

Антиишемический эффект метопролола и риск развития нарушений углеводного обмена у больных стенокардией

Бочкарева Е. В.*, Александрович О. В., Бардыбахин П. Ю., Бутина Е. К.,
Кучерявая Н. Г., Озерова И. Н., Метельская В. А.

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздравсоцразвития России. Москва, Россия

Цель. Оценить толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину у больных стабильной стенокардией (СтС) в зависимости от антиишемического эффекта (АИЭ) при приеме метопролола (МП).

Материал и методы. Обследованы 28 больных, мужчин 46-68 лет со стабильной СтС напряжения II-III ФК и положительным тестом с физической нагрузкой (ТФН). Время появления \downarrow ST ≥ 1 мм соответствовало пороговой продолжительности нагрузки (Тпорог.). АИЭ при приеме 50 мг/сут. и 100 мг/сут. МП оценивали методом парных ТФН. Препарат обладал АИЭ, если увеличение Тпорог. составляло ≥ 120 с. Выбранную дозу МП назначали по 2 раза в сут. в течение 1 мес. Гемодинамический эффект оценивали по динамике ЧСС, АД и двойного произведения Тест на толерантность к глюкозе проводили до начала приема МП и через 1 мес. Чувствительность тканей к инсулину определяли по индексу $ISI_{0,120}$, инсулинорезистентность по показателю HOMA2-IR.

Результаты. Наличие АИЭ отмечено у 57% больных, отсутствие АИЭ у 43%. Группы не различались по степени влияния МП на ЧСС, АД и ДП. Выявлены различия в глюко-метаболическом статусе больных в зависимости от наличия или отсутствия АИЭ при приеме

МП. До лечения у больных с АИЭ концентрация глюкозы и инсулина через 2 ч после нагрузки глюкозой была выше, ($p=0,028$, $p=0,043$), а значения индекса $ISI_{0,120}$ ниже, чем у больных без АИЭ ($p=0,023$). У 4 больных с АИЭ до лечения имелась нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ), через 1 мес. – у 8. При отсутствии АИЭ данное нарушение не выявлено.

Заключение. Впервые выявлена связь между АИЭ при приеме МП и сниженной чувствительностью периферических тканей к инсулину ($ISI_{0,120}$) у больных СтС. Проведение парного ТФН с разовой дозой МП до начала лечения позволяет выявлять больных, имеющих высокий риск развития нарушений углеводного обмена при его приеме.

Ключевые слова: стабильная стенокардия напряжения, метопролол, тест с физической нагрузкой, антиишемический эффект, тест на толерантность к глюкозе, чувствительность к инсулину, $ISI_{0,120}$, HOMA-IR.

Поступила 08/06-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(6): 23-28

Antiischemic effects of metoprolol and the risk of carbohydrate metabolism disturbances in angina patients

Bochkareva E. V.*, Alexandrovich O. V., Bardybakhin P. Yu., Butina E. K., Kucheryavaya N. G., Ozerova I. N., Metelskaya V. A.
State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To study the association between antiischemic effects (AIE) of metoprolol (MP), glucose tolerance, and insulin sensitivity in patients with stable angina (SA).

Material and methods. The study included 28 male patients, aged 46-68 years, with stable effort angina, Functional Class II-III, and positive exercise stress test (EST). The time of the ST segment depression by ≥ 1 mm defined the threshold exercise stress time. MP in a selected dose was administered twice a day, for one month. Its hemodynamic effects were assessed by the dynamics of heart rate (HR), blood pressure (BP), and double product (DP). Glucose tolerance test (GTT) was performed at baseline (before MP administration) and after one month of MP treatment. Tissue insulin sensitivity and insulin resistance (IR) were assessed by $ISI_{0,120}$ and HOMA-IR parameters, respectively.

