV, Nikolaev YuA, Polyakov VYa. The Problem of Multimorbidity in a Modern Therapeutic Clinic. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(1):162–170. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-162-170>.
- Ryan A, Wallace E, O'Hara P, Smith SM. Multimorbidity and functional decline in community-dwelling adults: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes*. 2015;13:168. Available at: <https://hql.o.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12955-015-0355-9>.
- Kivimäki M, Kuosma E, Ferrie JE, Luukkainen R, Nyberg ST, Alfreðsson L et al. Overweight, obesity, and risk of cardiometabolic multimorbidity: pooled analysis of individual-level data for 120 813 adults from 16 cohort studies from the USA and Europe. *Lancet Public Health*. 2017;2(6):e277–e285. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(17\)30074-9](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(17)30074-9).
- Nunes BP, Flores TR, Mielke GI, Thumé E, Facchini LA. Multimorbidity and mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2016;67:130–138. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2016.07.008>.
- Полякова ОА, Остроумова ОД, Ковалева ГП, Павлеева ЕЕ. Коморбидность неалкогольной жировой болезни печени и сердечно-сосудистых заболеваний: фокус на адемтенин и урсодезоксихолевую кислоту. *Медицинский алфавит*. 2021;(29):13–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-29-13-20>.
- Polyakova OA, Ostroumova OD, Kovaleva GP, Pavleeva EE. Comorbidity of non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: focus on ademetonine and ursodeoxycholic acid. *Medical Alphabet*. 2021;(29):13–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-29-13-20>.
- Violan C, Foguet-Boreu Q, Flores-Mateo G, Salisbury C, Blom J, Freitag M et al. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: a systematic review of observational studies. *PLoS ONE*. 2014;9(7):e102149. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102149>.
- Ерина АМ, Ротарь ОП, Орлов АВ, Солнцев ВН, Шальнова СА, Деев АД и др. Предгипертензия и кардиометаболические факторы риска (по материалам

