

Оценка эффективности карведилола и эпросартана у больных с метаболическим синдромом и хронической сердечной недостаточностью

Дашдамиров Р. Л.

Научно-исследовательский институт кардиологии им. академика Дж. Абдуллаева Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики. Баку, Азербайджан

Цель. Оценить эффективность добавления карведилола и эпросартана к традиционному лечению больных метаболическим синдромом и хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы. 57 больных представляли группу контроля, которая получала традиционное лечение (нитросорбид — 30 мг/сут. + дигоксин — 0,25 мг/сут. + тромбоАСС — 100 мг/сут. + аторвастатин — 20 мг/сут. + фуросемид — 40 мг/сут. + верошпирон — 50 мг/сут. + атенолол — 12,5–25 мг/сут.). 91 больному, основная группа дополнительно были назначены эпросартан в дозе 300+600 мг/сут., а атенолол был заменен карведилолом в дозе 6,25+25 мг/сут.

Результаты. На фоне проведенной курсовой терапии с продолжительностью 12 мес. систолическое артериальное давление снизилось на 23,6%, а диастолическое артериальное давление на 17,2%. Частота

сердечных сокращений снизилась на 23,1%. Согласно данным тестов толерантность к физической нагрузке повысилась на 22,3%. Все эти изменения носят статистически значимый характер.

Заключение. Дополнительное назначение α - β -адреноблокатора карведилола и блокатора ангиотензина II рецепторов эпросартана способствует продолжительной ремиссии признаков ХСН, понижению функционального класса и регрессии патологического ремоделирования.

Ключевые слова: метаболический синдром, хроническая сердечная недостаточность, карведилол, эпросартан.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2014; 13 (2): 46–50

Поступила 20/02–2014

Принята к публикации 04/04–2014

The effectiveness of carvedilol and eprosartan in patients with metabolic syndrome and chronic heart failure

Dashnamirov R. L.

Abdullaev's Cardiovascular Research Centre. Baku, Azerbaijan

Aim. of the study was to assess the effectiveness of carvedilol and eprosartan in addition to the traditional treatment (Nitrosorbid 30mg/day + Digoxin 0.25mg/day + TromboASS 100mg/day + Atorvastatin 20mg/day + Furosemid 40mg/day + Verospiron 50mg/day + Atenolol 12.5–25 mg/day) in patients with metabolic syndrome and chronic heart failure.

Materials and methods. 91 patients with MS and CHF included sharing mentioned criteria. Carvedilol in doses of 6,25 + 25 mg/day and eprosartan in doses of 300 + 600 mg/day were administered in addition to the traditional treatment.

Results. After 12 months of treatment systolic BP decreased by 23.6% and diastolic by 17.2%. Heart rate decreased by 23.1%, and exercise

tolerance increased by 22.3%. Dynamics of the presented indicators are statistically significant.

Conclusion. Administration of an alpha-beta blocker carvedilol and angiotensin II receptor blocker eprosartan in the above dosages promote the longest remission of heart failure, improvement in functional class and regression of pathological remodeling.

Key words: metabolic syndrome, carvedilol, eprosartan

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2014; 13 (2): 46–50

α - β -АБ — α - β -адреноблокатор, АД — артериальное давление, ВЭМ — велоэргометрия, ГК — группа контроля, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛЖ — левый желудочек, МС — метаболический синдром, ОГ — основная группа, САД — систолическое артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ТГ — триглицериды, ФН — физическая нагрузка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Введение

По данным эпидемиологических исследований во всем мире насчитывается ~300 млн. человек взрослого населения с метаболическим синдромом (МС). Предполагают, что через 10 лет частота распространения МС возрастет на 50%. Установлено, что МС диагностируют у 64% больных артериаль-

ной гипертонией (АГ), 90% — сахарным диабетом 2-го типа, 60% — с ожирением, 60% — больных со стенокардией напряжения или перенесенным инфарктом миокарда [1].

