

ВЛИЯНИЕ β -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ НЕБИВОЛОЛА И НАДОЛОЛА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО, УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНОВ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТЕНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Бернгардт Э.Р., Конради А.О., Смирнова Е.В., Шляхто Е.В.

Санкт-Петербургский государственный медицинский университета им. акад. И.П. Павлова. Институт сердечно-сосудистых заболеваний

Резюме

Цель. Изучить эффекты бета-адреноблокаторов с вазодилатирующими свойствами и без таковых на состояние углеводного и липидного обменов у больных артериальной гипертензией (АГ) и избыточной массой тела.

Материал и методы. В исследование включены 24 пациента с АГ, которые были рандомизированы на 2 группы лечения. Первая группа получала небиволол в дозе 5–10 мг в сутки, а вторая — надолол 80–240 мг в сутки в течение 6 месяцев. Выполнялся тест на толерантность к глюкозе (ТТГ), липидный спектр и суточное мониторирование артериального давления (СМАД) исходно и в конце периода лечения.

Результаты. В группе больных, получавших небиволол, отмечено уменьшение площади под кривой инсулина и уменьшение инсулинорезистентности, тогда как в группе больных, использовавших надолол, не получено существенных изменений в показателях ТТГ. Показатели липидограммы несколько ухудшались на фоне лечения надололом и улучшились при терапии небивололом.

Вывод. Лечение бета-блокатором с вазодилатирующими свойствами небивололом у больных АГ и избыточной массой тела сопровождается улучшением состояния углеводного и липидного обменов, тогда как длительная терапия у таких пациентов неселективным препаратом надололом ухудшает липидный спектр крови. Такие результаты имели место на фоне сопоставимой антигипертензивной эффективности препаратов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, избыточная масса тела, небиволол, надолол, рандомизированное исследование.

Известно, что терапия артериальной гипертензии (АГ) β -блокаторами (ББ) снижает сердечно-сосудистую смертность и заболеваемость [1]. Однако, результаты мета-анализов показали, что уменьшение риска развития ИБС у пациентов с АГ, принимавших в качестве антигипертензивных препаратов ББ или диуретики, оказалось значительно меньше, чем ожидалось [2]. Существует мнение, что данное несоответствие связано с негативными метаболическими эффектами ББ: уменьшением чувствительности к инсулину, повышением уровня триглицеридов (ТГ), снижением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), повышением массы тела (МТ), увеличением риска развития сахарного диабета (СД) [3–6]. До настоящего времени остается неизвестным реальное клиническое значение негативных метаболических эффектов ББ, а ряд работ свидетельствует о том, что длительное применение ББ не сопровождается значимыми изменениями уровня липидов и нарушениями углеводного обмена. Результаты больших, многоцентровых, международных, клинических исследований показали, что антигипертензивная терапия ББ не приводила к каким-либо негативным изменениям мета-

болизма углеводов и липидов [7]. Отсутствуют данные об отрицательном влиянии на липидный обмен при длительной терапии АГ атенололом [8]. При сравнительном исследовании влияния различных групп антигипертензивных препаратов на липидный спектр также не получено данных о значимом преимуществе того или другого препарата [9]. При 18-месячной терапии больных гипертензивной болезнью (ГБ) с сопутствующей гиперхолестеринемией ББ (пропранололом, атенололом, бисопрололом, целипрололом) не только отсутствовали нарушения в липидном обмене, но было выявлено, что некоторые ББ, обладая вазодилатирующим эффектом, способны улучшать показатели липидного спектра [6, 10].

Основными направлениями на пути преодоления отрицательных метаболических эффектов ББ служат повышение их селективности, придание им антиоксидантных свойств и вазодилататорной активности. Сегодня, с целью преодоления отрицательных метаболических эффектов ББ, создаются препараты нового поколения, к которым относится небиволол, сочетающий максимально высокую кардиоселективность и вазодилатирующий эффект, опосредованный

модуляцией синтеза оксида азота эндотелиальными клетками.

Цель настоящего исследования — анализ влияния небиволола в сравнении с неселективным ББ надололом на показатели углеводного и липидного обменов у больных ГБ с избыточной МТ.

