

Л.Л. Сидорова

Национальный военно-медицинский клинический центр «Главный военный клинический госпиталь», Киев

## Блокаторы $\beta$ -адренорецепторов при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и сахарном диабете: *gap in knowledge?*\*

Сочетание сахарного диабета (СД) 2-го типа, артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца — часто отмечаемая клиническая ситуация, привлекающая внимание как эндокринологов, так и кардиологов. СД 2-го типа и АГ являются факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и взаимноотягощают друг друга. Наличие СД 2-го типа приводит к повышению сердечно-сосудистого риска в 2 и 3 раза у мужчин и женщин соответственно, а наличие АГ повышает сердечно-сосудистый риск у лиц с СД 2-го типа (Haffner S.M. et al., 1998; Mogenson C.E., 2003). Распространенность АГ среди больных СД 2-го типа выше, чем в популяции, и превышает 60% (Nilsen P.M. et al., 2011). Коморбидность АГ и СД 2-го типа дает возможность отнести пациента в разряд больных очень высокого риска в соответствии со шкалой оценки риска смертельного сердечно-сосудистого заболевания в течение 10 лет SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). Такое сочетание существенно повышает риск поражения органов-мишеней и приводит к развитию осложнений как СД, так и сердечно-сосудистых заболеваний. Во Фремингемском исследовании наличие СД 2-го типа повышало относительный риск развития сердечной недостаточности в 2 и 6 раз у мужчин и женщин соответственно (Kengne A.P. et al., 1990).

Наличие тесной взаимосвязи между сахарным диабетом (СД) 2-го типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) обусловило необходимость совместной работы Европейского кардиологического общества и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (European Society of Cardiology/European Association for the Study of Diabetes — ESC/EASD), результатом которой стали объединенные рекомендации по ведению пациентов с СД 2-го типа, предиабетом и ССЗ (вторая редакция опубликована в 2013 г.). Согласно этому документу, лечение пациентов с СД и ССЗ должно включать:

- изменение пищевых привычек с уменьшением доли жиров в общем количестве калорий <35%;
- нормализацию массы тела;
- умеренные или интенсивные физические нагрузки (не менее 150 мин/нед);
- отказ от курения;
- контроль артериального давления (АД) на уровне <140/85 мм рт. ст. (при наличии нефропатии необходимо достигать уровня систолического АД <130 мм рт. ст.);
- контроль гликемии (уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) <7,0%);
- контроль липидного профиля (при очень высоком риске необходимо достижение уровня холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) <1,8 ммоль/л или на  $\geq 50\%$  исходного, при высоком риске — <2,5 ммоль/л);
- стабилизация тромбоцитов (при наличии ССЗ).

Такой подход апробирован во многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) M. Anselmino и соавторов (2008), в котором оценивали эффективность и безопасность терапии, включающей ацетилсалициловую кислоту, блокатор  $\beta$ -адренорецепторов, блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и статин у 3488 пациентов с ССЗ (из них 1425 пациентов с СД 2-го типа). Такая терапия на протяжении 1 года существенно снижала смертность (3,5% против 7,7%;  $p=0,001$ ), количество сердечно-сосудистых событий (11,6% против 14,7%;  $p=0,05$ ) и имела независимый защитный эффект у больных СД 2-го типа (относительный риск (ОР) смерти 0,4).

С учетом высокой частоты артериальной гипертензии (АГ) среди больных СД 2-го типа контроль уровня АД является важной задачей в лечении этих пациентов. Высокую частоту АГ у больных СД 2-го типа связывают с:

- гиперинсулинемией, обуславливающей усиленную реабсорбцию натрия;
- повышенным тонусом симпатической нервной системы;
- повышенной активностью РААС (Redon J. et al., 2009).

Согласно рекомендациям ESC/EASD, при лечении больных СД 2-го типа и ССЗ для достижения целевого уровня АД можно применять все доступные антигипертензивные препараты, однако особо оговорена необходимость индивидуализированного подхода, использования комбинированной антигипертензивной терапии, а при наличии протеинурии — включения блокатора РААС — ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или антагониста рецепторов ангиотензина (АРА). Такой подход соответствует рекомендациями ESC (2013) по ведению больных АГ.

