



# Применение $\beta$ -адреноблокаторов у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом

Ю.Э. Башмаков, к.м.н., В.В. Смирнов, д.м.н., проф.,  
А.Н. Федосеев, д.м.н., проф., В.Е. Денисова

Адрес для переписки: Юрий Эдуардович Башмаков, iouri.bachmakov@googlemail.com

Для цитирования: Башмаков Ю.Э., Смирнов В.В., Федосеев А.Н., Денисова В.Е. Применение  $\beta$ -адреноблокаторов у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (37): 46–55.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-37-46-55

*В настоящее время метаболический синдром (МС), включающий снижение чувствительности к инсулину, ожирение и артериальную гипертензию, широко распространен во всем мире. Он может способствовать формированию сахарного диабета и развитию сердечно-сосудистых заболеваний с повышенным риском смерти, например атеросклероза, инфаркта миокарда или инсульта.*

*Известно, что  $\beta$ -адреноблокаторы являются одним из важнейших классов лекарственных средств, улучшающих прогноз и снижающих риск смерти у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и МС или сахарным диабетом. Однако целесообразность применения традиционных  $\beta$ -адреноблокаторов (например, метопролола или атенолола) при МС и сахарном диабете остается спорным вопросом из-за опасения ухудшения гликемического контроля, ослабления симптомов гипогликемии и увеличения массы тела. В то же время получены убедительные доказательства метаболических преимуществ  $\beta$ -адреноблокаторов третьего поколения, обеспечивающих антиоксидантную защиту и вазодилатирующий эффект вследствие блокады  $\alpha 1$ -адренорецепторов, а также повышения биодоступности оксида азота, в частности карведилола и небиволола, при лечении артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности у пациентов с МС и сахарным диабетом.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет, метаболический синдром, сердечно-сосудистый риск,  $\beta$ -адреноблокаторы,  $\beta$ -адреноблокаторы с вазодилатирующими свойствами

## **Метаболический синдром, сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания**

Метаболический синдром (МС) характеризуется сочетанием инсулинорезистентности, гипергликемии, абдоминального ожирения, дислипидемии и артериальной гипертензии (АГ) и, как следствие, повышенным риском развития сахарного диабета (СД) 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1].

Более трети взрослого населения развитых стран страдает МС, причем ожидается прирост числа таких больных [2].

Артериальная гипертензия, являющаяся составной частью МС, признана сильным и независимым предиктором развития СД [2, 3]. На развитие и тяжесть АГ негативно влияют инсулинорезистентность

и гиперинсулинемия, прежде всего за счет гиперактивации симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая наряду с поддержанием воспалительного статуса, увеличением оксидативного стресса и канальцевой реабсорбции натрия в почках вызывает системную вазоконстрикцию и гипертрофию гладких мышц сосудов [3]. Кроме того, повышенный уровень ангиотензина способствует нарушению функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и тем самым тормозит секрецию инсулина [1].

Установлено, что примерно в 50% случаев АГ ассоциирована с повышенной инсулинорезистентностью и нарушением метаболизма глюкозы [3, 4]. Так, в исследовании ARIC было показано, что вероятность



развития СД у пациентов с АГ была почти в два раза выше, чем в нормотензивной популяции [5]. Эта зависимость более очевидна при ожирении, хотя снижение чувствительности к инсулину и гиперинсулинемия наблюдаются и при нормальной массе тела [3, 5]. Высокий уровень инсулина натощак является предиктором развития АГ, что подтверждает роль гиперинсулинемии в патогенезе АГ [6]. Преvalентность СД среди лиц с сердечной недостаточностью (СН) достигает 10–30%, среди госпитализированных пациентов с СН – 40% [7]. При СД дисфункция миокарда и СН развиваются чаще, чем при нормальном метаболизме глюкозы. Адекватный гликемический контроль положительно влияет на прогноз СН. Сердечная недостаточность сама по себе способствует развитию СД и осложняет его течение [8].

### **Преимущества применения β-адреноблокаторов у пациентов со сниженной чувствительностью к инсулину и сахарным диабетом**

На сегодняшний день β-адреноблокаторы применяются для лечения широкого спектра заболеваний, включая артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца (ИБС), сердечную недостаточность, сердечную аритмию и гипертиреоз [9]. Препараты данной группы различаются наличием или отсутствием собственной симпатомиметической активности, β1-селективности, α1-блокирующих свойств, антиоксидантных эффектов с мембраностабилизирующей активностью, а также степенью липофильности и продолжительностью действия [1].

Традиционный β-адреноблокатор пропранолол неселективно блокирует β1- и β2-адренорецепторы. Другие традиционные β-адреноблокаторы, например метопролол и атенолол, в терапевтических дозах избирательно блокируют сердечные β1-адренорецепторы, оказывая значительно меньшее влияние на β2-адренорецепторы гладкомышечных клеток бронхов и сосудов [1].

Известно, что β-адреноблокаторы снижают риск наступления сердечно-сосудистого события и смерти не только у пациентов с ССЗ и ненарушенной чувствительностью к инсулину, но и у лиц с инсулинорезистентностью, ожирением, МС и СД [10, 11]. Ввиду эффективности в снижении риска смерти и частоты госпитализаций у пациентов с СН и предотвращении внезапной сердечной смерти после перенесенного инфаркта миокарда у пациентов со сниженной (< 40%) фракцией сердечного выброса вне зависимости от состояния углеводного обмена β-адреноблокаторы рекомендуются в качестве первой линии терапии СН со сниженной фракцией выброса у пациентов, страдающих СД [12–17].

В совместных рекомендациях экспертов Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации по изучению диабета не проводятся существенные различия между пациентами с и без СД в использовании β-адреноблокаторов при СН, однако предпочтение отдается β-адреноблокаторам третьего

поколения, карведилолу или небивололу, из-за нейтрального влияния на углеводный обмен [12, 16].

Следует отметить, что данные программы NHANES 1999–2010 гг. [18] и ретроспективного анализа результатов исследования ACCORD ставят под сомнение роль β-адреноблокаторов в улучшении долгосрочного клинического прогноза в рассматриваемой популяции [19]. Однако они противоречат результатам исследования BRING-UP, в котором была продемонстрирована прогностическая польза β-адреноблокаторов при СН со сниженной фракцией выброса [14].

### **Влияние β-адреноблокаторов на чувствительность к инсулину и гликемический контроль**

Сердечно-сосудистые препараты различаются влиянием на метаболический статус и гомеостаз глюкозы, что традиционно учитывается при планировании терапии АГ, СН или ИБС у пациентов с СД [3, 20]. Установлено, что антагонисты кальция не оказывают негативного влияния на метаболизм глюкозы, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) повышают чувствительность к инсулину, β-адреноблокаторы без вазодилатирующей активности и диуретики негативно воздействуют на гликемический контроль. Так, при лечении БРА и ингибиторами АПФ риск развития СД был наименьшим, традиционные β-адреноблокаторы и диуретики, наоборот, повышали риск его возникновения [20–22].

