

Место β -адреноблокаторов в новом пересмотре Европейских рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2018 г. при терапии пациентов с коморбидной патологией

О.Д.Остроумова[✉], А.И.Кочетков

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

[✉]ostroumova.olga@mail.ru

В обзоре с позиций новейших Европейских рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии рассматривается роль высокоселективных β -адреноблокаторов и прежде всего эталонного представителя данного класса препаратов бисопролола в схемах антигипертензивной терапии у коморбидных пациентов с артериальной гипертензией. С точки зрения доказательной медицины обсуждаются преимущества применения бисопролола у больных с коморбидной ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий и патологией аорты. Представлены данные о целесообразности и возможности включения в терапию высокоселективных β -адреноблокаторов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, периферическим атеросклерозом, сахарным диабетом и сексуальной дисфункцией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, рекомендации, бисопролол, коморбидные заболевания, сердечно-сосудистый риск, прогноз.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Кочетков А.И. Место β -адреноблокаторов в новом пересмотре Европейских рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2018 г. при терапии пациентов с коморбидной патологией. Системные гипертензии. 2018; 15 (4): 8–16. DOI: 10.26442/2075082X.2018.4.000028

The role of β -blockers in the new revision of the 2018 European guidelines for the diagnosis and treatment of arterial hypertension in the patients with comorbidities

[Review]

O.D.Ostroumova[✉], A.I.Kochetkov

A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

[✉]ostroumova.olga@mail.ru

For citation: Ostroumova O.D., Kochetkov A.I. The role of β -blockers in the new revision of the 2018 European guidelines for the diagnosis and treatment of arterial hypertension in the patients with comorbidities. Systemic Hypertension. 2018; 15 (4): 8–16. DOI: 10.26442/2075082X.2018.4.000028

Abstract

The review from the standpoint of the newest European guidelines for the diagnosis and treatment of arterial hypertension discusses the role of highly selective β -blockers and, above all, the superior member of these drugs – bisoprolol in blood pressure lowering therapy in comorbid patients with arterial hypertension. In terms of evidence-based medicine, the benefits of bisoprolol in patients with comorbid coronary heart disease, chronic heart failure, atrial fibrillation, and aortic pathology are discussed. The data on the feasibility and the possibility of including in the therapy highly selective β -adrenergic blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease, peripheral artery disease, diabetes and sexual dysfunction are presented.

Key words: arterial hypertension, recommendations, bisoprolol, comorbid diseases, cardiovascular risk, prognosis.

В настоящее время неинфекционные заболевания вышли на первое место среди глобальных угроз современного здравоохранения, приводя ежегодно к 36 млн летальных исходов, что составляет приблизительно 2/3 от мирового числа смертей в год [1]. По показателям летальности среди всех смертей, ассоциированных с неинфекционными заболеваниями, одно из ведущих мест занимает сердечно-сосудистая патология и, в частности, артериальная гипертензия (АГ) [1]. Важно отметить, что на сегодняшний день у пациентов с АГ часто одновременно имеются коморбидные заболевания, которые существенно отягощают в целом общее состояние больного, ухудшают прогноз, а также затрудняют выбор наиболее рациональной и эффективной схемы лечения.

Термин «коморбидность» произошел от латинского comorbidity: со – приставка, означающая «вместе», morbus – «болезнь». Исторически Н.Крамер (1995 г.) [2] и М. van den Akker (1996 г.) [3] определили коморбидность как сочетание у одно-

го больного двух и/или более хронических заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени у одного пациента, вне зависимости от активности каждого из них. Принципиальным в этом понятии является присутствие единого патогенетического механизма, объединяющего наличие нескольких хронических заболеваний у одного пациента. В настоящее время некоторые авторы по-прежнему трактуют коморбидность именно так и противопоставляют этому термину другой термин – «мультиморбидность», когда у одного и того же пациента имеет место наличие множественных заболеваний, не связанных между собой доказанными на настоящий момент патогенетическими механизмами [4]. Существует и другая точка зрения: мультиморбидность – сочетание множества хронических или острых болезней и медицинских состояний у одного человека, при этом не делается акцент на единство или разность их патогенеза [5].

Следует отметить, что в развитых странах более 1/2 населения старших возрастных групп имеют 3 и более заболевания,

и не менее чем у 20% пациентов наблюдается мультиморбидность [6]. В дополнение к этому распространенность коморбидных состояний среди пациентов с АГ выше, чем у лиц с нормальным уровнем артериального давления (АД) [6].

Проблема коморбидности в настоящее время является весьма актуальной темой, что находит свое отражение в увеличении количества разделов в международных клинических рекомендациях, посвященных особенностям терапии того или иного заболевания в условиях сочетанной патологии. Не стали исключением и обновленные рекомендации Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) и Европейского общества по АГ (European Society of Hypertension – ESH) по диагностике и лечению АГ, официальная печатная версия которых вышла в свет в августе 2018 г. [7]. Как и прежде, в них выделяют 5 основных классов антигипертензивных препаратов (АГП), в том числе и β -адреноблокаторы (β -АБ). В отличие от предыдущей редакции [8] в пересмотре 2018 г. в разделе по стратификации риска у пациентов с АГ введен новый фактор риска – частота сердечных сокращений (ЧСС) свыше 80 уд/мин, что с патогенетической точки зрения напрямую связано с активностью симпатической нервной системы. Исходя из этого, хотелось бы рассмотреть место β -АБ в лечении коморбидных пациентов с АГ с позиций новых европейских рекомендаций по диагностике и лечению данного заболевания [7].

В первую очередь, необходимо привести клинико-эпидемиологические особенности применения β -АБ у пациентов с заболеваниями, коморбидными АГ, при которых вышеуказанный класс АГП, согласно рекомендациям, представляет собой терапию 1-й линии. Это прежде всего ишемическая болезнь сердца (ИБС). На сегодняшний день доказана тесная взаимосвязь между АГ и ИБС. Так, в исследовании INTERHEART [9] было показано, что на популяционном уровне при наличии АГ риск инфаркта миокарда возрастает на 25%. В другой работе, регистре CALIBER (Cardiovascular research using Linked Bespoke studies and Electronic health Records), объединившем в себе более 1 млн пациентов [10], продемонстрирована роль ИБС (стенокардия и инфаркт миокарда) у больных старше 30 лет с АГ как фактора, вносящего наиболее существенный вклад в сокращение количества лет жизни (на 43%) без сердечно-сосудистых заболеваний.