Материал и методы

В открытое сравнительное исследование длительной терапии больных ГБ, с избыточной массой тела, были включены 24 больных (20 женщин и 4 мужчины) ГБ 1-2 ст (ВОЗ, 1999) в возрасте от 44 до 64 лет (средний возраст — $54,6 \pm 6,9$ лет). Длительность АГ колебалась от 5 до 25 лет, в среднем — $14,5 \pm 5$ лет. Индекс массы тела (ИМТ), в среднем, составил $31,5 \pm 4,1$ кг/м².

Больные были рандомизированы по методу “не симметричной монеты” на две группы. 12 получали небиволол (“НЕБИЛЕТ”, Берлин-Хеми, Группа Менарини, Германия) в дозе 5 мг/сут с последующим титрованием дозы до 10 мг/сут на 4-й неделе лечения, и 12 — надолол (“КОРГАРД”, Бристол-Майерс Сквибб, США) в дозе от 80 мг/сут с титрованием до 240 мг/сут в течение последующих 8 недель. Длительность терапии в обеих группах составила 6 месяцев.

Суточное мониторирование артериального давления. Антигипертензивный эффект препаратов оценивался по данным суточного мониторирования артериального давления (СМАД) аппаратом SpaceLabs 90207 (США). Измерения проводились осциллометрическим методом каждые 15 минут в дневные часы и каждые 30 минут в ночные с одновременной регистрацией числа сердечных сокращений (ЧСС). Дневные и ночные часы устанавливались для каждого пациента индивидуально.

Объемная скорость кровотока. Состояние периферического кровообращения изучалось методом веноокклюзионной плетизмографии с определением объемной скорости кровотока (ОСК) в предплечье в покое. Тензометрический датчик накладывали на правую верхнюю треть предплечья, примерно на 6 см дистальнее кубитальной складки. ОСК (мл/мин • 100мл) рассчитывали по степени увеличения объема

предплечья на протяжении четырех сердечных циклов во время прекращения венозного возврата с помощью веноокклюзионной манжетки расположенной, примерно, на 6-7 см проксимальней локтевого сгиба. Для прекращения венозного возврата, в манжете создавалось давление 50 мм рт.ст.

Тест на толерантность к глюкозе. Проводился стандартный тест на толерантность к глюкозе (ТТГ). Забор венозной крови осуществлялся натощак и каждые 30 мин после приема 75 гр. глюкозы per os в течение 120 минут. Уровень глюкозы (выраженный в ммоль/л) исследовался глюкозооксидазным методом на автоматическом анализаторе “Биосен 5030” (Россия).

По результатам гликемии рассчитывался интегральный показатель — “площадь под кривой глюкозы” (ППКГ) методом трапеций по формуле. Seltzer N, et al., 1967 [11].

Определение инсулина в сыворотке крови. Забор крови для определения инсулинемии осуществлялся во время проведения ТТГ натощак и каждые 30 мин после приема 75 гр. глюкозы per os. Уровень инсулина в сыворотке определялся радиоиммунным методом реактивами фирмы “Labodia” (Швейцария), согласно инструкции к набору на g-счетчике “Гамма12” (СССР). По результатам инсулинемии рассчитывался интегральный показатель — “площадь под кривой инсулина” (ППКИ) методом трапеций по формуле [11].

Инсулинорезистентность оценивалась (ИР) методом НОМА с помощью расчета интегрального показателя ИР [12].

Определение липидного спектра. Общий холестерин (ОХС), ХС ЛВП, ТГ определялся энзиматическим методом реактивами “P.Z. Company” (Польша) на анализаторе “FP 901” (Финляндия).

ХС липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛОНП), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и коэффициент атерогенности (КА) рассчитывались по стандартным формулам [13]. За нормальные значения принимали КА не выше 3,0.

Статистическая обработка. При статистической обработке использовался статистический пакет SPSS версия 10.0.5 для Windows. Были применены парный критерий Вилкоксона для оценки достоверности различий изменений в группе и критерий Манна-Уитни для оценки достоверности различия между группами. Корреляционный анализ проводился непараметрическим методом Спирмана. При $p \leq 0,05$ различия считались достоверными. Данные в таблицах и тексте приведены в виде $M \pm \delta$, где δ — стандартное отклонение.