По данным одномоментных, крупных, клинических исследований ишемическая болезнь сердца (ИБС) у больных с МС встречается в 2,9–4,2 раза

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: rafaemed@mail.ru

[Дашдамиров Р. Л. — к. м. н., с. н. с. отделения сердечной недостаточности, заместитель директора по научной работе].

чаще, летальный исход при ИБС повышается в 2,6–3,0 раза, а общие причины смертности — в 1,9–2,1 раза. Согласно исследованиям, проведенным в Скандинавии (Ischemic Heart Disease Risk Factor Study 2), летальный исход ИБС у больных с МС имеет место в 3 раза, а факторы риска ИБС — в 8 раз чаще [2]. Существует линейная зависимость между возрастом и частотой МС. Исследования показывают, что 5–8% мужчин в возрасте 20–44, 18–24,5% — в возрасте 45–69 лет страдают от ИБС. У женщин этот показатель составляет 13–15% [3, 4]. В развитых странах у 10–12% населения в возрасте >30 выявлены признаки МС [5, 6]. МС чаще встречается у мужчин. У женщин частота распространения МС повышается в менопаузальном периоде.

Вышеизложенное еще раз убеждает в том, что коронарный атеросклероз у больных с МС развивается более прогрессивно. Основной причиной этого утверждения является то, что диагностические критерии МС составляют основу ФР ИБС [7–9]. Например, у 60% людей с АГ >5 лет выявляется МС [3, 10, 11]. Проведенные исследования показывают, что МС способствует нарушению обмена веществ и играет важную роль в появлении болезней, связанных с атеросклерозом [12]. В результате научных исследований, выполненных в Австралии, Финляндии и Франции выявлена зависимость между проявлениями ИБС и уровнем инсулина в крови [13, 14].

Известно, что синдром хронической сердечной недостаточности (ХСН) рассматривается как комплекс функциональных изменений, связанных с нарушением насосной функции левого желудочка (ЛЖ) [15].

Активизация нейрогуморальной системы и циркулирующих нейрогормонов — норепинефрина, ангиотензина II, альдостерона, вазопрессина и эндотелина способствует запуску механизма долгосрочной компенсации [16]. Изменение геометрических размеров сердечных камер приводит к ремоделированию ЛЖ. В настоящее время ремоделирование рассматривают как этап развития и прогрессирования СН. При назначении карведилола и эпросартана больным с ХСН наблюдается уменьшение конечной нагрузки и облегчение расслабления ЛЖ. Кроме того, антипролиферативные и антиокислительные свойства карведилола и эпросартана обеспечивают ремоделирование ЛЖ и способствуют восстановлению пропульсивной способности сердца [17–19].

Учитывая изложенное выше, была изучена эффективность добавления карведилола и эпросартана к традиционному лечению.

Целью исследования является оценка эффективности добавления карведилола и эпросартана к традиционному лечению больных с МС и ХСН.

Материал и методы

В исследование были включены 148 больных с МС и ХСН в возрасте 36–70 лет (средний возраст $53,5 \pm 2,4$).

По данным анамнестических, клинических, инструментальных исследований основной причиной ХСН был постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) с ФВ <40% (n=91) в основной группе (ОГ) и n=57 — в контрольной группе (ГК)). В ОГ 40 пациентов имели сердечную недостаточность (СН) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) функциональный класс (ФК) II и 51 пациент с СН ФК III. В ГК 25 пациентов имели СН ФК II и 32 пациента ФК III. Средняя длительность ХСН составила 3–5 лет. В исследование не были включены пациенты с ангиопластикой и другими процедурами реваскуляризации и протезированием клапанов.

57 больных (ГК) получали традиционное лечение (нитросорбид — 30 мг/сут. + дигоксин — 0,25 мг/сут. + тромбоАСС — 100 мг/сут. + аторвастатин — 20 мг/сут. + фуросемид — 40 мг/сут. + верошперон — 50 мг/сут. + ателнолол 12,5–25 мг/сут.), а 91 больному (ОГ) дополнительно были назначены эпросартан в дозе 300+600 мг/сут., а ателнолол был заменен карведилолом в дозе 6,25+25 мг/сут.