Доказано также влияние снижения АД и достижения целевых уровней АД в снижении риска развития инфаркта миокарда. Как показано в недавно проведенном метаанализе рандомизированных клинических исследований, снижение систолического АД (САД) на каждые 10 мм рт. ст. способствует уменьшению риска ИБС на 17% [11]. Важно подчеркнуть, что положительный эффект антигипертензивной терапии (АГТ) на снижение вероятности развития ИБС наблюдается и у пациентов с АГ высокого риска, в том числе и при наличии сахарного диабета [7]. Что касается целевых уровней АД у пациентов с ИБС, то данные исследований неоднозначны по этому вопросу. В целом, согласно Европейским рекомендациям целевое АД у этой категории больных должно быть ниже 130/80 мм рт. ст., если оно хорошо переносится пациентом, но выше 120/70 мм рт. ст., поскольку последнее значение служит тем пределом, ниже которого у лиц с ИБС вновь повышается сердечно-сосудистый риск [7].

Как уже отмечалось, АГП 1-й линии при наличии у пациента с АГ сопутствующей ИБС служат β -АБ. Препараты этой группы, как и АГП, подавляющие активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), способны улучшать прогноз у больных с инфарктом миокарда в анамнезе. В частности, в метаанализе M.Law и соавт. [12], объединившем в себе 147 рандомизированных клинических исследований и в общей сложности 464 тыс. человек, был продемонстрирован протективный эффект β -АБ в снижении риска развития повторных коронарных событий у пациентов с ранее перенесенным инфарктом миокарда в сравнении с другими классами АГП (на 29 и 15% соответственно). Данный протективный эффект

β -АБ сохраняется в течение нескольких лет после перенесенного инфаркта миокарда. Согласно Европейским рекомендациям по диагностике и лечению АГ [7] у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе в качестве АГТ 1-й линии должно рассматриваться применение β -АБ и АГП, блокирующих РААС. При наличии стенокардии препаратами выбора служат высокоселективные β -АБ, а также антагонисты кальция (IА класс рекомендаций).

β -АБ классифицируются в соответствии со своими фармакологическими свойствами и способностью блокировать те или иные подтипы β -адренорецепторов [13]. Выделяют неселективные β -АБ, которые блокируют и β_1 - и β_2 -рецепторы, и селективные, избирательно блокирующие β_1 -рецепторы [13]. Поскольку ткань миокарда содержит в основном β_1 -рецепторы, β_1 -АБ являются кардиоселективными препаратами и обладают меньшим количеством побочных эффектов, обусловленных блокадой β_2 -рецепторов в легких и периферических тканях. Эталонным представителем высокоселективных β_1 -АБ является бисопролол (оригинальный препарат Конкор®, «Мерк», Германия) [13–15]. В исследованиях, сравнивающих аффинность β -АБ, было установлено, что бисопролол обладает максимальной селективностью в отношении β_1 -рецепторов [13–16], тем самым обеспечивая наибольшую степень защиты от разрушительных последствий симпатической гиперактивации. Бисопролол сочетает в себе оптимальные характеристики с точки зрения гидрофильности и липофильности, объединяя преимущества как липофильных (например, высокую скорость абсорбции), так и гидрофильных β -АБ (например, длительный период полувыведения из плазмы, небольшой эффект первого прохождения) без соответствующих фармакокинетических недостатков. Считается, что именно эти фармакокинетические особенности бисопролола лежат в основе его кардиопротективных эффектов и обуславливают его высокий потенциал не только с точки зрения антигипертензивных эффектов, но и с позиций выраженной органопротекции.

С точки зрения применения бисопролола при ИБС заслуживает внимания многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование в параллельных группах, в котором E.De Muinck и соавт. [17] в течение 12 нед сравнивали эффективность и безопасность бисопролола 10 мг и атенолола 100 мг у 147 пациентов со стабильной ИБС. Всем участникам работы проводилась велоэргометрия, кроме того, больные заполняли дневники, в которых отражали частоту эпизодов ангинозных болей. Через 12 нед на фоне приема бисопролола произошло статистически значимое ($p < 0,05$) снижение частоты еженедельных приступов стенокардии (с $5 \pm 0,5$ до $2 \pm 0,6$), пиковая способность переносить физическую нагрузку (произведение «ватты на минуты») достоверно ($p < 0,05$) возросла, произошло статистически значимое ($p < 0,05$) уменьшение выраженности депрессии сегмента ST при пиковой нагрузке. Следовательно, результаты данного исследования продемонстрировали, что бисопролол 10 мг обладает высокой эффективностью в лечении стабильной ИБС.

Следует также привести результаты рандомизированного проспективного многоцентрового исследования DECREASE (the Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography) [18], в котором у пациентов высокого риска, имеющих положительные результаты стресс-эхокардиографии с добутамином и подвергшихся реконструктивным сосудистым хирургическим вмешательствам на брюшном отделе аорты и артериях нижних конечностей, изучали влияние периоперационной β -адренергической блокады бисопрололом на частоту возникновения нефатальных инфарктов миокарда и сердечно-сосудистую смертность в течение 30 дней после оперативного лечения. Бисопролол в стартовой дозе 5 мг назначали не позже чем за 1 нед до оперативного вмешательства, и его прием продолжался в течение 30 дней после него. По итогам работы было выявлено, что на фоне терапии бисопрололом в сравнении со стандартным лечением

общий показатель периоперационной смертности и частоты нефатальных инфарктов миокарда был статистически значимо ($p < 0,001$) ниже в 10 раз (!) – 3,4 и 34% соответственно. Кроме того, относительный риск развития нефатальных инфарктов миокарда и смерти от сердечно-сосудистых событий для пациентов, получающих бисопролол, оказался существенно ниже и составил 0,09 (95% доверительный интервал – ДИ 0,02–0,37).

Определенные β -АБ также являются препаратами 1-й линии при наличии у пациента с АГ хронической сердечной недостаточности (ХСН) [7]. Важно подчеркнуть, что АГ представляет собой главный фактор риска развития ХСН [7], и закономерным образом у большинства больных с ХСН в анамнезе есть указание на наличие АГ. Сердечная недостаточность может являться как следствием ИБС, которая, как правило, приводит к ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ), так и гипертрофии ЛЖ на фоне АГ. В последнем случае происходит нарушение процессов релаксации миокарда (диастолическая дисфункция), что предопределяет дебют ХСН с сохранной фракцией выброса ЛЖ. Дополнительными неблагоприятными факторами, потенцирующими возникновение ХСН при АГ, являются фиброзирование миокарда и структурная перестройка микроциркуляторного русла. Доказано [7], что контроль АД существенно снижает риск возникновения ХСН, а также частоту госпитализаций в связи с симптомами ХСН, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста.

Согласно рекомендациям [7], прием АГП у пациентов с ХСН и АГ должен быть инициирован при АД выше 140/90 мм рт. ст. На сегодняшний день остается дискуссионным вопрос целевого АД у данной категории пациентов. Однако в целом европейские эксперты рекомендуют избегать его снижения ниже значения 120/70 мм рт. ст. Вместе с тем ряд больных могут достигать АД ниже этих цифр в силу того, что они получают весь комплекс препаратов, назначаемых, исходя из актуальных согласительных документов по диагностике и лечению ХСН. И при хорошей переносимости ведение больного на таком уровне АД может быть продолжено, так как указанная схема лечения обеспечивает должную органопroteкцию и улучшает прогноз [19].

