

BETA-ADRENOBLOCANTELE
ÎN TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII
ARTERIALE LA PACIENȚII CU DIABET
ZAHARAT: SINTEZĂ NARATIVĂ A LITERATURII

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2024.5\(102\).17](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2024.5(102).17)

Rezumat

S-a constatat o incidență înaltă a diabetului zaharat la persoanele cu hipertensiune arterială, iar selectarea terapiei antihipertensive necesită o evaluare minuțioasă a eficacității și inofensivității. Studiile au demonstrat că beta-adrenoblocantele reduc morbiditatea și mortalitatea totală și cardiovasculară la pacienții diabetici hipertensivi. S-a efectuat un studiu narativ al literaturii cu selectarea și analiza articolelor științifice publicate în baza de date Hinari, literatura de specialitate privind utilizarea beta-adrenoblocantelor ca terapie antihipertensivă la pacienții cu diabet zaharat. S-a constatat că beta-adrenoblocantele posedă particularități farmacocinetice și farmacodinamice distincte, în funcție de acțiune asupra adrenoreceptorilor și efectele adiționale (eliberarea de oxid nitric, antioxidant), precum și de influență variată asupra metabolismului glucidic și lipidic. Astfel, beta-adrenoblocantele neselective și beta-1-selective, fără acțiune vasodilatatoare, au determinat creșterea în greutate, dereglarea sensibilității la insulină, afectarea profilului lipidic și glucidic, precum și un efect diabetogen cu risc de dezvoltare a diabetului de novo. Beta-adrenoblocantele cu acțiune vasodilatatoare (carvedilol, nebivolol) au demonstrat efecte neutre sau de îmbunătățire a profilului lipidic (↑HDL, ↓LDL), de influență nesemnificativă asupra controlului glicemic, și efect antioxidant. Beta-adrenoblocantele pot fi utilizate pentru tratamentul hipertensiunii arteriale, în special la pacienții cu comorbidități cardiovasculare (aritmii, insuficiență cardiacă, boală coronariană). La pacienții cu hipertensiune arterială și diabet zaharat se recomandă utilizarea beta-adrenoblocantelor vasodilatatoare (carvedilol, nebivolol), fără efecte negative asupra metabolismului lipidic și glucidic, precum și o probabilitate mică de inducere a diabetului de novo.

Cuvinte-cheie: beta-adrenoblocante, diabet zaharat, antihipertensive, efect diabetogen

Summary

Beta-adrenoblockers in the treatment of hypertension in patients with diabetes mellitus: narrative synthesis of the literature

There is a high incidence of diabetes mellitus in people with hypertension, and the selection of antihypertensive therapy requires careful evaluation of efficacy and safety. Studies have demonstrated, that beta-adrenoblockers reduce total and cardiovascular morbidity and mortality in diabetic hypertensive patients. A narrative review of the literature was performed with the selection and analysis of scientific articles published in the Hinari database, academic literature, regarding the use of beta-adrenoblockers as antihypertensive therapy in diabetic patients. It was revealed,

that beta-adrenoblockers possess distinctive pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics, depending on their action on adrenoreceptors and additional effects (nitric oxide release, antioxidant), as well as variable influence on glucidic and lipid metabolism. Thus, non-selective and beta-1-selective beta-adrenoblockers, without vasodilator action, induced weight gain, dysregulation of insulin sensitivity, altered lipid and carbohydrate profile, and a diabetogenic effect with risk of developing de novo diabetes. Beta-adrenoblockers with vasodilatory action (carvedilol, nebivolol) demonstrated neutral or improving effects on lipid profile (↑HDL, ↓LDL), insignificant influence on glycemic control, and antioxidant effect. Beta-adrenoblockers can be used for the treatment of hypertension, especially in patients with cardiovascular comorbidities (arrhythmias, heart failure, coronary artery disease). In patients with hypertension and diabetes mellitus it is recommended to use vasodilatory beta-adrenoblockers (carvedilol, nebivolol), without negative effects on lipid and glucose metabolism, and a low probability of de novo diabetes induction.

Keywords: beta-adrenoblockers, diabetes mellitus, antihypertensive, diabetogenic effect

Резюме

Бета-адреноблокаторы в лечении артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом: нарративный синтез литературы

У людей с артериальной гипертензией часто наблюдается сахарный диабет, поэтому подбор антигипертензивной терапии требует тщательной оценки эффективности и безопасности. Исследования показали, что бета-адреноблокаторы снижают общую и сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у пациентов с сахарным диабетом, страдающих артериальной гипертензией. Проведен нарративный обзор с отбором и анализом научных статей, опубликованных в базе данных Hinari, тематической литературе, посвященных применению бета-адреноблокаторов в качестве антигипертензивной терапии у пациентов с сахарным диабетом. Установлено, что бета-адреноблокаторы обладают различными фармакокинетическими и фармакодинамическими характеристиками, зависящими от их действия на adrenoreceptory и аддитивных эффектов (высвобождение оксида азота, антиоксидантное действие), а также разнонаправленного влияния на углеводный и липидный метаболизм. Так, неселективные и бета-1-селективные бета-адреноблокаторы, не обладающие сосудорасширяющим действием, вызывают увеличение массы тела, дисрегуляцию

чувствительности к инсулину, нарушение липидного и углеводного профиля, а также диабетогенный эффект с риском развития диабета de novo. Бета-адреноблокаторы с сосудорасширяющим действием (карведилол, небиволол) показали нейтральное или улучшающее воздействие на липидный профиль (\uparrow HDL, \downarrow LDL), незначительное влияние на гликемический контроль и антиоксидантный эффект. Бета-адреноблокаторы могут быть использованы для лечения артериальной гипертензии, особенно у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (аритмии, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца). Сосудорасширяющие бета-адреноблокаторы (карведилол, небиволол) без негативного влияния на липидный и углеводный обмен и с низкой вероятностью индукции диабета de novo рекомендуются пациентам с артериальной гипертензией и сахарным диабетом.