Учитывая участие в патогенезе АГ у больных СД 2-го типа активации симпатической нервной системы, особый интерес практикующих врачей вызывает группа блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов. Активное обсуждение эффективности и безопасности препаратов этой группы началось после опубликования результатов РКИ ASCOT и нескольких метаанализов. РКИ ASCOT, в котором приняли участие 19 257 пациентов, завершено досрочно в связи с тем, что в группе пациентов, получавших комбинацию амлодипин + периндоприл, общая смертность оказалась достоверно ниже, чем в группе получавших комбинацию ателнол + бендрофлуметиазид (Dahlöf B. et al., 2005).

Согласно результатам метаанализа 9 крупных РКИ, проведенного В. Carlberg и соавторами (2004), ателнол по сравнению с плацебо оказывал более значимое антигипертензивное действие, но не снижал частоту развития инфаркта миокарда (ИМ), общую и сердечно-сосудистую смертность. Согласно результатам исследования G. Reboldi и соавторов (2009), применение блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов (в комбинации с тиазидными диуретиками) ассоциировано с повышенным риском развития СД 2-го типа *de novo* по сравнению с ингибиторами РААС в комбинации с антагонистами кальция (АК). Способность блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов повышать риск развития новых случаев СД подтверждена в метаанализе W. Elliott, P.M. Meyer (2007).

Отметим, что, хотя в этих исследованиях и метаанализах оценивали клиническую эффективность и безопасность ателнола, ограничения для рассмотрения в качестве препаратов 1-й линии в лечении пациентов с АГ применены для всех блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов.

Формирование негативного образа блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов при АГ связано с неблагоприятными метаболическими

\*Пробел в знании (англ.).

свойствами первых представителей этой группы и их способностью:

- повышать уровень гликемии натощак и HbA1c, выраженность инсулинорезистентности;
- повышать уровень триглицеридов и снижать уровень ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП);
- пролонгировать индуцированную инсулином гипогликемию и маскировать симптомы;
- увеличивать массу тела (Cruickshank J.M., 2000).

Однако современные блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов существенно отличаются от первых представителей группы и различаются между собой по избирательности связывания  $\beta$ -адренорецепторов (неселективные блокаторы  $\beta_1/\beta_2$ -адренорецепторов и селективные блокаторы  $\beta_1$ -адренорецепторов), наличию внутренней симпатомиметической активности, вазодилатирующих свойств, липофильности, а также профилем клинической эффективности и безопасности.

Повышение инсулинорезистентности и ухудшение гликемического контроля вследствие применения блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов связывают с несколькими механизмами (табл. 1). Этот феномен характерен как для неселективных, так и для некоторых  $\beta_1$ -селективных (атенолол, метопролол) блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов (Cruickshank J.M., 2000).

**Таблица 1.** Механизмы влияния блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов на метаболизм глюкозы и липидов (Jacob S. et al., 1998)

Механизм	Направленность изменений	Метаболические последствия
Активность липопротеин-липазы	↓	Снижение клиренса триглицеридов
Активность лецитин-холестерин ацилтрансферазы	↓	Снижение уровня ЛПВП
Масса тела	↑	Снижение чувствительности к инсулину
Секреция инсулина	↓ (в 1-ю фазу) ↑ (во 2-ю фазу)	Пролонгированная гиперинсулинемия (во 2-ю фазу)
Клиренс инсулина	↓	Нарастание гиперинсулинемии
Периферический кровоток	↓↓	Повышение инсулинорезистентности Снижение доставки субстрата и захвата глюкозы
Общая резистентность периферических сосудов	↑	Снижение периферического кровотока

Негативного влияния на показатели гликемии, чувствительность к инсулину и повышение риска развития СД 2-го типа у больных сердечной недостаточностью (СН) у представителей группы с вазодилатирующими свойствами не выявлено (Kostis J.B., Sanders M., 2005). Однако данные литературы относительно метаболической нейтральности блокаторов  $\beta_1$ -адренорецепторов с дополнительными вазодилатирующими свойствами противоречивы. Так, согласно результатам проспективного открытого многоцентрового исследования с участием 2838 больных АГ, применение небиволола способствовало улучшению метаболических параметров (снижению инсулинорезистентности и уровня HbA1c) и уменьшению микроальбуминурии (Schmidt A.C. et al., 2007). Результаты же исследования P. Peter и соавторов (2006) продемонстрировали, что несмотря на то, что небиволол не оказывал влияния на гликемический контроль, был нейтрален в отношении изменения уровня триглицеридов и общего ХС и способствовал повышению ХС ЛПВП, его применение ассоциировано с формированием потенциально атерогенных субфракций ЛПНП.