Одной из главных причин применения β -АБ у пациентов с ХСН служит то, что они уменьшают смертность и заболеваемость у этой категории больных (в том числе у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе и бессимптомной систолической дисфункцией ЛЖ), причем в большинстве случаев безотносительно к сопутствующей терапии [7, 12].

Что касается применения именно бисопролола у больных с ХСН, то здесь необходимо привести результаты группы исследований CIBIS (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Studies), включающих в себя 3 широкомасштабных рандомизированных клинических исследования [20–22]. CIBIS I [20] представляло собой многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование влияния бисопролола на выживаемость больных с сердечной недостаточностью. В работе принял участие 641 пациент с ХСН III и IV функционального класса по классификации New York Heart Association (NYHA) и фракцией выброса ЛЖ менее 40%, больные находились на терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) в сочетании с диуретиками. В CIBIS I было показано, что бисопролол достоверно улучшает функциональный статус пациентов – на фоне его приема в сравнении с группой плацебо у меньшего числа больных развивалась декомпенсация ХСН, требовавшая госпитализации в стационар ($p < 0,01$); прием данного β -АБ сопровождался уменьшением выраженности симптомов ХСН минимум на один функциональный класс у статистически значимо ($p = 0,04$) большего числа пациентов по сравнению с плацебо. Кроме того, в группе бисопролола наблюдалась тенденция к снижению общей смертности, внезапной сердечной смерти и смерти, связанной с желудочковой тахикардией.

В исследование CIBIS II [21] сходным образом включались пациенты с ХСН III и IV функционального класса по NYHA и фракцией выброса ЛЖ менее 35%, получавшие ИАПФ в сочетании с диуретиками. Исследование, как и CIBIS I, было многоцентровым двойным слепым рандомизированным плацебо-контролируемым, однако более масштабным – группу бисопролола составили 1327 больных, группу плацебо – 1320. CIBIS II было прекращено досрочно после второго промежуточного анализа в силу того, что бисопролол привел к существенному снижению смертности. В группе бисопролола в сравнении с плацебо были достоверно ниже (на 34%) общая смертность (11,8 и 17,3% в группе бисопролола и плацебо соответственно; отношение рисков – ОР для группы бисопролола 0,66; 95% ДИ 0,54–0,81; $p < 0,0001$); число внезапных сердечных смертей (3,6 и 6,3% в группе бисопролола и плацебо соответственно; ОР для группы бисопролола 0,56; 95% ДИ 0,39–0,80; $p = 0,0011$); частота госпитализаций по любой причине ($p < 0,0006$) и частота госпитализаций в связи с прогрессированием ХСН ($p < 0,0001$).

Наконец, CIBIS III [22] представляло собой первое сравнительное многоцентровое рандомизированное открытое проспективное исследование с заслепленными конечными точками, оценивающее безопасность и эффективность стартового лечения ХСН в виде монотерапии β -АБ бисопрололом или ИАПФ эналаприлом. В работе приняли участие 1010 пациентов, которые были рандомизированы на две группы по 505 человек в каждой. Больные 1-й группы получали бисопролол в начальной дозе 1,25 мг однократно в сутки, пациенты 2-й – эналаприл 2,5 мг дважды в сутки. Период монотерапии в обеих группах длился 6 мес. Сразу же после его окончания к схеме лечения в 1-й группе добавлялся эналаприл, а во 2-й группе – бисопролол. Комбинированное лечение продолжалось с 6-го по 24-й месяц. Эффективность стратегий терапии в двух группах оценивалась с точки зрения комбинации конечной точки, представляющей собой смерть от любых причин или факт госпитализации пациента, а также с позиции наступления каждой из вышеуказанных составных частей первичной точки по отдельности. При анализе данных всех пациентов, включенных в исследование, было показано, что стартовая терапия бисопрололом не уступает по эффективности начальному лечению эналаприлом: первичная конечная точка в группе стартовой терапии бисопролола возникла у 178 пациентов, в группе эналаприла – у 186 человек (абсолютная разность – 1,6%, 95% ДИ 7,6–4,4%; ОР 0,94; 95% ДИ 0,77–1,16; $p = 0,019$). Кроме того, при анализе подгруппы пациентов с фракцией выброса ЛЖ менее 28% стартовая терапия бисопрололом в сравнении с эналаприлом оказывала статистически значимо более благоприятное влияние на развитие первичной конечной точки (ОР 0,61, 95% ДИ 0,44–0,85, $p = 0,003$). Еще одним результатом CIBIS III стал тот факт, что бисопролол так же безопасен, как и эналаприл, при использовании в качестве монотерапии в начальной стадии лечения ХСН.

Согласно обновленным Европейским рекомендациям по АГ [7] у больных с ХСН АГТ 1-й линии является применение ИАПФ или сартанов в сочетании с кардиоселективными β -АБ и диуретиками и/или антагонистами минералокортикоидных рецепторов (IA класс рекомендаций).

Еще одним состоянием, сопутствующим АГ, при котором АГП 1-й линии служат β -АБ, является фибрилляция предсердий (ФП). Необходимо отметить, что индукцию при АГ нарушений ритма в целом и ФП в частности рассматривают как манифестацию «гипертонического сердца» [23]. АГ представляет собой наиболее часто встречающееся коморбидное заболевание у пациентов с ФП. Кроме того, как показано в исследованиях, не только повышенное, но даже высокое нормальное АД ассоциировано с развитием ФП [7]. Следует указать, что у большинства больных с сочетанием АГ и ФП наблюдается повышенная ЧСС, и в силу этого им показано назначение прежде всего β -АБ [24]. В дополнение к этому в

Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ подчеркивается способность β -АБ снижать риск развития ФП у пациентов с ХСН [7].

Способность β -АБ, в частности бисопролола, снижать риск развития ФП изучалась в ряде исследований. Так, G. Marazzi и соавт. [25] проводили сравнительный анализ эффективности высокоселективного β -АБ бисопролола и менее селективного представителя этого же класса препаратов карведилола в профилактике развития ФП у пациентов со сниженной фракцией выброса ЛЖ (менее 40%), перенесших аортокоронарное шунтирование ($n=320$; 231 мужчина; средний возраст 66 ± 10 лет). Были сформированы 2 группы больных (160 человек в каждой), участники 1-й получали бисопролол в стартовой дозе 1,25 мг/сут, пациенты 2-й группы – карведилол 3,125 мг дважды в сутки. Лечение начиналось на 4–5-й день после операции шунтирования. Наблюдение за больными производилось до момента выписки из стационара. По результатам работы в группе бисопролола ФП возникла у 14,6% больных, в группе карведилола – у 23% (относительный риск 0,6, ДИ 0,4–0,9; $p=0,032$). Также в группе бисопролола было отмечено статистически значимо более выраженное снижение ЧСС.