Ключевые слова: бета-адреноблокаторы, сахарный диабет, антигипертензивные средства, диабетогенный эффект

Introducere

În ciuda progreselor substanțiale în înțelegerea mecanismelor fiziopatologice complexe ale hipertensiunii arteriale, cea mai bună strategie de reducere a riscului cardiovascular (CV) asociat cu hipertensiunea arterială (HTA) rămâne monitorizarea minuțioasă a tensiunii arteriale (TA). Ghidurile internaționale au raportat despre o incidență frecventă a HTA la pacienții cu diabet zaharat (DZ), îndeosebi tip 2, comparativ cu populațiile non-diabetice. Această prevalență se agravează după câțiva ani de durată a diabetului și contribuie la dezvoltarea complicațiilor cardiovasculare și mortalitate [13, 20, 21].

Ghidul Asociației Europene de Cardiologie și Asociației Europene a Inimii (ESC/ESH) din 2018 și Protocolul Clinic Național din 2020 au inclus beta-adrenoblocantele printre cele 5 clase de preparate de I linie în tratamentul HTA, de rând cu inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), blocantele receptorilor angiotensinici (BRA), blocantele canalelor de calciu (BCC), diureticele tiazidice și netiazidice. Această specificare s-a bazat pe criteriile înaintate față de preparatele antihipertensive: capacitate dovedită de a reduce TA ca monoterapie; dovezi din trialurile clinice randomizate că reduc morbiditatea și mortalitatea; un profil de tolerabilitate și siguranță favorabil [10, 21].

Beta-adrenoblocantele pot fi selectate pentru tratamentul HTA la pacienții cu angină pectorală simptomatică, sindrom coronarian acut, fibrilație atrială, postinfarct miocardic, insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă și la femeile hipertensive tinere în perioada fertilă [13, 15, 20].

Beta-adrenoblocantele constituie o clasă neomogenă de preparate cu mai multe diferențe

farmacologice, ce pot determina selectarea acestora în diferite situații clinice, inclusiv DZ. S-a constatat că BAB prezintă un profil de efecte secundare mai puțin favorabil decât alte preparate antihipertensive, inclusiv efecte nedorite asupra controlului glicemic, sensibilității la insulină și profilului lipidic. Diverse studii epidemiologice și observaționale au arătat asocierea utilizării BAB cu risc crescut de dezvoltare a DZ de novo, îndeosebi la indivizii predispuși (sindrom metabolic etc.) [9, 13, 15].

Scopul cercetării a constatat în elucidarea particularităților efectelor beta-adrenoblocantelor privind eficacitatea și inofensivitatea la pacienții cu diabet zaharat, pentru asigurarea optimizării abordării terapeutice.

Material și metode

S-a efectuat un studiu narativ al literaturii în baza de date Hinari și literatura de specialitate din alte surse. Pentru căutare au fost utilizate cuvinte-cheie: *beta-blockers in diabetic patients, metabolic effects of beta-blockers, diabetogenic medication*. A fost setată perioada pentru ultimii 10 ani. Criteriile de includere au fost: studii clinice, review-uri de literatură accesibile în versiunea extenso, articole publicate în limbile engleză, rusă. Criteriile de excludere au fost: articole fără versiunea in extenso, studii cu rezultate irelevante, articole repetate, rapoarte cu caz unic, scrisori către editor sau articole în alte limbi decât cele menționate. Din 352 de articole găsite, în urma revizuirii titlului, rezumatului și criteriilor de includere și excludere, au fost incluse în review 26 de articole.

Rezultate și discuții

Beta-adrenoblocantele, după proprietățile farmacodinamice se subdivizează în: a) neselective (blochează β_1 și β_2 -receptorii): propranolol, bucindolol, carvedilol, labetalol, oxprenolol, nadolol, pindolol, sotalol, timolol; b) cardioselective (blochează β_1 -receptorii): acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, celiprolol, esmolol, metoprolol, nebivolol; c) cu activitate simpatomimetică intrinsecă: pindolol, acebutolol, oxprenolol; d) cu acțiune vasodilatatoare: carvedilol, celiprolol, labetalol, nebivolol. În funcție de implementarea în practica medicală BAB se subdivizează în: I generație (propranolol, oxprenolol, nadolol, pindolol, sotalol); II generație (atenolol, metoprolol, betaxolol, acebutolol, esmolol, bisoprolol, talinolol); III generație (carvedilol, celiprolol, labetalol, nebivolol) [4, 8, 26].