Результаты

Характеристика больных, рандомизированных по группам, приведена в табл. 1. Больные существенно

Таблица 1
Клинико-гемодинамические параметры
больных в обследуемых группах

Параметры	Группа небиволола	Группа надолола
Возраст (годы)	$52,9 \pm 6,8$	$56,3 \pm 6,9$
Пол (ж/м)	9/3	11/1
ИМТ(кг/м ²)	$31,3 \pm 5,2$	$31,8 \pm 4,2$
САД (мм рт.ст.)	$144,5 \pm 17,7$	$145,8 \pm 15,7$
ДАД (мм рт.ст.)	$91,7 \pm 6,1$	$87,9 \pm 8,9$
ЧСС (с ⁻¹)	$78 \pm 8,5$	$75,2 \pm 8,6$
ОСК (мл/мин • 100мл/мин)	$3,8 \pm 1,7$	$4,0 \pm 1,4$

Таблица 2

Динамика показателей СМАД после 6 месяцев терапии надололом и небивололом

Показатели	Надолол		p	Небиволол		p
	До лечения	Через 24 нед.		До лечения	Через 24 нед.	
САД (мм рт.ст.)	145,8±15,7	133,8±13,4	0,03	144,5±17,7	135,1±13,4	0,01
ДАД (мм рт.ст.)	87,9±8,9	79,4±8,8	0,03	91,7±6,1	81,5±6,5	0,01

Таблица 3

Изменение показателей ОСК на фоне 24 недель терапии небивололом и надололом

Показатели	Надолол		p	Небиволол		p
	До лечения	Через 24 нед.		До лечения	Через 24 нед.	
ОСК в покое (мл/мин • 100мл/мин)	4,0±1,4	4,1±2,0	нд	3,8±1,7	5,1±1,9	0,03

Таблица 4

Динамика показателей липидного спектра сыворотки крови на фоне лечения небивололом и надололом

Показатели	Надолол		p	Небиволол		p
	До лечения	Через 24 нед.		До лечения	Через 24 нед.	
ОХС, ммоль/л	5,86±0,86	5,47±0,76	0,04	5,94±1,21	5,82±1,05	нд
ХС ЛНП, ммоль/л	3,76±0,91	3,38±0,93	0,04	3,77±0,98	3,63±1,00	нд
ХС ЛОНП, ммоль/л	0,74±0,29	0,73±0,20	нд	0,76±0,25	0,88±0,26	нд
ХС ЛВП, ммоль/л	1,36±0,28	1,36±0,40	нд	1,41±0,35	1,31±0,32	нд
ТГ, ммоль/л	1,58±0,66	1,58±0,44	нд	1,64±0,54	1,92±0,57	<0,05
КА	3,46±0,96	3,31±1,20	<0,05	3,32±0,84	3,60±1,00	<0,05

Примечание: нд – недостоверно

не различались по возрасту, исходному уровню артериального давления (АД), частоте сердечных сокращений (ЧСС), параметрам центральной и периферической гемодинамики, ИМТ.

Динамика основных гемодинамических показателей в обследуемых группах в процессе лечения приведены в табл. 2. В группе больных, получавших небиволол и в группе пациентов, лечившихся надололом, отмечен отчетливый антигипертензивный эффект, при этом степень снижения среднесуточного систолического АД (САД) была сопоставима в обеих группах. Снижение среднесуточного диастолического АД (ДАД) в группе небиволола было несколько более выражено и составило 9%, а в группе надолола 6,9% (различия недостоверны).

В табл. 3 приведены изменения показателей объемной скорости кровотока в процессе лечения в исследуемых группах. Базальная ОСК под влиянием терапии в группе надолола не изменялась. В группе небиволола базальная ОСК по окончании 6 месяцев терапии увеличилась на 34%.

В группе больных, получавших небиволола, обнаружены положительные сдвиги в липидном спектре. Достоверно снизилось содержание ОХС на 6,8%, ХС ЛНП на 10,5%, в то же время уровни ХС ЛВП и ТГ не изменились; КА уменьшился на 4,3%. В группе надолола достоверно увеличился уровень ТГ на 17,07% и за счет этого вырос КА на 8,43% (табл. 4).

Уменьшение уровня общего холестерина в группе

небиволола коррелировало с увеличением базальной объемной скорости кровотока в предплечье ($r=0,7$, $p=0,01$).

Следует отметить, что МТ исследуемых больных существенно не изменилась в обеих группах лечения.

В группе небиволола отмечено достоверное снижение показателей гликемии натощак (G_0) и 60 (G_{60}), 90 (G_{90}) и 120 (G_{120}) минутах ТТГ.

