

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КАРВЕДИЛОЛА И БИСОПРОЛОЛА В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

М.Е. Стаценко, С.В. Беленкова, О.Е. Спорова, Д.А. Иванова, Е.Д. Евтерева

Волгоградский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней, Городская клиническая больница № 3

Сравнительная эффективность карведилола и бисопролола в лечении хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа, перенесших инфаркт миокарда

М.Е. Стаценко, С.В. Беленкова, О.Е. Спорова, Д.А. Иванова, Е.Д. Евтерева

Волгоградский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней, Городская клиническая больница № 3

Цель. Сравнить клиническую эффективность карведилола и бисопролола в составе базисной терапии больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сахарным диабетом (СД) 2-го типа в постинфарктном периоде.

Материал и методы. В исследование включены 60 пациентов в возрасте от 45 до 70 лет с ХСН 2-3 функционального класса (ФК) по NYHA и СД 2-го типа в постинфарктном периоде (3-4 нед от начала инфаркта миокарда). Больные рандомизированы в 2 группы: пациенты 1-й (n=30) в составе базисной терапии ХСН принимали карведилол (Таллитон, Эгис) (29,0±2,5 мг/сут); во 2-й (n=30) – бисопролол (6,0±0,5 мг/сут). Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести заболевания, основным клинико-гемодинамическим параметрам и применяемым дозам стандартной терапии. Исходно и через 16 нед лечения оценивали качество жизни с применением Миннесотского и Сметлского опросников, проводили тест шестиминутной ходьбы с определением ФК ХСН, выполняли ЭхоКГ, исследовали функциональное состояние почек и вариабельность ритма сердца (ВРС), оценивали состояние липидного и углеводного обмена.

Результаты. Терапия карведилолом и бисопрололом в составе базисной терапии ХСН приводила к улучшению клинического состояния, функции сердца и почек, увеличивает ВРС у пациентов с ХСН и СД. Комбинированное лечение с включением карведилола оказалось более эффективным по сравнению с бисопрололом по влиянию на ремоделирование миокарда, функцию почек и ВРС. Отмечено благоприятное влияние карведилола на липидный профиль и углеводный обмен, что особенно важно для больных СД 2-го типа.

Заключение. Карведилол имеет ряд серьезных преимуществ перед бисопрололом в лечении больных ХСН и СД после ИМ.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2-го типа, карведилол, бисопролол.

РФК 2008;2:30-33

Comparison of carvedilol and bisoprolol efficacy in patients with chronic heart failure and diabetes types 2 after myocardial infarction

М.Е. Statsenko, S.V. Belenkova, O.E. Sporova, D.A. Ivanova, E.D. Evttereva

Volgograd State Medical University, Chair of Internal Medicine, City Clinical Hospital № 3

Aim. To compare efficacy of carvedilol and bisoprolol in patients with chronic heart failure (CHF) and diabetes mellitus (DM) type 2 after myocardial infarction (MI).

Material and methods. 60 patients (45-70 y.o.) with CHF 2-3 functional class according to NYHA and DM type 2 after MI (3-4 week) are included in the study. Patients are randomized on 2 groups. All patients received basic therapy of CHF. Besides patients of 1st group (n=30) were treated with carvedilol (Talliton, Egis) 29,0±2,5 mg daily. Patients of 2nd group (n=30) were treated with bisoprolol (6,0±0,5 mg/day). Both groups were similar on age, sex, disease severity, haemodynamic parameters and basic therapy doses. Life quality, functional reserve, echocardiography, kidney function, heart rate variability (HRV), lipid and glucose metabolism were estimated initially and in 16 weeks of treatment.

Results. Carvedilol and bisoprolol therapy of patients with CHF and DM after MI resulted in improvement of clinical status, kidney function and increase in HRV. Carvedilol had clinical advantages in comparison with bisoprolol in effects on myocardial remodeling, kidney function and HRV. Carvedilol favorable effects on lipid and glucose metabolism were observed.

Conclusion. Carvedilol has a number of significant advantages in comparison with bisoprolol in the therapy of patients with CHF and DM after MI.