Beta-adrenoblocantele constituie o grupă eterogenă de preparate cu proprietăți biochimice și farmacologice diferite, precum selectivitatea față de beta-adrenoreceptori, acțiunea vasodilatatoare și efecte pleiotrope (fig.1). Preparatele neselective de I generație prin blocarea beta-1 și beta-2-adre-

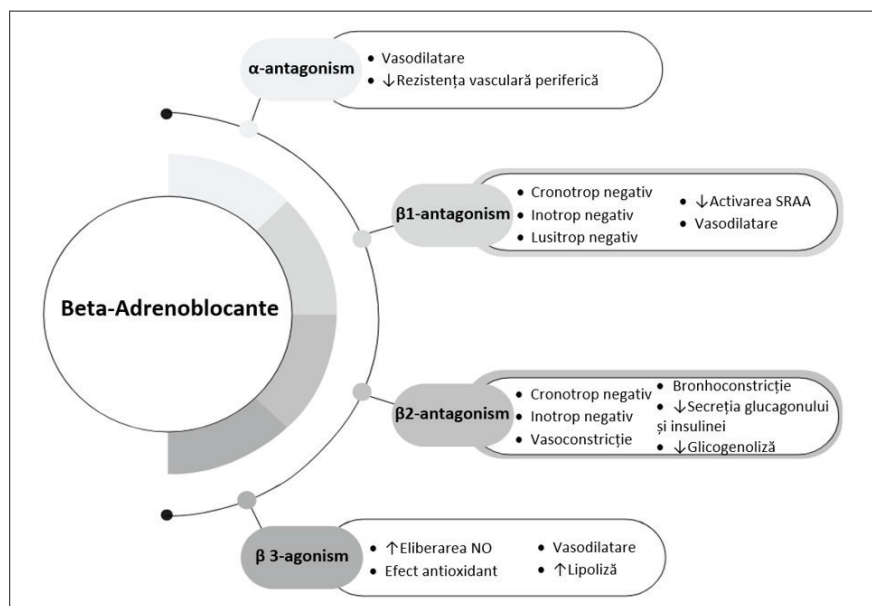


Figura 1. Mecanismul de acțiune și efectele beta-adrenoblocantelor [5]

noreceptorilor au manifestat efect antihipertensiv, dar pot fi responsabile de bronhospasm și dereglări metabolice, îndeosebi la tratamentul de lungă durată. Beta-adrenoblocantele selective, a II-a generație (atenolol, metoprolol, bisoprolol etc.), au demonstrat un efect antihipertensiv adecvat, cu o incidență mai mică a efectelor adverse caracteristice I generații. Introducerea în practica medicală a BAB de a III-a generație (nebivolol, carvedilol, labetalol), cu proprietăți vasodilatatoare a asigurat un șir de efecte hemodinamice avantajoase. Unele BAB s-au evidențiat prin proprietăți specifice referitoare la parametrii farmacocinetici, activitatea simpatomimetică intrinsecă, acțiunea membranostabilizatoare, antioxidantă și vasodilatatoare (blocarea alfa-adrenoreceptorilor, eliberarea de oxid nitric (NO), efect direct asupra musculaturii netede vasculare) [5, 13, 15, 16].

Efectul antihipertensiv

S-a demonstrat că BAB manifestă acțiune antihipertensivă prin următoarele mecanisme: micșorarea lucrului cordului prin efectul cronotrop și inotrop negativ, determinate de blocarea β_1 -adrenoreceptorilor din cord; diminuarea secreției reninei din aparatul juxtaglomerular (blocarea β_1 -adrenoreceptorilor), cu reducerea formării angiotensinei II (Ang II) și activității sistemului renin-angiotensină-aldosteron (SRAA); acțiunea centrală, manifestată prin reducerea tonusului sistemului simpatic și efect sedativ (preparatele lipofile); micșorarea eliberării noradrenalinei în fanta sinaptică și respectiv a tonusului simpatic prin blocarea β_2 -adrenoreceptorilor presinaptici; acțiunea vasodilatatoare prin blocarea alfa-adrenoreceptorilor, activarea β_2 -adrenoreceptorilor, formarea oxidului nitric sau acțiunea miotropă [1, 4, 8, 24].

Tratamentul de durată al HTA necesită o supraveghere minuțioasă a efectelor adverse ale BAB, inclusiv influența asupra proceselor metabolice. S-a raportat că BAB, îndeosebi cele neselective, pot influența negativ metabolismul glucidic și lipidic. Studiul efectelor asupra profilului lipoproteinelor a demonstrat că BAB neselective tind să scadă nivelul lipoproteinelor cu densitate mare antiaterogene (HDL), să crească pe cel al lipoproteinelor de densitate foarte mică (VLDL) și trigliceridelor, dar nu modifică conținutul colesterolului total și lipoproteinelor de densitate mică (LDL). Beta-adrenoblocantele cardioselective au efecte similare, dar lipsite de relevanță clinică, astfel considerate ca neutre sau chiar benefice față de metabolismul lipidic. Beta-adrenoblocantele cu activitate simpatomimetică intrinsecă scad semnificativ nivelul colesterolului total și LDL. Paradoxal, BAB neselective, precum propranololul, timololul, care afectează negativ profilul lipidic, s-au dovedit că reduc mortalitatea coronariană după infarctul acut de miocard și posedă efecte antiaterogene. Beta-adrenoblocantele neselective pot diminua intoleranța la glucoză și masca simptomele hipoglicemiei, iar cele selective și vasodilatatoare practic nu influențează metabolismul glucidic [3, 5, 25].