Уровень G_0 в группе небиволола снизился на 10,7% (с $4,8\pm1,0$ до $4,3\pm1,0$ ммоль/л ($p<0,05$); уровень G_{60} уменьшился на 16,1%, G_{90} на 20,2%, G_{120} на 10,4% (с $8,5\pm2,7$; $7,5\pm1,8$; $6,5\pm1,0$ до $7,1\pm2,3$; $6,8\pm1,1$; $5,8\pm0,9$, соответственно). Динамика показателей ТТГ была достоверной ($p<0,05$) по сравнению исходными значениями.

В группе терапии надолола не обнаружено достоверных различий в уровнях G_0 , G_{30} , G_{60} до и после терапии (исходно $4,9\pm0,6$; $8,7\pm1,7$; $7,1\pm2,5$; $6,3\pm1,5$, соответственно; после терапии $5,1\pm0,7$; $8,8\pm1,4$; $7,8\pm1,5$; $7,1\pm1,1$ ммоль/л, соответственно). Однако отмечена тенденция к увеличению среднего значения гликемии натощак и уровней G_0 , G_{30} и G_{60} на 4,7%; 0,8%; 9,9%, соответственно. Уровень гликемии на 120 минуте ТТГ (G_{120}) в группе надолола достоверно увеличился на 10,9% (с $6,39\pm1,49$ до $7,09\pm1,58$ ($p<0,05$)) (рис. 1).

ППКГ в группе больных, получавших небиволол, достоверно снизилась на 10,2% (с $873,3\pm102,3$ до $784,1\pm112,2$ ммоль/л⁻¹ • мин ($p<0,05$)), а в группе на-

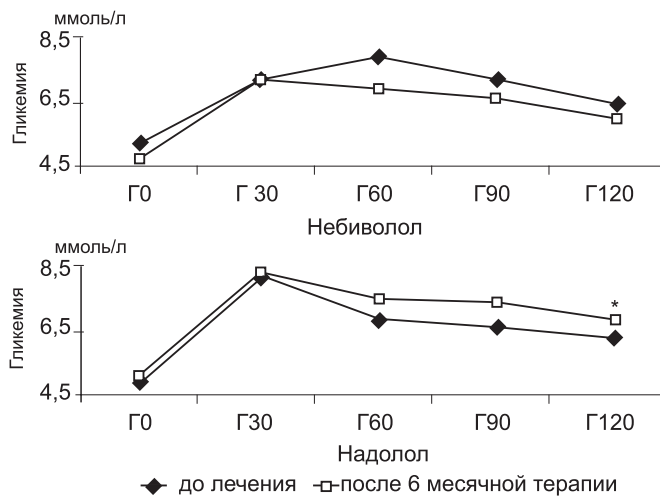


Рис. 1. Динамика гликемии на фоне 24 недель терапии небивололом и надололом

долола увеличилась на 6,9% (с $844,8 \pm 106,2$ до $903,3 \pm 120,6$ ммоль/л $\cdot$ мин ($p < 0,05$))

Корреляционный анализ выявил связь между увеличением ОСК в покое при терапии небивололом и уменьшением уровня G_0 , G_{60} и G_{120} в ТТГ ($r=0,6$, $p=0,01$; $r=0,5$, $p=0,01$ и $r=0,7$, $p<0,05$, соответственно). В группе надолола зафиксирована связь между увеличением уровня G_{120} и снижением ОСК в покое ($r=0,5$, $p<0,05$). На фоне терапии небивололом при ТТГ уровень инсулина натощак (I_0) снизился на 15,8% (с $13,64 \pm 6,83$ до $11,49 \pm 5,38$ МЕд/мл, $p<0,05$). Содержание инсулина на 30 (I_{30}), 60 (I_{60}), 90 (I_{90}) и 120 (I_{120}) минутах ТТГ также уменьшалось на фоне терапии небивололом: уровень I_{30} снизился на 25,8%, I_{60} — на 36,1%, I_{90} — на 30,3%, I_{120} — на 35,5% (с $73,17 \pm 33,49$; $126,29 \pm 58,77$; $115,38 \pm 51,34$; $72,35 \pm 39,86$ МЕд/мл до $54,30 \pm 20,12$; $80,80 \pm 35,97$; $80,48 \pm 33,83$; $46,68 \pm 16,79$ МЕд/мл, соответственно; $p<0,05$ для всех значений) (рис. 4)