Традиционные β-адреноблокаторы увеличивают инсулинорезистентность, уровни глюкозы в крови натощак и гликированного гемоглобина (HbA1c), снижают толерантность к глюкозе, основной обмен и термогенез покоя, способствуя набору массы тела и дальнейшему снижению чувствительности к инсулину. Эти негативные эффекты необходимо учитывать при назначении препаратов данной группы лицам с ССЗ и сопутствующими ожирением, МС или СД 2 типа [1, 3, 11, 12, 23].

С помощью эугликемического гиперинсулинемического клэмп-теста (ЭГК) было показано, что пропранолол, атенолол и метопролол снижают чувствительность к инсулину на 15–35% [20]. При этом метаболический профиль β1-селективных адреноблокаторов атенолола и метопролола оказался более благоприятным, чем у неселективного пропранолола [24, 25].

Замедляя частоту сердечных сокращений, β-адреноблокаторы способствуют снижению толерантности к физической нагрузке. В результате суточный расход энергии уменьшается минимум на 5–10%, а риск набора веса и развития ожирения увеличивается [3]. Однако при лечении β-адреноблокаторами снижение чувствительности к инсулину не всегда приводит к повышению массы тела [1, 3, 11].

Риск возникновения СД или ухудшения гликемического контроля зависит от дозы β-адреноблокатора и ассоциирован с ухудшением инсулинорезистентности и снижением высвобождения инсулина



из  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [1, 20, 22, 26–28]. Неблагоприятное влияние  $\beta$ -адреноблокаторов на гомеостаз глюкозы обусловлено блокадой периферических  $\beta$ 2-адренорецепторов, представленных в скелетной мускулатуре, миоцитах сосудов скелетных мышц и внутренних органах, печени, жировой ткани и  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, что препятствует влиянию адреналина и норадреналина на метаболизм глюкозы [1].

Важную роль в диабетогенном эффекте  $\beta$ -адреноблокаторов играют их гемодинамические свойства. Установлено, что  $\beta$ -адреноблокаторы, снижая сердечный выброс за счет блокады  $\beta$ 1-адренорецепторов и вызывая периферическую вазоконстрикцию как рефлекторно, так и вследствие блокады  $\beta$ 2-адренорецепторов при сохраняющейся активности  $\alpha$ 1-адренорецепторов, уменьшают приток крови к скелетным мышцам, являющимся важным звеном регуляции гомеостаза глюкозы.

Вазоконстрикция в свою очередь уменьшает площадь сосудистой поверхности, доступной для инсулин-индуцированного входа глюкозы в мышечные клетки, что приводит к снижению поглощения глюкозы скелетными мышцами и, как следствие, к инсулинорезистентности, компенсаторному увеличению секреции инсулина поджелудочной железой и подавлению инсулиновых рецепторов периферических тканей, что обуславливает дальнейшее снижение чувствительности к инсулину [1, 3, 11, 24, 29]. Кроме того,  $\beta$ -адреноблокаторы, блокируя  $\beta$ 2-адренорецепторы, тормозят первую фазу  $\beta$ 2-адренорецепторопосредованного высвобождения инсулина из клеток поджелудочной железы [3, 11, 20], способствуют повышению уровня триглицеридов, снижению уровня липопротеинов высокой плотности и гликолиза в скелетных мышцах, а взаимодействуя с  $\beta$ 3-адренорецепторами, экспрессируемыми в скелетной мускулатуре, белой и бурой жировой ткани, уменьшают чувствительность к инсулину, основной обмен и общий расход энергии, что дополнительно ухудшает гликемический контроль [1, 30, 31]. У пациентов, страдающих СД,  $\beta$ -адреноблокаторы могут не только вызывать гипогликемические эффекты, но и маскировать их, например тахикардию, возникающую вследствие активации симпатической нервной системы низким уровнем глюкозы в крови [8, 32]. У получающих инсулин или препараты, стимулирующие его секрецию, блокада  $\beta$ -адренорецепторов, вызывающая торможение гликогенолиза, глюконеогенеза и секреции глюкагона клетками поджелудочной железы, способна усилить тяжесть гипогликемии, а также замедлить восстановление уровня глюкозы крови после гипогликемического состояния. По этой причине у пациентов с СД препараты, повышающие уровень инсулина в крови, должны либо применяться с осторожностью, либо заменяться на препараты с низким риском развития гипогликемии, например на ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2, в контексте СН или хронической болезни почек [8, 33].

## Традиционные $\beta$ -адреноблокаторы

Традиционные  $\beta$ -адреноблокаторы без вазодилаторного компонента, такие как пропранолол, атенолол и метопролол, вследствие отрицательного влияния на метаболизм глюкозы и чувствительность к инсулину ассоциируются с повышенным риском развития СД и ухудшением гликемического контроля у больных СД [2, 5, 20, 34, 35].

Так, в 24-недельном клиническом исследовании влияния метопролола в дозе 200 мг/сут на метаболизм глюкозы, оцениваемый по результатам ЭГК, у 42 пациентов с эссенциальной АГ было показано снижение индекса чувствительности к инсулину, основанного на соотношении скорости поглощения глюкозы тканями и концентрации инсулина крови, на 22% ( $p = 0,0025$ ) и относительное повышение уровня HbA1c на 5,4% ( $p = 0,04$ ) [36].

В других крупных клинических исследованиях также было продемонстрировано негативное влияние традиционных  $\beta$ -адреноблокаторов на метаболизм глюкозы, ассоциированное с повышением риска развития СД на 15–40% [5, 34, 35, 37, 38].

Так, связь между использованием разных классов антигипертензивных препаратов и риском развития СД изучалась в трех когортах пациентов с АГ, а именно у 41 193 женщин в возрасте от 30 до 55 лет и 14 151 женщины в возрасте от 25 до 42 лет (исследование NHS I и II), а также у 19 472 мужчин в возрасте от 40 до 75 лет (исследование HPFS). Относительный риск (RR) развития СД среди женщин среднего возраста и мужчин, принимавших  $\beta$ -адреноблокаторы, был выше на 32% ( $p < 0,05$ ) и 20% ( $p < 0,05$ ) соответственно по сравнению с не получавшими такого лечения. В группе молодых женщин (исследование NHS I) антигипертензивная терапия  $\beta$ -адреноблокаторами без тиазидных диуретиков была ассоциирована с 46%-ным повышением риска развития СД по сравнению с терапией без  $\beta$ -адреноблокаторов ( $p < 0,05$ ) [39].

В исследовании LIFE со средним периодом наблюдения 4,8 года, в котором приняли участие 7998 пациентов с гипертонической болезнью, также было продемонстрировано, что терапия атенололом в дозе 50–100 мг/сут увеличивала риск развития СД на 25% по сравнению с применением лозартана в той же дозе (инцидентность – 8% для атенолола, 6% для лозартана, отношение рисков (HR) – 0,75;  $p < 0,001$ ) [35].