Keywords: chronic heart failure, diabetes mellitus type 2, carvedilol, bisoprolol.

Rational Pharmacother. Card. 2008;2:30-33

Сахарный диабет 2-го типа (СД 2) в настоящее время определен экспертами ВОЗ как неинфекционная эпидемия, представляющая собой серьезную медико-социальную проблему. Сердечно-сосудистые осложнения СД считаются одним из основных факторов, определяющих выживаемость пациентов. Одно из часто встречающихся осложнений СД – хроническая сердечная недостаточность (ХСН). В ряде исследований было показано, что СД является фактором риска развития ХСН [17,21,23]. Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что от 15 до 26% больных с недостаточностью кровообращения страдают СД 2. Около 12% больных СД 2 имеют признаки ХСН [4, 14]. Относительный риск сердечной недостаточности при СД 2 превышает таковой при артериальной гипертензии (АГ), ожирении, курении, гиподинамии и клапанных пороках [9, 21]. Частое сочетание ХСН и СД 2 обусловлено рядом близких механизмов. Инсулинорезистентность играет одну из главных ролей в формировании и развитии СД [2], а ХСН может быть одним из факторов, приводящих к развитию инсулинорезистентности [7]. С другой стороны, СД способствует развитию коронарного атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС) [12, 14],

что наряду с диабетической кардиомиопатией [7, 14, 15] увеличивает риск ХСН.

По данным эпидемиологических исследований, до 40% больных СД 2 имеют признаки диабетической нефропатии [8]. В то же время, почки рано вовлекаются в патогенез ХСН, и можно ожидать существенного влияния диабетической нефропатии на течение и эффективность терапии сердечной недостаточности [4].

В течение длительного времени наличие у пациента СД ограничивало назначение β-адреноблокаторов (БАБ). Это объяснялось возможностью развития нежелательных эффектов, характерных для неселективных БАБ – их неблагоприятным влиянием на углеводный и липидный обмен, периферическое кровообращение, тонус бронхов и др. Позже было доказано снижение смертности больных ХСН и СД при применении селективных БАБ [20]. Однако многие β-блокаторы (БАБ) в больших дозах утрачивают свою селективность и их антагонизм проявляется и в отношении β₂-адренорецепторов. Эти проблемы можно преодолеть при назначении β₁,α-адреноблокатора – карведилола. Так, по данным исследования GEMINI, прием карведилола в отличие от метопро-

лола (на фоне применения ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II) не влиял на уровень HbA1c, снижал инсулинорезистентность и замедлял прогрессирование микроальбуминурии [13]. Однако сравнительная эффективность β -адреноблокаторов в отношении их влияния на вегетативный гомеостаз и качество жизни (КЖ) у пациентов с ХСН и СД 2 практически не исследована.

Цель исследования – сравнение клинической эффективности карведилола и бисопролола в составе базисной терапии ХСН у пациентов с СД 2.

Материал и методы

В исследование включены 60 пациентов (23 мужчины и 37 женщин) возрасте от 45 до 70 лет с ХСН 2-3 ФК (НУНА) и СД 2 в постинфарктном периоде.

Критерии включения: перенесенный за 3-4 нед до начала исследования инфаркт миокарда (ИМ) с зубцом Q или без него; отсутствие признаков декомпенсации ХСН в течение минимум 2 нед до начала исследования; СД 2 в стадии компенсации или субкомпенсации углеводного обмена.

Работа выполнена в соответствии с требованиями GCP и Хельсинской декларации (исследование одобрено Региональным этическим комитетом).

Больные были рандомизированы в 2 группы. Пациентам 1-й группы (n=30) в дополнение к принимаемым препаратам (эналаприл, симvastатин, аспирин и при необходимости – диуретики и нитраты) был добавлен карведилол (Талитон, фармацевтический завод Эгис) в средней дозе 29,0+2,5 мг/сут. У пациентов 2-й группы (n=30) в качестве БАБ использовали бисопролол в средней дозе 6,0+0,5 мг/сут. Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести заболевания, основным клинико-гемодинамическим параметрам и применяемым дозам стандартной терапии. Период наблюдения составил 16 нед. Характеристика групп больных представлена в табл. 1.