- исследования ЭССЕ-РФ). *Артериальная гипертензия*. 2017;23(3):243–252. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-3-243-252>.
- Erina AM, Rotar OP, Orlov AV, Solntsev VN, Shalnova SA, Deev AD. et al. Prehypertension and Cardiometabolic Risk Factors (Data of the ESSE-RF Study). *Arterial Hypertension (Russian Federation)*. 2017;23(3):243–252. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-3-243-252>.
10. Чазова ИЕ, Жернакова ЮВ, Ощепкова ЕВ, Шальнова СА, Яровая ЕБ, Конради АО и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014;54(10):4–12. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/sxzcgr>.
- Chazova IE, Zhernakova YuV, Oshchepkova EV, Shalnova SA, Yarovaya EB, Konradi AO et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in Russian population of patients with arterial hypertension. *Kardiologiya*. 2014;54(10):4–12. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/sxzcgr>.
11. Ощепкова ЕВ, Лазарева НВ, Чазова ИЕ. Оценка качества обследования больных артериальной гипертензией в первичном звене здравоохранения (по данным российского Регистра артериальной гипертензии). *Системные гипертензии*. 2017;14(2):29–34. Режим доступа: <https://www.syst-hypertension.ru/jour/article/view/502>.
- Oshchepkova EV, Lazareva NV, Chazova IE. Quality assessment of examination of patients with arterial hypertension in primary health care (according to the Russian arterial hypertension register data). *Systemic Hypertension*. 2017;14(2):29–34. (In Russ.) Available at: <https://www.syst-hypertension.ru/jour/article/view/502>.
12. Чазова ИЕ, Шестакова МВ, Жернакова ЮВ, Маркова ТН, Мазурина НВ, Ежов МВ и др. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом 2-го типа. *Системные гипертензии*. 2020;17(1):7–45. Режим доступа: <https://elibrary.ru/phzmxw>.
- Chazova IE, Shestakova MV, Zhernakova YuV, Markova TN, Mazurina NV, Ezhov MV et al. Guidelines on treatment of patients with arterial hypertension comorbid with metabolic disorders and diabetes mellitus type 2. *Systemic Hypertension*. 2020;17(1):7–45. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/phzmxw>.
13. Poirier L, Cl  roux J, Nadeau A, Lacourci  re Y. Effects of nebivolol and atenolol on insulin sensitivity and haemodynamics in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2001;19(8):1429–1435. <https://doi.org/10.1097/00004872-200108000-00011>.
14. Jacob S, Henriksen EJ. Metabolic properties of vasodilating beta blockers: management considerations for hypertensive diabetic patients and patients with the metabolic syndrome. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2004;6(12):690–696. <https://doi.org/10.1111/j.1524-6175.2004.03704.x>.
15. Schulman IH, Zhou MS. Vascular insulin resistance: a potential link between cardiovascular and metabolic diseases. *Curr Hypertens Rep*. 2009;11(1):48–55. <https://doi.org/10.1007/s11906-009-0010-0>.
16. Zhou MS, Schulman IH, Raji L. Vascular inflammation, insulin resistance, and endothelial dysfunction in salt-sensitive hypertension: role of nuclear factor kappa B activation. *J Hypertens*. 2010;28(3):527–535. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283340da8>.
17. Wu G, Meininger CJ. Nitric oxide and vascular insulin resistance. *Biofactors*. 2009;35(1):21–27. <https://doi.org/10.1002/biof.3>.
18. Steinberg HO, Baron AD. Vascular function, insulin resistance and fatty acids. *Diabetologia*. 2002;45(5):623–634. <https://doi.org/10.1007/s00125-002-0800-2>.
19. Modan M, Halkin H, Almog S, Lusky A, Eshkol A, Shefi M et al. Hyperinsulinemia. A link between hypertension obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest*. 1985;75(3):809–817. <https://doi.org/10.1172/JCI111776>.
20. Salvetti A, Brogi G, Di Legge V, Bernini GP. The inter-relationship between insulin resistance and hypertension. *Drugs*. 1993;46(Suppl. 2):149–159. <https://doi.org/10.2165/00003495-199300462-00024>.
21. Cheung BM, Li C. Diabetes and hypertension: is there a common metabolic pathway? *Curr Atheroscler Rep*. 2012;14(2):160–166. <https://doi.org/10.1007/s11883-012-0227-2>.
22. Rizos CV, Elisaf MS. Antihypertensive drugs and glucose metabolism. *World J Cardiol*. 2014;6(7):517–530. <https://doi.org/10.4330/wjcv.v6.i7.517>.
23. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339(8):489–497. <https://doi.org/10.1056/NEJM199808083390801>.
24. Landray MJ, Teescu V, Kendall MJ. The cardioprotective role of beta-blockers in patients with diabetes mellitus. *J Clin Pharm Ther*. 2002;27(4):233–242. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2710.2002.00419.x>.
25. Murad MH, Coto-Yglesias F, Wang AT, Sheidaee N, Mullan RJ, Elamin MB et al. Clinical review: Drug-induced hypoglycemia: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):741–745. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1416>.
26. Pandit MK, Burke J, Gustafson AB, Minocha A, Peiris AN. Drug-induced disorders of glucose tolerance. *Ann Intern Med*. 1993;118(7):529–539. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-118-7-199304010-00008>.
27. White JR. The Contribution of Medications to Hypoglycemia Unawareness. *Diabetes Spectr*. 2007;20(2):77–80. <https://doi.org/10.2337/diaspect.20.2.77>.
28. White JR, Campbell RK. Dangerous and common drug interactions in patients with diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000;29(4):789–802. [https://doi.org/10.1016/s0889-8529\(05\)70164-x](https://doi.org/10.1016/s0889-8529(05)70164-x).
29. White JR Jr, Campbell RK. Drug/drug and drug/disease interactions and diabetes. *Diabetes Educ*. 1995;21(4):283–289. <https://doi.org/10.1177/014572179502100404>.
30. Ma RC, Kong AP, Chan N, Tong PC, Chan JC. Drug-induced endocrine and metabolic disorders. *Drug Saf*. 2007;30(3):215–245. <https://doi.org/10.2165/00002018-200730030-00005>.
31. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Antihypertensives and the risk of serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *JAMA*. 1997;278(1):40–43. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.1997.03550010054039>.
32. Cruickshank JM. Are we misunderstanding beta-blockers. *Int J Cardiol*. 2007;120(1):10–27. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.01.069>.
33. Кукес ВГ (ред.). *Клиническая фармакология*. 6-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. 1024 с.
34. Остроумова ОД, Акимова ЕС, Кочетков АИ. Лекарственно-индуцированная гипергликемия. *Клиническая фармакология и терапия*. 2019;28(2):61–69. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2019-2-61-69>.
- Ostroumova OD, Akimova ES, Kochetkov AI. Drug-induced hyperglycemia. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2019;28(2):61–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2019-2-61-69>.
35. Hirst JA, Farmer AJ, Feakins BG, Aronson JK, Stevens RJ. Quantifying the effects of diuretics and β -adrenoceptor blockers on glycaemic control in diabetes mellitus – a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79(5):733–743. <https://doi.org/10.1111/bcp.12543>.
36. Остроумова ОД, Зыкова АА, Полосова ТА. Эффективность и безопасность применения бисопролола для лечения артериальной гипертензии при метаболическом синдроме. *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*. 2013;4(35):10–14. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/437/437404c2d2b5e198f82681cc044428bc.pdf>.
- Ostroumova OD, Zyкова AA, Polosova TA. Efficacy and safety of bisoprolol in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Effective Pharmacotherapy. Endocrinology*. 2013;4(35):10–14. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/437/437404c2d2b5e198f82681cc044428bc.pdf>.
37. Smith C, Teitler M. Beta-blocker selectivity at cloned human beta 1- and beta 2-adrenergic receptors. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1999;13(2):123–126. <https://doi.org/10.1023/a:1007784109255>.
38. Мычка ВБ, Иванов КП, Жернакова ЮВ, Чазова ИЕ. Роль бисопролола в профилактике развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний у больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа. *Эффективная фармакотерапия. Кардиология и ангиология*. 2010;(2):32–37. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/4ef/konkor.pdf>.
- Mychka VB, Ivanov KP, Zhernakova YuV, Chazova IE. The role of bisoprolol in the prevention of development and progression of cardiovascular disease in patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Effective Pharmacotherapy*. 2010;(2):32–37. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/4ef/konkor.pdf>.
39. Frithz G, Weiner L. Effects of bisoprolol on blood pressure, serum lipids and HDL-cholesterol in essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol*. 1987;32(1):77–80. <https://doi.org/10.1007/bf00609961>.
40. Janka HU, Ziegler AG, Disselhoff G, Mehnert H. Influence of bisoprolol on blood glucose, glucosuria, and haemoglobin A1 in noninsulin-dependent diabetics. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1986;8(Suppl. 1):S96–99. <https://doi.org/10.1097/00005344-198511001-00018>.
41. Чазова ИЕ, Мычка ВБ. *Метаболический синдром*. М.: Медиа Медика; 2004. 168 с.
42. Невзорова ВА, Захарчук НВ, Настредин ОВ, Помоголова ОГ. Возможности использования бисопролола и метформина при артериальной гипертензии и метаболическом синдроме. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2007;3(5):54–57. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2007-3-5-44-46>.
- Nevezorova VA, Zakcharchuk NV, Nastradin OV, Pomogalova OG. Bisoprolol and metformin in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2007;3(5):54–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2007-3-5-44-46>.
43. Pavlyuk EA, Sirenko YN, Rekovets OL, Savitskiy SY. Abstract P4854. The impact of beta-adrenergic blockers atenolol, carvedilol and bisoprolol on the insulinresistance in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome. *Eur Heart J*. 2007;28(Suppl. 1):870. Available at: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm420>.
44. Owada A, Suda S, Hata T, Miyake S. The effects of bisoprolol, a selective beta1-blocker, on glucose metabolism by long-term administration