В проспективном исследовании ARIC с участием более 12 000 больных АГ, не страдавших СД, прием традиционных  $\beta$ -адреноблокаторов ( $n = 3804$ ) повышал риск возникновения СД 2 типа на 28% по сравнению с неприменением антигипертензивной терапии (RR – 1,28;  $p < 0,05$ ) [5].

Согласно результатам проспективных клинических исследований INVEST и ASCOT-BPLA, в которых терапия на основе антагонистов кальция, верапамила и амлодипина соответственно, сравнивалась со схемами лечения, включавшими  $\beta$ -адреноблокатор атенолол, антагонисты кальция имели преимущество перед атенололом в отношении риска развития СД [34, 38].



Так, в многоцентровом открытом рандомизированном контролируемом исследовании INVEST с участием 22 576 пациентов с АГ и ИБС, получавших либо верапамил в дозе 120–480 мг/сут либо ателолол в дозе 25–200 мг/сут в сочетании с другими антигипертензивными препаратами в случае необходимости, установлено, что длительная (средний период наблюдения составил 2,7 года) терапия ателололом была связана с 15%-ным повышением риска развития СД по сравнению с лечением верапамилем [38]. Инцидентность – 8,2 и 7,0% соответственно, HR – 0,85 ( $p < 0,01$ ).

В рандомизированном контролируемом исследовании ASCOT-BPLA у 19 257 больных АГ с сердечно-сосудистыми факторами риска сравнивались схемы лечения на основе амлодипина в дозе 5–10 мг/сут и ателолола в дозе 50–100 мг/сут [34]. Риск развития СД при лечении ателололом оказался статистически значимо выше, чем при терапии амлодипином. Инцидентность – 8,0 и 6,0% соответственно, HR – 0,70 ( $p < 0,0001$ ).

Ретроспективный анализ результатов клинического исследования SHEP, в котором оценивалась эффективность тиазидного диуретика хлорталидона у 4732 пациентов в возрасте 60 лет и старше с систолической АГ, показал, что добавление ателолола к хлорталидону повышало риск развития СД на 39% [37]. Инцидентность – 16,4% в группе ателолола и 11,8% в группе, не получавшей данный препарат ( $p < 0,007$ ).

Проведенный S. Bangalore и соавт. метаанализ 12 рандомизированных контролируемых клинических исследований с участием 94 492 пациентов, принимавших  $\beta$ -адреноблокаторы в качестве терапии первой линии АГ, продемонстрировал 22%-ное повышение риска развития СД при лечении некардиоселективными  $\beta$ -адреноблокаторами в отличие от использования недиуретических антигипертензивных препаратов (RR – 1,22 при 95%-ном доверительном интервале (CI) 1,12–1,33) [22].

Традиционные  $\beta$ -адреноблокаторы отличаются от других классов сердечно-сосудистых препаратов способностью влиять на развитие СД.

W.J. Elliott и соавт. на основании результатов крупномасштабного сетевого метаанализа 22 клинических исследований с участием 143 153 пациентов преимущественно с АГ, в большинстве из которых использовали ателолол или метопролол, сделали вывод, что при сравнении с плацебо риск развития СД на фоне терапии  $\beta$ -адреноблокаторами был ниже (отношение шансов (OR) – 1,17 (95% CI 0,98–1,40;  $p = 0,08$ )), чем на фоне приема диуретиков (OR – 1,30 (95% CI 1,07–1,58;  $p = 0,009$ )), но выше, чем при использовании БРА (OR – 0,75 (95% CI 0,61–0,91;  $p = 0,003$ )) или ингибиторов АПФ (OR – 0,87 (95% CI 0,75–1,01;  $p = 0,064$ )) [21]. При этом повышенный риск развития СД при лечении  $\beta$ -адреноблокаторами положительно коррелировал с индексом массы тела и уровнем глюкозы в крови натощак, а также с риском развития сердечно-сосудистых осложнений в долгосрочной перспективе.

Повторный анализ данных многонационального рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования NAVIGATOR с участием пациентов, ранее не принимавших  $\beta$ -адреноблокаторы ( $n = 5640$ ), диуретики ( $n = 6346$ ), статины ( $n = 6146$ ) или антагонисты кальция ( $n = 6294$ ), также не показал статистически достоверного повышения риска развития СД у получавших  $\beta$ -адреноблокаторы (HR – 1,10 (95% CI 0,92–1,31)) [10]. При этом подтвердились диабетогенные свойства диуретиков (HR – 1,23 (95% CI 1,06–1,44)).

Необходимо отметить, что в 45-месячном рандомизированном исследовании HAPPY, в котором сравнивали диабетогенные эффекты тиазидных диуретиков ( $n = 3272$ ) и  $\beta$ -адреноблокаторов ( $n = 3297$ ) у мужчин в возрасте 40–64 лет с гипертонической болезнью, не было выявлено существенного различия в инцидентности СД между группами принимавших эти классы антигипертензивных препаратов [40].

В отношении влияния  $\beta$ 1-селективного  $\beta$ -адреноблокатора бисопролола на риск развития СД крупных клинических исследований не проводилось. Однако в ряде небольших клинических испытаний показано отсутствие негативного влияния длительного применения бисопролола на метаболизм глюкозы. Так, A. Owada и соавт. не обнаружили у 13 пациентов с АГ какого-либо существенного влияния 24-недельной терапии бисопрололом в дозе 5–10 мг/сут на уровни HbA1c, глюкозы и инсулина в крови, определяемых с помощью перорального глюкозотолерантного теста [41].

В открытом рандомизированном исследовании с участием 92 китайских пациентов с эссенциальной АГ и СД 2 типа, проведенном B. Wang и соавт., бисопролол также не вызывал повышения уровня HbA1c, глюкозы натощак и постпрандиальной глюкозы после 12-недельного периода лечения [42].

### Третье поколение $\beta$ -адреноблокаторов

В последние годы было проведено большое количество клинических исследований, подтвердивших преимущество  $\beta$ -адреноблокаторов с вазодилатирующими и антиоксидантными свойствами, а именно неселективного  $\beta$ -адреноблокатора с  $\alpha$ 1-блокирующей активностью и NO-повышающим компонентом карведилола и  $\beta$ 1-селективного  $\beta$ -адреноблокатора с сильным NO-опосредованным вазодилатирующим эффектом небиволола, перед традиционными  $\beta$ -адреноблокаторами в отношении воздействия на медиаторы воспаления, углеводный и липидный метаболизм, выражающегося в повышении чувствительности к инсулину, снижении риска развития СД и сердечно-сосудистых осложнений, улучшении гликемического контроля у пациентов с СД.