Results. AIE was registered in 57% of the patients, while 43% failed to demonstrate it. Both groups did not differ by the extent of MP impact on the levels of HR, BP, and DP. The presence or absence of AIE was linked

to selected parameters of glucose metabolism. In patients with AIE, the pre-treatment levels of glucose and insulin 2 hours after glucose load were higher ($p=0,028$ and $0,043$, respectively) and $ISI_{0,120}$ values lower than in patients without AIE ($p=0,023$). Among participants with AIE, impaired glucose tolerance (IGT) was observed in 4 at baseline and in 8 one month later; among patients without AIE, IGT was not registered.

Conclusion. For the first time, the presence of AIE during MP therapy of SA patients was linked to the decreased insulin sensitivity of peripheral tissues ($ISI_{0,120}$). Paired EST with a single MP dose at baseline provides an opportunity to identify the patients with a higher risk of metabolic disturbances during the longer-term MP treatment.

Key words: stable effort angina, metoprolol, exercise stress test, antiischemic effect, glucose tolerance test, insulin sensitivity, $ISI_{0,120}$, HOMA-IR.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(6): 23-28

©Коллектив авторов, 2012

e-mail: ebochkareva@gnicprn.ru

[Бочкарева Е. В. (* контактное лицо) – руководитель лаборатории медикаментозной профилактики в первичном звене здравоохранения, Александрович О. В. – с.н.с. отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, Бардыбахин П. Ю. – врач-дежурant, Бутина Е. К. – с.н.с. лаборатории, Кучерявая Н. Г. с.н.с. лаборатории, Озерова И. Н. – в.н.с. отдела, Метельская В. А. – руководитель отдела].

Терапевтический эффект β -адреноблокаторов (β -АБ) при стенокардии (Ст.) напряжения основан на уменьшении степени несоответствия между величиной кровотока в стенозированных коронарных артериях (КА) и потребностью миокарда в кислороде при нагрузке и достигается за счет замедления частоты сердечных сокращений (ЧСС), ослабления сократимости сердца и снижения артериального давления (АД) [1].

Независимо от гемодинамического эффекта, блокада β -адренорецепторов непосредственно влияет также на метаболизм субстратов, обеспечивающих энергетические потребности миокарда. В частности, β -адреноблокада сопровождается снижением использования миокардом свободных жирных кислот (СЖК), переключением клеточного метаболизма на более интенсивное использование глюкозы и повышением тканевого уровня аденозинтрифосфата (АТФ) [2-4]. В результате этого, доступность глюкозы и возможность компенсаторного использования ее в миокарде, в т.ч. при ишемии, может являться одним из механизмов, обуславливающих антиишемическую эффективность β -АБ при Ст. Логично предположить, что антиишемическая эффективность β -АБ может зависеть от глюкометаболического статуса и наличия у больных нарушений углеводного обмена, встречающихся при ишемической болезни сердца (ИБС) в ~2 раза чаще, чем в популяции [5].

В настоящее время оптимальным способом оценки состояния углеводного обмена у больных ИБС является тест на толерантность к глюкозе (ТТГ) [6]. Дополнительное определение содержания в крови инсулина при проведении ТТГ позволяет также оценить инсулинорезистентность (ИР) тканей [7-10].

Цель исследования: оценить толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину у больных Ст. в зависимости от антиишемического эффекта (АИЭ) при приеме одного из наиболее часто применяемых β -АБ – метопролола.

Материал и методы

Обследованы 28 больных, мужчин 46-68 лет со стабильной Ст. напряжения II-III функционального класса (ФК) согласно классификации Канадского общества кардиологов, не принимавших β -АБ. Наличие ИБС верифицировано данными анамнеза о перенесенном инфаркте миокарда (ИМ) и/или результатами коронароангиографии (КАГ). Все больные имели положительные результаты теста с физической нагрузкой (ТФН) на тредмиле, который сопровождался приступом Ст. средней интенсивности и снижением сегмента ST ишемического типа глубиной ≥ 1 мм (\downarrow ST ≥ 1 мм). Интервал времени от начала ФН до появления \downarrow ST ≥ 1 мм принимали за пороговую продолжительность нагрузки (Тпорог.).