Информация о клинической эффективности и безопасности антигипертензивной терапии у больных СД 2-го типа известна в основном благодаря наличию больших групп пациентов с этим заболеванием, включенных в крупные РКИ, в которых оценивали медикаментозную терапию у больных ССЗ различными группами препаратов (Hansson L. et al., 2000; Lindholm L.H. et al., 2000; Niskanen L. et al., 2001; Lindholm L.H. et al., 2002; Mancia G. et al., 2003; Whelton P.K. et al., 2005; Ostegren J. et al., 2008; Weber M.A. et al., 2010).

Изучению безопасности антигипертензивных препаратов конкретно у больных СД 2-го типа посвящено небольшое количество РКИ. В проспективном РКИ R.O. Estacio и соавторов (1998) выявлено одинаковое влияние на уровень АД, показатели липидного обмена у пациентов с СД 2-го типа и АГ нисолдипина и эналаприла, однако частота развития фатального или нефатального

ИМ была достоверно выше в группе пациентов, получавших АК (ОР 9,5; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,7–33,8). В сравнительном РКИ UKPDS 39 частота достижения макроваскулярных конечных точек в группах больных СД 2-го типа и АГ, получавших каптоприл или атенолол, не различалась (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998).

В метаанализе 27 РКИ с участием 158 709 пациентов (из них 33 395 с СД 2-го типа) снижение частоты крупных сердечно-сосудистых событий при применении иАПФ, АРА, АК и комбинации блокатор  $\beta$ -адренорецепторов + диуретик не зависела от наличия или отсутствия СД (Turnbull F. et al., 2005).

Хотя негативное влияние блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов доказано лишь на повышение риска развития СД *de novo*, сегодня их не рассматривают в качестве препаратов 1-й линии в лечении больных АГ с уже имеющимся СД 2-го типа без коморбидности. Тем не менее в рекомендациях ESC/EASD особо отмечено наличие «пробела в знании» (англ. gap in knowledge) относительно доказательств того, обладают ли блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов значимыми метаболическими побочными эффектами у пациентов с установленным СД 2-го типа, и подчеркнуто, что нормализация уровня АД у больных СД 2-го типа имеет большее значение, чем возможные минимальные нарушения метаболического статуса. Об этом свидетельствуют результаты РКИ UKPDS, согласно которым эффективный контроль уровня АД оказывает более значительное влияние на сердечно-сосудистые исходы, чем контроль гликемии (Lutgers H.L. et al., 2009). Вывод о необходимости изучения клинической эффективности и безопасности современных блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов, в первую очередь селективных, поддерживают результаты масштабного систематического Кокрановского обзора (Wysong C.S. et al., 2012).

Наличие СД 2-го типа не является противопоказанием к назначению блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов пациентам с систолической СН. Согласно рекомендациям ESC/EASD, больным СД 2-го типа с СН и фракцией выброса левого желудочка  $\leq 40\%$  дополнительно к иАПФ (АРА) следует назначать блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов, которые достоверно снижают частоту госпитализаций и смертность у этой категории пациентов (Haas S.J. et al., 2003). На основании результатов крупных исследований MERITHF, CIBIS II, COPERNICUS и COMET экспертами ESC/EASD для лечения больных СД 2-го типа и СН рекомендованы метопролола сукцинат CR/XL, бисопролол и карведилол (The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II), 1999; Hjalmarson A. et al., 2000; Deedwania P.C. et al., 2003; Poole-Wilson P.A. et al., 2003; Wlodarczyk J.H. et al., 2003).