Благодаря вазодилатирующим эффектам, обусловленным блокадой  $\alpha$ 1-адренорецепторов (карведилол), увеличением синтеза и концентрации NO (карведилол, небиволол) и стимуляцией  $\beta$ 3-адренорецепторов (небиволол),  $\beta$ -адреноблокаторы



третьего поколения способны смягчать неблагоприятные метаболические эффекты блокады  $\beta$ -адренорецепторов [1, 43, 44].

Предполагается, что вазодилатация, вызываемая  $\beta$ -адреноблокаторами, улучшает кровоток в скелетных мышцах и способствует более эффективному поглощению инсулина и глюкозы миоцитами [1].

Кроме того, в ряде исследований было установлено, что вследствие уменьшения оксидативного стресса (антиоксидантный эффект) карведилол и небиволол дополнительно повышают чувствительность периферических тканей к инсулину и улучшают функцию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, сниженную при СД и предшествующих ему состояниях [1], а стимуляция  $\beta_3$ -адренорецепторов небивололом ускоряет липолиз, способствуя потере веса, что создает предпосылки для сокращения инсулинорезистентности [45].

Известно также, что  $\beta$ -адреноблокаторы третьего поколения повышают уровни адипокинов, лептина и адипонектина, играющих важную роль в регуляции метаболизма глюкозы и липидов [1, 26].

Вышеперечисленные свойства карведилола и небиволола особенно актуальны для пациентов с ССЗ и МС или СД, а также для тех, кто относится в группе риска развития этих состояний [1, 2, 3, 11, 20, 26, 27]. Это убедительно было продемонстрировано в двух крупных клинических исследованиях GEMINI и YESTONO, не показавших какого-либо отрицательного влияния данных препаратов на метаболизм глюкозы и чувствительность к инсулину у больных АГ и СД 2 типа [27, 46].

## Карведилол

Карведилол является неселективным блокатором  $\beta$ -адренорецепторов с антиоксидантными свойствами и высокой липофильностью [1]. Его вазодилатирующее воздействие объясняется блокадой  $\alpha_1$ -адренорецепторов, ответственных за вазоконстрикцию в сосудистом русле скелетных мышц, которая перевешивает эффекты периферической блокады  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторов. Периферическая вазодилатация, способствующая увеличению площади сосудистой поверхности и тем самым скорости утилизации глюкозы из сосудистого русла, в совокупности с антиоксидантными свойствами, обусловленными липофильностью, такими как прямая нейтрализация кислородных радикалов, предотвращение истощения внутриклеточных антиоксидантов и замедление железозависимого образования свободных радикалов, приводит к повышению чувствительности к инсулину [1]. Как было отмечено ранее, традиционные  $\beta$ -адреноблокаторы, наоборот, снижают чувствительность к инсулину и способствуют развитию СД. Способность карведилола снижать инсулинорезистентность и риск возникновения СД подтверждена в многочисленных клинических исследованиях с участием пациентов как с изолированной АГ, так и с АГ и сопутствующим нарушением углеводного обмена. Так, в рандомизированном двойном слепом

исследовании, в которое были включены 72 пациента с гипертонической болезнью, не страдавших СД, с помощью ЭГК было доказано повышение индекса инсулиночувствительности на 9% (п.с.) после 12-недельного лечения карведилолом в дозе 25 мг/сут [47]. При этом чувствительность к инсулину после лечения метопрололом в дозе 100 мг/сут снизилась на 14% ( $p < 0,05$ ).

Еще в одном небольшом 24-недельном клиническом исследовании с участием 45 пациентов с инсулиннезависимым СД и АГ также с помощью ЭГК было продемонстрировано, что карведилол в дозе 25 мг/сут повышал чувствительность тканей к инсулину по сравнению с атенололом в дозе 50 мг/сут [48]. На фоне лечения карведилолом снизились средние значения HbA1c с 7,6 до 7,5% ( $p < 0,001$ ), а также глюкозы и инсулина плазмы натощак на 0,3 ммоль/л ( $p = 0,01$ ) и 8,0 пмоль/л ( $p < 0,001$ ) соответственно. Терапия атенололом ассоциировалась с увеличением указанных показателей. В частности, уровень HbA1c возрос с 7,5 до 7,8% ( $p < 0,001$ ), глюкозы и инсулина плазмы натощак – на 0,2 ммоль/л ( $p < 0,005$ ) и 7,0 пмоль/л ( $p < 0,005$ ) соответственно. Карведилол повышал показатели утилизации глюкозы на 20% ( $p < 0,001$ ), индекса инсулинорезистентности на 27% ( $p < 0,001$ ). Атенолол, напротив, снизил их на 16% ( $p < 0,001$ ) и 24% ( $p < 0,001$ ) соответственно.

Карведилол положительно влияет на гликемический контроль и риск развития СД у пациентов не только с АГ, но и с СН [49]. Так, превосходство карведилола над традиционными  $\beta$ -адреноблокаторами было подтверждено post-hoc-анализом результатов рандомизированного контролируемого исследования COMET с участием 3029 пациентов с хронической СН со сниженной фракцией выброса, которые в течение пяти лет получали карведилол в дозе 50 мг/сут ( $n = 1511$ ) или метопролол в дозе 100 мг/сут ( $n = 1518$ ). У применявших карведилол наблюдалась более низкая инцидентность сниженной чувствительности к инсулину, гипергликемии и осложнений СД, таких как диабетическая кома, гангрена нижних конечностей, синдром диабетической стопы (10,6 vs 13,0%, HR – 0,78;  $p = 0,039$ ). В группе карведилола также было отмечено снижение риска развития СД по сравнению с группой метопролола (10,3 vs 12,6%, HR – 0,78;  $p = 0,048$ ) [50, 51].

Однако V. Fonseca и соавт., используя данные рутинной клинической практики в отношении пациентов с АГ, не страдавших СД, не обнаружили различий влияния карведилола и традиционных  $\beta$ -адреноблокаторов (в исследовании преимущественно использовались атенолол и метопролол) на риск развития СД (HR – 0,971;  $p = 0,792$ ), что, конечно, может быть объяснено более высокой частотой применения препаратов, блокирующих РААС, и включением пациентов с более низким риском развития СД по сравнению с другими интервенционными исследованиями, использовавшими проспективный рандомизированный и контролируемый дизайн [52].