Utilizarea BAB rămâne controversată, iar majoritatea studiilor nu consideră aceste preparate ca medicamente de I linie la persoanele cu DZ și HTA. Beta-adrenoblocantele pot servi ca terapie suplimentară la pacienții cu boală coronariană și insuficiență cardiacă. Studiile actuale cercetează eficacitatea BAB cu acțiune vasodilatatoare (carvedilol, nebivolol), precum și influența asupra creșterii în greutate, dereglării toleranței la glucoză. Efectele adverse, inclusiv metabolice, au determinat în mare parte limitarea

utilizării BAB din generațiile I și II pentru pacienții cu HTA și DZ. Concomitent s-au constatat interacțiuni între BAB și preparatele antidiabetice cu pericol de hipoglicemie [11, 18, 19, 22].

Beta-adrenoblocantele neselective și selective pot avea efecte metabolice negative prin creșterea rezistenței la insulină, creștere în greutate și mascarea simptomelor hipoglicemice severe, mai probabil să apară la pacienții cu DZ concomitent. La pacienții cu DZ și insuficiență cardiacă, utilizarea BAB a fost asociată cu un risc crescut de evenimente cardiovasculare, precum și cu incidența hipoglicemiei severe. Un studiu a constatat, de asemenea, că hipoglicemia severă a fost puternic asociată cu riscuri crescute de rezultate clinice adverse, inclusiv decesul la pacienții cu DZ tip 2 [3, 5].

Beta-adrenoblocantele, utilizate la persoanele cu DZ, concomitent cu terapia cu insulină sau secretagoge, prin blocarea beta-adrenoreceptorilor nu numai că induc hipoglicemie, dar întârzie și recuperarea. Astfel, poate fi necesară reducerea dozei de insulină sau secretagoge, pentru a reduce frecvența și severitatea hipoglicemiei. Creșterea bruscă a catecolaminelor indusă de hipoglicemie poate diminua efectul BAB și provoca o criză hipertensivă [2].

Obezitatea este asociată cu o activitate simpatică defectuoasă, iar tratamentul cu BAB poate reduce și mai mult termogeneza cu 50–100 kcal/zi și provoca o creștere în greutate de 2–5 kg/an cu dezvoltarea rezistenței la insulină și alte tulburări metabolice cu agravarea diabetului existent și/sau provocarea diabetului la pacienții predispuși [7].

Efectele BAB asupra metabolismului glucidic pot fi determinate de mai multe mecanisme. În condiții fiziologice insulina determină vasodilatație dependentă de endoteliu, creșterea fluxului sangvin în mușchi și a utilizării glucozei. În cazul rezistenței la insulină are loc dereglarea acestor mecanisme. La persoanele sănătoase, sistemul nervos simpatic reduce absorbția de glucoză, stimulată de insulină prin vasoconstricție alfa-1-adrenergică cu diminuarea fluxului sangvin în mușchi. Beta-adrenoblocantele neselective și selective pot determina vasoconstricție și micșorarea fluxului în mușchi prin activarea alfa-1-receptorilor. Concomitent, BAB neselective pot afecta secreția de insulină din beta-celulele pancreatice, care scad prima fază de secreție a insulinei prin blocarea beta-2-receptorilor [14].

Beta-adrenoblocantele vasodilatatoare de generația a III-a cu proprietăți vasodilatatoare și antioxidante, pot prezenta beneficii, datorită efectelor farmacologice adiționale, pentru a asigura o mai bună protecție cardiovasculară asociată cu un profil metabolic pozitiv. Eficacitatea și tolerabilitatea BAB de generația a III-a a fost demonstrată la pacienții

hipertensivi cu comorbidități specifice non-CV, inclusiv DZ [5].

Beta-adrenoblocantele vasodilatatoare (carvedilol, nebivolol) au determinat efecte benefice asupra metabolismului glucidic și lipidic prin: vasodilatație (blocarea alfa-1-adrenoreceptorilor, eliberarea NO); acțiunea antioxidantă și antiinflamatoare; reducerea masei corporale. Aceste BAB au micșorat glicemia a jeun, nivelul insulinei și indicelui HOMA-IR, indicele masei corporale (IMC, predictor puternic al insulinorezistenței), precum și au redus conținutul LDL și apoB-lipoproteinei [17].

Carvedilolul a demonstrat efecte benefice asupra metabolismului glucidic prin: reducerea activității sistemului nervos simpatic; menținerea perfuziei sangvine în mușchii scheletici; diminuarea peroxidării lipidelor și formării speciilor reactive de oxigen; ameliorarea profilului lipidic; micșorarea secreției de glucagon; antagonizarea apoptozei celulare; potențarea eliberării de insulină din celulele beta-pancreatice. Aceste efecte benefice pot fi determinate de acțiunea alfa- și beta-adrenoblocantă și inhibarea canalelor de potasiu (fig.2). Utilizarea nebivololului a determinat reducerea stresului oxidativ în vase și creșterea biodisponibilității NO, fără deteriorarea sensibilității la insulină la pacienții hipertensivi supraponderali cu sindrom cardiometabolic. S-a estimat că menținerea unei microcirculații adecvate în mușchii scheletici este un mecanism important pentru prevenirea rezistenței la insulină [7, 12, 14, 16].