В рекомендациях ESC/EASD отмечены нежелательные эффекты применения блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов больными СД и СН:

1. Гипогликемия. Блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов при развитии гипогликемии у больных СД могут снижать выраженность тремора, сердцебиения, тем самым маскируя это состояние (MacDonald M.R. et al., 2009). Затянувшаяся гипогликемия описана при применении некардиоселективного блокатора  $\beta$ -адренорецепторов пропранолола. Это осложнение не выявлено при применении карведилола,  $\beta_1$ -селективных препаратов (Giugliano D. et al., 1997), в том числе бисопролола (Janika H.U. et al., 1986). С осторожностью необходимо подходить к назначению блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов пациентам старческого возраста с инсулинзависимым СД без симптомов СН, поскольку у них более высок риск развития тяжелой гипогликемии при приеме неселективных представителей группы (ОР 2,16; 95% ДИ 1,15–4,02). При применении у этой категории пациентов  $\beta_1$ -селективных адреноблокаторов развитие тяжелой гипогликемии не характерно (ОР 0,86; 95% ДИ 0,36–1,33) (Kostis J.B., Sanders M., 2005).

2. Негативные метаболические эффекты. У больных АГ без СН разные блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов могут оказывать влияние на показатели гликемии, снижая чувствительность к инсулину и повышая риск развития СД 2-го типа (Kostis J.B., Sanders M., 2005).

В руководстве ESC/EASD отмечено, что выраженные положительные эффекты блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов при СД и СН перевешивают риск гипогликемии, дислипидемии и возможного снижения чувствительности к инсулину.

Блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов показаны при всех формах ишемической болезни сердца (ИБС), поскольку способствуют уменьшению выраженности симптомов и улучшению прогноза этих пациентов (Fox K. et al., 2006). У больных СД 2-го типа блокаторы

β-адренорецепторов так же снижают вероятность развития повторного ИМ, внезапной смерти или желудочковой аритмии, как и у больных без СД (Malmberg K. et al., 1989). Результаты РКИ, посвященного применению блокаторов β-адренорецепторов для вторичной профилактики ССЗ, продемонстрировали, что высоко-селективные представители группы способствуют снижению риска развития повторного ИМ на 29% и смертности на 25% при более значительном снижении смертности в подгруппе пациентов с СД 2-го типа по сравнению с больными без СД (37 и 13% соответственно) (Jonas M. et al., 1996).

При лечении пациентов с коморбидностью СД 2-го типа и ИБС для предотвращения негативных метаболических влияний экспертами ESC/EASD рекомендованы блокаторы β-адренорецепторов с дополнительными вазодилатирующими свойствами. Такая рекомендация отчасти базируется на результатах известного РКИ GEMINI, согласно которым прием карведилола на фоне применения иАПФ или АРА (в отличие от метопролола) не влиял на уровень HbA1c, снижал инсулинорезистентность и замедлял прогрессирование микроальбуминурии у пациентов с СД 2-го типа и АГ (Bacris G.L. et al., 2004).

В рекомендациях ESC/EASD привлечено внимание еще к одному важному аспекту применения блокаторов β-адренорецепторов у больных СД 2-го типа — возможности их применения при хронической ишемии нижних конечностей. В документе отмечено, что, согласно результатам метаанализа 11 РКИ, блокаторы β-адренорецепторов не ухудшают способность ходить и симптоматику при легкой и умеренной степени заболевания периферических артерий (Radack K., Deck C., 1991). В клиническом исследовании с периодом наблюдения 32 мес и участием 575 пациентов с заболеванием периферических артерий и ИМ в анамнезе (средний возраст — 80±9 лет) показано, что блокаторы β-адренорецепторов способствуют снижению частоты новых коронарных событий на 53% (Aropow W.S., Ahn C., 2001). Эти данные позволяют обсуждать возможность применения указанной группы препаратов у пациентов с СД 2-го типа и заболеванием периферических артерий при наличии показаний (например перенесенный ИМ) (Aropow W.S., Ahn C., 2001).

Применение блокаторов β-адренорецепторов при СД 2-го типа активно обсуждается эндокринологами и кардиологами также в связи с опасениями в отношении риска ухудшения течения гипогликемии и развития/усугубления атерогенных дислипидемий.

Согласно результатам оценки данных 13 599 пациентов с СД, включенных в регистр Tennessee Medical Program Patients, гипогликемия при применении селективных блокаторов β<sub>1</sub>-адренорецепторов возникает в 2 раза реже, чем у больных, получающих иАПФ, и в 1,5 раза реже, чем у лиц, не принимающих антигипертензивной терапии (Александров А.А., 2008). Поэтому применение блокаторов β<sub>1</sub>-адренорецепторов у больных СД позволит избежать риска развития данного осложнения.