Исследование GEMINI было крупнейшим по оценке метаболических эффектов карведилола [27]. В данном многоцентровом рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании сравнивалось влияние карведилола и метопролола на гликемический контроль у пациентов с АГ и СД 2 типа. Из 1235 участников, ранее получавших блокаторы РААС (ингибиторы АПФ или БРА), были сформированы две группы. Группу карведилола составили 498 пациентов. Они получали препарат в дозе 6,25–25,00 мг/сут. В группу метопролола вошли 737 человек. Суточная доза препарата составила 50–200 мг. Данные пациенты наблюдались в течение 35 недель. Карведилол, снижая инсулинорезистентность, микроальбуминурию и массу тела и поддерживая HbA1c на исходном уровне, превосходил метопролол в отношении гликемического контроля. При добавлении в схему лечения АГ карведилола и метопролола на фоне первого наблюдалось существенное и статистически достоверное снижение индекса инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, HOMA-IR). Для карведилола снижение значений HOMA-IR составило 9,1% ( $p = 0,004$ ), для метопролола – 2,0% ( $p = 0,48$ ). Кроме того, в отличие от метопролола карведилол не вызывал клинически значимого повышения уровня HbA1c. Так, на фоне применения карведилола уровень HbA1c увеличился на 0,02% ( $p = 0,65$ ), метопролола – на 0,15% ( $p < 0,001$ ). При этом разница в динамике уровня HbA1c между обоими препаратами достигала статистической значимости ( $\Delta 0,13\%$  (95% CI -0,22– -0,04%);  $p = 0,004$ ). Количество пациентов с повышенным значением HbA1c более чем на 1% в группе карведилола было значительно ниже, чем в группе метопролола, – 7,0 vs 14,2% (OR – 0,46 (95% CI 0,3–0,7);  $p < 0,001$ ). Более того, прогрессирование микроальбуминурии реже наблюдалось при приеме карведилола – 6,4 vs 10,3% случаев (OR – 0,60 (95% CI 0,36–0,97);  $p = 0,04$ ). Статистически достоверное снижение микроальбуминурии отмечалось только в группе карведилола – -16,2% (95% CI -25,3– -5,9;  $p = 0,003$ ). Наконец, по сравнению с метопрололом карведилол не приводил к значительному увеличению веса. В среднем масса тела возросла на 0,17 кг (стандартная ошибка (SE)  $\pm 0,19$  кг;  $p = 0,36$ ) при приеме карведилола и на 1,19 кг (SE  $\pm 0,16$  кг;  $p < 0,001$ ) при приеме метопролола [27, 53–56].

### Небиволол

Небиволол – еще один высоколипофильный высоко-селективный  $\beta_1$ -адреноблокатор третьего поколения, препятствующий развитию инсулинорезистентности благодаря своим вазодилатирующим свойствам [3, 27]. Данный  $\beta$ -адреноблокатор способствует не только выработке NO эндотелиальными клетками [20], но и повышению его биодоступности, вызывая, так же как карведилол, периферическую вазодилатацию и улучшая перфузию скелетных мышц, что увеличивает скорость проникновения инсулина и глюкозы в скелетные миоциты и чувствительность к инсулину [2, 3, 26].

Повышение продукции и биодоступности NO, обусловленное антиоксидантными свойствами и агонистической активностью небиволола в отношении эндотелиальных  $\beta_3$ -адренорецепторов, важно для пациентов с дефицитом NO, например при ожирении, АГ и хронической болезни почек [1, 3].

Положительные метаболические эффекты небиволола также обусловлены селективной активацией  $\beta_3$ -адренорецепторов адипоцитов, повышением уровня адипонектина и снижением уровней Р-селектина и лептина плазмы, что способствует ослаблению оксидативного стресса и улучшению функции эндотелия [3, 26].

Однако следует отметить, что небиволол как высокоселективный антагонист  $\beta_1$ -адренорецепторов не вызывает нарушения  $\beta_2$ -опосредованной секреции инсулина клетками поджелудочной железы, свойственного для карведилола [3].

В отличие от традиционных  $\beta$ -адреноблокаторов и аналогично карведилолу небиволол не повышает риск развития СД.

Положительный эффект небиволола на чувствительность к инсулину и метаболизм глюкозы был продемонстрирован у пациентов с МС, АГ, а также с АГ в сочетании с СД 2 типа в ряде рандомизированных клинических исследований [3]. В частности, P. Peter и соавт. не наблюдали какого-либо значительного повышения уровня HbA1c у 26 пациентов с АГ после шестимесячного лечения небивололом в дозе 5 мг/сут –  $7,6 \pm 1,3\%$  исходно vs  $7,7 \pm 1,4\%$  после лечения (n.s.) [57].

Согласно данным, представленным J. Sowers и соавт., в ходе девятимесячного открытого продленного исследования у 845 пациентов с гипертонической болезнью небиволол в дозе до 20 мг/сут также не оказывал гликемических эффектов [58].

T. Giles и соавт. на примере двух крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в которых 1494 пациента с АГ, 14% из которых страдали СД, получали небиволол в дозе до 40 мг/сут либо как самостоятельную антигипертензивную терапию, либо в качестве дополнения к другим антигипертензивным препаратам, доказали отсутствие существенных изменений уровня глюкозы в крови по сравнению с приемом плацебо через 12 недель наблюдения [59].

Превосходство небиволола над традиционными  $\beta$ -адреноблокаторами, в основном над метопрололом, также убедительно было продемонстрировано в ряде клинических исследований. Так, T. Celik и соавт. в ходе шестимесячного двойного слепого рандомизированного исследования сравнивали лечение небивололом в дозе 5 мг/сут и метопрололом в дозе 100 мг/сут у 80 пациентов с впервые диагностированной гипертонической болезнью, нормальным весом и чувствительностью к инсулину. Небиволол значительно снижал индекс HOMA-IR ( $2,79 \pm 1,16$  до лечения vs  $2,29 \pm 1,24$  после лечения;  $p = 0,008$ ), тогда как метопролол несколько повышал его ( $2,67 \pm 1,07$  до лечения vs  $2,83 \pm 0,42$  после лечения;  $p = n.s.$ ) [26].



После шести месяцев приема разница показателей индекса НОМА-IR для небиволола и метопролола также оказалась статистически значимой ( $p = 0,003$ ). При этом небиволол в отличие от метопролола значительно снижал концентрацию инсулина в плазме натощак.

В двойном слепом рандомизированном исследовании, проведенном К. Ayers и соавт., приняли участие 46 пациентов с МС. Через 12 недель терапии небивололом в дозе 5 мг/сут не было отмечено повышения уровня инсулина в плазме натощак и снижения чувствительности к инсулину по сравнению с терапией метопрололом в дозе 100 мг/сут ( $p = 0,03$ ) [60].

Еще в одном двойном слепом рандомизированном исследовании по оценке метаболических эффектов небиволола в дозе 2,5–5,0 мг/сут и ателолола в дозе 50–100 мг/сут, в котором L. Poigier и соавт. использовали внутривенный глюкозотолерантный тест и ЭГК, у 27 пациентов с АГ, повышенным индексом массы тела и нарушением толерантности к глюкозе также не было выявлено негативного влияния небиволола на чувствительность к инсулину [61]. Однако на фоне лечения ателололом таковая снизилась приблизительно на 20%.