Были использованы клинико-лабораторные — определение в венозной крови концентрации глюкозы и липидного спектра, и инструментальные — ЭКГ в покое, доплерэхокардиография, суточное мониторирование артериального давления (СМАД) и велоэргометрическая (ВЭМ) нагрузка, методы исследования больным до лечения и после 3, 6 и 12 мес. лечения. На этапе подготовки и включения в исследование были отменены ранее назначенные ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или сартаны.

Анализ липидного спектра крови были выполнены с применением реагентов фирмы Human на фотоэлектроколориметре марки КФК-2. Повышение триглицеридов (ТГ) >150 мг/дл (или 1,69 ммоль/л) было принято как патология. Липопротеиды высокой плотности (ЛВП) в крови были определены методом DDS реагентами фирмы Human на фотоэлектроколориметре марки КФК-2. Патологическим показателем ЛВП для мужчин была принята граница <39 мг/дл (или 1,04 ммоль/л), для женщин <50 мг/дл (или 1,29 ммоль/л).

Концентрацию глюкозы в венозной крови определяли ферментативным методом, реагентами фирмы Human, на аппарате фотоэлектрокалориметре марки КФК-2. Кровь для анализа была взята натощак после 12–14 ч голодания. После взятия крови пациенты в течение 5 мин выпивали 250–300 мл воды, разбавленной 75 г глюкозы, через 2 часа после этого повторно проводили забор крови. Определение уровня калия и креатинина плазмы крови в данном исследовании не проводили.

СМАД проводили с помощью аппарата MnSDP (BPLab, Россия). Артериальное давление (АД) и частота сердечных сокращений (ЧСС) автоматически контролировались в течение суток. При СМАД определяли следующие показатели:

- Систолическое, диастолическое АД (САД, ДАД), ЧСС — средние показатели в утренние и вечерние часы,
- Суточный индекс.

С целью оценки динамики толерантности к физической нагрузке (ФН), всем пациентам до и после исследования проводилась ВЭМ нагрузка (Shiller Intertrack, Германия). Динамика фракции выброса (ФВ) ЛЖ не оценивалась. Основной задачей исследования была оценка динамики, так называемых, метаболических показателей. Включение динамики ФВ требует дополнительного статистического анализа.

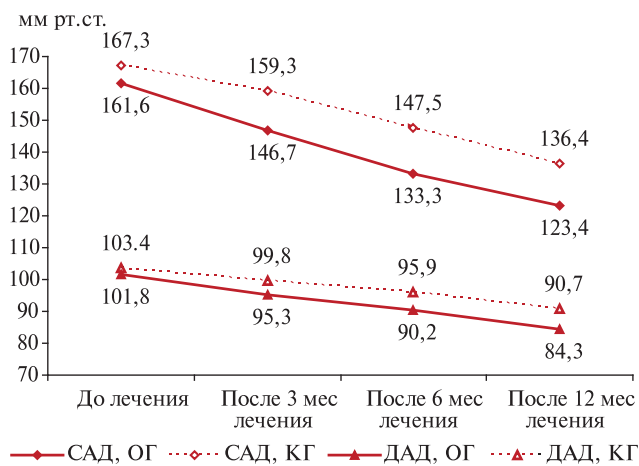


Рис. 1 Динамика среднесуточного АД по данным СМАД у больных с МС и ХСН на фоне традиционного лечения и с добавлением карведилола и эпросартана.