В исследование не включали больных с наличием сахарного диабета (СД) 1 и 2 типов, противопоказаниями к приему β -АБ и проведению ТФН, с тяжелыми сопутствующими

заболеваниями, а также при невозможности полной отмены всей предшествующей медикаментозной терапии за исключением сублингвального приема нитроглицерина (Нтг).

АИЭ разовых доз метопролола в дозе 50 мг/сут. и 100 мг/сут. оценивали методом парных ТФН [11, 12]. В один и тот же день больной выполнял 2 ТФН, по одинаковому протоколу: первая ФН до приема препарата, вторая – через 2 ч после приема. Препарат обладал АИЭ, если Тпорог. увеличивалась на ≥ 120 с при второй нагрузке по сравнению с первой. Если увеличение Тпорог. (Δ Тпорог.) составляло < 120 с, АИЭ отсутствовал. Парный ТФН с дозой метопролола 100 мг/сут. проводили только при неэффективности 50 мг/сут. препарата и отсутствии противопоказаний к увеличению дозы.

Выборную разовую дозу метопролола назначали 2 раза в сут. на протяжении 1 мес.; в конце этого периода проводили контрольный ТФН через 2 ч после приема очередной дозы. Если эффективная доза метопролола не была подобрана, назначали максимальную, хорошо переносимую дозу препарата.

Гемодинамический эффект метопролола оценивали с учетом показателя $\Delta\%$, характеризующего степень изменения ЧСС, систолического (САД), диастолического АД (ДАД), двойного произведения (ДП) на фоне препарата относительно исходного уровня и рассчитанного по формуле:

$$\Delta\text{ЧСС}\%(\text{АД}, \text{ДП}) = [\text{ЧСС}_2(\text{АД}_2, \text{ДП}_2) - \text{ЧСС}_1(\text{АД}_1, \text{ДП}_1)] / \text{ЧСС}_1(\text{АД}_1, \text{ДП}_1) \times 100\%, \text{ где } 1 - \text{до приема, } 2 - \text{через } 2 \text{ ч после приема.}$$

Формула для расчета ДП, являющегося эквивалентом поглощения кислорода миокардом: САД \times ЧСС / 100 (усл.ед.).

Для изучения связи между АИЭ препарата и состоянием углеводного обмена пациенты были протестированы на толерантность к глюкозе до лечения и в конце периода приема метопролола. Забор крови из вены осуществляли натощак и через 2 ч после приема 75 г глюкозы. В сыворотке крови измеряли концентрацию глюкозы радиоизотопным методом и концентрацию инсулина радиоиммунологическим методом (Insuline IRMA, Immunotech, Czech Republic). Нарушения углеводного обмена диагностировали в соответствии с критериями ВОЗ 1999 г.

Чувствительность к инсулину определяли по индексу $ISI_{0,120}$ (Insulin Sensitivity Index), рассчитанному с учетом массы тела (МТ) и уровней глюкозы и инсулина до и через 120 мин после ФН в ТТГ [7]. Индекс $ISI_{0,120}$ отражает в основном чувствительность к инсулину периферических тканей. Уменьшение показателя $ISI_{0,120}$ свидетельствует о снижении чувствительности тканей к инсулину и повышении их ИР.

ИР оценивали по индексу НОМА2-IR (Homeostatic Model Assessment) с использованием компьютерной программы «НОМА model» [8]. Индекс НОМА2-IR позволяет получить более правильную, не завышенную оценку ИР по сравнению с индексом НОМА1-IR, рассчитанному по формуле [8]. Значения НОМА2-IR примерно в 1,5 раза ниже значений НОМА1-IR [9], оба показателя отражают, главным образом, ИР ткани печени [10].

