

Особенности показателей углеводного обмена у больных стенокардией на фоне приема метопролола и его комбинации с триметазином

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

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Оценить влияние β -адреноблокатора (β -АБ) метопролола (Мп) и его комбинации с триметазином (Тмд) на толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину у больных стенокардией.

Материал и методы. Обследованы 28 больных, мужчин 46-68 лет со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК с положительным результатом теста с физической нагрузкой (ТФН) и ранее не принимавших β -АБ. Дозу Мп подбирали индивидуально по результатам парных ТФН, выбранную дозу препарата, 50 или 100 мг/сут., назначали в течение 1 мес. 2 раза в сут, затем в течение 1 мес. больные принимали комбинацию Мп + Тмд в дозе 70 мг/сут. Стандартный тест на толерантность к глюкозе (ТТГ) проводили до лечения и в конце периодов приема Мп и комбинации Мп + Тмд. Нарушения углеводного обмена диагностировали в соответствии с критериями ВОЗ 1999г. Инсулинорезистентность (ИР) оценивали по показателю HOMA2-IR, чувствительность тканей к инсулину – по показателю ISI_{0,120}.

Результаты. Через 1 мес. приема Мп отмечено снижение уровня глюкозы натощак ($p=0,025$). В то же время, по данным ТТГ при регулярном приеме Мп уровень гликемии через 2 ч после нагрузки глюкозой был выше, чем до лечения ($p=0,049$). Чувствительность тканей к инсулину (ISI_{0,120}) имела тенденцию к снижению по срав-

нению с периодом до лечения ($p=0,14$), а число больных с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) увеличилось с 4 до 8 ($p=0,006$). На фоне комбинации Мп и Тмд уровень гликемии в крови натощак и после нагрузки глюкозой не отличался от периода приема Мп. Уровень инсулина через 2 ч после нагрузки был выше, чем при приеме Мп ($p=0,045$). Индекс HOMA2-IR был выше, а ISI_{0,120} – ниже значения, чем до лечения ($p=0,036$). Динамика ISI_{0,120} указывала на снижение чувствительности к инсулину, как при приеме Мп, так и при Мп + Тмд. НТГ выявлена у 10 больных.

Заключение. У больных стенокардией нарушения контроля гликемии наблюдаются уже через 1 мес. приема Мп и могут быть выявлены только с помощью ТТГ. Применение Тмд не предотвращало развитие этих нарушений, но увеличивало антиишемический эффект лечения и было оправдано с клинической точки зрения.

Ключевые слова: стабильная стенокардия напряжения, тест толерантности к глюкозе, чувствительность к инсулину, метопролол, триметазидин.

Поступила 19/01-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(4): 10-15

Carbohydrate metabolism parameters in angina patients treated with metoprolol and its combination with trimetazidine

Bochkareva E. V.*, Aleksandrovich 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 effects of a β -adrenoblocker (β -AB) metoprolol (Mp) and its combination with trimetazidine (Tmd) on glucose tolerance and insulin sensitivity in patients with angina pectoris.

Material and methods. In total, 28 men aged 46-68 years, with Functional Class (FC) II-III stable angina, positive exercise stress test (EST), and no prior β -AB therapy were examined. Individual Mp doses were selected based on the paired EST results. For one month, the Mp dose of 50 or 100 mg/d was administered twice a day; for the next month, participants received Mp and Tmd (70 mg/d). A standard glucose tolerance test (GTT) was performed at baseline and at the end of one-month periods of Mp or Mp + Tmd treatment. Carbohydrate metabolism disturbances were diagnosed according to the WHO criteria (1999). Insulin resistance (IR) was assessed by HOMA2-IR parameter, and tissue insulin sensitivity by ISI_{0,120} parameter.

Results. After one month of Mp treatment, a decrease in fasting glucose levels was observed ($p=0,025$). At the same time, the GTT results demonstrated increased glucose levels 2 hours after glucose load, compared to baseline ($p=0,049$). Tissue insulin sensitivity (ISI_{0,120})

showed some reduction ($p=0,14$), while the number of patients with impaired glucose tolerance (IGT) increased from 4 to 8 ($p=0,006$). The levels of fasting and post-load glycemia after one month of the combination therapy with Mp and Tmd were similar to those after the Mp treatment. Insulin levels at 2 hours after glucose load were higher than those observed after the Mp therapy ($p=0,045$). Compared to baseline, HOMA2-IR values increased, and IDI_{0,120} values decreased ($p=0,036$). The IDI_{0,120} dynamics suggested a reduction in insulin sensitivity for both treatment regimens. IGT was registered in 10 patients.

