

# Сравнительный анализ эффективности применения селективного $\beta$ -адреноблокатора небиволола и блокатора рецепторов ангиотензина II валсартана у мужчин с артериальной гипертонией, метаболическим синдромом и эректильной дисфункцией

С.В.Недогода, А.С.Саласюк, И.Н.Барыкина, А.А.Ледяева, В.В.Цома, Е.В.Чумачек  
Волгоградский государственный медицинский университет

**Резюме.** Целью исследования была оценка антигипертензивной эффективности и влияния на метаболические показатели и эректильную функцию небиволола и валсартана у больных артериальной гипертензией, метаболическим синдромом и эректильной дисфункцией. **Материалы и методы.** В слепое, рандомизированное, контролируемое, сравнительное исследование в параллельных группах (небиволол против валсартана на протяжении 12 нед) было включено 40 больных артериальной гипертензией, метаболическим синдромом и эректильной дисфункцией. **Результаты.** Достоверных различий между препаратами по антигипертензивной эффективности выявлено не было. На показатели кардио- и ангиопротекции и показатели липидного и углеводного обмена более выраженное положительное влияние оказал небиволол. Не было отмечено отрицательного влияния  $\beta$ -адреноблокаторов небиволола на метаболические показатели. Терапия небивололом в отличие от валсартана оказала выраженное положительное влияние на содержание андрогенов в крови и степень эректильной дисфункции. Кроме того, показатели качества жизни в группе небиволола также достоверно улучшились. При оценке переносимости и побочных эффектов в 2 группах побочных эффектов не зарегистрировано.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, метаболический синдром, эректильная дисфункция, небиволол, валсартан, Бинелол.

---

---

## Comparative analysis of the efficiency of the selective $\beta$ -blocker nebivolol and the angiotensin II receptor blocker valsartan in men with hypertension, metabolic syndrome, and erectile dysfunction

S.V.Nedogoda, A.S.Salasyuk, I.N.Barykina, A.A.Ledyaeva, V.V.Tsoma, E.V.Chumachek  
The Volgograd State Medical University

**Summary.** Objective: to evaluate the antihypertensive efficacy and effect of nebivolol and valsartan on metabolic parameters and erectile function in patients with hypertension, metabolic syndrome, and erectile dysfunction. **Subjects and methods.** A 12-week randomized, blind, controlled, parallel-group, comparative (nebivolol versus valsartan) trial enrolled 40 patients with hypertension, metabolic syndrome, and erectile dysfunction. **Results.** There were no significant differences between the drugs in their anti-

hypertensive efficiency. Nebivolol exerted a more pronounced positive effect on cardio- and angioprotection and lipid and carbohydrate metabolic parameters. It had no negative effect on metabolic parameters. Therapy with nebivolol versus valsartan produced a pronounced positive effect on blood androgen levels and erectile function. Moreover, the quality-of-life indicators also showed a significant improvement in the nebivolol group. Evaluation of the tolerability and adverse reactions of the drugs demonstrated no side effects in both groups.

**Key words:** hypertension, metabolic syndrome, erectile dysfunction, nebivolol, Binelol, valsartan.

#### Сведения об авторах

**Недогода Сергей Владимирович** – д-р мед. наук, проф., проректор по лечебной работе ГБУЗ ВПО ВолгГМУ, зав. каф. терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ.

**Саласюк Алла Сергеевна** – аспирант, ассистент каф. терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ.

E-mail: solarheart7@gmail.com

**Барыкина Ирина Николаевна** – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ.

E-mail: irinbarykin@yandex.ru

**Ледяева Алла Александровна** – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ.

E-mail: ledy-alla@yandex.ru

**Цома Вера Владимировна** – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ

**Чумачек Елена Валерьевна** – аспирант, ассистент каф. терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ.

E-mail: elena-chumachek@yandex.ru

Факторы, вызывающие метаболический синдром (МС), артериальную гипертензию (АГ) и эректильную дисфункцию (ЭД), связаны между собой. Так, снижение уровня тестостерона является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Многочисленные корреляционные исследования не смогли прояснить, что является первичным – андрогенный дефицит или увеличение массы висцеральной жировой ткани. Проспективные исследования подтверждают, что андрогенный дефицит у мужчин является предиктором развития висцерального ожирения [28] и что низкий уровень тестостерона имеет достоверную обратную связь с уровнем АД, тощаковой глюкозы (ТГ) и индекса массы тела (ИМТ), а также положительно коррелирует с уровнем липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) у мужчин [33]. Пятилетнее исследование, проведенное в Швеции, выявило, что низкий уровень тестостерона у мужчин ассоциирован с увеличением риска сердечно-сосудистых событий и риска развития сахарного диабета типа 2 (СД2) [28].

Одновременно с этим доказано, что тестостерон опосредованно стимулирует выработку NO [38].

Выяснение биологических механизмов является необходимым компонентом понимания связи между ЭД и МС.

Предполагается, что поражение сосудистой системы полового члена является основным патофизиологическим механизмом развития ЭД при МС. Так как эрекция полового члена критически зависит от функции эндотелия, то в результате эндотелиальной дисфункции может возникать ЭД. Таким образом, коррекция компонентов МС, в особенности АГ, должна проводиться с учетом влияния препарата на эндотелий и показатели углеводного и липидного обмена.