В группе больных, находившихся на терапии надололом, отмечена недостоверная тенденция к снижению уровней I_0 на 11,5% (с $13,71 \pm 6,05$ до $12,14 \pm 5,51$, $p>0,05$), I_{30} — на 20,7% (с $71,17 \pm 31,29$ до $56,45 \pm 20,67$, $p>0,05$), I_{120} — на 11,1% (с $74,25 \pm 30,71$ до $66,05 \pm 20,43$, $p>0,05$). Для значений I_{60} и I_{90} получены достоверные изменения ($p<0,05$) на 34,8% и 31,2%, соответственно, (с $71,17 \pm 31,29$ до $56,45 \pm 20,67$ и с $127,16 \pm 58,38$ до $87,52 \pm 33,36$ МЕд/мл, соответственно) (рис. 2).

В группе небиволола и в группе надолола отмечено снижение интегрального показателя ППКИ. В группе небиволола снижение ППКИ составило 32,1% (с $10045,95 \pm 1023,23$ до $6823,35 \pm 868,31$ МЕд $\cdot$ мл $^{-1} \cdot$ мин $p<0,05$), а в группе надолола ППКИ снизилась меньше и составила 24,63% (с $9971,42 \pm 851,26$ до $7515,90 \pm 497,23$ МЕд $\cdot$ мл $^{-1} \cdot$ мин, $p<0,05$).

При корреляционном анализе выявлена связь со степенью снижения I_0 в группе небиволола, увеличением значения ОСК в покое ($r=0,5$, $p=0,01$)

После 24 недель терапии имело место снижение ИР в группе небиволола на 24,6% (с $2,64 \pm 0,92$ до $1,99 \pm 0,23$, $p<0,05$). В группе надолола отмечена лишь тенденция к снижению ИР после шестимесячной терапии на 7,5% (с $2,67 \pm 1,0$ до $2,47 \pm 0,91$, $p>0,05$) (рис. 7).

Обсуждение

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что ББ являются эффективным и безопасным средством лечения АГ. Осторожное отношение клиницистов в связи с негативными метаболическими эффектами ББ постепенно смягчается по мере появления препаратов новых поколений. Увеличение ИР и негативное влияние на липидный обмен не являются специфическими эффектами ББ и присущи в основном неселективным препаратам, что также подтверждается результатами этого исследования. Положительное влияние на ГТТ и отсутствие нарастания уровня ТГ при терапии небивололом, которое сопровождалось улучшением периферического кровотока, являются демонстрацией того, что вазодилаторная активность современных ББ обеспечивает им преимущества применения у пациентов с метаболическими нарушениями.

Механизмы влияния ББ на чувствительность к инсулину и обмен липидов полностью не ясны. Полагают, что увеличение активности мышечной липопротеидлипазы сопровождается уменьшением ИР и содержания ТГ [14]. ББ способствуют снижению активности липопротеидлипазы и, таким образом, угнетают метаболизм ТГ, повышая их уровень [14-18]. Большую роль в транспорте и метаболизме ХС, ТГ и ЛВП играет активность лецитин-холестерин-ацетил-

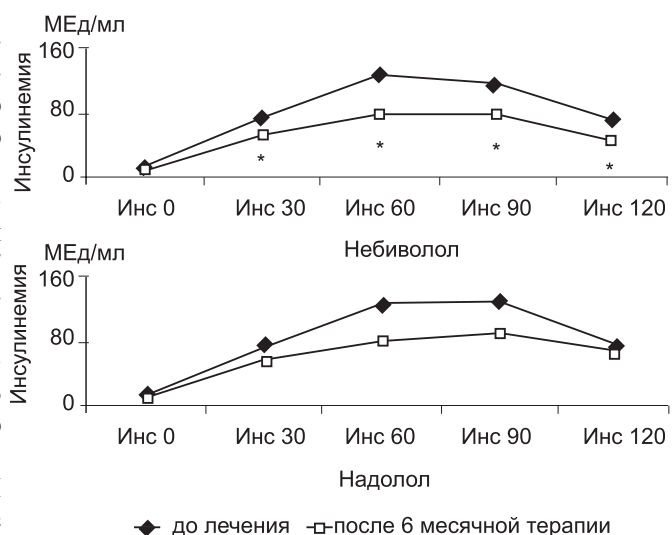


Рис. 2. Динамика инсулинемии при глюкозотолерантном тесте на фоне 24 недель терапии небивололом и надололом