При статистической обработке данных использовали стандартные методы параметрической и непараметрической статистики (Statistica 7): определение средних значений показателей (М), стандартного отклонения (SD) для показателей ТФН, медианы (Me)

Таблица 1

Влияние метопролола на Тпорог., АД, ЧСС и ДП у больных Ст. в зависимости от АИЭ разовой дозы препарата (M ±SD)

Показатель	АИЭ+ (n=16)			АИЭ- (n=12)		
	Разовый прием МП		Регулярный прием МП 1 мес.	Разовый прием МП		Регулярный прием МП 1 мес.
	Исх.	2 ч	2 ч	Исх.	2 ч	2 ч
Тпорог., с	328,9±88,8	544,4±107,2*	534,7±111,3*	307,6±103,7	354,2±31,3*#	349,8±93,6*#
ΔТпорог., с	-	211,7±80,4	198,0±88,9	-	46,6±34,0#	46,2±67,5#
ЧСС пок. уд/мин	81,0±8,8	61,6±6,9*	67,6±10,2*	74,2±8,8	59,3±9,0*	62,3±7,5*
САД пок., мм рт.ст.	125,6±12,1	116,3±15,9*	115,6±11,4*	125,8±9,5	107,1±14,2*	113,8±12,1*
ДАД пок., мм рт.ст.	78,4±3,5	72,8±8,9*	71,6±7,5*	78,3±3,9	70,0±6,7*	72,9±5,8*
ЧСС порог., уд/мин	109,7±7,1	99,8±8,5*	102,1±8,6*	101,6±9,4	91,3±9,3*#	91,3±7,7*#
САД порог., мм рт.ст.	155,3±13,8	152,8±18,4	158,1±11,4	153,8±14,5	142,5±18,7*	144,6±14,8
ДАД порог., мм рт.ст.	92,8±8,2	89,7±6,2	93,8±6,5	92,9±8,1	85,0±9,1*	88,3±7,5
ДП пок. (ед)	101,6±13,4	71,4±11,4	77,4±8,0	93,1±10,5	63,1±9,9	70,8±10,5
ДП порог. (ед)	170,2±17,9	152,2±19,6	155,9±15,9	155,9±17,6	129,4±16,9	134,9±14,5
ΔЧСС% пок.	-	-23,8±6,5	-16,1±12,7	-	-19,6±10,6	-15,7±7,7
ΔЧСС% порог	-	-9,0±6,0	-6,8±7,1	-	-10,2±3,7	-9,9±6,8
ΔСАД% пок.	-	-7,6±7,8	-7,4±11,1	-	-15,1±6,6	-9,3±10,2
ΔСАД% порог.	-	-1,6±7,7	-1,1±8,2	-	-7,3±8,5	-3,4±7,6
ΔДП% пок.	-	-29,7±6,4	-22,1±16,5	-	-31,6±11,5	-23,6±10,0
ΔДП% порог.	-	-10,6±8,1	-7,7±11,9	-	-16,7±8,8	-12,8±10,5

Примечание: Исх – до приема препарата; 2 часа – после приема разовой дозы, МП – метопролол; ЧСС пок., АД пок., ДП пок. – значение показателя в покое; ЧСС порог., АД порог., ДП порог. – на пороговом уровне нагрузки; * – p<0,05 – достоверность различий с соответствующим показателем до приема препарата в одной гр больных по критерию Вилкоксона; # – p<0,05 – достоверность различий в значениях соответствующего показателя между гр по критерию Манна-Уитни.

и межквартильного интервала (25%-75%) для показателей углеводного обмена. Достоверность различий результатов ТФН оценивали с помощью парного t-критерия Стьюдента, Вилкоксона и Манна-Уитни. Значения p<0,05 расценивали как статистически значимые.

Результаты

По результатам парных ТФН больные были распределены в 2 группы (гр.): у 16 больных препарат был эффективен – (АИЭ+), у 12 больных (АИЭ-) отсутствовал.

До лечения группы больных с наличием и отсутствием АИЭ при приеме разовых доз метопролола не различались по ФК Ст. и показателю переносимости ФН (Тпорог.) (таблица 1).