- in essential hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2001;23(4):305–316. <https://doi.org/10.1081/ceh-100102669>.
45. Wai B, Kearney LG, Hare DL, Ord M, Burrell LM, Srivastava PM. Beta blocker use in subjects with type 2 diabetes mellitus and systolic heart failure does not worsen glycaemic control. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:14. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-11-14>.
46. Wang B, Song WH, Liu GZ. The effect long-term administration of a selective beta1 blocker bisoprolol on glucose metabolism in patients with essential hypertensive and type 2 diabetes mellitus. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2005;44(7):503–505. (In Chinese) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16080839/>.
47. Фальковская АЮ, Мордовин ВФ, Белокопытова НВ, Усов ВЮ, Сухарева АЕ, Рябова ТР, Шарыпова НГ. Антигипертензивная и церебропротективная эффективность бисопролола у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа. *РМЖ*. 2018;11(1):7–11. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Antigipertenzivnaya_icerebroprotektivnaya_effektivnosty_bisoprolola_ubolynyh_arterialnoy_gipertoniey_associirovannoy_ssaharnym_diabetom_2-go_tipa/.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **О.Д. Остроумова, О.А. Полякова**
 Написание текста – **О.А. Полякова**
 Обзор литературы – **О.А. Полякова**
 Перевод на английский язык – **О.А. Полякова**
 Анализ материала – **О.Д. Остроумова, О.А. Полякова**
 Редактирование – **О.Д. Остроумова**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **О.Д. Остроумова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Olga A. Polyakova, Olga D. Ostroumova**
 Text development – **Olga A. Polyakova**
 Literature review – **Olga A. Polyakova**
 Translation into English – **Olga A. Polyakova**
 Material analysis – **Olga D. Ostroumova, Olga A. Polyakova**
 Editing – **Olga D. Ostroumova**
 Approval of the final version of the article – **Olga D. Ostroumova**

Информация об авторах:

Полякова Ольга Александровна, к.м.н., ассистент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; docpolyakova.olga@gmail.com

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ostroumova.olga@mail.ru

Information about the authors:

Olga A. Polyakova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after Academician M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; docpolyakova.olga@gmail.com

Olga D. Ostroumova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after Academician M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ostroumova.olga@mail.ru