В другой работе [26] изучалась эффективность бисопролола при добавлении его к пропранололу у пациентов с недавно возникшим пароксизмом ФП ($n=164$; 83 мужчины; средний возраст 59 лет). Больные были рандомизированы на две группы по 82 человека в каждой. В 1-й группе пациентам назначалась только пропранолол, участники 2-й – получали комбинированную терапию пропранололом и бисопрололом. Оценка сердечного ритма производилась через 3, 6, 12 и 24 ч. Было обнаружено, что включение бисопролола в схему лечения приводит к статистически значимому увеличению числа успешных случаев восстановления синусового ритма. В группе комбинированного лечения через 6 ч от его начала ритм восстановился у 67,07% пациентов, в группе монотерапии пропранололом – у 48,78% ($p<0,05$), через 12 ч аналогичные показатели составили 87,8 и 75,6% соответственно ($p<0,05$).

В исследовании H. Ishiguro и соавт. [27] изучались антиаритмические эффекты бисопролола у пациентов с пароксизмальной формой ФП ($n=136$). В качестве анализируемых параметров использовались выраженность субъективной симптоматики, улучшение качества жизни и количество эпизодов ФП при суточном мониторинге электрокардиограммы (ЭКГ). Данные показатели оценивались в группах с зарегистрированными исходно пароксизмами ФП только в дневное время и в дневные и ночные часы, а также в группах, получавших только бисопролол или бисопролол в сочетании с другими антиаритмическими препаратами. Общий период наблюдения составил 24 мес. На фоне применения бисопролола 80% больных отметили уменьшение выраженности субъективной симптоматики, 76% указали на улучшение качества жизни, а у 62% не было выявлено эпизодов ФП при контрольном холтеровском мониторинге ЭКГ.

У пациентов с ФП при отсутствии должного контроля ЧСС европейскими экспертами рекомендовано применение высокоселективных β -АБ или недигидропиридиновых антагонистов кальция как в качестве препаратов, оказывающих оптимальный пульсурежающий эффект, так и обеспечивающих эффективное снижение АД (класс рекомендаций IIa B) [7].

В Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ [7] применение β -АБ в составе препаратов терапии 1-й линии рассматривается также у пациентов с наличием патологии аорты. Хорошо известно, что постоянно существующее повышенное АД ассоциировано с умеренным расширением корня аорты. В то же время при выраженной дилатации аорты или при ее расширении в восходящем отделе следует исключать другую возможную этиологию: синдром Марфана, двухстворчатый аортальный клапан и пр. Независимо от причин у больных с патологией аорты целевые значения АД составляют ниже 130/80 мм рт. ст. В рекомендациях также под-

черкивается, что у пациентов с синдромом Марфана применение β -АБ и/или блокаторов РААС способствует замедлению темпов дилатации аорты и снижению вероятности развития осложнений.

Далее нам хотелось бы привести данные о коморбидных АГ заболеваниях, при которых высокоселективные β -АБ могут входить в состав АГТ. Сюда относятся хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), атеросклероз сосудов нижних конечностей, сахарный диабет и сексуальная дисфункция.

АГ представляет собой наиболее частую сочетанную патологию у пациентов с ХОБЛ, и сосуществование данных заболеваний имеет место у 2,5% населения [28]. Необходимо отметить, что у пациентов с ХОБЛ и АГ существенно повышен сердечно-сосудистый риск. В дополнение к этому оба заболевания обладают сходными экзогенными факторами риска, а сопутствующая ХОБЛ гипоксия еще больше увеличивает риск. Кроме того, терапия ХОБЛ, включающая в себя антихолинергические препараты и β_2 -агонисты пролонгированного действия, может оказывать негативное влияние на сердечно-сосудистую систему, увеличивая ЧСС и АД [7]. У пациентов с АГ и коморбидной ХОБЛ необходимо проводить дифференцированный выбор АГТ, поскольку последние могут нарушать функциональное состояние легких. В этом контексте предметом внимания являются, бесспорно, β -АБ, несмотря на доказанный факт того, что у больных ХОБЛ они сохраняют свои кардиопротективные свойства [29]. β -АБ способны еще больше угнетать исходно нарушенную базальную функцию легких при ХОБЛ, снижать эффективность как β_2 -агонистов короткого действия, используемых зачастую в качестве препаратов первой помощи при выраженной бронхообструкции, так и длительно действующих β_2 -агонистов, применяемых в схеме базисной терапии, а также затруднять дифференциальную диагностику ХОБЛ и бронхиальной астмы. Однако здесь есть исключение в виде высокоселективных β_1 -АБ, которые доказали свою безопасность при использовании у пациентов с ХОБЛ с различными сочетанными заболеваниями, в том числе и АГ [30].

Следует привести данные одного из метаанализов, целью которого явилась оценка переносимости кардиоселективных β -АБ (в том числе бисопролола) у пациентов с бронхообструктивным синдромом [31, 32]. Результаты показали, что одна доза кардиоселективного β -АБ вызывала в среднем незначительное (на 7%) уменьшение показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), что не сопровождалось усилением симптомов дыхательной недостаточности. При приеме β -АБ в течение нескольких дней показатели внешнего дыхания в группах не отличались от группы плацебо. Более того, отмечалось 9% улучшение ответа на ингаляционные β_2 -агонисты, что может быть связано с десенситизацией β_2 -адренорецепторов [32]. Также необходимо отметить, что терапия селективными β_1 -АБ снижает как общую, так и сердечно-сосудистую смертность у пациентов с ХОБЛ и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией [7, 31].

Есть также данные [28], что высокоселективные β_1 -АБ могут снижать частоту эпизодов острой бронхиальной обструкции на фоне обострений заболеваний легких и собственно уменьшать количество обострений ХОБЛ вне зависимости от тяжести обструкции воздухоносных путей. В недавнем клиническом исследовании у пациентов с остро декомпенсированной ХСН в сочетании с ХОБЛ смертность среди пациентов, не получавших β -АБ, была выше по сравнению с теми, кто принимал их [28, 33]. Применение β -АБ было единственным фактором в данной работе, статистически значимо взаимосвязанным с показателями смертности.

В целом, согласно обновленным Европейским рекомендациям по диагностике и лечению АГ [7], у пациентов с ХОБЛ АГТ 1-й линии должны являться антагонисты кальция и блокаторы РААС или их комбинации. В случае же отсутствия должного контроля АД на такой АГТ необходимо рассматривать вопрос о включении в схему лечения высокоселективных

β -АБ или тиазидных/тиазидоподобных диуретиков, обязательно принимая при этом во внимание возможное наличие у пациента иных сопутствующих заболеваний, диктующих необходимость их назначения (ИБС, ХСН).