Исходно и через 16 нед проводилось клиническое обследование пациентов, определение функционального резерва с помощью теста 6-минутной ходьбы (ТШХ). В эти же сроки проводили эхокардиографическое исследование и определение функционального состояния почек. Систолическая функция левого желудочка (ЛЖ) оценивалась по фракции выброса (ФВ ЛЖ) методом Simpson, а его диастолическая функция – по времени изоволюметрического расслабления (IVRT). Нарушением систолической функции считали ФВ <50%, а диастолической – IVRT >105мс. Помимо этого, определяли тип гипертрофии ЛЖ. Состояние почек оценивали по скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и функциональному почечному резерву (ФПР), т.е. степени увеличения (%) СКФ после стимуляции мясным белком [5]. Уровень альбумина в моче определяли иммуноферментным методом. Экскрецию от 30 до 300 мг/сут считали микроальбуминурией (МАУ).

Регистрировали уровень глюкозы крови натощак и через 2 ч после еды (постпрандиальная гликемия – ПГ), а также содержание гликозилированного гемоглобина (HbA1c). Нормальным считался уровень HbA1c от 4 до 6%. Метаболизм липидов оценивали по уровню общего холестерина крови (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеинов низкой и высокой плотности (ЛПНП, ЛПВП).

Таблица 1. Исходные характеристики больных

Параметр	1 группа, n=30	2 группа, n=30	p
Возраст	62,1±1,45	62,8±1,43	>0,05
Мужчины/женщины	10/20	13/17	>0,05
ИМ с зубцом Q/ без зубца Q	9/21	10/20	>0,05
Пациенты с АГ/без АГ	29/1	28/2	>0,05
Средний ФК по НУНА	2,68±0,14	2,71±0,1	>0,05
Дистанция 6 мин ходьбы, м	283,9±12,7	297±14,3	>0,05
САД, мм рт.ст.	127,4±16,2	121,3±15,8	>0,05
ДАД, мм рт.ст.	79,1±5,8	76,4±7,3	>0,05
ЧСС, мин ⁻¹	68,2±12,3	67,3±10,7	>0,05
Конечный диастолический размер, мм (КДР)	55,3±1,8	54,8±1,6	>0,05
Фракция выброса по Simpson, % (ФВ)	43,3±2,49	44,4±1,2	>0,05
Средняя доза эналаприла, мг/сут	18,2±3,6	15,8±2,4	>0,05
Средняя доза симvastатина, мг/сут	24,2±4,1	22,9±3,2	>0,05
Средняя доза гликлазида, мг/сут	54±15,4	50±13,5	>0,05
Средняя доза метформина, мг/сут	689,7±147,8	694,3±160,3	>0,05
Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений			

Качество жизни определяли с помощью Миннесотского опросника [1]. Сиетлский опросник качества жизни больных стенокардией позволил оценить антиангинальную эффективность проводимой терапии и потребность пациентов в нитратах.

Исследование вариабельности ритма сердца (BPC) проводили на приборе «ВАРИКАРД -1.41» (Россия). Запись ЭКГ осуществляли в течение 5 мин в состоянии покоя (через 15 мин после адаптации больного к обстановке) в одном из стандартных отведений в положении лежа и во время активной ортостатической пробы. Учитывали следующие показатели BPC: SDNN (мс) – стандартное отклонение величин интервалов RR за весь рассматриваемый период; SI – индекс напряжения регуляторных систем.

Обработку данных проводили методами параметрической и непараметрической статистики. Статистический анализ осуществляли с помощью программы Statistica 6.0. Для оценки достоверности различий между группами вычисляли критерий t Стьюдента, использовали критерий знаков, для альтернативных признаков – метод углового преобразования (ф). Значимость качественных различий оценивали с помощью точного критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при p<0,05.

Результаты и обсуждение

За 16 нед наблюдения летальные исходы среди больных отсутствовали. В обеих группах отмечено значимое улучшение клинического состояния пациентов с ХСН и СД 2. Важно, что более выраженные позитивные изменения в состоянии были выявлены в 1-й группе больных, получавших карве-

диллол. Об эффективности терапии говорит снижение в 1-й и во 2-й группах среднего ФК ХСН, соответственно, на 18% и 14%, а также увеличение дистанции ТШХ, соответственно, на 22% и 18%.