Conclusion. In angina patients, impaired glucose control was observed as early as 1 month after the start of Mp treatment. This early impairment could be diagnosed by GTT. Although the combination therapy with Mp and Tmd did not prevent this impairment, but provided a greater antischemic effect and, therefore, was clinically appropriate

Key words: stable effort angina, glucose tolerance test, insulin sensitivity, metoprolol, trimetazidine.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(4): 10-15

©Коллектив авторов, 2012

e-mail: Ebochkareva@gnicpm.ru

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

К настоящему времени накоплен большой объем научных данных о наличии у β -адреноблокаторов (β -АБ) нежелательных системных метаболических эффектов, в т.ч., нарушения углеводного обмена, способствующие развитию предиабета и диабета (СД) [1]. В качестве основных механизмов развития указанных нарушений при приеме β -АБ рассматривают снижение секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы, а также развитие инсулинорезистентности (ИР) [2].

У больных ИБС нарушения метаболизма глюкозы встречаются в ~ 2 раза чаще, чем в общей популяции [3], поэтому на фоне приема β -АБ контроль за показателями углеводного обмена, в т.ч. толерантностью к глюкозе, должен быть своевременным и адекватным. В клинической практике «золотым стандартом» при осуществлении такого контроля является тест на толерантность к глюкозе (ТТГ). Оценка только одного показателя – уровня гликемии натощак не позволяет распознавать указанные нарушения более, чем в 20% случаев [4]. К сожалению, ТТГ при обследовании больных ИБС проводится недостаточно часто [4].

По сравнению с препаратами других групп, β -АБ имеют более низкую антиангинальную эффективность [5,6] и поэтому часто назначаются в составе комбинированной терапии. Одной из наиболее эффективных и безопасных является комбинация β -АБ с триметазидином (Тмд), который оказывает дополнительное положительное влияние на метаболизм миокарда при ишемии, не изменяя системную гемодинамику [7]. Тмд, по некоторым данным, способствует повышению чувствительности тканей к инсулину [8], что сопровождается усилением захвата глюкозы и улучшением ее утилизации в скелетных мышцах [9], т.е. обладает отличным от β -АБ влиянием на углеводный обмен. Вместе с тем, эффект сочетанного действия Тмд + β -АБ на показатели, характеризующие состояние системы инсулин/глюкоза, не изучен.

Препараты, относящиеся к группе β -АБ, различаются между собой по степени негативного влияния на показатели углеводного обмена. Считается, что при приеме β -АБ 3-го поколения (с вазодилатирующими свойствами) нарушения, связанные с инсулинзависимой утилизацией глюкозы, развиваются реже, чем на фоне обычных (традиционных) препаратов атенолола и метопролола (Мп). В связи с этим, целью настоящей работы являлась оценка влияния одного из наиболее широко применяемых β -АБ Мп и его комбинации с Тмд на показатели углеводного обмена у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) со стабильной стенокардией напряжения.

Материал и методы

Обследованы 28 больных, мужчин, 46-68 лет со стабильной стенокардией напряжения II-III

функционального класса (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов, не принимавших β -АБ. Наличие ИБС верифицировано данными анамнеза о перенесенном инфаркте миокарда (ИМ) и/или результатами коронарографии (КАГ). Все больные имели положительные результаты теста с физической нагрузкой (ТФН) на тредмиле, который сопровождался появлением приступа стенокардии средней интенсивности и снижением сегмента ST ишемического типа глубиной ≥ 1 мм ($\downarrow ST \geq 1$ мм). Интервал времени от начала ФН до появления $\downarrow ST \geq 1$ мм принимали за пороговую продолжительность нагрузки (Тпорог.)