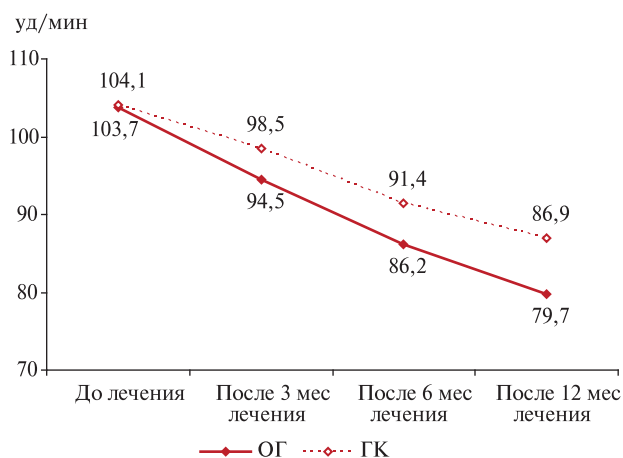


Рис. 2 Динамика ЧСС у больных с МС и ХСН на фоне традиционного лечения и с добавлением карведилола и эпросартана.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы Statistica 6.0. Для анализа применялись критерии значимости t-тест Стьюдента (двухвыборочный и парный). Различия считались достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Согласно результатам исследования до назначения дополнительной курсовой терапии в среднем САД в ОГ было $161,6 \pm 7,2$ мм рт.ст., в ГК — $167,7 \pm 7,6$ мм рт.ст., а ДАД — в среднем $101,9 \pm 5,2$ мм рт.ст. и $103,5 \pm 4,6$ мм рт.ст., соответственно.

В динамике АД в ОГ и ГК с первых же месяцев наблюдались существенные различия (рисунок 1).

Более детальный анализ показывает, что за 3 мес. лечения САД снизилось на 9,2% ($p < 0,05$) в ОГ и 4,8% ($p > 0,05$) в ГК, т.е. на 48,1% меньше, чем в ОГ ($p < 0,01$). Аналогичная тенденция наблюдалась в динамике ДАД — понижение в ОГ на 6,4% ($p < 0,05$), а в ГК — на 3,5% ($p > 0,05$), т.е. на 45,5% меньше, чем в ОГ ($p < 0,01$).

На 12-й мес. лечения САД и ДАД снизились до $123,4 \pm 5,2$ и $84,3 \pm 2,2$ мм рт.ст., соответственно, ($p < 0,01$) в ОГ, до $136,4 \pm 4,7$ и $90,7 \pm 2,9$ мм рт.ст. ($p < 0,01$) — в ГК.

Существенные различия также наблюдались в динамике ЧСС (рисунок 2): при поступлении у больных ЧСС была в среднем в ОГ $103,7 \pm 4,2$ уд./мин, в ГК — $104,1 \pm 5,3$ уд./мин, через 3 мес. в ОГ наблюдалось понижение на 8,9% ($p < 0,05$), а в ГК — на 5,4% ($p < 0,05$), т.е. на 39,4% меньше, чем в ОГ ($p < 0,01$). Полученные результаты согласуются с литературными данными. Продемонстрировано, что сочетанная антигипертензивная терапия с применением α - β -адреноблокаторов (α - β -АБ) и сартанов у лиц с сочетанной патологией снижает АД в среднем на 18–20% [18].

На 6-й мес. лечения ЧСС в ОГ составляла $86,2 \pm 2,4$ уд./мин, в ГК — $91,4 \pm 3,1$ уд./мин ($p < 0,01$).

На 12-й мес. лечения ЧСС в ОГ уменьшилась на 23,1% ($p < 0,01$) по сравнению с исходными показателями и достигла $79,7 \pm 1,6$ уд./мин, а в ГК — на 16,5% ($p < 0,01$) и достигла $86,9 \pm 2,2$ уд./мин ($p < 0,01$), но на 28,6% меньше чем в ОГ ($p < 0,01$).

Таким образом, в результате дополнительного назначения карведилола и эпросартана к традиционному лечению, у больных с МС и ХСН наблюдались существенные изменения САД, ДАД, ЧСС в ОГ и ГК.

При добавлении карведилола и эпросартана к традиционному лечению у больных с МС и ХСН были отмечены несущественные улучшения в динамике липидного спектра относительно ГК (таблица 1).

Уровень общего холестерина после 3, 6, 12 мес. лечения уменьшился в ОГ на 4,5% ($p < 0,05$), 6,1% ($p < 0,05$) и 10,6% ($p < 0,01$), соответственно, и в ГК на 4,5% ($p < 0,05$), 6,0% ($p < 0,05$) и 9,0% ($p < 0,01$), соответственно.