трансферазы (LCAT). Активность LCAT угнетается ББ, что приводит к снижению уровня ЛНП [17]. В основе нарастания ИН при лечении ББ лежит уменьшение клиренса инсулина и следующая за этим гиперинсулинемия [19-21]. Лечение ББ часто ассоциируется с увеличением МТ, что также сопровождается ростом ИР [22]. Однако это не является основным, поскольку уменьшение чувствительности к инсулину наблюдается в группах пациентов получавших ББ и не изменивших МТ [3, 5]. В настоящем исследовании МТ больных не изменилась, однако в группе надолола отмечено некоторое ухудшение показателей углеводного и липидного обменов.

Общее сосудистое сопротивление (ОСС) под влиянием ББ, как правило, не изменяется или незначительно увеличивается [16, 23]. Препараты, уменьшающие ОСС и улучшающие периферический кровоток, способны увеличивать чувствительность к инсулину [3]. Такой эффект отчетливо был продемонстрирован у больных в группе небиволола. Напротив, неселективная β -адреноблокада способна снизить кровоток за счет β_2 -адреноблокады [14], что может отрицательно повлиять на периферическую чувствительность к инсулину. Известно, что более выраженное снижение чувствительности к инсулину наблюдается при применении неселективных ББ [3-6]. ББ, обладающие вазодилатирующим эффектом, согласно большинству работ и результатам настоящего исследования, снижают ОСС и улучшают чувствительность к инсулину [5, 6, 10, 24, 25].

Одним из основных результатов данного исследования явилась демонстрация того, что при дли-

тельной терапии небиволол способствует снижению инсулинемии у больных с метаболическим синдромом и улучшает толерантность к глюкозе. Этот эффект, по-видимому, связан с вазодилататорным действием препарата и его способностью влиять на выработку оксида азота. Отсутствие негативных эффектов на липидный обмен, в основном, можно объяснить высокой селективностью препарата. Однако последний эффект можно отчасти объяснить улучшением периферического кровотока и эндотелиальной функции.

Следует отметить, что антигипертензивная активность препаратов была сопоставима: надолол не оказывал существенного негативного влияния на периферический кровоток и уровень инсулинемии, а его негативные эффекты на липидный обмен были незначительны. Поэтому, результаты данного исследования скорее свидетельствуют о преимуществах небиволола в качестве терапии первого ряда у больных АГ с сопутствующими нарушениями липидного обмена и толерантности к глюкозе, но не могут быть интерпретированы как свидетельства о противопоказаниях к использованию надолола в лечении АГ.

Таким образом, длительная терапия небивололом оказывает положительное влияние на липидный обмен и уровень инсулинемии у больных с метаболическим синдромом. Эти эффекты зависят от вазодилататорных свойств препарата. Надолол при длительном применении, напротив, незначительно ухудшает показатели липидного спектра за счет увеличения уровня ТГ, а также не влияет на уровень инсулинемии и несколько ухудшает толерантность к углеводам.