В исследование не включали больных с наличием СД I и II типов, противопоказаниями к приему β -АБ и проведению ТФН, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, сердечной недостаточностью (СН), перенесенным инсультом (МИ), ИМ давностью < 6 мес., неконтролируемой гипертонией (АГ), а также при невозможности полной отмены всей предшествующей медикаментозной терапии за исключением сублингвального приема нитроглицерина.

Исследуемые препараты: Мп 50 и 100 мг, Тмд 35 мг.

До начала лечения каждому больному были выполнены парные ТФН [10] с разовыми дозами Мп для индивидуального выбора наиболее эффективной дозы препарата. Об эффекте судили по изменению продолжительности Тпорог. через 2 ч после приема разовой дозы по сравнению с исходным ТФН. Дозу Мп 100 мг оценивали при неэффективности 50 мг и отсутствии противопоказаний. Выбранную дозу Мп (50 мг – у 24 чел., 100 мг – у 4 чел.) назначали 2 раза в сут. на протяжении 1 мес., далее больные продолжали прием прежней дозы Мп в комбинации с Тмд по 35 мг 2 раза в сут. в течение 1 мес. В конце периодов монотерапии Мп и его комбинации с Тмд проводили контрольные ТФН через 2 ч после приема очередной дозы.

Для изучения влияния препаратов на углеводный обмен пациенты были протестированы на толерантность к глюкозе до лечения и в конце периодов приема Мп и его комбинации с Тмд. ТТГ выполняли в утренние часы, после ночного голодания. Забор крови из вены осуществляли натощак и через 2 ч после приема 75 г глюкозы, растворенной в стакане теплой воды. В сыворотке крови измеряли концентрацию глюкозы автоматизированным глюкозооксидазным методом и концентрацию инсулина радиоиммунологическим методом (Insuline IRMA, Immunotech, Czech Republic).

Нарушения углеводного обмена диагностировали в соответствии с критериями ВОЗ 1999: нормальный уровень глюкозы < 110 мг/дл, при концентрации глюкозы натощак ≥ 110 мг/дл и < 126 мг/дл диагностировали нарушение гликемии натощак. 2-часовую постпрандиальную гликемию ≥ 140 мг/дл и < 200 мг/дл расценивали как НТГ.

ИР оценивали методом HOMA2 (Homeostatic Model Assessment) по данным измерения концентрации глюкозы и инсулина натощак с использованием компьютерной

Влияние Мп и его комбинации с Тмд на переносимость ФН, ЧСС и АД у больных стенокардией (M±SD)

Показатели	Разовый прием Мп		Регулярный прием	
	Исходно (1)	2ч (2)	Мп (3)	Мп+Тмд (4)
Тпорог., с	319,8 ±89,5	462,9* ±141,2	455,4* ±138,3	508,1*# ±129,7
ЧСС пок., уд/мин	78,1 ±9,3	60,6* ±7,8	65,4* ±9,4	65,5* ±9,0
САД пок., мм рт.ст.	125,7 ±10,9	112,3* ±15,6	114,8* ±11,5	115,0* ±12,1
ДАД пок., мм рт.ст.	78,4 ±3,6	71,6* ±8,1	72,1* ±6,7	71,3* ±8,9

Примечание: САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, пок. – значение показателя в покое; достоверность различий соответствующих показателей по критерию Вилкоксона с 1 (*) и 3 (#).

программы «НОМА model» [11]. Индекс НОМА2-IR позволяет получить более правильную, незавышенную оценку ИР по сравнению с индексом НОМА1-IR, рассчитанному по формуле [11]. Значения НОМА2-IR в ~ 1,5 раза ниже значений НОМА1-IR [12], оба показателя отражают, главным образом, ИР ткани печени [13].

Чувствительность к инсулину определяли по $ISI_{0,120}$ (Insulin Sensitivity Index), рассчитанному с учетом массы тела (МТ) и уровней глюкозы и инсулина до и через 120 мин после нагрузки при ТТГ [14]. $ISI_{0,120}$ отражает в основном ИР периферических тканей. Уменьшение $ISI_{0,120}$ свидетельствует о снижении чувствительности тканей к инсулину и повышении их ИР.