Nebivololul constituie un amestec din D și L-nebivolol. S-a constatat că D-nebivololul este în principal responsabil pentru efectele cardiace, datorită afinității mai mari pentru β_1 -receptori, iar L-nebivololul este responsabil de eliberarea de NO din endoteliu (fig.3). Eliberarea de NO endotelial s-a dovedit a fi determinată de câteva mecanisme: a) activarea canalelor ionice mecanosensibile cu creșterea efluxului de ATP, stimularea ulterioară a receptorilor purinergici (P2Y) și activitatea NO-sintazei endoteliale (NOS_e); b) stimularea β_3 -receptorilor cu majorarea calciului (Ca^{2+}) și stimularea NOS_e; c) activarea β_2 -receptorilor de metabolizii nebivololului cu eliberarea de NO; d) diminuarea rigidității endoteliale prin stimularea receptorilor estrogenici. Preparatul manifestă proprietăți vasodilatatoare și antioxidante mediate de NO și activarea beta3-adrenoreceptorilor. Nebivololul, prin donarea de electroni radicalilor liberi de oxigen și interacțiunea NO cu superoxizii, a redus stresul oxidativ și disfuncția endotelială, precum și a demonstrat beneficii asupra proceselor metabolice și inflamatorii cu rol protector în ateroscleroză [6, 7, 16].

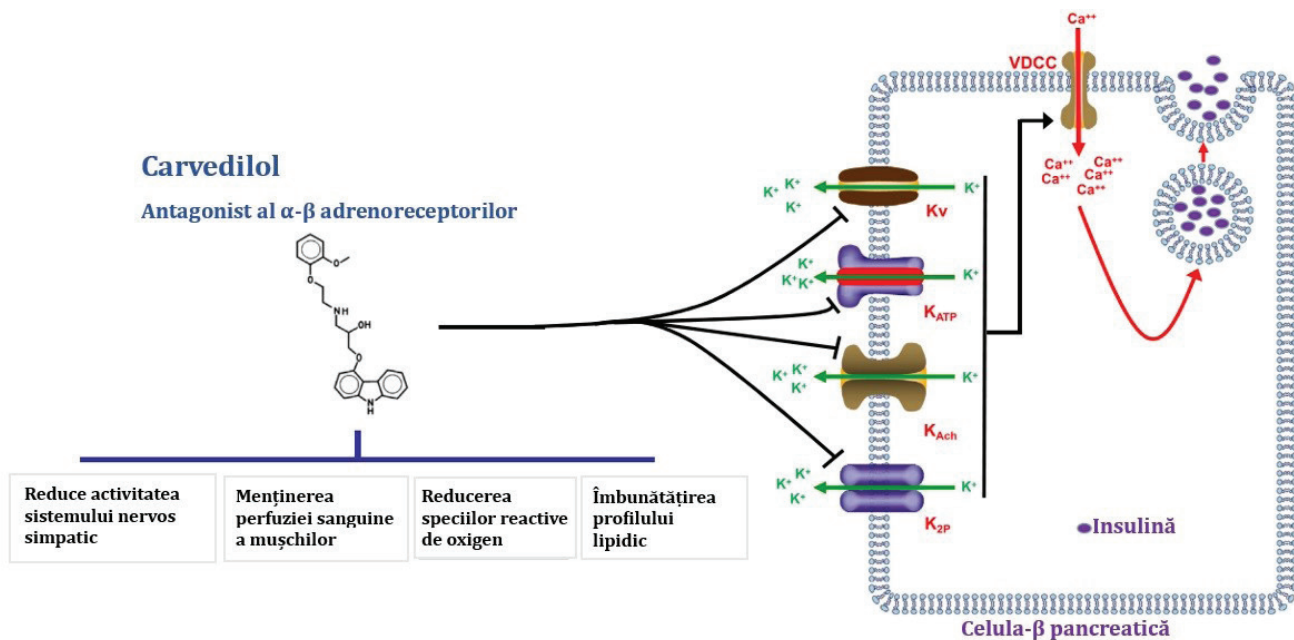


Figura 2. Influența carvedilolului asupra controlului glicemiei [12]