В обеих гр. больных, при приеме метопролола, наблюдалось существенное урежение ЧСС, снижение САД и ДАД (таблица 1). Причем, по степени изменения гемодинамических показателей (Δ%) указанные гр. больных не различались, в т.ч., по динамике показателя ДП (ΔДП% пок., ΔДП% порог.). Следовательно, АИЭ- при приеме метопролола не было связано со слабым или недостаточно выраженным влиянием препарата на показатели гемодинамики.

До лечения обследованные гр. больных не различались по уровню глюкозы и инсулина в крови натощак (таблица 2). Вместе с тем, при ТТГ были выявлены существенные различия

в показателях, характеризующих толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину. У больных с АИЭ+ отсутствовало восстановление исходного уровня глюкозы и инсулина через 2 ч после нагрузки глюкозой, при этом постпрандиальные показатели глюкозы (p=0,028) и инсулина (p=0,043) были более высокими по сравнению с гр. больных АИЭ-. В гр. больных с АИЭ+ метопролола чувствительность периферических тканей к инсулину, оцененная по индексу ISI_{0,120}, была почти в 2 раза ниже, чем у больных с отсутствием такого эффект (p=0,023), тогда как по индексу ИРНОМА2-IR группы не различались (таблица 2). До начала лечения у 4 из 16 больных с АИЭ+ была выявлена нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ). В гр. с АИЭ- метопролола случаев НТГ не было отмечено.

Через 1 мес. приема метопролола у больных с АИЭ- наблюдалось снижение концентрации глюкозы в крови натощак (p=0,026), тогда как у больных с АИЭ+ указанный показатель не изменялся (таблица 2). При ТТГ в обеих гр. больных было выявлено увеличение концентрации глюкозы через 2 ч. после ФН по сравнению с периодом до лечения (p=0,16; p=0,16); статистически значимых изменений уровня инсулина при этом отмечено не было. Вместе с тем, у больных с АИЭ+ метопролола сохранялись более высокие значения постпрандиальной глюкозы (p=0,021) и инсулина (p=0,055),

Показатели углеводного обмена исходно и через 1 мес. приема метопролола в зависимости от АИЭ препарата (Ме, 25%-75%)

Показатели	АИЭ+ (n=16)		АИЭ- (n=12)	
	До лечения (1)	МП, 1 мес. (2)	До лечения (3)	МП, 1 мес. (4)
Глюкоза натощак, мг/дл	97,5 (90,0-110,5)	96,0 (87,0-105,0)	100,0 (98,5-106,0)	91,0* (89,0-107,5)
Инсулин натощак, мкМЕд/мл	9,7 (6,5-17,6)	7,0 (5,4-11,5)	10,4 (8,4-12,3)	11,5 (4,3-16,5)
Глюкоза 2 ч, мг/дл	118,0 (99,5-136,5)	131,5 (103,0-156,0)	96,0# (70,0-119,5)	102,5# (90,0-130,0)
Инсулин 2 ч, мкМЕд/мл	67,3 (18,9-101,1)	59,4 (20,2-94,9)	20,5 # (10,-41,9)	28,8 (20,6-44,5)
ISI _{0,120}	57,0 (52,4-98,8)	60,1 (47,0-90,9)	104,2# (62,8-149,3)	83,3 (66,8-99,3)
НОМА2-IR	1,30 (0,9-2,25)	0,90 (0,70-1,50)	1,35 (1,15-1,65)	1,50 (0,55-2,15)

Примечание: МП – метопролол;

* – $p < 0,05$ – достоверность различий с периодом до лечения в одной гр больных по критерию Вилкоксона; # – $p < 0,05$ – достоверность различий в значениях показателя между гр по критерию Манна-Уитни.

а также более низкие значения индекса $ISI_{0,120}$ ($p=0,082$), чем в гр. с АИЭ-. Статистически значимой динамики индекса ИР НОМА2-IR выявлено не было.