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартных методов (вариационной параметрической и непараметрической статистики (Statistica 7): определение средних значений показателей (M), стандартного отклонения (SD) для показателей ТФН, медианы (Me) и межквартильного интервала (25%-75%) для показателей углеводного обмена. Достоверность различий результатов ТФН оценивали с помощью парного t-критерия Стьюдента, динамику углеводных показателей – по критерию Вилкоксона, сравнение числа больных с НТГ до и после лечения – по критерию Мак-Нимара. Значения $p < 0,05$ расценивали как статистически значимые.

Результаты

Разовый прием Мп сопровождался у больных значительным увеличением Тпорог. ($p=0,0001$) (таблица 1). Через 1 мес. значение этого показателя не отличалось от достигнутого при первоначальном приеме, а на фоне комбинации Мп + Тмд увеличивалось по сравнению с периодом монотерапии Мп ($p=0,0001$). Таким образом, прием Мп в выбранных дозах сопровождался значительным улучшением ТФН, присоединение Тмд оказывало дополнительный антиишемический эффект. На фоне приема Мп наблюдалось снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) ($p=0,0001$) и АД ($p=0,0001$) в покое (таблица 1), а также

на максимуме нагрузки ($p=0,0001$, $p=0,02$ соответственно), что согласуется с представлениями о характере влияния β -АБ на указанные параметры. Прием Тмд дополнительного гемодинамического эффекта не оказывал.

До начала лечения среди обследованных больных гипергликемия натощак (≥ 110 мг/дл) была выявлена у 7 пациентов, НТГ – у 4 (таблица 2).

Через 1 мес. регулярного приема Мп в группе больных было отмечено снижение уровня глюкозы натощак ($p=0,025$) (таблица 2), число больных с гипергликемией составило 5 чел. Концентрация инсулина и индекс ИР НОМА2-IR имели тенденцию к снижению на фоне приема Мп ($p=0,16$ и $p=0,15$). В то же время, по данным ТТГ при регулярном приеме Мп уровень гликемии через 2 ч после нагрузки глюкозой был более высоким, чем до лечения ($p=0,049$), при этом некоторое повышение концентрации инсулина не было статистически значимым ($p=0,82$). Показатель $ISI_{0,120}$ имел тенденцию к снижению по сравнению с периодом до лечения Мп ($p=0,14$), а число больных с НТГ увеличилось с 4 до 8 ($p=0,006$).

На фоне комбинированной терапии Мп + Тмд уровень гликемии в крови натощак и через 2 ч после нагрузки глюкозой не отличался от такового при монотерапии Мп ($p=0,49$ и $p=0,42$ соответственно), в то же время 2-часовая постпрандиальная гликемия была более высокой по сравнению с периодом до лечения ($p=0,035$). Комбинированный прием препаратов приводил к некоторому повышению уровня инсулина натощак ($p=0,064$) и после нагрузки глюкозой ($p=0,065$) по сравнению с периодом до лечения, а также более высокому уровню инсулина через 2 ч после приема глюкозы относительно уровня при монотерапии Мп ($p=0,045$). При приеме комбинации Мп + Тмд индекс НОМА2-IR имел тенденцию к повышению ($p=0,057$), а $ISI_{0,120}$ – более низкое значение, чем до лечения ($p=0,036$). В целом, динамика $ISI_{0,120}$ указывала на снижение чувствительности

Таблица 2

Динамика показателей углеводного обмена на фоне приема Мп и его комбинации с Тмд у больных стенокардией

Показатели	Медиана, (25%-75%)		
	До лечения (1)	Мп (2)	Мп+Тмд (3)
Глюкоза натощак, мг/дл	99,0 (95,0-109,5)	95,5* (89,0-105,5)	98,0 (91,5-101,5)
Глюкоза 2 ч, мг/дл	113,5 (86,5-129,0)	123,5* (99,5-144,0)	128,0* (108,0-146,5)
Инсулин натощак, мкЕД/мл	9,7 (7,39-15,68)	8,6 (4,8-12,57)	11,0 (4,78-13,19)
Инсулин 2 ч, мкЕд/мл	39,9 (16,9-90,5)	44,5 (20,6-74,2)	52,7*# (25,2-112,3)
НОМА2-IR %	1,30 (1,00-2,05)	1,15 (0,60-1,60)	1,45 (0,65-1,70)
ISI 0,120	72,6 (54,3-127,7)	70,2 (54,7-98,7)	60,3* (50,6-86,2)
Гипергликемия натощак/НТГ (число больных)	7/4	5/8	3/10

Примечание: достоверность различий соответствующего показателя с периодом до лечения (*) и приемом Мп (#) по критерию Вилкоксона.