Кроме того, применение селективных блокаторов β-адренорецепторов позволит избежать нарушений липидного спектра, в первую очередь гипертриглицеридемии, особенно опасной у больных СД 2-го типа. Однако существуют данные о том, что селективные блокаторы β-адренорецепторов атенолол и метопролол могут приводить к повышению концентрации триглицеридов в плазме крови (на 20 и 30% соответственно) (Pollare T. et al., 1989). Считается, что блокаторы β-адренорецепторов, обладающие вазодилатирующими свойствами, как правило, не вызывают гипертриглицеридемии, поскольку увеличивают периферическую перфузию, снижают резистентность к инсулину, уменьшают уровень гиперинсулинемии и препятствуют увеличению уровня триглицеридов, тем не менее, как упоминалось ранее, прием небиволола может сопровождаться формированием потенциально атерогенных субфракций ЛПНП (Peter P. et al., 2006).

Доказано отсутствие неблагоприятного влияния на углеводный и липидный обмен у больных СД 2-го типа при кратковременном и длительном приеме селективного блокатора β<sub>1</sub>-адренорецепторов биспролола:

- в ряде плацебо-контролируемых РКИ установлено, что высоко-селективный блокатор β<sub>1</sub>-адренорецепторов биспролол не оказывает негативного влияния на углеводный обмен: не отмечено пролонгирования гипогликемических состояний, по-

вышения уровня глюкозы, HbA1c и глюкозурии, не выявлено ни одного случая гипогликемии. На фоне приема биспролола существенно не меняется содержание общего ХС и триглицеридов в крови (Janka H.U. et al., 1986; Frithz G., Weiner L., 1987; Smith C., Teitler M., 1999);

- в двойном слепом РКИ с участием 20 пациентов с СД 2-го типа и АГ применение препарата в дозе 10 мг/сут на протяжении 2 нед не приводило к ухудшению параметров углеводного и липидного обменов (Janka H.U. et al., 1986);
- в открытом РКИ с участием 92 пациентов с СД 2-го типа биспролол и каптоприл при одинаковом снижении уровня АД после 12 нед лечения (до 124,8/74,5 и 126,6/77,6 мм рт. ст. соответственно) не оказывали влияния на показатели углеводного обмена (Wang B. et al., 2005).

Практически по всем рассматриваемым позициям применения блокаторов β-адренорецепторов у больных СД 2-го типа и ССЗ эксперты ESC/EASD приходят к выводу: «Общий положительный эффект β-адреноблокады на прогноз перевешивает отрицательные глюкометаболические эффекты».

Согласно консенсусу экспертов ESC/EASD, сегодня блокаторы β-адренорецепторов имеют доказательную базу клинической эффективности и безопасности и рекомендованы для лечения больных с коморбидностью СД 2-го типа и ССЗ (табл. 2).

**Таблица 2.** Показания к применению блокаторов β-адренорецепторов, согласно рекомендациям ESC/EASD по ведению пациентов с СД 2-го типа, предиабетом и ССЗ

Показание	Класс рекомендаций/уровень доказательности*
Блокаторы β-адренорецепторов следует применять для снижения заболеваемости и смертности у пациентов с СД 2-го типа и острым коронарным синдромом	IIa/B
Блокаторы β-адренорецепторов рекомендованы в дополнение к иАПФ у пациентов с СД 2-го типа и систолической СН для снижения смертности и количества госпитализаций	I/A
Блокаторы β-адренорецепторов рекомендованы пациентам с СД 2-го типа и СН, а также после ИМ для предотвращения внезапной смерти	I/A

\*Градация доказательности рекомендаций метода лечения/процедуры.

Класс рекомендаций		Предлагаемая формулировка
Класс	Определение	
I	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или процедура полезны, эффективны, имеют преимуществва	Рекомендован/показан
II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений о пользе/эффективности конкретного метода лечения или процедуры	
IIa	Большинство данных/мнений свидетельствует о пользе/эффективности	Целесообразно применять
IIb	Данные/мнения не столь убедительно свидетельствуют о пользе/эффективности	Можно применять
III	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или процедура не являются полезными или эффективными, а в некоторых случаях могут приносить вред	Не рекомендован
Уровни доказательности		
A	Данные многочисленных РКИ или метаанализов	
B	Данные одного РКИ или крупных нерандомизированных исследований	
C	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры	