Через 1 мес. приема метопролола среди 16 больных с АИЭ+ число случаев НТГ увеличилось с 4 до 8, а среди больных с АИЭ- НТГ не наблюдалась.

По данным теста на тредмиле, через 4-5 нед. лечения в обеих гр. больных сохранялся уровень переносимости ФН, достигнутый при приеме разовой дозы препарата. Эффекта кумуляции или привыкания к действию препарата не отмечено. Частота приступов Ст. у больных АИЭ+ уменьшилась с $7,3 \pm 2,5$ до $3,2 \pm 1,9$ в нед. ($M \pm SD$, $p < 0,001$); у больных с АИЭ- не изменилась и составила $6,7 \pm 2,5$ и $6,3 \pm 1,8$ приступов в нед. до и после лечения соответственно.

Важно отметить, что на фоне приема метопролола концентрация глюкозы в крови натощак в обеих гр. больных не возрастала или даже снижалась (таблица 2), что создавало ложное представление об отсутствии негативного влияния препарата на показатели углеводного обмена.

Обсуждение

Оценка индивидуальной эффективности метопролола у больных Ст. напряжения с помощью парных ТФН показала, что препарат в среднетерапевтических дозах обладал АИЭ у 57% больных и не оказывал АИЭ у 43% больных, что соответствует имеющимся данным о более низкой антиангинальной эффективности β -АБ по сравнению с препаратами других классов. [11,12].

Обращал на себя внимание тот факт, что у больных с АИЭ- степень изменения показателей

гемодинамики при приеме метопролола была такой же, как и АИЭ+. Это означало, что у определенной части больных Ст. (в настоящем исследовании у 43%) существенное снижение потребности миокарда в кислороде, вызванное приемом метопролола, не приводило к улучшению переносимости ФН. С учетом данных литературы о неблагоприятном влиянии β -АБ на метаболизм глюкозы [13, 14], играющей важную роль в обеспечении энергетических потребностей миокарда, было высказано предположение, что возможность достижения антиишемического эффекта при приеме метопролола связана с глюко-метаболическим статусом пациента.

Анализ результатов ТТГ показал, что у больных с АИЭ+ метопролола имелись нарушения сопряженности в системе инсулин/глюкоза: низкая чувствительность периферических тканей к инсулину и наличие случаев НТГ. У больных АИЭ- нарушения параметров углеводного обмена по данным ТТГ не наблюдалось.

Вместе с тем, при обследовании больных натощак различий между гр. выявлено не было. Обращало внимание, что на фоне приема метопролола не наблюдалось развития гипергликемии, более того, у больных с АИЭ- через 1 мес. лечения содержание глюкозы в крови натощак достоверно снизилось. Это совпадало с данными [15] и могло быть связано с некоторым угнетением глюконеогенеза в печени на фоне приема метопролола, поскольку концентрация глюкозы в крови натощак определяется, главным образом, базальной продукцией глюкозы в данном органе [10]. В то же время, между больными обеих гр. не было выявлено различий по индексу ИР НОМА2-IR, что могло указывать на сходную чувствительность к инсулину печени (таблица 2).

Следовательно, различия в глюко-метаболическом статусе больных с наличием и отсутствием АИЭ метопролола наблюдались только в условиях нагрузки глюкозой. Выявленные различия указывали на сниженную чувствительность к инсулину периферических тканей у больных с наличием АИЭ+ метопролола, о чем свидетельствовали более низкие значения $ISI_{0,120}$, а наличие у 25% больных данной группы НТГ, которая, как было показано ранее [16], является следствием уменьшения инсулинозависимой утилизации глюкозы, вызванной ослаблением чувствительности скелетных мышц к инсулину. Факторами, вовлеченными в этот процесс, являются угнетение инсулин-зависимого транспорта глюкозы, синтеза гликогена и окисления глюкозы, что в свою очередь обусловлено нарушенной способностью мышц переключать энергетический обмен между СЖК и глюкозой.