Литература

1. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are b-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. JAMA 1998; 279: 1903-7.
2. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2: Short term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. Lancet 1990; 335: 827-38.
3. Pollare T, Lithell H, Selinus I, et al. Sensitivity to insulin during treatment with atenolol and metoprolol: a randomised, double blind study of effects on carbohydrate and lipoprotein metabolism in hypertensive patients. Br Med J 1989; 298: 1152-7.
4. Lithell H, Pollare T, Vessby B. Metabolic effects of pindolol and propranolol in a double-blind cross-over study in hypertensive patients. Blood Press 1992; 1: 92-101.
5. Haenni A, Lithell H. Treatment with a betablocker with b2-agonism improves glucose and lipid metabolism in essential hypertension. Metabolism 1994; 43: 455-61.
6. Jacob 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: 489-94.
7. Interim publication of results: The ALLHAT officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA 2000; 283: 1967-75.
8. Thulin T, Lehtonen A, Dahlöf C, et al. Long-term effects of diltiazem and atenolol on blood glucose, serum lipids, and serum urate in hypertensive patients. Swedish-Finnish Study Group. Int J Clin Pharmacol Ther 1999; 37 (1): 28-33.
9. Lakshman MR, Reda DJ, Materson BJ, et al. Diuretics and beta-blockers do not have adverse effects at 1 year on plasma lipid and lipoprotein profiles in men with hypertension. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Arch Intern Med 1999; 159 (6): 551-8.
10. Jacob S, Balletshofer B, Henriksen EJ et al. Beta-blocking agents in patients with insulin resistance: effects of vasodilating beta-blockers. Blood Press 1999; 8 (5-6): 261-8.
11. Seltzer S, Allen W, Herron A, et al. Insulin secretion in response to glycemic stimulus. J Clin Invest 1967; 40 (3): 323-35.
12. Matthew DR, Hosker JP, Rudeuski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985; 28: 412-9.
13. Климов А.Н., Ганелина И.Е. Фенотипирование гиперлипидемий. Москва «Медицина» 1975; 47с.
14. Kiens B, Lithell H, Mikines KJ, Richter EA. Effects of insulin and exercise on muscle lipoprotein lipase activity in man and its relations to insulin action J Clin Invest 1989; 84: 1124-9.
15. Grimm RH. Antihypertensive therapy: taking lipids into consideration. Am Heart J 1991; 122: 910-18.
16. Weber MA. Hypertension with concomitant conditions: the changing role of b-adrenoreceptor blockade. Am Heart J 1991; 122: 716-23.
17. Rabkin SW. Mechanisms of action of adrenergic receptor blockers on lipids during antihypertensive drug treatment J Clin Pharmacol 1993; 33: 286-91.
18. Superko HR, Haskell WL, Krauss RM. Association of lipoprotein

- subclass distribution with use of selective and non-selective beta-blocker medications in patients with coronary heart disease. *Arteriosclerosis* 1993; 101: 1-8.
19. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-7.
 20. Lind L, Berne C, Pollare, Lithell H. Metabolic effect of isradipine as monotherapy or in combination with pindolol during long-term anti-hypertensive treatment. *J Intern Med* 1994; 236: 37-42.
 21. Reneland R, Alvarez E, Andersson PE, et al. Induction of insulin resistance by beta-blockade but not ACE-inhibition: long-term treatment with atenolol or trandolapril. *J Hum Hypertens* 2000; 14 (3): 175-80.
 22. Rossner S, Taylor CL, Byington RP, Furberg CD. Long term propranolol treatment and changes in body weight after myocardial infarction. *Brit Med J* 1990; 300: 902-3.
 23. Lund-Johansen P, Omvik P, Nordrehaug JE. Long-term haemodynamic effects of antihypertensive treatment. *Clin Invest* 1992; 70: S58-64.
 24. Malminiemi K. Association between serum lipids, glucose tolerance, and insulin sensitivity during 12 months of celiprolol treatment. *Cardiovasc Drugs Therapy* 1995; 9: 295-304.
 25. Jacob S, Rett K, Henriksen EJ. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of beta-blocking agents? *Am J Hypertens* 1998; 11 (10): 1258-65.

Abstract

Objective. *The aim of the present study was to assess effects of treatment of overweight hypertensive patients with vasodilating and non-vasodilating beta-blockers on glucose and lipid metabolism.*

Patients and methods. *24 patients with mild to moderate hypertension were randomised into two treatment groups - nebivolol 5-10 mg per day vs nadolol 80-240 mg per day and treated for 6 months. Oral glucose tolerance test (OGTT) with the measurement of glucose and insulin levels: fasting, 30, 60, 90 and 120 minutes of test were performed initially and at the end of the study. Lipid profile and ambulatory blood pressure monitoring were also assessed for all patients.*

Results. *Antihypertensive effect was comparable in both groups. At the same time, nebivolol improved parameters of OGTT and reduced insulin resistance, while in nadolol group these parameters remained unchanged. Lipid profile improved during nebivolol treatment and slightly worsened in nadolol group.*

Conclusion. *Long-term nebivolol treatment can improve glucose tolerance and lipid spectrum in overweight patients, while administration of nadolol can slightly worsen lipid metabolism. These effects are unrelated to antihypertensive action of the drugs, which is comparable.*

Keywords: Hypertension, insulin resistance, nebivolol, nadolol

Поступила 11/02-2003