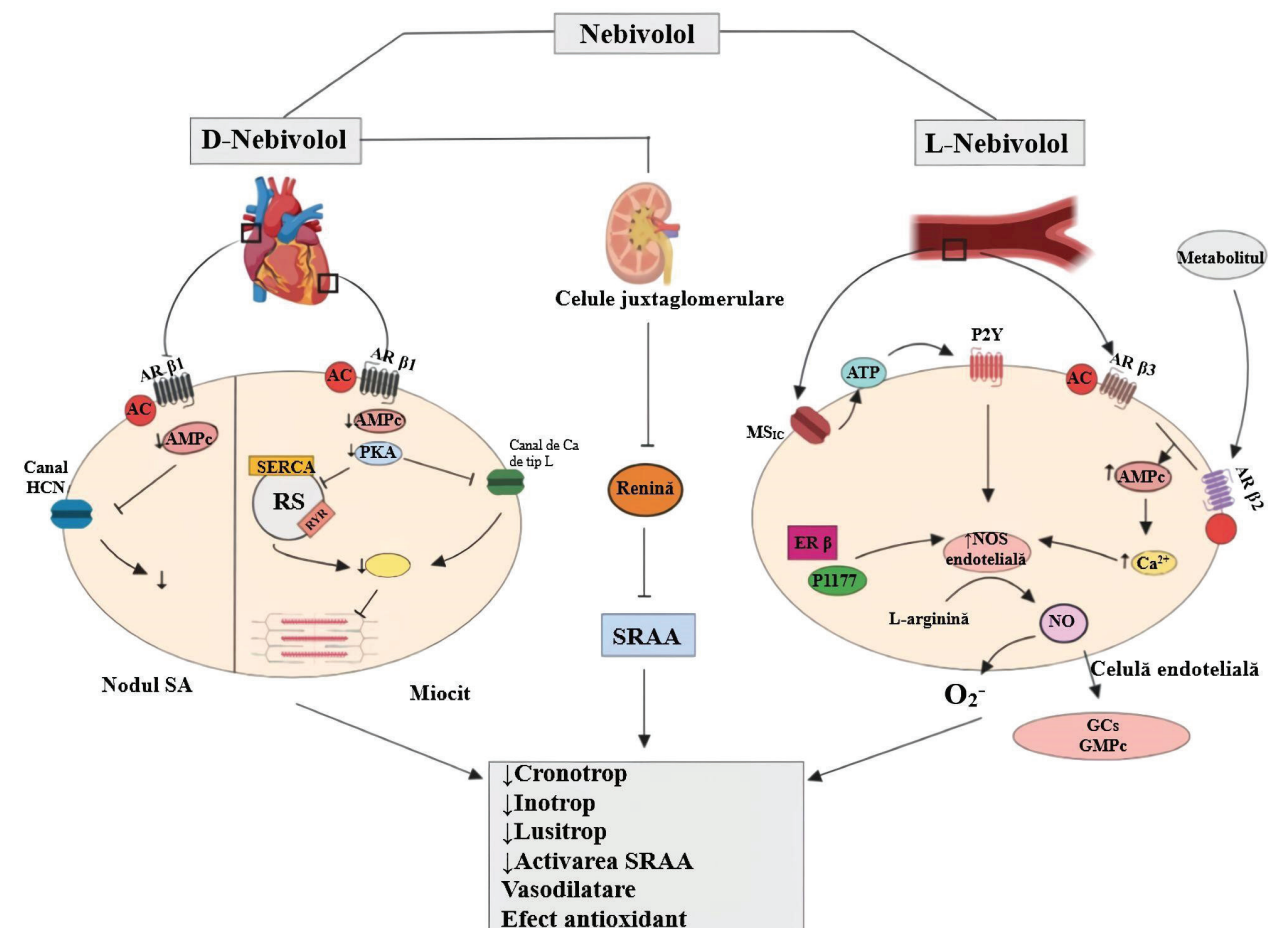


Figura 3. Efectele nebivololului asupra cordului, rinichilor și vaselor [16]

Un alt avantaj al nebivololului la pacienții cu HTA și DZ tip 2 derivă din capacitatea sa de a ameliora disfuncția endotelială, considerată o componentă intrinsecă în dezvoltarea rezistenței la insulină, și care poate duce la activarea, aderența și agregarea plachetară și creșterea expresiei P-selectinei pe membranele plachetare. S-a demonstrat că nebivololul, spre deosebire de metoprolol, scade nivelul de P-selectină solubilă în plasmă și crește nivelul de adiponectină la pacienții hipertensivi. Aceste efecte benefice ale nebivololului pot contribui la o reducere a riscului CV la pacienții cu HTA [5, 15].

Efectele metabolice benefice ale nebivololului au fost confirmate de rezultatele studiului SENIORS, în care tratamentul cu nebivolol nu a afectat glicemia nici la diabetici, nici la non-diabetici, iar DZ *de novo* a fost mai puțin frecvent în timpul tratamentului cu nebivolol, comparativ cu placebo. Astfel, nebivololul exercită efecte neutre sau benefice asupra sensibilității la insulină și metabolismului lipidic și ar putea fi o opțiune terapeutică favorabilă pentru tratamentul HTA la pacienții cu DZ [5, 6, 15].

Beta-adrenoblocantele și diabetul zaharat de novo

S-a raportat că HTA în sine este un factor de risc pentru dezvoltarea DZ, iar utilizarea de durată a terapiei antihipertensive, inclusiv utilizarea BAB, poate induce diabetul zaharat *de novo*. Coexistența maladiilor cardiovasculare și DZ a determinat necesitatea studiului influenței medicamentelor cardiovasculare asupra controlului glicemiei la pacienții cu DZ [2, 9, 23].

Diverse studii epidemiologice și observaționale au arătat legătura dintre terapia antihipertensivă și DZ *de novo* prin dereglările metabolismului glucozei cauzată de BAB. S-a raportat că la utilizarea BAB timp de 3-6 ani, incidența DZ poate varia de la 15% la 28%, iar un risc mai mare de DZ *de novo* s-a constatat la femeii [9].

O cauză a diabetului *de novo* s-a considerat diminuarea sensibilității la insulină. Creșterea sau scăderea sensibilității la insulină corelează cu efectul medicamentelor antihipertensive asupra fluxului sangvin în mușchii scheletici. Beta-adrenoblocantele pot diminua fluxul sangvin în mușchii scheletici prin reducerea debitului cardiac și volumului sangvin, scăderea difuziei glucozei și insulinei în țesutul muscular, micșorarea absorbției și utilizării glucozei, ce determină creșterea glucozei în sânge și eliberarea mai intensă a insulinei, mecanisme responsabile de rezistență la insulină și de dezvoltare a diabetului [22]. Beta-adrenoblocantele cresc rezistența la insulină prin inducerea vasoconstricției și, prin urmare, prin scăderea suprafeței vasculare disponibile pentru difuzia glucozei în celulă indusă de insulină. În plus, prin diminuarea activității simpatice, BAB

pot scădea și eliberarea de insulină de beta-celulele pancreatice [2].