Следует отметить, что бисопролол как эталонный представитель высокоселективных β -АБ продемонстрировал в ряде работ свою безопасность и эффективность у пациентов с ХОБЛ. Так, P.Dogow и соавт. [34] в рандомизированном перекрестном двойном слепом исследовании сравнивали антигипертензивные и пульсурежающие эффекты бисопролола в дозе 20 мг и ателолола в дозе 100 мг, а также их влияние на спирометрические показатели (сопротивление дыхательных путей, ОФВ₁, объем газовой фазы в полости грудной клетки) у больных с сочетанием ХОБЛ и стабильной стенокардии. Оценка изучаемых показателей проводилась исходно до введения препаратов и в течение 24 ч после их приема. Было обнаружено, что на фоне лечения ателололом, в сравнении с бисопрололом и плацебо, происходит статистически значимое ($p < 0,05$ в обоих случаях) увеличение сопротивления дыхательных путей, которое отмечается уже через 4 ч после применения препарата и сохраняется по меньшей мере на протяжении суток. Сопротивление дыхательных путей в группе бисопролола на протяжении 24 ч после приема не отличалось от группы плацебо. Кроме того, через 24 ч после приема препаратов статистически значимое снижение ЧСС сохранялось только у пациентов, получавших бисопролол ($p < 0,01$).

Заслуживает внимания также многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование CIBIS-ELD (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study in Elderly) [35]. Его основной целью явился сравнительный анализ клинической эффективности и переносимости терапии бисопрололом и карведилолом у пациентов с ХСН пожилого возраста (старше 65 лет). Дозы препаратов титровались с промежутком в 2 нед до достижения целевой дозы бисопролола 10 мг, карведилола – 25 мг. В работу вошли 883 пациента, период наблюдения составил 12 нед. Среди прочих результатов в исследовании CIBIS-ELD было выявлено, что на фоне терапии карведилолом имели место статистически значимо более выраженное уменьшение объема форсированного выдоха (скорректированная разность средних 50 мл, 95% ДИ 4–95, $p = 0,03$) и большая частота дозозависимых неблагоприятных эффектов со стороны дыхательной системы по сравнению с группой бисопролола (10% в группе карведилола, 4% в группе бисопролола, $p < 0,001$).

Еще в одной работе сравнивалась эффективность и безопасность ателолола, метопролола и бисопролола у пациентов с изолированной систолической АГ и сопутствующим сахарным диабетом и/или ХОБЛ [36]. В работу вошли 42 пациента, 32 из них имели ХОБЛ. Средний возраст больных был около 64 лет, период наблюдения равнялся 8 нед. По итогам исследования было обнаружено, что у пациентов в группе бисопролола с сопутствующей ХОБЛ не происходило статистически значимых изменений пиковой объемной скорости выдоха. В то же время в группах ателолола и метопролола имело место статистически значимое снижение данного показателя ($p < 0,01$ в обоих случаях).

Еще одним заболеванием, при котором возможно включение β -АБ в схему АГТ, является атеросклеротическое поражение сосудов нижних конечностей, входящее в группу патологических состояний, именуемых в литературе «заболевания артерий нижних конечностей» (ЗАНК). С клинических позиций выделяют асимптомное течение ЗАНК, перемежающуюся хромоту (по названию главного клинического симптома) и критическую ишемию конечности [37]. Все они, безусловно, являются разными стадиями единого патологического процесса – развития и прогрессирования атеросклероза.

Во всем мире ЗАНК имеют место приблизительно у 202 млн человек, и из них 40 млн проживают в Европе [37]. ЗАНК, как правило, дебютируют после достижения пациентом возраста 50 лет, и их встречаемость увеличивается в геометрической прогрессии после 65 лет и в возрасте 80 лет составляет около

20% [37]. В высокоразвитых странах ЗАНК, особенно с наличием симптомов, в целом встречаются чаще у мужчин, однако по мере старения гендерные различия уменьшаются. Что касается частоты симптомных ЗАНК, то, по данным популяционных исследований, они имеют место в каждом 3–5-м случае [37]. Распространенность атеросклеротических поражений с тяжелой ишемией, угрожающей жизнеспособности конечности, относительно небольшая – 0,4%, ежегодная заболеваемость данным типом ЗАНК варьирует от 500 до 1 тыс. новых случаев в год на 1 млн человек и выше среди пациентов с сахарным диабетом [37]. Частота ампутаций нижних конечностей (как выше, так и ниже коленного сустава), ассоциированных с ЗАНК, оценивается в пределах 120–500 случаев на 1 млн [37]. Следует подчеркнуть, что за последнее десятилетие число больных с ЗАНК возросло (приблизительно на 23%), это связано со старением населения в мире, увеличением доли лиц пожилого возраста, а также с широкой распространенностью сахарного диабета и курения [37].

У больных с ЗАНК, с одной стороны, повышен риск развития инфаркта миокарда и ишемического инсульта, а с другой стороны, увеличен риск ампутации конечностей [37–39]. Причем у пациентов с перемежающейся хромотой прогноз в большей степени связан с повышенным риском коронарных и цереброваскулярных неблагоприятных событий (в связи с одновременным поражением коронарных и сонных артерий) – они развиваются гораздо чаще, чем критическая ишемия конечностей [37]. У 40–60% пациентов с ЗАНК одновременно имеются ИБС и поражение брахиоцефальных артерий [37]. В исследовании PARTNERS (Peripheral Arterial Disease Awareness, Risk and Treatment: New Resources for Survival) [40] у 13% из обследованных больных с лодыжечно-плечевым индексом меньше 0,90 не было ИБС или поражения сонных артерий, у 16% – отмечены ЗАНК в сочетании с симптомной ИБС или поражением сонных артерий, у 24% – выявлены симптомные ИБС и поражение сонных артерий при нормальном значении лодыжечно-плечевого индекса. Как уже было констатировано выше, у больных с перемежающейся хромотой существует высокий риск развития инфаркта миокарда и инсульта: по сравнению с обычной популяцией риск инфаркта миокарда у них повышен на 20–60%, риск смерти от ИБС – в 2–6 раз, риск инсульта, в том числе смертельного, – на 40% [37].

Согласно Европейским рекомендациям 2018 г. по диагностике и лечению АГ у пациентов с ЗАНК АГП 1-й линии являются блокаторы РААС в сочетании с антагонистами кальция или диуретиками [7]. Однако применение высокоселективных β -АБ у данной категории больных также может быть рассмотрено (класс рекомендаций IIa B) при недостаточном контроле АД. Необходимо отметить, что, как следует из результатов двух метаанализов [41, 42], применение β -АБ у пациентов с ЗАНК не приводило к усилению выраженности симптомов перемежающейся хромоты. И, таким образом, использование β -АБ остается одной из возможных стратегий АГТ у пациентов с АГ и ЗАНК, особенно при наличии сопутствующих показаний к назначению этого класса АГП (например, при коморбидной ИБС).