Таким образом, проведенное исследование позволило впервые выявить у больных Ст. наличие связи между выраженной антиишемической эффективностью β -АБ метопролола (улучшение переносимости ФН, урежение ангинозных приступов) и более медленной инсулинозависимой утилизацией глюкозы из-за повышения ИР периферических тканей ($ISI_{0,120}$). Дизайн исследования не позволил охарактеризовать механизм, лежащий в основе выявленной связи между АИЭ метопролола и ИР периферических тканей. В частности, не было проведено определение содержания в крови СЖК. Вместе с тем известно, что блокада β -адренергических рецепторов вызывает торможение липолиза в жировой ткани и снижение содержания СЖК в крови, как было неоднократно отмечено в исследованиях с различными препаратами класса β -АБ [4,17,18]. Показано, что в процессе ФН, выполняемых на фоне приема β -АБ, относительный дефицит СЖК в крови приводит к более активной утилизации глюкозы периферическими тканями [19,20], при этом важным условием является поддержание в крови достаточного уровня глюкозы для использования ее сердцем и скелетными мышцами. В связи с этим, одним из факторов, ограничивающих, возможность выполнения ФН, может служить дефицит энергетического субстрата в результате торможения гликогенолиза в печени и мышцах, связанного с приемом β -АБ.

Результаты исследования позволяют высказать следующее предположение о характере взаимосвязи между АИЭ метопролола и глюко-метаболическим статусом больных Ст. Уменьшение доступности СЖК в качестве энергетического субстрата на фоне приема метопролола создавало относительный дефицит энергии, в т.ч. в миокарде, особенно значимый при выполнении ФН и требовало более активного использования глюкозы. У 43% больных

возможность более активного использования глюкозы была ограничена из-за снижения ее продукции в печени (эффект β -адренергической блокады) и быстрой утилизации периферическими тканями (высокий показатель чувствительности к инсулину $ISI_{0,120}$), в результате чего АИЭ метопролола, несмотря на снижение потребности миокарда в кислороде, не мог быть реализован.

В противоположность этому, наличие сниженной чувствительности периферических тканей к инсулину и более длительное присутствие в крови относительно высоких концентраций глюкозы позволяли у 57% больных активно использовать этот субстрат для обеспечения энергетических потребностей миокарда и восполнения дефицита энергии, связанного с уменьшением доступности СЖК. Сочетание такого компенсаторного механизма со сниженной потребностью миокарда в кислороде обеспечивало выполнение большего объема работы без возникновения ишемии миокарда, т.е. приводило к развитию АИЭ.

К сожалению, у данной категории больных, изначально имеющих сниженную чувствительность периферических тканей к инсулину, прием метопролола может приводить к неблагоприятным последствиям, как в долгосрочной, так и в краткосрочной перспективе. В настоящем исследовании среди больных с АИЭ+ частота случаев НТГ увеличилась в 2 раза уже через 1 мес. регулярного приема препарата. Поэтому имеются все основания полагать, что больные СтС с АИЭ+ метопролола относятся к гр. повышенного риска развития нарушений углеводного обмена, связанных с приемом β -АБ. При необходимости назначения метопролола на длительный срок они нуждаются в более тщательном контроле за показателями углеводного обмена, включающем ТТГ.

С практической точки зрения является важным, что у больных стабильной Ст. напряжения АИЭ+ при приеме метопролола по данным парного ТФН может свидетельствовать о нарушенной сопряженности в системе инсулин/глюкоза и предиктором развития НТГ уже в течение первого месяца регулярного применения препарата.

Это позволяет рекомендовать парный ТФН с разовой дозой метпролола всем больным СтС до начала приема метопролола и, при АИЭ+, проведение дополнительного обследования с применением ТТГ через 4-5 нед. для выявления нарушений углеводного обмена. В случае невозможности выполнения парного ТФН, следует оценить антиангинальную эффективность метопролола в условиях повседневной активности пациента. Если на фоне монотерапии метопролола частота приступов урежается в >2 раза, целесообразно рассмотреть вопрос об углубленной оценке глюкометаболического статуса больного, в частности ТТГ.