к инсулину как при приеме Мп, так и его комбинации с Тмд.

Через 2 мес. приема комбинированной терапии гипергликемию натощак имели 3 больных, НТГ была выявлена у 10 больных ($p=0,015$) по сравнению с периодом до лечения. Таким образом, результаты ТТГ на фоне приема Мп и его комбинации с Тмд свидетельствовали о снижении толерантности к углеводам: концентрация 2-часовой постпрандиальной глюкозы оставалась повышенной, несмотря на более высокий уровень инсулина.

Обсуждение

Результаты ряда многоцентровых, клинических исследований свидетельствуют о более высоком риске развития СД среди больных ССЗ, принимающих β -АБ [1,15]. При этом важно, что на фоне СД, ассоциированного с приемом β -АБ, наблюдается увеличение частоты сердечно-сосудистых осложнений [16,17]. Сообщается также о более высокой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности среди больных с наличием предиабета [18].

Увеличение частоты случаев предиабета и СД на фоне приема β -АБ представляет серьезную клиническую проблему в связи с тем, что препараты этой группы принимаются больными на длительной и постоянной основе: курсовой прерывистый прием нежелателен из-за синдрома отмены. Более высокий риск развития СД может быть связан как с наличием (еще до начала лечения) предиабетических нарушений гомеостаза глюкозы, частота которых среди больных ИБС в 2 раза превышает популяционные показатели [3], так и с диабетогенным действием β -АБ. В частности, назначение больным АГ Мп или другого β_1 -селективного АБ – атенолола – приводило к снижению чувствительности тканей к инсулину,

измеренной прямыми клампными методами [19,20]. Повышение ИР при приеме Мп было также выявлено методом расчета индекса НОМА-IR у больных с наличием СД и АГ [21,22].

Данные литературы о влиянии β -АБ на толерантность к глюкозе у больных ССЗ немногочисленны и неоднозначны. У больных АГ с наличием СД, принимающих глибенкламид, Мп не влиял на толерантность к глюкозе по данным ТТГ [23], а у перенесших ИМ не изменял параметры внутривенного ТТГ [24]. Вместе с тем, в исследовании [25] прием атенолола (100 мг/сут.) в течение 12 мес. сопровождался повышением 2-часовой гликемии и тенденцией к увеличению концентрации инсулина по данным ТТГ, что указывало на развитие НТГ, уровень гликемии натощак при этом достоверно не изменялся.

Настоящее исследование впервые показало, что при приеме Мп у больных стенокардией в средне-терапевтических дозах, улучшающих переносимость ФН, отрицательная динамика показателей углеводного обмена может развиваться уже в течение 1 мес. лечения. На данном раннем сроке наблюдения был выявлен более высокий уровень гликемии в крови через 2 ч после нагрузки глюкозой по сравнению с периодом до лечения, а число пациентов с НТГ увеличилось вдвое.

Важно отметить, что концентрация глюкозы натощак при этом была ниже, чем до начала приема Мп. Это наблюдение согласуется с исследованием [28], в котором получено дозо-зависимое снижение концентрации глюкозы натощак у больных с наличием систолической дисфункции на фоне титрования доз Мп с 25 до 200 мг/сут. на протяжении 8 нед. Небольшое, но достоверное снижение уровня гликемии при приеме Мп, было отмечено также

в экспериментальном исследовании на животных [29]. Уменьшение концентрации глюкозы в сыворотке крови натощак на фоне приема Мп обусловлено снижением продукции глюкозы печенью при ослаблении влияния на этот орган симпатической (адренергической) стимуляции [28]. По-видимому, данный феномен имеет непродолжительный и преходящий характер и поэтому оценка только одного показателя — уровня гликемии натощак на начальном этапе лечения не позволяет своевременно выявлять случаи ухудшения метаболизма глюкозы, связанные с приемом β -АБ. Продолжение приема β -АБ в этих условиях может способствовать угнетению секреции инсулина в β -клетках поджелудочной железы и развитию более тяжелых нарушений метаболизма глюкозы — предиабета и СД, значительно ухудшающих течение основного заболевания и прогноз жизни пациентов.