Также важно подчеркнуть, что больные с ЗАНК относятся к категории очень высокого риска, и снижение АД служит одним из важнейших этапов в комплексе мероприятий, направленных на уменьшение такого риска. Вместе с тем следует помнить, что у лиц с критической ишемией конечностей снижение АД необходимо проводить медленно и постепенно, поскольку это может усугубить нарушение перфузии пораженных атеросклеротическим процессом тканей. В целом у пациентов с АГ и ЗАНК терапия должна быть комплексной и включать в себя не только АГП, но и применение статинов и антиагрегантов наравне с изменением образа жизни (в первую очередь, отказом от курения).

Следует отметить, что на сегодняшний день имеются данные об отсутствии отрицательного влияния бисопролола на периферическое кровообращение и липидный спектр крови. Так, в

перекрестном исследовании L. Van de Ven и соавт. [43] сравнивалось влияние бисопролола 10 мг и лизиноприла 20 мг на параметры кровоснабжения нижних конечностей у пациентов с АГ с наличием синдрома перемежающейся хромоты на фоне поражения периферических артерий ($n=11$) и без такового ($n=11$). Изучались эффекты данных препаратов на АД, перфузию нижних конечностей, сосудистое сопротивление, расстояние, которое могут пройти пациенты, показатели лазерной доплеровской флоуметрии и параметры утилизации кислорода тканями чрескожным методом. Как следует из результатов работы, на фоне лечения обоими препаратами у пациентов с перемежающейся хромотой произошло статистически значимое ($p<0,05$ в обоих случаях) увеличение дистанции ходьбы в среднем с исходных 264 до 313 м в группе бисопролола и до 400 м в группе лизиноприла. При исследовании кровообращения в сосудах нижних конечностей ни лизиноприл, ни бисопролол не оказали статистически значимого влияния на сосудистое сопротивление.

В другой работе [44] оценивалось влияние бисопролола и карведилола на исходы у больных с ЗАНК, перенесших первое в жизни стентирование в бедренно-подколенном сегменте. Ретроспективно была сформирована группа пациентов, принимавших после эндоваскулярного вмешательства бисопролол ($n=251$, 303 оперированные конечности) и карведилол ($n=187$, 229 конечностей). Средний возраст пациентов составлял 73 года, период наблюдения – 27 ± 17 лет. Первичным исходом являлась первичная проходимость стента, в качестве вторичных исходов рассматривались вторичная проходимость стента, общая выживаемость, отсутствие тяжелых осложнений со стороны оперированной конечности (в том числе необходимость реваскуляризации и ампутации). Было выявлено, что в группе бисопролола по сравнению с терапией карведилолом имеет место статистически значимо более высокая частота сохранности как первичной проходимости стента (82,4 и 73,6% соответственно, $p=0,0006$), так и вторичной (93,5 и 88,1% соответственно, $p=0,0004$), а также у большего числа больных отсутствовали тяжелые послеоперационные осложнения (79,6 и 67,9% соответственно, $p<0,0001$).

В исследовании R. Fogari и соавт. [45] сравнивали влияние длительной (до 3-х лет) терапии бисопрололом (в суточной дозе 10 мг), пропранололом (160 мг/сут) и атенололом (100 мг/сут) и мепиндололом (10 мг) на метаболизм липидов. По итогам работы ни один из β -АБ не оказывал влияния на уровень общего холестерина, а бисопролол и неселективный β -АБ с внутренней симпатомиметической активностью мепиндолол статистически значимо не изменяли показатели холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). В то же время терапия пропранололом и атенололом приводит к достоверному снижению ХС ЛПВП уже через 6 мес лечения, которое далее усугубляется. Следовательно, благодаря высокой β_1 -селективности, бисопролол, в отличие от некоторых других β -АБ, не оказывает влияния на метаболизм липидов.

Еще одним клинически важным состоянием, при котором согласно рекомендациям [7] возможно рассматривать вопрос о включении β -АБ в схему АГ, является сахарный диабет. У пациентов с сахарным диабетом одной из довольно характерных черт служит наличие АГ, причем в ряде случаев маскированной АГ, а также нарушение суточного профиля АД, по типу нон-диппер, что само по себе ассоциируется с повышением риска тех или иных сердечно-сосудистых осложнений [7, 47]. В исследованиях доказано [7], что контроль АД у данной категории пациентов позволяет снизить частоту основных макро- и микрососудистых осложнений (терминальная стадия хронической болезни почек, ретинопатия, альбуминурия), а также в целом уменьшить у них показатели смертности. При решении вопроса о выборе оптимальной схемы АГ у пациентов с сахарным диабетом одной из важных задач служит оценка наличия у больного ортостатической гипотензии, которая может быть довольно выраженной в силу дисрегуляции сосу-

дистого тонуса на фоне диабетической нейропатии. Начинать АГТ у пациентов с сахарным диабетом рекомендуется при офисном АД выше 140/90 мм рт. ст. Здесь уже на старте лечения следует назначать комбинированную АГТ, и АГП 1-й линии в такой ситуации являются ИАПФ или сартаны в сочетании с антагонистами кальция и/или тиазидными/тиазидоподобными диуретиками [7]. Что касается целевых значений АД у пациентов с сахарным диабетом, то, как следует из обновленных Европейских рекомендаций по диагностике и лечению АГ, данный вопрос остается дискуссионным. Эксперты советуют рассматривать два уровня целевого АД – первой целью АГТ у больных сахарным диабетом должно являться АД ниже 140/80 мм рт. ст., и при хорошей его переносимости возможно снижение САД ниже 130 мм рт. ст. (второе целевое значение), поскольку такое АД ассоциируется со снижением риска сердечно-сосудистых осложнений, прежде всего инсульта. В то же время в рекомендациях появилась нижняя граница САД – 120 мм рт. ст., меньше которой, согласно мнению экспертов, АД снижать не целесообразно.

Необходимо подчеркнуть, что бисопролол не оказывает негативного влияния на углеводный обмен. Так, в исследовании [47] сравнивалось влияние трех β -АБ (атенолола, карведилола и бисопролола) на параметры углеводного и липидного обмена у лиц с АГ и метаболическим синдромом. В работе 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 – $164,3\pm 1,4/92,3\pm 0,9$ мм рт. ст.). Все больные были разделены на 3 группы: пациенты 1-й группы получали карведилол в дозе 12,5–25 мг 2 раза в день, больным 2-й группы назначили атенолол в дозе 50–100 мг 1 раз в сутки, а 3-й – бисопролол в дозе 5–10 мг 1 раз в сутки. Период наблюдения составил 4 мес. В результате авторы зафиксировали равноэффективное снижение АД во всех трех группах, однако влияние трех β -АБ 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 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) снизился достоверно на 17,4%. В группе карведилола показатели глюкозы не изменились, уровень инсулина натощак и индекс HOMA снизились. Что касается параметров липидного обмена, то на фоне лечения бисопрололом снизились уровни триглицеридов (на 8,2%) и общего холестерина (на 9,4%).