Количество ТГ после 3, 6, 12 мес. уменьшилось в ОГ на 4,8% ($p < 0,05$), 7,4% ($p < 0,05$) и 10,4% ($p < 0,01$), соответственно, и в ГК на 4,43% ($p < 0,05$), 6,6% ($p < 0,05$) и 9,2% ($p < 0,01$), соответственно.

При оценке влияния традиционного лечения с добавлением карведилола и эпросартана у больных с МС и ХСН на углеводный обмен отмечались следующие изменения: уровень глюкозы натощак исходно составил $7,3 \pm 0,22$ ммоль/л, через 3 мес. — $7,1 \pm 0,19$ ммоль/л, через 6 мес. — $6,94 \pm 0,21$ ммоль/л, через 12 мес. — $6,67 \pm 0,17$ ммоль/л в ОГ и $7,5 \pm 0,23$ ммоль/л, через 3 мес. — $7,4 \pm 0,21$ ммоль/л, через 6 мес. — $7,33 \pm 0,21$ ммоль/л, через 12 мес. — $7,1 \pm 0,18$ ммоль/л. в ГК. Таким образом, уровень глюкозы снизился за 3 мес. на 2,7% ($p > 0,05$), за 6 мес. — на 4,9% ($p < 0,05$), за 12 мес. — на 8,6% ($p < 0,01$) в ОГ и за 3 мес. на 1,3% ($p > 0,05$), за 6 мес. — на 2,3% ($p > 0,05$), за 12 мес. — на 5,3% ($p < 0,05$) в ГК.

Мета-анализ проспективных исследований продемонстрировал, что сартаны оказывают ней-

Динамика липидного обмена у больных с МС и ХСН на фоне традиционного лечения и с добавлением карведилола и эпросартана

| Периоды наблюдений | Общий холестерин, ммоль/л | | | ТГ, ммоль/л | | |
|-----------------------|---------------------------|----------|-------|-------------|-----------|-------|
| | ОГ | ГК | р | ОГ | ГК | р |
| До лечения | 6,6±0,21 | 6,7±0,26 | — | 2,69±0,08 | 2,71±0,10 | |
| После 3 мес. лечения | 6,3±0,18 | 6,4±0,22 | <0,05 | 2,56±0,06 | 2,59±0,09 | <0,05 |
| После 6 мес. лечения | 6,2±0,17 | 6,3±0,23 | <0,05 | 2,49±0,04 | 2,53±0,08 | <0,05 |
| После 12 мес. лечения | 5,9±0,13 | 6,1±0,21 | <0,01 | 2,41±0,02 | 2,46±0,11 | <0,01 |

Примечание: р — достоверность различия в отношении показателей до лечения.

тральное или слабopоложительное действие на липидные и углеводные показатели, что связано с улучшением чувствительности к инсулину в тканях-мишенях. α - β -АБ также не имеют негативных метаболических эффектов [17–19].

Анализ липидного спектра выявил следующие особенности.

Содержание липопротеидов низкой плотности умеренно снизилось в ОГ от $4,83 \pm 0,17$ ммоль/л при поступлении — на 4,6% ($p > 0,05$) за 3 мес., на 6,4% ($p < 0,05$) за 6 мес., на 9,3% ($p < 0,01$) за 12 мес. лечения и достигло $4,38 \pm 0,09$ ммоль/л, в ГК от $4,91 \pm 0,21$ ммоль/л при поступлении на 3,7% ($p > 0,05$) за 3 мес., на 6,1% ($p < 0,05$) за 6 мес., на 7,9% ($p < 0,01$) за 12 мес. лечения и достигло $4,52 \pm 0,19$ ммоль/л.

Уровень ЛВП умеренно повысился в ОГ от $0,95 \pm 0,03$ ммоль/л при поступлении — на 3,16% ($p > 0,05$) за 3 мес., на 7,4% ($p < 0,05$) за 6 мес. и на 10,5% ($p < 0,01$) за 12 мес. лечения и достиг $1,05 \pm 0,03$ ммоль/л.; в ГК от $0,96 \pm 0,04$ ммоль/л при поступлении — на 2,1% ($p > 0,05$) за 3 мес., на 6,3% ($p < 0,05$) за 6 мес., на 9,4% ($p < 0,01$) за 12 мес. лечения и достиг $1,05 \pm 0,06$ ммоль/л.