Creșterea în greutate s-a raportat a fi un mecanism posibil ce poate determina rezistența la insulină și DZ *de novo* la utilizarea BAB. Rezistența la insulină s-a estimat a fi cauzată de incapacitatea insulinei de a se opune producerii excesive de glucoză după mese prin gluconeogeneză și glicogenoliză. Sistemul simpatic stimulează gluconeogeneza și glicogenoliza prin acțiune asupra alfa- și beta-adrenoreceptorilor, îndeosebi alfa-2-adrenoreceptorilor. Utilizarea BAB ar determina o activare a alfa-receptorilor cu o producere excesivă de glucoză de către ficat și risc crescut de dezvoltare a DZ tip 2. Aceste mecanisme ar putea fi absente la BAB vasodilatatoare (carvedilol, nebivolol, celiprolol, dilevalol) prin acțiunea alfa-1-adrenoblocantă, formarea de NO și activarea beta-2-adrenoreceptorilor [9, 14].

Studiul Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) a comparat efectele blocantului receptorului de angiotensină (losartan) cu BAB (atenolol) și a constatat că atenololul s-a asociat cu o creștere cu 25% a DZ *de novo* [2]. În studiul Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) utilizarea BAB a crescut incidența DZ *de novo* cu 28%, iar într-un studiu prospectiv al persoanelor hipertensive non-diabetice, BAB au fost asociate cu o creștere a DZ *de novo* cu 32% la femeile în vârstă și cu 20% la bărbații în vârstă [2].

În timp ce studiile privind BAB de generația a II-a au arătat o creștere cu 18%-32% a dezvoltării diabetului, studiile ce au inclus BAB vasodilatatoare de generația a III-a (carvedilol) au arătat o creștere a incidenței diabetului cu 10% [2]. În plus, atunci când carvedilolul și metoprololul au fost comparate într-un studiu privind insuficiența cardiacă, s-a constatat o incidență cu 22% mai mică a DZ *de novo* la administrarea carvedilolului [2]. Carvedilolul, are efect vasodilatator, explicat prin acțiunea α 1-adrenoblocantă și astfel crește suprafața pentru absorbția glucozei [2, 12]. În cazul utilizării nebivololului, vasodilatația este indusă de eliberarea de NO, cu îmbunătățirea sensibilității la insulină. Efectul vasodilatator al carvedilolului și nebivololului poate fi atribuit și stimulării β 3-adrenoreceptorilor cu creșterea nivelului de NO. În plus, stimularea β 3-adrenoreceptorilor poate avea ca rezultat creșterea activității lipolitice, mobilizarea și oxidarea acizilor grași, pierderea în greutate și îmbunătățirea acțiunii insulinei. În cadrul studiului GEMINI, administrarea de metoprolol sau carvedilol la pacienții cu DZ tip 2, care administrau deja inhibitori ai SRAA, s-a constatat o scădere cu 10% a rezistenței la insulină în lotul cu carvedilol, comparativ cu o creștere nesemnificativă a rezistenței la insulină în cazul utilizării metoprololului [2, 5, 17].

Concomitent, raportul albumină/creatinină din urină a fost redus semnificativ de carvedilol, posibil datorită efectului benefic asupra rezistenței la insulină. Carvedilolul a redus creșterea în greutate, nivelul colesterolului și trigliceridelor [2, 17].

Concluzii

1. Beta-adrenoblocantele pot fi recomandate pentru tratamentul hipertensiunii arteriale, iar selectarea medicamentelor din această grupă trebuie argumentată în baza particularităților farmacocinetice și farmacodinamice.

2. Beta-adrenoblocantele neselective sau selective pot manifesta efecte negative (metoprolol, atenolol) sau neutre (bisoprolol) asupra metabolismului glucidic, lipidic, inclusiv pot crește riscul de dezvoltare a diabetului zaharat *de novo* și astfel se recomandă evitarea utilizării acestor medicamente la pacienții cu factori de risc.

3. Beta-adrenoblocantele cu acțiune vasodilatatoare (neбиволol, carvedilol) au demonstrat efecte benefice asupra profilului glicemic și pot fi recomandate ca medicamente de elecție la pacienții cu hipertensiune arterială și diabet zaharat.