Таким образом, несмотря на настороженное отношение практикующих врачей к блокаторам β-адренорецепторов, особенно при их назначении больным с АГ, коморбидностью СД 2-го типа и ССЗ, существуют категории пациентов, у которых препараты этой группы улучшают симптомы, снижают частоту госпитализаций и улучшают прогноз. Несомненными показаниями к назначению этой группы препаратов являются сопутствующая ИБС (особенно перенесенный ИМ) и систолическая СН. При выборе блокатора β-адренорецепторов для длительного лечения больных СД 2-го типа и ССЗ следует отдавать предпочтение кардиоселективным представителям группы, имеющим доказательства минимального влияния на показатели углеводного и липидного обмена.

Список использованной литературы

- Александров А.А.** (2008) Бета-блокаторы и сахарный диабет. *Рациональная фармакотерапия кардиологии*, 2: 14–17.
- Anselmino M., Malmberg K., Ohrvik J., Rydén L.; Euro Heart Survey Investigators** (2008) Evidence-based medication and revascularization: powerful tools in the management of patients with diabetes and coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.*, 15(2): 216–223.
- Aronow W.S., Ahn C.** (2001) Effect of beta blockers on incidence of new coronary events in older persons with prior myocardial infarction and symptomatic peripheral arterial disease. *Am. J. Cardiol.*, 87(11): 1284–1286.
- Bacris G.L., Fonseca V., Katholi R.E. et al.** (2004) GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA*, 292(18): 2227–2236.
- Carlberg B., Samuelsson O., Lindholm L.H.** (2004) Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet*, 364(9446): 1684–1689.
- Cruickshank J.M.** (2000) Beta-blockers continue to surprise us. *Eur. Heart J.*, 21(5): 354–364.
- Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al.; ASCOT Investigators** (2005) Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 366(9489): 895–906.
- Deedwania P.C., Giles T.D., Kilbaner M. et al.** (2005) Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic heart failure: experiences from MERIT-HF. *Am. Heart J.*, 149: 159–167.
- Elliott W.J., Meyer P.M.** (2007) Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*, 369(9557): 201–207.
- Estacio R.O., Jeffers B.W., Hiatt W.R. et al.** (1998) The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N. Engl. J. Med.*, 338: 645–652.
- Fox K., Garcia M.A., Ardissino D. et al.** (2006) Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.*, 27: 1341–1381.
- Frithz G., Weiner L.** (1987) Effects of bisoprolol on blood pressure, serum lipids and HDL-cholesterol in essential hypertension. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 32(1): 77–80.
- Giugliano D., Acampora R., Marfella R. et al.** (1997) Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. A randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.*, 126: 955–959.
- Haas S.J., Vos T., Gilbert R.E., Krum H.** (2003) Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. *Am. Heart J.*, 146(5): 848–853.
- Haffner S.M., Lehto S., Rönnemaa T. et al.** (1998) Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 339(4): 229–234.
- Hansson L., Hedner T., Lund-Johansen P. et al.** (2000) Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet*, 356(9227): 359–365.
- Hjalmarson A., Goldstein S., Fagerberg B. et al.** (2000) Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA*, 283: 1295–1302.
- Jacob S., Rett K., Henriksen E.J.** (1998) Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of beta-blocking agents. *Am. J. Hypertens.*, 11(10): 1258–1265.
- Janka H.U., Ziegler A.G., Disselhoff G. et al.** (1986) Influence of bisoprolol on blood glucose, glucosuria, and haemoglobin A1 in noninsulin-dependent diabetics. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 8(11): S96–S99.
- Jonas M., Reicher-Reiss H., Boyko V. et al.** (1996) Usefulness of beta-blocker therapy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and coronary artery disease. Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group. *Am. J. Cardiol.*, 77(15): 1273–1277.
- Kengne A.P., Turnbull F., MacMahon S.** (2010) The Framingham Study, diabetes mellitus and cardiovascular disease: turning back the clock. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 53: 45–51.
- Kostis J.B., Sanders M.** (2005) The association of heart failure with insulin resistance and the development of type 2 diabetes. *Am. J. Hypertens.*, 18: 731–737.
- Lindholm L.H., Hansson L., Ekblom T. et al.** (2000) Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. STOP Hypertension-2 Study Group. *J. Hypertens.*, 18: 1671–1675.