В 24-недельном двойном слепом рандомизированном исследовании R. Fogari и соавт., наоборот, не было обнаружено какого-либо значительного снижения чувствительности к инсулину, оцениваемой с помощью ЭГК, у 30 пациентов с АГ и СД после лечения не только небивололом в дозе 5 мг/сут, но и традиционным  $\beta$ -адреноблокатором ателололом в дозе 50 мг/сут.

Способность небиволола противодействовать инсулинорезистентности остается неизменной и при применении с другими лекарственными средствами. Так, совокупный анализ пяти обсервационных постмаркетинговых исследований, включавших 262 пациента с АГ, показал, что комбинация небиволола и гидрохлоротиазида, эффективно контролируя АГ, не влияет на уровень глюкозы как у пациентов с СД, так и у пациентов без СД [63].

Согласно результатам 12-недельного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проведенного P. Deedwania и соавт., у 223 пациентов с АГ и предиабетом не зафиксировано клинически значимого негативного влияния на метаболизм глюкозы (уровень глюкозы в крови натощак, индекс НОМА-IR и результаты перорального глюкозотолерантного теста) добавления небиволола в дозе 5–40 мг/сут в схему лечения, включавшую ингибитор АПФ лизиноприл в дозе 10 мг/сут или БРА лозартан в дозе 50 мг/сут [64].

В многочисленных клинических исследованиях было продемонстрировано, что небиволол не только не ухудшает углеводный обмен, но и оказывает положительное влияние на углеводный обмен. Так, G. Marazzi и соавт. отметили снижение индекса НОМА-IR на 26% ( $p = 0,004$ ) у 233 пациентов с АГ после одного месяца терапии [65]. В 24-недельном пилотном исследовании с участием 30 пациентов

с АГ и гиперлипидемией E. Rizo и соавт. сравнили эффект небиволола в дозе 5 мг/сут ( $n = 15$ ) с эффектом ателолола в дозе 50 мг/сут ( $n = 15$ ). В сочетании с правастатином небиволол в отличие от ателолола снижал уровень инсулина и значение индекса НОМА-IR на 10% (n.s.) и 20% ( $p < 0,05$ ) соответственно [66].

В крупном открытом проспективном постмаркетинговом исследовании YESTONO трехмесячная терапия небивололом в дозе 5 мг/сут как в виде монотерапии, так и в виде комбинации с другими антигипертензивными препаратами существенно уменьшила уровни глюкозы в крови натощак ( $-13,1 \pm 27,0$  мг/дл;  $p < 0,001$ ) и HbA1c ( $-0,25 \pm 0,59\%$ ;  $p < 0,001$ ), а также массу тела ( $-1,0 \pm 2,4$  кг;  $p < 0,001$ ) у 2838 пациентов с АГ и СД [46].

Аналогичные результаты, а именно статистически достоверное снижение уровня глюкозы в крови ( $-0,6$  ммоль/л;  $p = 0,021$ ) после четырех месяцев терапии небивололом, были получены в постмаркетинговом обсервационном исследовании с участием 510 пациентов с АГ и СД, проведенном L.M. van Bortel [67]. Метаболические эффекты небиволола оценивались у 2128 пожилых пациентов в 36-месячном крупном двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании SENIORS [68]. В отличие от пациентов без СД у больных СД небиволол вызывал более выраженное снижение уровня глюкозы в крови натощак по сравнению с плацебо. Так, динамика рассматриваемого показателя при наличии СД на момент начала исследования составила  $-0,32$  vs  $-0,11$  ммоль/л на фоне приема небиволола и плацебо соответственно, в отсутствие СД на момент начала исследования  $+0,03$  vs  $+0,05$  ммоль/л соответственно. При этом в группе небиволола у пациентов без СД на момент начала исследования риск развития СД был ниже, чем в группе плацебо,  $-1,8$  vs  $2,1\%$  в год (n.s.) [69]. Влияние небиволола на метаболический профиль и чувствительность к инсулину может не уступать таковому ингибиторов АПФ, известных своим положительным воздействием на углеводный обмен и чувствительность к инсулину, что было доказано в небольшом 24-недельном рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании с участием 12 пациентов с АГ и СД 2 типа, получавших либо небиволол в дозе 5 мг/сут, либо эналаприл в дозе 10 мг/сут. Разница в динамике индекса инсулинорезистентности, определяемого с помощью ЭГК, после терапии небивололом и эналаприлом была минимальна и статистически незначима ( $p = 0,89$ ) [70].

### Заключение

Традиционные  $\beta$ -адреноблокаторы могут способствовать развитию инсулинорезистентности и СД, а также ухудшать гликемический контроль у больных СД. При этом у лиц с ССЗ польза от их применения существенно превосходит риск ухудшения метаболизма глюкозы. В то же время в многочисленных клинических исследованиях



доказано, что  $\beta$ -адреноблокаторы третьего поколения с вазодилатирующими свойствами, такие как карведилол и небиволол, не ухудшают углеводный обмен, не снижают чувствительность к инсулину и не повышают риск развития или ухудшения течения СД. У пациентов с МС и СД они являются предпочтительными при лечении таких сердечно-сосудистых заболеваний, как АГ, ИБС и СН. 🌐