В дополнение к этому в цитируемом выше исследовании сравнительной эффективности бисопролола, атенолола и метопролола у пациентов с АГ и сопутствующей ХОБЛ, и/или сахарным диабетом [36] в группе бисопролола не отмечено статистически значимых изменений уровня глюкозы в плазме крови через 2 ч после приема препарата, в то время как в группах атенолола и метопролола наблюдалось статистически значимое снижение уровня глюкозы.

Другим состоянием, при котором возможно рассмотрение вопроса о включении в схему АГТ высокоселективных β -АБ, является сексуальная дисфункция в сочетании с АГ. Необходимо отметить, что у пациентов с АГ в сравнении с лицами с нормальным уровнем АД сексуальная дисфункция встречается чаще и служит одной из причин низкой приверженности АГТ, а также обуславливает исключение из схемы лечения ряда АГП [7]. В крупном метаанализе проспективных когортных исследований было четко продемонстрировано, что эректильная дисфункция является достоверным независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности и в таком контексте может рассматриваться как ранний маркер поражения сосудов [48, 49]. Как известно, ряд

классов АГП могут провоцировать и/или усиливать сексуальную дисфункцию, к ним относятся тиазидные и тиазидоподобные диуретики, неселективные β -АБ, АГП, действующие на центральную нервную систему (например, клонидин). В противоположность этому ИАПФ, сартаны, антагонисты кальция и высокоселективные β -АБ с вазодилатирующими свойствами или улучшающие функцию эндотелия (например, бисопролол) либо нейтральны с точки зрения сексуальной функции, либо даже способны оказывать благоприятные эффекты на нее [7].

Положительные эффекты бисопролола на сексуальную активность у мужчин были продемонстрированы в исследовании С.Воекман и соавт. [50], в котором данный β -АБ назначался мужчинам либо с впервые диагностированной АГ, либо в качестве новой схемы АГТ в связи с неэффективностью ранее применяемых АГП. Возраст больных составлял от 25 до 70 лет и, согласно критериям включения, у них отсутствовали заболевания, влияющие на сексуальную функцию. Для анализа воздействия бисопролола на половую сферу использова-

лась анкета-опросник с оценкой качественных и количественных показателей сексуальной жизни. На фоне применения бисопролола отмечалось улучшение таких параметров сексуальной жизни, как устойчивость эрекции во время коитуса, продолжительность полового акта и сексуальная удовлетворенность. В другой работе [51] было показано, что бисопролол, в отличие от атенолола и метопролола, не влияет на эректильную составляющую по шкале МКФ (мужская копулятивная функция) и оказывает положительное влияние на линейную скорость кровотока при доплерографическом исследовании в артериях dorsalis penis.

Таким образом, согласно новейшим Европейским рекомендациям по диагностике и лечению АГ высокоселективные β -АБ, и прежде всего эталонный представитель класса бисопролол (оригинальный препарат Конкор®, «Мерк», Германия), по-прежнему входят в состав АГТ 1-й линии и могут применяться при большом количестве различных клинических ситуаций, в том числе у пациентов с АГ с мультиморбидными заболеваниями.