Прием карведилола в составе комбинированной терапии ХСН сопровождался более благоприятной динамикой морфофункциональных параметров сердца (табл. 2).

К концу наблюдения в обеих группах отмечалось постепенное восстановление сократительной способности миокарда, что характеризовалось повышением ФВ ЛЖ. Так, ФВ в 1-й группе увеличилась на 12% ($p<0,01$), а во 2-й – на 7%. Конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ в обеих группах в конце наблюдения изменялся недостоверно. Терапия карведилолом и бисопрололом сопровождалась незначительным улучшением диастолической функции сердца. Так, IVRT в конце исследования в 1-й группе уменьшился на 2,3%, а во 2-й на 1,8%.

Через 16 нед терапии карведилолом наметилась тенденция к уменьшению суммарного количества больных с концентрической (КГ) и эксцентрической гипертрофией (ЭГ) ЛЖ с 88% до 78% (-11,4%, $p<0,01$). Прием бисопролола сопровождался менее значительным уменьшением частоты выявления КГ и ЭГ с 86% до 80% (-7%, $p>0,05$) к концу наблюдения.

Влияние комбинированной терапии с включением различных БАБ на функциональное состояние почек у больных ХСН и СД 2 отражено в табл. 3. Терапия карведилолом в течение 16 нед сопровождалась улучшением функционального состояния клубочкового аппарата почек: клиренс креатинина в 1-й группе достоверно вырос, в то время как во 2-й группе этот показатель практически не изменился.

Оба режима терапии оказали существенное влияние на внутриклубочковую гемодинамику. В обеих группах отмечался рост ФПР. В 1-й группе исходно истощенный ФПР обнаружен у 40% больных, но к концу исследования количество пациентов с истощенным ФПР уменьшилось на 42,5% ($p<0,05$) (прирост СКФ $>10\%$ после мясной нагрузки). В контрольной группе данный показатель уменьшился лишь на 18,6%. Различия по этому параметру между группами были статистически значимы.

Исходно МАУ выявлена у всех больных, что можно объяснить наличием диабетической нефропатии. К концу наблюдения в обеих группах отмечалось снижение средних значений МАУ. Однако назначение карведилола сопровождалось более выраженным антипротеинурическим эффектом (-30% против 10% $p<0,05$). Уменьшение уровня МАУ у па-

циентов с ХСН и СД 2 может быть обусловлено не только вазодилатирующим действием карведилола, но и присущими ему антипролиферативными и антиоксидантными свойствами [11, 16, 24, 25]. За счет этих эффектов карведилол способствует снижению проницаемости сосудов, что уменьшает протеинурию.

Применение карведилола и бисопролола в составе базисной терапии ХСН не сопровождалось статистически значимыми изменениями уровня глюкозы крови натощак, ПГ, а также уровня HbA1c. Однако следует отметить более выраженную тенденцию к улучшению этих показателей у пациентов 1-й группы. При терапии карведилолом в ряде проведенных международных многоцентровых исследований наблюдалось достоверное снижение у больных уровня HbA1c [12, 13, 18]. Это можно объяснить способностью карведилола повышать чувствительность тканей к инсулину [22].

В нашем исследовании выявлено благоприятное влияние карведилола на отдельные показатели липидного обмена. Уровень ОХС в обеих группах пациентов существенно не изменился (-6% и -5%). Отмечено уменьшение уровня ТГ крови у пациентов 1-й группы на 22% ($p<0,05$). Данное преимущество карведилола перед бисопрололом, по-видимому, связано с α_1 -блокирующей активностью карведилола, что проявляется снижением общего и периферического сосудистого сопротивления. Это приводит к усилению периферического кровотока, в том числе и в подкожной жировой ткани, где сосредоточено до 95% ТГ. При улучшении микроциркуляции жирового депо активизируются процессы липолиза, вследствие чего уровень ТГ снижается.