Литература

1. Metelitsa VI. Reference book on clinical pharmacology of cardiovascular drugs. 3rd edition, Moscow, MIA 2005; 160-9. Russian (Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. 3-е издание, Москва, МИА 2005; 160-9).
2. Lee L, Horowitz J, Frenneaux M. Metabolic manipulation in ischemic heart disease, a novel approach to treatment. *Eur Heart J* 2004; 25:634-41.
3. Wallhaus TR, Taylor M, DeGrado TR, et al. Myocardial free fatty acid and glucose use after carvedilol treatment in patients with congestive heart failure. *Circulation* 2001; 103: 2441-6.
4. Sharma V, Dhillon P, Wambolt R, et al. Metoprolol improves cardiac function and modulates cardiac metabolism in the streptozotocin-diabetic rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294: H1609-20.
5. Bartnik M, Ryd n L, Ferrari R, et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. *The Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. Eur Heart J* 2004; 25: 1880-90.
6. Bartnik M, Ryden L, Ohrvik J, et al. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Heart* 2007; 93: 72-7.
7. Gutt M, Davis CL, Spitzer SB, et al. Validation of the insulin sensitivity index (ISI(0,120)): comparison with other measures. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 47(3): 177-84.
8. Wallace NM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27: 1487-95.
9. Geloneze B, Vasques ACJ, Stabe CFC, et al. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome – Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009; 53(2): 281-7.
10. Qureshi K, Clements RH, Saeed F, Abrams GA. Comparative evaluation of whole body and hepatic insulin resistance using indices from oral glucose tolerance test in morbidly obese subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *J Obesity* 2010; ID 741521, doi: 10.1155/2010/741521.
11. Metelitsa VI, Kokurina EV, Bochkareva EV. Individual selection of antianginal drugs in angina pectoris patients. *Soviet Archives of Internal Medicine* 1992; 64 (5): 559-64.
12. Butina EK, Kokurina EV, Dmitrieva NA, et al. The reduced sensitivity to anti-ischemic effect of propranolol and possibility of its correction at patients with stable angina. *Therapeutic Archive* 2002, 34-9. Russian (Бутина Е.К., Кокурина Е.В., Дмитриева Н.А. и др. Сниженная чувствительность к антиишемическому эффекту пропранолола и возможность ее коррекции у больных стабильной стенокардией. *Тер архив* 2002; 34-9).
13. Bangalore S, Parkar S, Grossman E, Messerli FH. A meta-analysis of 94,492 patients with beta-blockers determine the risk of new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1254-62.
14. Sarafidis PA, Bakris GL. Antihypertensive treatment with beta-blockers and the spectrum of glycaemic control. *Q J Med* 2006; 99: 431-6.
15. Vardeny O, Zebrack J, Gilbert EM. Effects of beta-blocker titration on glucose homeostasis in heart failure. *J Pharm Technol* 2009; 25(2): 71-8.
16. Bokhari S, Emerson P, Israelian Z, et al. Metabolic fate of plasma glucose during hyperglycemia in impaired glucose tolerance: evidence for further early defects in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Ann J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 296: E440-4.
17. Moro C, Polak J, Klimcakova E, et al. Atrial natriuretic peptide stimulates lipid mobilization during repeated bouts of endurance exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290(5): E864-9.
18. Moro C, Pillard F, Glisezinski I, et al. Exercise-induced lipid mobilization in subcutaneous adipose tissue is mainly related to natriuretic peptides in overweight men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295(2): E505-13.
19. Mora-Rodriguez R, Hodgkinson BJ, Byerley LO, et al. Effects of β -adrenergic receptor stimulation and blockade on substrate metabolism during submaximal exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280: E752-60.
20. Geor RJ, Hinchcliff KW, Sams RA. β -Adrenergic blockade augments glucose utilization in horses during graded exercise. *J Appl Physiol* 2000; 89: 1086-98.