Литература/References

- Wang J, Ma JJ, Liu J et al. Prevalence and Risk Factors of Comorbidities among Hypertensive Patients in China. *Int J Med Sci* 2017; 14 (3): 201–12. DOI: 10.7150/ijms.16974
- Kraemer HC. Statistical issues in assessing comorbidity. *Stat Med* 1995; 14: 721–3.
- Van den Akker M. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of the literature. *Eur J Gen Pract* 1996; 2 (2): 65–70.
- Лазебник Л.Б. Старение и полиморбидность. *Consilium Medicum*. 2005; 7 (12): 993–6. / Lazebnik L.B. Starenie i polimorbidnost'. *Consilium Medicum*. 2005; 7 (12): 993–6. [in Russian]
- Greenfield S, Apolone G, McNeil BJ, Cleary PD. The importance of co-existent disease in the occurrence of postoperative complications and one-year recovery in patients undergoing total hip replacement. *Comorbidity and outcomes after hip replacement*. *Med Care* 1993; 31 (2): 141–54.
- Noh J, Kim HC, Shin A et al. Prevalence of Comorbidity among People with Hypertension: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2013. *Korean Circ J* 2016; 46 (5): 672–80. DOI: 10.4070/kcj.2016.46.5.672
- Williams B, Mancia G, Spiering W et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the ESC and the ESH. *Eur Heart J* 2018; 39 (33): 3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the ESH and of the ESC. *J Hypertens* 2013; 31: 1281–357. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al.; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364 (9438): 937–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9
- Rapsomaniki E, Timmis A, George J et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet* 2014; 383 (9932): 1899–911. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60685-1
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387 (10022): 957–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665. DOI: 10.1136/bmj.b1665
- Клиническая фармакология. Учебник. Под ред. В.Г.Кукеса. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. / *Klinicheskaia farmakologiya. Uchebnik. Pod red. V.G.Kukesa. 3-e izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2006.* [in Russian]
- Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю. Бисопролол – высокоселективный бета-адреноблокатор с позиции доказательной медицины. Рацион. фармакотерапия в кардиологии. 2010; 6 (1): 103–7. / *Lukina Yu.V., Martsevich S.Yu. Bisoprolol – vysokoselektivnyi beta-adrenoblokator s pozitsii dokazatel'noi meditsiny. Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii.* 2010; 6 (1): 103–7. [in Russian]
- Оганезова Л.Г. Бисопролол – оптимальный бета-адреноблокатор для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Рус. мед. журн.* 2012; 11: 560–2. / *Oganezova L.G. Bisoprolol – optimal'nyi beta-adrenoblokator dlia lecheniia serdechno-sosudistykh zabolevanii.* *Rus. med. zhurn.* 2012; 11: 560–2. [in Russian]
- Wellstein A, Palm D, Belz G. Affinity and selectivity of the β -adrenoceptor antagonists in vitro. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 8 (Suppl. 2): 11: 36–40. DOI: 10.1097/00005344-198511001-00006
- De Muinck ED, Buchner-Moell D, van de Ven LLM, Lie KI; on behalf of the MIRA Study Group. Comparison of the safety and efficacy of bisoprolol versus atenolol in stable exercise-induced angina pectoris: a Multicenter International Randomized Study of Angina Pectoris (MIRA). *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19: 870–5.
- Poldermans D, Boersma E, Baj JJ et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. *Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group*. *N Engl J Med* 1999; 341 (24): 1789–94. DOI: 10.1056/NEJM199912093412402
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the ESC Developed with the special contribution of the HFA of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37 (27): 2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
- CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *CIBIS Investigators and Committees. Circulation* 1994; 90 (4): 1765–73. DOI: 10.1161/01.CIR.90.4.1765
- CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353 (9146): 9–13. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)11181-9
- Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B et al.; CIBIS III Investigators. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005; 112 (16): 2426–35. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.582320
- Lip GY. Atrial Fibrillation in Patients With Hypertension: Trajectories of Risk Factors in Yet Another Manifestation of Hypertensive Target Organ Damage. *Hypertension* 2016; 68 (3): 544–5. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07901
- Freedman B, Potpara TS, Lip GY. Stroke prevention in atrial fibrillation. *Lancet* 2016; 388 (10046): 806–17. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31257-0
- Marazzi G, Iellamo F, Volterrani M et al. Comparison of effectiveness of carvedilol versus bisoprolol for prevention of postdischarge atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2011; 107 (2): 215–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.08.062
- Negreva MN, Penev AP. Effect of selective beta-blockade with bisoprolol in the treatment of recent-onset atrial fibrillation. *Folia Med (Plovdiv)* 2012; 54 (2): 27–31. DOI: 10.2478/v10153-011-0085-7
- Ishiguro H, Ikeda T, Abe A et al. Antiarrhythmic effect of bisoprolol, a highly selective beta-1-blocker, in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Int Heart J* 2008; 49 (3): 281–93.
- Farsang CK, Kiss I, Tykarski A, Narkiewicz K. Treatment of hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Society Hypertens Sci Newsletter* 2016; 17: 62.
- Rutten FH, Zuilhof NP, Hak E et al. Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2010; 170 (10): 880–7. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.112
- Coiro S, Gierd N, Rossignol P et al. Association of beta-blocker treatment with mortality following myocardial infarction in patients with chronic obstructive pulmonary disease and heart failure or left ventricular dysfunction: a propensity matched-cohort analysis from the High-Risk Myocardial Infarction Database Initiative. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 271–9. DOI: 10.1002/ehf.647
- Напалков Д.А., Панферов А.С. Особенности течения сердечно-сосудистых заболеваний и принципы выбора рациональной антигипертензивной терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких. Системные гипертензии. 2013; 3: 77–9. / *Napalkov D.A., Panferov A.S. The specific features of cardiovascular diseases and the principles of choice of rational antihypertensive therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. Systemic Hypertension.* 2013; 3: 77–9. [in Russian]
- Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective betablocker use in patients with reactive airway disease: a metaanalysis. *Ann Intern Med* 2002; 137: 715–25.
- Kazani S, Israel E. Treatment with beta blockers in people with COPD. *BMJ* 2011; 342: d2655. DOI: 10.1136/bmj.d2655
- Dorow P, Bethge H, Tonnesmann U. Effects of single oral doses of bisoprolol and atenolol on airway function in nonasthmatic chronic obstructive lung disease and angina pectoris. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 31 (2): 143–7.
- Düngen HD, Apostolovic S, Inkröt S et al.; CIBIS-ELD investigators and Project Multicentre Trials in the Competence Network Heart Failure. Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial. *Eur J Heart Fail* 2011; 13 (6): 670–80. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr020
- Кукес В.Г., Остроумова О.Д., Мамаев В.И. и др. Эффективность и безопасность различных бета-блокаторов у пациентов с изолированной систолической гипертензией и сопутствующими сахарным диабетом и обструктивными заболеваниями легких. *Терапевтический архив.* 2003; 8: 43–7. / *Kukes V.G., Ostroumova O.D., Mamaev V.I. i dr. Effektivnost' i bezopasnost' razlichnykh beta-blokatorov u patsientov s izolirovannoi sistolicheskoi gipertoniei i sopuststvuiushchimi sakharным диабетом i obstruktivnymi zabolevaniiami legkikh. Therapeutic archive.* 2003; 8: 43–7. [in Russian]
- Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the ESVS: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the ESO The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the ESC and of the ESVS. *Eur Heart J* 2018; 39 (9): 763–816. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx095
- Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37 (39): 2999–58. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272

39. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of Peripheral Artery Disease. *Circ Res* 2015; 116: 1509–26. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303849
40. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001; 286 (11): 1317–24. DOI: 10.1001/jama.286.11.1317
41. Paravastu SC, Mendonca DA, da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 38: 66–70. DOI: 10.1016/j.ejvs.2009.02.019
42. Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1991; 151 (9): 1769–76. DOI: 10.1001/archinte.1991.00400090063012
43. Van de Ven LL, Van Leeuwen JT, Smit AJ. The influence of chronic treatment with betablockade and angiotensin converting enzyme inhibition on the peripheral blood flow in hypertensive patients with and without concomitant intermittent claudication. A comparative cross-over trial. *Vasa* 1994; 23 (4): 357–62.
44. Soga Y, Iida O, Suzuki K et al. Clinical impact of bisoprolol versus carvedilol in patients undergoing femoropopliteal stenting. *J Atheroscler Thromb* 2014; 21 (7): 691–702. DOI: 10.5551/jat.21121
45. Fogari R, Zoppi A, Tettamanti F et al. β -Blocker effects on plasma lipids in antihypertensive therapy: importance of the duration of treatment and the lipid status before treatment. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16 (Suppl. 5): S76–S80.
46. Wijkman M, Länne T, Engvall J et al. Masked nocturnal hypertension—a novel marker of risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52 (7): 1258–64. DOI: 10.1007/s00125-009-1369-9
47. Pavlyuk EA, Sirenko YN, Rekovets OL, Savitskiy S. The impact of beta-adrenergic blockers atenolol, carvedilol and bisoprolol on the insulinresistance in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome: Abstract P4854. *Eur Heart J* 2007; 28 (Suppl. 1): 870.
48. Shamloul R, Ghanem H. Erectile dysfunction. *Lancet* 2013; 381 (9861): 153–65. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60520-0
49. Dong JY, Zhang YH, Qin LQ. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58 (13): 1378–85. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.06.024
50. Broekman CP, Haensel SM, Van de Ven LL, Slob AK. Bisoprolol and hypertension: effects on sexual functioning in men. *J Sex Marital Ther* 1992; 18 (4): 325–31. DOI: 10.1080/00926239208412857
51. Лоран О.Б., Сегал А.С., Верткин А.Л. и др. Клиническая эффективность и влияние β -адреноблокаторов на копулятивную функцию у больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2002; 9: 39–42. / Lorán O.B., Segal A.S., Vertkin A.L. i dr. Klinicheskaia effektivnost' i vliianie β -adrenoblokatorov na kopuliativnuiu funktsiiu u bol'nykh arterial'noi gipertenziei. *Kardiologiya*. 2002; 9: 39–42. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. клин. фармакологии и фармакотерапии обособленного структурного подразделения Российский геронтологический научно-клинический центр ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова», проф. каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Кочетков Алексей Иванович – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. клин. фармакологии и фармакотерапии обособленного структурного подразделения Российский геронтологический научно-клинический центр ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова», ассистент каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: ak_info@list.ru