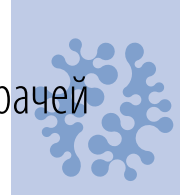
## Литература

- Carella A.M., Antonucci G., Conte M., et al. Antihypertensive treatment with beta-blockers in the metabolic syndrome: a review. *Curr. Diabetes Rev.* 2010; 6 (4): 215–221.
- Taylor A.A., Bakris G.L. The role of vasodilating beta-blockers in patients with hypertension and the cardiometabolic syndrome. *Am. J. Med.* 2010; 123 (7 Suppl. 1): S21–26.
- Marketou M., Gupta Y., Jain S., Vardas P. Differential metabolic effects of beta-blockers: an updated systematic review of nebivolol. *Curr. Hypertens Rep.* 2017; 19 (3): 22.
- Sowers J.R. Insulin resistance and hypertension. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004; 286 (5): H1597–H1602.
- Gress T.W., Nieto F.J., Shahar E., et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis risk in communities study. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (13): 905–912.
- Lissner L., Bengtsson C., Lapidus L., et al. Fasting insulin in relation to subsequent blood pressure changes and hypertension in women. *Hypertension.* 1992; 20 (6): 797–801.
- Solang L., Malmberg K., Ryden L. Diabetes mellitus and congestive heart failure. Further knowledge needed. *Eur. Heart J.* 1999; 20 (11): 789–795.
- Paolillo S., Dell'Aversana S., Esposito I., et al. The use of  $\beta$ -blockers in patients with heart failure and comorbidities: doubts, certainties and unsolved issues. *Eur. J. Intern. Med.* 202; 88: 9–14.
- Fergus I.V., Connell K.L., Ferdinand K.C. A comparison of vasodilating and non-vasodilating beta-blockers and their effects on cardiometabolic risk. *Curr. Cardiol. Rep.* 2015; 17 (6): 38.
- Shen L., Shah B.R., Reyes E.M., et al. Role of diuretics,  $\beta$  blockers, and statins in increasing the risk of diabetes in patients with impaired glucose tolerance: reanalysis of data from the NAVIGATOR study. *BMJ.* 2013; 347: f6745.
- Owen J.G., Reisin E. Anti-hypertensive drug treatment of patients with and the metabolic syndrome and obesity: a review of evidence, meta-analysis, post hoc and guidelines publications. *Curr. Hypertens Rep.* 2015; 17 (6): 558.
- Grant P.J., Cosentino F. The 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: New features and the 'Ten Commandments' of the 2019 Guidelines are discussed by Professor Peter J. Grant and Professor Francesco Cosentino, the Task Force chairmen. *Eur. Heart J.* 2019; 40 (39): 3215–3217.
- Kjekshus J., Gilpin E., Cali G., et al. Diabetic patients and beta-blockers after acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 1990; 11 (1): 43–50.
- Bobbio M., Ferrua S., Opasich C., et al. Survival and hospitalization in heart failure patients with or without diabetes treated with beta-blockers. *J. Card. Fail.* 2003; 9 (3): 192–202.
- Deedwania P.C., Giles T.D., Klibaner M., et al. Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic heart failure: experiences from MERIT-HF. *Am. Heart J.* 2005; 149 (1): 159–167.
- Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al. 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 European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2016; 37 (8): 891–975.
- Erdmann E., Lechat P., Verkenne P., Wiemann H. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2001; 3 (4): 469–479.
- Tsujimoto T., Kajio H., Shapiro M.F., Sugiyama T. Risk of all-cause mortality in diabetic patients taking beta-blockers. *Mayo Clin. Proc.* 2018; 93 (4): 409–418.
- Tsujimoto T., Sugiyama T., Shapiro M.F., et al. Risk of cardiovascular events in patients with diabetes mellitus on beta-blockers. *Hypertension.* 2017; 70 (1): 103–110.
- Sarafidis P.A., Alexandrou M.E., Ruilope L.M. A review of chemical therapies for treating diabetic hypertension. *Expert Opin. Pharmacother.* 2017; 18 (9): 909–923.
- Elliott W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet.* 2007; 369 (9557): 201–207.
- Bangalore S., Parkar S., Grossman E., Messerli F.H. A metaanalysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.* 2007; 100 (8): 1254–1262.
- Messerli F.H., Bangalore S., Julius S. Risk/benefit assessment of beta-blockers and diuretics precludes their use for first-line therapy in hypertension. *Circulation.* 2008; 117 (20): 2706–2715.
- Conen D., Ridker P.M., Mora S., et al. Blood pressure and risk of developing type 2 diabetes mellitus: the Women's Health Study. *Eur. Heart J.* 2007; 28 (23): 2937–2943.
- Samuelsson O., Hedner T., Berglund G., et al. Diabetes mellitus in treated hypertension: incidence, predictive factors and the impact of non-selective beta-blockers and thiazide diuretics during 15 years treatment of middle-aged hypertensive men in the Primary Prevention Trial Göteborg, Sweden. *J. Hum. Hypertens.* 1994; 8 (4): 257–263.





26. Celik T., Iyisoy A., Kursaklioglu H., et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2006; 24 (3): 591–596.
27. Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.E., et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 292 (18): 2227–2236.
28. Ripley T.L., Saseen J.J.  $\beta$ -blockers: a review of their pharmacological and physiological diversity in hypertension. *Ann. Pharmacother.* 2014; 48 (6): 723–733.
29. Jacob S., Rett K., Henriksen E.J. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of beta-blocking agents? *Am. J. Hypertens.* 1998; 11 (10): 1258–1265.
30. Fonseca V.A. Effects of beta-blockers on glucose and lipid metabolism. *Curr. Med. Res. Opin.* 2010; 26 (3): 615–629.
31. Dungan K., Merrill J., Long C., Binkley P. Effect of beta blocker use and type on hypoglycaemia risk among hospitalized insulin requiring patients. *Cardiovasc. Diabetol.* 2019; 18 (1): 163.
32. Mancia G., Kjeldsen S.E., Kreutz R., et al. Individualized beta-blocker treatment for high blood pressure dictated by medical comorbidities: indications beyond the 2018 European Society of Cardiology/European Society of Hypertension guidelines. *Hypertension.* 2022; 79 (6): 1153–1166.
33. Deacon S.P., Karunanayake A., Barnett D. Acebutolol, atenolol, and propranolol and metabolic responses to acute hypoglycaemia in diabetics. *Br. Med. J.* 1977; 2 (6097): 1255–1257.
34. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R., et al. 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.* 2005; 366 (9489): 895–906.
35. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E., et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002; 359 (9311): 995–1003.
36. Haenni A., Lithell H. Treatment with a beta-blocker with beta 2-agonism improves glucose and lipid metabolism in essential hypertension. *Metabolism.* 1994; 43 (4): 455–461.
37. Kostis J.B., Wilson A.C., Freudenberger R.S., et al. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am. J. Cardiol.* 2005; 95 (1): 29–35.
38. Cooper-Dehoff R., Cohen J.D., Bakris G.L., et al. Predictors of development of diabetes mellitus in patients with coronary artery disease taking antihypertensive medications (findings from the INternational VErampil SR-Trandolapril Study [INVEST]). *Am. J. Cardiol.* 2006; 98 (7): 890–894.
39. Taylor E.N., Hu F.B., Curhan G.C. Antihypertensive medications and the risk of incident type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006; 29 (5): 1065–1070.
40. Wilhelmsen L., Berglund G., Elmfeldt D., et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPHY trial. *J. Hypertens.* 1987; 5 (5): 561–572.
41. Owada A., Suda S., Hata T., Miyake S. The effects of bisoprolol, a selective beta1-blocker, on glucose metabolism by long-term administration in essential hypertension. *Clin. Exp. Hypertens.* 2001; 23 (4): 305–316.
42. Wang B., Song W.H., Liu G.Z., Multi-center Cooperation Group of Bisoprolol. The effect long-term administration of a selective beta1 blocker bisoprolol on glucose metabolism in patients with essential hypertensive and type 2 diabetes mellitus. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2005; 44 (7): 503–505.
43. Rozec B., Erfanian M., Laurent K., et al. Nebivolol, a vasodilating selective beta(1)-blocker, is a beta(3)-adrenoceptor agonist in the nonfailing transplanted human heart. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53 (17): 1532–1538.
44. Zhang R., Kang X., Wang Y., et al. Effects of carvedilol on ventricular remodeling and the expression of  $\beta$ 3-adrenergic receptor in a diabetic rat model subjected myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* 2016; 222: 178–184.
45. Larsen T.M., Toubro S., van Baak M.A., et al. Effect of a 28-d treatment with L-796568, a novel beta(3)-adrenergic receptor agonist, on energy expenditure and body composition in obese men. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 76 (4): 780–788.
46. Schmidt A.C., Graf C., Brixius K., Scholze J. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: the YESTONO study. *Clin. Drug Investig.* 2007; 27 (12): 841–849.
47. Jacob S., Rett K., Wicklmayr M., et al. Differential effect of chronic treatment with two beta-blocking agents on insulin sensitivity: the carvedilol-metoprolol study. *J. Hypertens.* 1996; 14 (4): 489–494.
48. Giugliano D., Acampora R., Marfella R., et al. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. A randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 1997; 126 (12): 955–959.
49. Dunlay S.M., Givertz M.M., Aguilar D., et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: this statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation.* 2019; 140 (7): e294–e324.
50. Torp-Pedersen C., Metra M., Charlesworth A., et al. Effects of metoprolol and carvedilol on pre-existing and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET). *Heart.* 2007; 93 (8): 968–973.
51. Remme W.J., Torp-Pedersen C., Cleland J.G., et al. Carvedilol protects better against vascular events than metoprolol in heart failure: results from COMET. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49 (9): 963–971.
52. Fonseca V., Sharma P.P., Shah M., Deedwania P. Risk of new-onset diabetes mellitus associated with beta-blocker treatment for hypertension. *Curr. Med. Res. Opin.* 2011; 27 (4): 799–807.



53. Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.E., et al. Differential effects of beta-blockers on albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Hypertension*. 2005; 46 (6): 1309–1315.
54. Bell D.S., Bakris G.L., McGill J.B. Comparison of carvedilol and metoprolol on serum lipid concentration in diabetic hypertensive patients. *Diabetes Obes. Metab.* 2009; 11 (3): 234–238.
55. McGill J.B., Bakris G.L., Fonseca V., et al. Beta-blocker use and diabetes symptom score: results from the GEMINI study. *Diabetes Obes. Metab.* 2007; 9 (3): 408–417.
56. Messerli F.H., Bell D.S., Fonseca V., et al. Body weight changes with betablocker use: results from GEMINI. *Am. J. Med.* 2007; 120 (7): 610–615.
57. Peter P., Martin U., Sharma A., Dunne F. Effect of treatment with nebivolol on parameters of oxidative stress in type 2 diabetics with mild to moderate hypertension. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2006; 31 (2): 153–159.
58. Sowers J., Whaley-Connell A. Long term effects of the novel  $\beta$ -blocker, nebivolol, on blood glucose in hypertensive patients. *South. Med. J.* 2008; 101 (8): 863. Poster CAR-3.
59. Giles T. Glucose control in hypertensive patients treated with the vasodilating, selective  $\beta$ -blocker, nebivolol. *South. Med. J.* 2008; 101 (8): 863. Poster CAR-4.
60. Ayers K., Byrne L.M., DeMatteo A., Brown N.J. Differential effects of nebivolol and metoprolol on insulin sensitivity and plasminogen activator inhibitor in the metabolic syndrome. *Hypertension*. 2012; 59 (4): 893–898.
61. Poirier L., Cl  roux J., Nadeau A., Lacourci  re Y. Effects of nebivolol and atenolol on insulin sensitivity and haemodynamics in hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2001; 19 (8): 1429–1435.
62. Fogari R., Zoppi A., Lazzari P., et al. Comparative effects of nebivolol and atenolol on blood pressure and insulin sensitivity in hypertensive subjects with type II diabetes. *J. Hum. Hypertens.* 1997; 11 (11): 753–757.
63. Malacco E. Nebivolol/hydrochlorothiazide (HCTZ) combination in patients with essential hypertension: a pooled analysis from five non-interventional studies with a focus on diabetic and elderly patients. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2010; 14 (5): 427–434.
64. Deedwania P., Shea J., Chen W., Brener L. Effects of add-on nebivolol on blood pressure and glucose parameters in hypertensive patients with prediabetes. *J. Clin. Hypertens (Greenwich)*. 2013; 15 (4): 270–278.
65. Marazzi G., Volterrani M., Caminiti G., et al. Effectiveness of nebivolol and hydrochlorothiazide association on blood pressure, glucose, and lipid metabolism in hypertensive patients. *Adv. Ther.* 2010; 27 (9): 655–664.
66. Rizos E., Bairaktari E., Kostoula A., et al. The combination of nebivolol plus pravastatin is associated with a more beneficial metabolic profile compared to that of atenolol plus pravastatin in hypertensive patients with dyslipidemia: a pilot study. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2003; 8 (2): 127–134.
67. Van Bortel L.M. Efficacy, tolerability and safety of nebivolol in patients with hypertension and diabetes: a post-marketing surveillance study. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2010; 14 (9): 749–758.
68. Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J.S., et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur. Heart J.* 2005; 26 (3): 215–225.
69. Rosei E.A., Rizzoni D. Metabolic profile of nebivolol, a beta-adrenoceptor antagonist with unique characteristics. *Drugs*. 2007; 67 (8): 1097–1107.
70. Kaiser T., Heise T., Nosek L., et al. Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients. *J. Hypertens.* 2006; 24 (7): 1397–1403.

### Use of $\beta$ -Blockers in Patients with Metabolic Syndrome and Diabetes Mellitus

Yu.E. Bachmakov, PhD, V.V. Smirnov, MD, PhD, Prof., A.N. Fedoseyev, MD, PhD, Prof., V.Ye. Denisova

*Academy of Postgraduate Education Federal Scientific and Clinical Center of Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency*

Contact person: Yuriy E. Bachmakov, iouri.bachmakov@googlemail.com

*Metabolic syndrome, which includes a decrease in insulin sensitivity, obesity, and arterial hypertension is highly prevalent around the world and associated with development of diabetes mellitus and cardiovascular diseases, accelerated atherosclerosis, terminal cardiovascular events of myocardial infarction and stroke, with increased mortality risk.  $\beta$ -blockers are proven to be an important pillar to improve the prognosis and reduce mortality in population with cardiovascular diseases and metabolic syndrome or diabetes mellitus.*

*At the same time, the use of traditional  $\beta$ -blockers (metoprolol, atenolol) in patients with diabetes mellitus is controversial because of fear of deterioration of glycemic control, blunting of the symptoms of hypoglycemia, and weight gain. Currently, consistent evidence supports metabolic advantages of carvedilol and nebivolol, the third-generation  $\beta$ -blockers with vasodilatory effects due to  $\alpha$ 1-adrenoceptor-blocking activity or enhancing and bioavailability of nitric oxide along with antioxidant properties, that have potential to be a valuable tool for treatment of arterial hypertension, coronary artery disease and heart failure in patients with metabolic syndrome and diabetes mellitus.*

**Keywords:** *diabetes mellitus, metabolic syndrome, cardiovascular risk,  $\beta$ -blockers,  $\beta$ -blockers with vasodilating effects*