Кроме того, отмечена тенденция к снижению уровня ЛПНП в группе больных, получавших карведилол (-12,5% против -7,2%), а также увеличение ЛПВП (28,8% vs 14,5%). Возможно, это связано с антиоксидантными свойствами карведилола [11, 16, 24, 25], а также с его способностью тормозить перекисное окисление липидов [5, 6]. Известна также тесная взаимосвязь между гиперлипидемией и диабетической нефропатией [3]. Мезангиальные клетки почечных клубочков имеют на своей поверхности рецепторы к ЛПНП и способны захватывать и накапливать ЛПНП. При улучшении почечной гемодинамики будет снижаться липидная инфильтрация почечной ткани, что должно привести к снижению уровня ЛПНП. Кроме того, в эксперименте установлено, что причиной вызываемого карведилолом увеличения уровня ЛПВП может быть подавление им активности лецитинхолестерин-ацилтрансферазы [19].

Качество жизни пациентов с ХСН и СД 2, по данным Мин-

Таблица 2. Влияние терапии на кардиогемодинамические показатели

Показатель	1 группа (n=30)			2 группа (n=30)		
	Исходно	через 16 нед	$\Delta, \%$	исходно	через 16 нед	$\Delta, \%$
САД, мм рт.ст.	127,4 $\pm$ 16,2	130,5 $\pm$ 8,9	2,43	121,3 $\pm$ 15,8	128,7 $\pm$ 9,4	6,1
ДАД, мм рт.ст.	79,1 $\pm$ 5,8	81,3 $\pm$ 6,4	2,78	76,4 $\pm$ 7,3	79,7 $\pm$ 6,8	3,53
ЧСС, мин ⁻¹	68,2 $\pm$ 12,3	69,7 $\pm$ 8,7	2,20	67,3 $\pm$ 10,7	68,5 $\pm$ 9,3	-1,78
ФВ, %	43,3 $\pm$ 2,49	48,7 $\pm$ 2,54 ^{bd}	12	44,4 $\pm$ 1,2	47,9 $\pm$ 2,67 ^b	7
КДР, мм	55,3 $\pm$ 4,8	54 $\pm$ 3,9	-2,35	54,8 $\pm$ 4,3	54,1 $\pm$ 4,7	-1,28
IVRT, мс	123,5 $\pm$ 6,8	120,7 $\pm$ 5,2	-2,27	124,3 $\pm$ 6,9	122,1 $\pm$ 6,3	-1,77
Примечание: b – $p<0,01$ (по сравнению с показателями до лечения); d – $p<0,01$ (межгрупповые различия)						

Таблица 3. Влияние терапии на функциональное состояние почек у больных ХСН и СД 2

Показатель	1 группа (n=30)			2 группа (n=30)		
	Исходно	через 16 нед	Δ, %	исходно	через 16 нед	Δ, %
Креатинин крови, мкмоль/л	123,7±4,7	115,8±3,8	- 6	122,5±3,2	114,4±2,9	-6
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	77,6±6,1	94,2±5,9 ^{ac}	21,4	87,1±3,9	88,3±3,0	2
% больных с истощенным ФПР	40	23 ^{ac}	-42,5	43	35	-18,6
МАУ, мг/сут	218,6±14,9	153,2±18,9 ^{ac}	-30	224,1±13,6	202,02±12,5	-10

Примечание: а – $p < 0,05$ (по сравнению с показателями до лечения); с – $p < 0,05$ (межгрупповые различия)

несотского опросника, к концу наблюдения во 2-й группе повысилось на 10% ($p < 0,1$), а в 1-й группе – на 23% ($p < 0,05$). По результатам Сиегтского опросника (КЖ больных со стенокардией), в двух группах наблюдалось значимое уменьшение количества приступов стенокардии в неделю и потребности в нитроглицерине.