Данные литературы о влиянии Тмд на углеводные показатели свидетельствуют о нейтральном [7,26] или положительном [27] влиянии препарата на ИР. При применении гиперинсулинемической/эугликемической кламповой методики показано улучшение метаболизма глюкозы (снижение гликемии натощак) у больных СД после 15 сут приема Тмд в дозе 60 мг/сут. [27]. Китайские исследователи у 119 больных ИБС через 8 нед. приема Тмд в той же дозе наблюдали снижение концентрации глюкозы натощак и через 2 ч. после нагрузки, а также повышение чувствительности к инсулину при выполнении ТТГ [8].

В исследовании у больных стенокардией на фоне комбинации Мп + Тмд тенденция к ухудшению показателей углеводного обмена, отмеченная при приеме Мп, продолжала усугубляться: несмотря на более высокую концентрацию инсулина, уровень гликемии через 2 часа после нагрузки глюкозой не снижался, а число больных с НТГ было в 2,5 раза выше, чем до лечения. Протокол исследования не позволил оценить вклад Тмд в развитие выявленных нарушений гомеостаза

глюкозы, т.к. эффект монотерапии этим препаратом не изучался. Вместе с тем, данные литературы об улучшении чувствительности к инсулину и усилении транспорта глюкозы в скелетных мышцах при приеме Тмд [8] позволяют предположить, что отмеченное на фоне комбинации препаратов дальнейшее повышение ИР периферических тканей было связано главным образом с длительностью приема Мп. Применение Тмд, потенциально обладающего способностью повышать чувствительность к инсулину, не предотвратило развитие неблагоприятной динамики показателей углеводного обмена, обусловленной приемом β -АБ. Тем не менее, комбинация этих препаратов оправдана с клинической точки зрения, т.к. существенно повышает антиишемическую эффективность терапии Мп.

Проведенные расчеты $ISI_{0,120}$ и индекса ИР НОМА2-IR показали, что нарушения гликемического контроля, наблюдавшиеся на фоне приема Мп и его комбинации с Тмд, ассоциировались с повышением ИР периферических тканей ($ISI_{0,120}$) и в меньшей степени были связаны с ИР печени (НОМА2-IR) [13]. Ведущим механизмом в развитии выявленных нарушений гомеостаза глюкозы являлось, по-видимому, усиление периферической ИР ($ISI_{0,120}$) на фоне приема Мп, связанное со снижением инсулин-стимулируемого поступления глюкозы в скелетные мышцы в результате периферической вазоконстрикции и локального уменьшения кровотока под влиянием (воздействием) препаратов данной группы [2].

Таким образом, результаты, полученные в настоящем исследовании, указывают на необходимость проведения ТТГ на ранних сроках приема β -АБ для выявления больных ИБС с высокой вероятностью развития НТГ и, в перспективе, клинически выраженного СД, связанного с препаратами этой группы, что позволит своевременно осуществить коррекцию терапии и снизить риск развития такого осложнения.

Литература

1. 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.
2. Sarafidis PA, Bakris GL. Antihypertensive treatment with beta-blockers and the spectrum of glycaemic control. *Q J Med* 2006; 99: 431-6.
3. 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.
4. 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.
5. Metelitsa VI, Bochkareva EV, Kokurina EV, et al. An individual choice of antianginal drugs by means of paired bicycle ergometry tests in patients with angina. *Therap Archive* 1992; 9: 35-9. Russian (Метелица В.И., Бочкарева Е.В., Кокурина Е.В. и др. Индивидуальный выбор антиангинальных препаратов с помощью парных ВЭМ-тестов у больных стенокардией. *Тер архив* 1992; 9: 35-9).
6. Cooper-DeHoff RM, Handberg EM, Mancia G, et al. INVEST revisited: a review of findings from the International Verapamil SR-Trandolapril Study (INVEST). *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009; 7(11): 1329-40.
7. Szwed H. Clinical benefits of trimetazidine in patients with recurrent angina. *Coron Artery Dis* 2004; 15(1): 17-21.
8. Cai JS, Peng ZJ. Effect of trimetazidine on insulin resistance in patients with coronary heart disease. *Nan fang Yi ke Da Xue Xue Bao* 2006; 26(2): 222-3, 226.
9. Monti LD, Setola E, Fragasso G, et al. Metabolic and endothelial effects of trimetazidine on forearm skeletal muscle in patients with type 2 diabetes and ischemic cardiomyopathy. *Am J physiol Endocrinol Metab* 2006; 290: E 54-9.
10. Kokurina EV, Bochkareva EV, Metelitsa VI, et al. Anti-ischemic efficiency of trimetazidine in a combination with propranolol in patients with stable effort