- Lindholm L.H., Ibsen H., Dahlöf B. et al.** (2002) Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*, 359: 1004–1010.
- Lutgers H.L., Gerrits E.G., Graaff R. et al.** (2009) Skin autofluorescence provides additional information to the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk score for the estimation of cardiovascular prognosis in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 52: 789–797.
- MacDonald M.R., Petrie M.C., Fisher M. et al.** (2009) Pharmacologic management of patients with both heart failure and diabetes. *Curr. Heart Fail. Rep.*, 6: 126–132.
- Malmberg K., Herlitz J., Hjalmarson A. et al.** (1989) Effects of metoprolol on mortality and late infarction in diabetics with suspected acute myocardial infarction. Retrospective data from two large studies. *Eur. Heart J.*, 10: 423–428.
- Mancia G., Brown M., Castaigne A. et al.** (2003) Outcomes with nifedipine GITS or Co-amlozide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). *Hypertension*, 41: 431–436.
- Mogensen C.E.** (2003) New treatment guidelines for a patient with diabetes and hypertension. *J. Hypertens.*, 21: S25–S30.
- Nilsson P.M., Cederholm J., Zethelius B.R. et al.** (2011) Trends in blood pressure control in patients with type 2 diabetes: data from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Blood Press*, 20: 348–354.
- Niskanen L., Hedner T., Hansson L. et al.** (2001) Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/beta-blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care*, 24: 2091–2096.
- Ostergren J., Poulter N.R., Sever P.S. et al.** (2008) The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure lowering limb: effects in patients with type II diabetes. *J. Hypertens.*, 26: 2103–2111.
- Peter P., Martin U., Sharma A. et al.** (2006) Effect of treatment with nebivolol on parameters of oxidative stress in type 2 diabetics with mild to moderate hypertension. *J. Clin. Pharm. Ther.*, 31: 153–159.
- Pollare T., Lithell H., Selinus I. et al.** (1989) Sensitivity to insulin during treatment with atenolol and metoprolol: a randomized, double blind study of effects on carbohydrate and lipoprotein metabolism in hypertensive patients. *BMJ*, 298: 1152–1157.
- Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.G. et al.; Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators** (2003) Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet*, 362(9377): 7–13.
- Radack K., Deck C.** (1991) 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.*, 151: 1769–1776.
- Reboldi G., Gentile G., Angeli F. et al.** (2009) Exploring the optimal combination therapy in hypertensive patients with diabetes mellitus. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*, 7: 1349–1361.
- Redon J., Cifkova R., Laurent S. et al.** (2009) Mechanisms of hypertension in the cardiometabolic syndrome. *J. Hypertens.*, 27: 441–451.
- Schmidt A.C., Graf C., Brixius K. et al.** (2007) Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: the YESTONO study. *Clin. Drug Investig.*, 27(12): 841–849.
- Smith C., Teitler M.** (1999) Beta-blocker selectivity at cloned human beta1- and beta2-adrenergic receptors. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 13(2): 123–126.
- The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II** (1999) The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*, 353(9146): 9–13.
- Turnbull F., Neal B., Algert C. et al.; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration** (2005) Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch. Intern. Med.*, 165(12): 1410–1419.
- UK Prospective Diabetes Study Group** (1998) Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*, 317(7160): 713–720.
- Wang B., Song W.H., Liu G.Z.; Multi-center Cooperation Group of Bisoprolol** (2005) The effect long-term administration of a selective beta<sub>1</sub> blocker bisoprolol on glucose metabolism in patients with essential hypertensive and type 2 diabetes mellitus. *Zhonghua Nei. Ke. Za. Zhi.*, 44(7): 503–505.
- Weber M.A., Bakris G.L., Jamerson K. et al.** (2010) Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 56: 77–85.
- Whelton P.K., Barzilay J., Cushman W.C. et al.** (2005) Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration and normoglycemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch. Intern. Med.*, 165: 1401–1409.
- Wysong C.S., Bradley H.A., Volmink J. et al.** (2012) Cochrane Database Syst. Rev., 15(8): CD002003.
- Wlodarczyk J.H., Keogh A., Smith K. et al.** (2003) CHART: congestive cardiac failure in hospitals, an Australian review of treatment. *Heart Lung Circ.*, 12: 94–102.

Получено 23.05.2018  
UA-NP-CONC-PUB-052018-002