Через 16 нед после ИМ у пациентов с ХСН и СД 2 в обеих группах ВРС оставалась сниженной. В группе карведилола к концу наблюдения установлено увеличение SDNN на 32% в положении лежа ($p < 0,05$) и на 33% при проведении активной ортостатической пробы ($p < 0,05$). Терапия бисопрололом сопровождалась повышением данного показателя на 21% в положении лежа и на 16% при проведении ортопробы. Через 16 нед у пациентов обеих групп было выявлено значимое снижение индекса напряжения (SI) в положении лежа (на 15% и 14% в 1-й и 2-й группах, соответственно). При проведении ортостатической пробы уменьшение данного показателя отмечено лишь у больных, принимавших карведилол. Более позитивная динамика изученных параметров ВРС в 1-й группе свидетельствует о более выраженном воздействии карведилола по сравнению с бисопрололом на вегетативный гомеостаз у больных ХСН и СД 2.

Литература:

- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. М.: Медиа Медика; 2000.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Максимова М.А. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет». Методические рекомендации. М.: Медиа Сфера; 2002.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. М.: Универсум Паблишинг; 2000.
- Джахангиров Т.Ш. Сердечная недостаточность и сахарный диабет: распространенность, заболеваемость и прогноз. Сердечная недостаточность 2005; 6(3): 35-8.
- Закирова А.Н., Габидуллин Р.Р., Закирова Н.Э. Клинико-гемодинамические эффекты карведилола, влияние на перекисное окисление липидов и маркеры воспаления у больных ИБС с ХСН. Сердечная недостаточность 2006; 7(1): 1-3.
- Ситникова М.Ю., Большакова О.О., Вахрамеева Н.В. и др. Эндотелиальная дисфункция и состояние перекисного окисления липидов у больных хронической сердечной недостаточностью. Влияние длительной терапии карведилолом. Росс кардиол журн 2001; 6(32): 48-54.
- Соколов Е.И. Диабетическое сердце. М.: Медицина; 2002.
- Хирманов В.Н. Факторы риска: микроальбуминурия. Тер арх 2004; (9): 78-84.
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; (1): 4-9.
- Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). Журнал Сердечная недостаточность 2007; 8(2): 1-35.
- Решетько О.В. Инновационные лекарственные средства для лечения сердечной недостаточности: взгляд в будущее. Качественная клиническая практика 2003; 2: 2-10.
- Stroe A.F., Gheorgiade M. Carvedilol: b-blockade and beyond. Rev Cardiovasc Med 2004; 5 (Suppl 1): S18-27.
- Bacris G.L., Fonseca V., Katholi R.E. et al. GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 292(18): 2227-36.
- Bauters C., Lamblin N., Mc Fadden E.P. et al. Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome. Cardiovascular Diabetol 2003; 2: 1.
- Bell D.S. Heart failure: the frequent, forgotten, and often fatal complication of diabetes. Diabetes Care 2003; 26(8): 2433-441.
- Calo L.A., Semplicini A., Davis P.A. Antioxidant and anti-inflammatory effect of carvedilol in mononuclear cells of hypertensive patients. Am J Med 2005; 118(2): 201-2.
- Chen Y.T., Vaccarino V., Williams C.S. et al. Risk factors for heart failure in the elderly: a prospective community-based study. Am J Med 1999; 106(6): 605-12.
- 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 randomised controlled trial. Ann Intern Med 1997; 126(12): 955-59.
- Goto Y. Effects of alpha- and beta-blocker antihypertensive therapy on blood lipids: a multicenter trial. Am J Med 1984; 76(2A): 72-8.
- Haas S.J., Vos T., Gilbert R.E., Krum H. 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 2003; 146(5): 848-53.
- He J., Ogden L.G., Bazzano L.A., et al. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. Arch Intern Med 2001; 161(7): 996-1002.
- Jakob S., Rett K., Wicklmayr M. et al. Differential effect of chronic treatment with two betablocking agents on insulin sensitivity: the carvedilol-metoprolol study. J Hypertens 1996; 14(4): 489-94.
- Kannel W.B., McGee D.L. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. JAMA 1979; 241(19): 2035-8.
- Oliveira P.J., Esteves T., Rolo A.P. et al. Carvedilol inhibits the mitochondrial permeability transition by an antioxidant mechanism. Cardiovasc Toxicol 2004; 4: 11-20.
- Singh D., Chander V., Chopra K. Carvedilol, an antihypertensive drug with antioxidant properties, protects against glycerol-induced acute renal failure. Am J Nephrol 2003; 23(6): 415-21.