Declarație de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Bibliografie

1. BARRESE, V., TAGLIALATELA, M. New advances in beta-blocker therapy in heart failure. In: *Front Physiol.* 2013, nr. 4:323. doi:10.3389/fphys.2013.00323.
2. BELL, D., GONCALVES, E. Diabetogenic effects of cardioprotective drugs. In: *Diabetes Obes Metab.* 2021, nr. 23(4), pp. 877-885. doi:10.1111/dom.14295
3. CHEN, S., TIAN, P., ESTAU, D., LI, Z. Effects of β -blockers on all-cause mortality in patients with diabetes and coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis. In: *Frontiers in cell and developmental biology.* 2023, nr. 11, pp. 1076107-1076107.
4. CIŽMÁRIKOVÁ, R., HABALA, L., VALENTOVÁ, J., MARKULIAK, M. Survey of Pharmacological Activity and Pharmacokinetics of Selected β -Adrenergic Blockers in Regard to Their Stereochemistry. In: *Appl. Sci.* 2019, 9(4), 625. doi.org/10.3390/app9040625.
5. FERRI, C. The role of neбиволol in the management of hypertensive patients: from pharmacological profile to treatment guidelines. In: *Future Cardiol.* 2021, nr. 17(8), pp. 1421-1433. doi:10.2217/fca-2021-0048
6. FRAGASSO, G., MARGONATO, A., SPOLADORE, R., LOPASCHUK, G.D. Metabolic effects of cardiovascular drugs. In: *Trends in Cardiovascular Medicine.* 2018, doi: https://doi.org/10.1016/j.tcm.2018.08.001
7. GAMMONE, M.A., EFTHYMAKIS, K., D'ORAZIO, N. Effect of Third-Generation Beta Blockers on Weight Loss in a Population of Overweight-Obese Subjects in a Controlled Dietary Regimen. In: *Journal of Nutrition and Metabolism.* 2021, ID 5767306, 7 pages doi.org/10.1155/2021/5767306.
8. GHICAVÎL, V., BACINSCHI, N., GUȘUIĂ, Gh. Farmacologie. Chișinău. CEP Medicina. 2019. 996p. ISBN 978-9975-56-630-8
9. GUPTA, S., JHAWAT, D.V. Induction of Type 2 Diabetes Mellitus with Antihypertensive Therapy: Is There Any Role of Alpha Adducin, ACE, and IRS-1 Gene? In: *Value in Health regional Issues.* 2017, nr. 12 C, pp. 90-98. doi.org/10.1016/j.vhri.2016.10.005
10. Hipertensiunea arterială la adult. Protocol clinic național. (Vataman E., Curocichin Gh., Grosu A., Carauș A., Popescu L., Moiseeva A). Chișinău, 2020, 73p.
11. LASTRA, G., SYED, S., KURUKULASURIYA, L.R. et al. Type 2 diabetes mellitus and hypertension: an update. In: *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014, nr. 43(1), pp. 103-22. doi: 10.1016/j.ecl.2013.09.005.
12. LI, X.T. Beneficial effects of carvedilol modulating potassium channels on the control of glucose. In: *Biomed Pharmacother.* 2022 nr. 150:113057. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113057.
13. MANCIA, G., KREUTZ, R., BRUNSTRÖM, M. et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). In: *J Hypertens.* 2023 Dec 1;41(12):1874-2071. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480.
14. MANRIQUE, C., JOHNSON, M., SOWERS, M.J. Thiazide Diuretics Alone or With β -Blockers Impair Glucose Metabolism in Hypertensive Patients With Abdominal Obesity. In: *Hypertension.* 2010, nr. 55, pp. 15-17. doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.142620.
15. MARTI, H.P., PAVÍA LÓPEZ, A.A., SCHWARTZMANN, P. Safety and tolerability of β -blockers: importance of cardioselectivity. In: *Current Medical Research and Opinion.* 2024, nr. 40(sup1), pp. 202455-62. https://doi.org/10.1080/03007995.2024.2317433
16. OLAWI, N., KRÜGER, M., GRIMM, D., INFANGER, M., WEHLAND, M. Nebivolol in the treatment of arterial hypertension. In: *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2019, nr. 125(3), pp. 189-201. doi: 10.1111/bcpt.13248.
17. OZYILDIZ, A.G., EROGLU, S., BAL, U., ATAR, I., OKYAY, K., MUDERRISOGLU H. Effects of Carvedilol Compared to Nebivolol on Insulin Resistance and Lipid Profile in Patients With Essential Hypertension. In: *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics.* 2017, nr. 22(1), pp. 65-70. doi:10.1177/1074248416644987.
18. PRZEZAK, A., BIELKA, W., PAWLIK, A. Hypertension and Type 2 Diabetes-The Novel Treatment Possibilities. In: *Int.J.Mol.Sci.* 2022, nr. 23, 6500. doi.org/10.3390/ijms23126500.
19. SHAIKH, A.A. Practical Approach to Hypertension Management in Diabetes. In: *Diabetes Ther.* 2017, nr. 8(5), pp. 981-989. doi: 10.1007/s13300-017-0310-3.
20. WHELTON, P.K., CAREY, R.M., ARONOW, W.S. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. In: *Hypertension.* 2018 Jun;71(6):1269-1324. doi: 10.1161/HYP.0000000000000066.
21. WILLIAMS, B., MANCIA, G., SPIERING, W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial

- hypertension. In: *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
22. WU, H.Y., HUANG, J.W., LIN, H.J. et al. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis. In: *BMJ*. 2013, nr. 347, f6008. doi: 10.1136/bmj.f6008.
23. ZHANG, J., TONG, A., DAI, Y. et al. Comparative risk of new-onset diabetes mellitus for antihypertensive drugs in elderly: A Bayesian network meta-analysis. In: *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019, nr. 21(8), pp. 1082-1090. doi: 10.1111/jch.13598. 57.
24. ОПАРИН, А.А., БЛАГОВЕЩЕНСКАЯ, А.В., ОПАРИНА, Т.Н. Блокаторы β -адренорецепторов: характеристика и особенности клинического применения. В: *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2015, nr. 1, pp. 48-53.
25. СЕМЕНКИН, А.А., НЕЧАЕВА, Г.И., ШУПИНА, М.И., ФИСУН, Н. И. Бета-адреноблокаторы в терапии артериальной гипертензии. В: *Лечащий врач*. 2015, nr. 7, pp. 12-14.
26. ЦЫРЛИН, В. А. Фармакология антигипертензивных средств. В: *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2020, nr. 19(2), pp. 75-88. doi:10.24884/1682-6655-2020-19-2-75-88.

Anastasia Caracaș, asistent universitar,
Catedra farmacologie și farmacologie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel: 068049029,
e-mail: anastasia.caracas@usmf.md