В период наблюдения существенные различия отмечены в динамике индекса массы тела (ИМТ) в ОГ и ГК (рисунок 3).

В ОГ ИМТ уменьшился от $34,5 \pm 1,6$ кг/м² при поступлении на 3,8% ($p > 0,05$) за 3 мес., на 6,1% ($p < 0,05$) за 6 мес., на 9,0% ($p < 0,01$) за 12 мес. лечения и достиг $31,4 \pm 1,1$ кг/м². В ГК этот показатель уменьшился от $34,8 \pm 1,8$ кг/м² при поступлении на 0,9% ($p > 0,05$) за 3 мес., на 2,6% ($p > 0,05$) за 6 мес. и на 4,3% ($p < 0,05$) за 12 мес. лечения и достиг уровня $33,3 \pm 1,4$ кг/м². Таким образом, в результате добавления карведилола и эпросартана к традиционному лечению у больных с МС и ХСН наблюдались существенные изменения в динамике ИМТ.

В период лечения с применением карведилола и эпросартана было выполнено ВЭМ тестирование у больных с МС и ХСН. Зафиксированы следующие результаты (рисунок 4).

В ОГ при поступлении продолжительность ФН была в среднем $6,23 \pm 0,14$ мин. За 3 мес. лечения это время возросло до $6,7 \pm 0,2$ мин (7,5%) ($p < 0,05$), за 6 мес. — до $7,3 \pm 0,24$ мин (17,2%) ($p < 0,01$), за 12 мес. —

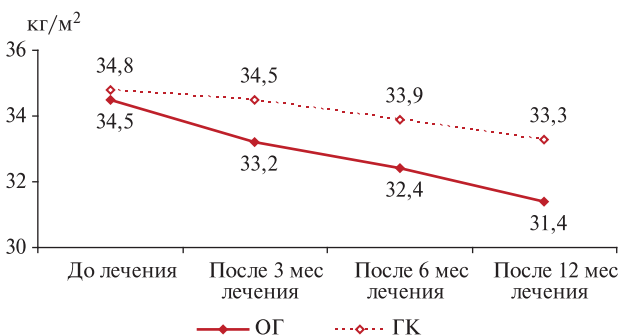


Рис. 3 Динамика ИМТ у больных с МС и ХСН в группах наблюдения.

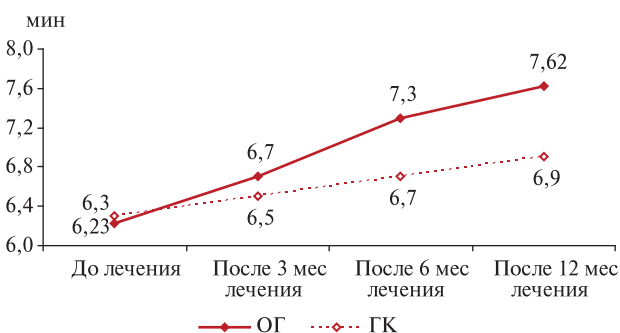


Рис. 4 Динамика ВЭМ у больных с МС и ХСН в группах наблюдения.

до $7,62 \pm 0,3$ мин (22,3%) ($p < 0,01$). При этом в ГК этот показатель возрос от $6,3 \pm 0,22$ мин. при поступлении на 3,2% (в 2,4 раза меньше, чем в ОГ) за 3 мес., за 6 мес. — на 6,3% (в 2,4 раза меньше ОГ), за 12 мес. лечения — на 9,5% (в 2,4 раза меньше ОГ). Можно предположить, что положительная динамика улучшения толерантности к ФН обусловлена не только гемодинамическими эффектами, но и регрессом ремоделирования и антиишемическим действием комбинированной антигипертензивной терапии.

Выводы

Назначение α - β -АБ карведилола в дозе 6,25–25 мг/сут. и блокатора АТ II рецепторов эпросартана в дозе 300–600 мг/сут. приводит к достоверному снижению АД, ЧСС, улучшению толерантности к ФН, понижению ФК и регрессии патологического ремоделирования.