- angina. *Cardiology* 2000; 5: 10-4. Russian (Кокурина Е.В., Бочкарева Е.В., Метелица В.И. Бутина Е.К. Антиишемическая эффективность триметазидина в комбинации с пропранололом у больных стабильной стенокардией напряжения. *Кардиология* 2000; 5: 10-4).
11. Wallace NM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27: 1487-95.
 12. 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.
 13. 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*, volume 2010, article ID 741521, doi: 10.1155/2010/741521.
 14. Gutt M, Davis CL, Spitzer SB, et al. Validation of the insulin sensitivity index (ISI_{0,120}) comparison with other measures. *Diab Res Clin Pract* 2000; 47: 177-84.
 15. Cooper-Dehoff R, Cohen JD, Bakris GL, et al. Predictors of development of diabetes mellitus in patients with coronary artery disease taking antihypertensive medications (findings from the International Verapamil-Trandolapril Study [INVEST]). *Am J Cardiol* 2006; 98(7): 890-4 Description of the cohort that developed diabetes during participation in INVEST and predictors of diabetes development.
 16. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 2004; 43: 963-9.
 17. Almgren T, Wilhelmsen L, Samuelsson J, et al. Diabetes in treated hypertension is common and carries a high cardiovascular risk: results from a 28-year follow-up. *J Hypertens* 2007; 25: 1311-7.
 18. Liu J, Grundy SM, Wang W, et al. Ten-year risk of cardiovascular incidence related to diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. *Am Heart J* 2007; 153: 552-8.
 19. Jacob S, Rett K, Wickimayr M, et al. Differential effect of chronic treatment with two beta-blocking agents on insulin sensitivity: the carvediol-metoprolol study. *J Hypertens* 1996; 14(4): 489-94.
 20. Poirier L, Cleroux J, Nadeau A, Lacourciere Y. Effects of nebivolol and atenolol on insulin sensitivity and haemodynamics in hypertensive patients. *J Hypertens* 2001; 19(8): 1429-35.
 21. Bakris GI, Fonseca V, Katholi RE, et al. Metabolic effects of carvediol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004; 292(18): 2227-36.
 22. Fonseca V, Bakris GL, Bell DS, et al. Differential effect of beta-blocker therapy on insulin resistance as a function of insulin sensitizer use: results from GEMINI. *Diabet Med* 2007; 24(7): 759-63.
 23. Micossi P, Pollavini G, Raggi U, et al. Effects of metoprolol and propranolol on glucose tolerance and insulin secretion in diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 1984; 16(2): 59-63.
 24. Olsson G, Rehnqvist N. Effects of chronic metoprolol treatment on glucose tolerance after myocardial infarction. *Int J Clin Pharmacol* 1987; 33(3): 311-3.
 25. Hakamaki T, Lehtonen A. Metabolic effects of spirapril and atenolol: results from a randomized, long-term study. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997; 35(6): 227-30.
 26. Ribeiro LW, Ribeiro JP, Stein R, et al. Trimetazidine added to combined hemodynamic antianginal therapy in patients with type 2 diabetes: a randomized crossover trial. *Am Heart J* 2007; 154(1): 78.e1-7.
 27. Fragasso G, Piatti PM, Monti L, et al. Short- and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2003; 146(5): E18.
 28. 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.
 29. Bhadada SV, Goyal RK. Comparative evaluation of atenolol and metoprolol on cardiovascular complications associated with streptozotocin-induced diabetic rats. *Can J Physiol Pharmacol* 2007; 85(8): 831-6.