Литература

1. Butler J, Rodondi N, Figaro K. Metabolic Syndrome and the risk of cardiovascular disease in older adults. *JACC* 2006; 47 (8): 595–602.
2. Taylor HA Jr, Coady SA, Levy D, et al. Relationships of BMI to cardiovascular risk factors differ by ethnicity. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18 (8): 1638–45.
3. Almazov VA. Insulin resistance and arterial hypertension — the influence of moxonidine and metformine therapy. *J Hypertens* 2000; 18 (suppl. 2): S12.
4. Mamedov M, Suslonova N, Lisenkova I, et al. Metabolic syndrome prevalence in Russia: Preliminary results of a cross-sectional population study. *Diabetic and Vascular Disease research* 2007; 4 (1): 46–7.
5. Beltrán-Sánchez H, Harhay MO, Harhay MM, McElligott S. Prevalence and trends of metabolic syndrome in the adult U.S. population, 1999–2010. *JACC* 2013; 62 (8): 697–703.
6. Ford ES, Giles WH, Dietz W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356–9.
7. Benetos A. Does Blood Pressure Control Contribute to a More Successful Aging? *Hypertension* 2005; Vol. 46 (2): 261–2.
8. Bittner V. Women and coronary heart disease risk factors. *J Cardiovasc Risk* 2002; 9 (6): 315–22.
9. Lakatta EG, Levy D. Arterial and Cardiac Aging: Major Shareholders in Cardiovascular Disease Enterprises: Part I: Aging Arteries: A “Set Up” for Vascular Disease. *Circulation* 2003; 107 (1): 139–46.
10. Mamedov MN, Perov NV, Kosmatova OV. Perspectives of correction of the metabolic syndrome: the impact of concomitant antihypertensive and lipid-lowering therapy on the level of total coronary risk and tissue insulin resistance. *Cardiology* 2003; 43 (3): 13–9. Russian (Мамедов М.Н., Перова Н.В., Косматова О.В. и др. Перспективы коррекции проявлений метаболического синдрома: влияние сочетанной гипотензивной и гиполипидемической терапии на уровень суммарного коронарного риска и тканевую инсулинорезистентность. *Кардиология* 2003; 43 (3): 13–9).
11. Chazova IE, Mychka VB. *Metabolic syndrome*. Moscow: Publishing House of Media Medica 2004; 47–9, 100–45. Russian (Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М.: Изд-во Media Medica 2004; 47–9, 100–45).
12. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome — a new worldwide definition. A consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23 (5): 469–80.
13. Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, et al. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment: a position paper of the The Obesity Society and The American Society of Hypertension. *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21 (1): 8–24.
14. Xun P, Wu Y, He Q, He K. Fasting insulin concentrations and incidence of hypertension, stroke, and coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2013; 98 (6): 1543–54.
15. Wang J, Sarnola K, Ruotsalainen S, et al. The metabolic syndrome predicts incident congestive heart failure: a 20-year follow-up study of elderly Finns. *Atherosclerosis* 2010; 210 (1): 237–42.
16. Li C, Ford ES, McGuire LC, Mokdad AH. Association of metabolic syndrome and insulin resistance with congestive heart failure: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Epidemiol Community Health* 2007; 61 (1): 67–73.
17. Rizo EC, Spyrou A, Liberopoulos EN, et al. Effects of eprosartan on serum metabolic parameters in patients with essential hypertension. *The Open Cardiovascular Medicine J* 2007; 1: 22–6.
18. Uzunlulu M, Oguz A, Yorulmaz E. The effect of carvedilol on metabolic parameters in patients with metabolic syndrome. *Int Heart J* 2006; 47 (3): 421–30.
19. Packer M, MD, Bristow MR, MD, PhD, Cohn JN, MD, et al., for the U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. The Effect of Carvedilol on Morbidity and Mortality in Patients with Chronic Heart Failure. *N Engl J Med* 2008; 334: 1349–55.