Кроме того, терапия АГ у мужчин может быть неэффективна из-за низкой комплаентности пациентов в результате нарушений сексуальной функции на фоне терапии. Практикующие врачи часто не уделяют должного внимания данной проблеме, фокусируясь на основных целях и задачах лечения [27].

Таким образом, антигипертензивные препараты, применяемые у пациентов с МС, должны отвечать следующим требованиям:

- 1) оказывать пролонгированное действие в течение суток (улучшение суточного профиля АД со снижением как дневного, так и ночного АД);
- 2) способствовать регрессу поражения органов-мишеней (в частности, уменьшению гипертрофии левого желудочка);

3) обладать метаболически положительными эффектами.

Кроме того, необходимо учитывать тот факт, что до 40% нелеченых пациентов и до 60% пациентов с АГ на фоне лечения имеют нарушения сексуальной функции разной степени выраженности [10]. Препараты, применяемые у мужчин с АГ и МС, должны дополнительно корректировать ЭД и уровень тестостерона.

Позитивное влияние на сексуальную функцию ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецептора ангиотензина II (БРА II) было продемонстрировано в российских и зарубежных исследованиях.

Согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов препаратами первой линии коррекции АГ у лиц с МС, сахарным диабетом (СД) и ЭД обоснованно являются именно данные группы препаратов, а также антагонисты кальция в сочетании с тиазидными диуретиками [47].

Однако, наличие при МС повышенной активности симпатической нервной системы (СНС) ставит вопрос о необходимости применения  $\beta$ -адреноблокаторов (БАБ) у данной категории пациентов [35]. АГ как компонент МС имеет специфические особенности. Они обусловлены влиянием гиперинсулинемии: нарушением транспорта ионов, активацией симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, усиленным синтезом свободных жирных кислот и дисфункцией эндотелия.

В ряде исследований показано, что применение БАБ I–II поколения, равно как и диуретиков и препаратов центрального действия (метилдопа, клонидина) сочетается с большей частотой половой дисфункции, в особенности у мужчин [15].

Известно, что неселективные БАБ I поколения неблагоприятно влияют на углеводный [19] и липидный [20] обмен. Другим нежелательным побочным эффектом терапии БАБ I–II поколения является их способность вызывать прибавку массы тела [29]. Данная особенность этой группы препаратов хорошо изучена [5, 32]. Кроме того, многие селективные  $\beta_1$ -адреноблокаторы утрачивают свою селективность в больших дозах, и их антагонизм проявляется и в отношении  $\beta_2$ -адренорецепторов. При блокаде  $\beta_2$ -адренорецепторов поджелудочной железы может происходить уменьшение высвобождения инсулина.

Однако появление высокоселективного БАБ III поколения небиволола значительно расширило границы применения БАБ за счет благоприятных метаболических и сосудистых эффектов.

---

Небиволол отличается от других БАБ способностью оказывать самостоятельное сосудорасширяющее действие, которое не связано с  $\beta$ -блокирующей активностью препарата, а является результатом высвобождения эндотелийзависимого релаксирующего фактора (EDRF). Механизм данного эффекта связан с тем, что небиволол, соединяясь с L-аргинином, способствует высвобождению NO эндотелием сосудов, с последующей физиологической вазодилатацией [6]. Эта же особенность небиволола позволяет говорить о нем как об одном из приоритетных препаратов для лечения больных СД и МС. Кроме того, его выраженный вазодилатирующий эффект вследствие повышения NO-зависимой вазодилатации приводит к снижению общего периферического сопротивления сосудов и улучшению чувствительности периферических рецепторов к инсулину, что вызывает улучшение обменных процессов.

В настоящее время известны следующие механизмы влияния небиволола на функцию эндотелия [14, 16, 18, 37, 39, 44, 48]:

- увеличение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS);
- замедление снижения NO супероксидными радикалами;
- активация  $\beta_3$ -адренорецепторов в коронарных микрососудах, опосредуя увеличение ионов кальция, необходимого для активации eNOS;
- взаимодействие с рецепторами к эстрадиолу, расположенными на эндотелиальных клетках, активация простагландинового пути за счет индукции  $PGI_2$ ;

- стимуляция пуриновых рецепторов, ведущая к высвобождению NO из эпителия микрососудов почечных клубочков;

- устранение оксидативного стресса, повышение содержания адипонектина и снижение P-селектина.

Применение небиволола приводит к нормализации функции эндотелия и устранению окислительного стресса, при этом улучшается чувствительность периферических тканей к инсулину, снижается уровень глюкозы на 16%, инсулина – на 10–20%, инсулинорезистентность – на 18–20%.

Кроме того, в нескольких исследованиях отмечено положительное влияние на уровень андрогенов и эректильную функцию у пациентов при терапии небивололом. Небиволол, модулируя выработку NO эндотелием, приводит к мягкой вазодилатации периферических сосудов, в том числе сосудов кавернозных тел и половых желез у мужчин, что усиливает выработку андрогенов железами как напрямую, так и за счет активации гипоталамо-гипофизарной оси вследствие улучшения эректильной функции [45]. Небиволол не содержит в инструкции указаний на снижение эректильной функции и либидо, что уменьшает риск отказа мужчин от ежедневного приема антигипертензивных препаратов.

Наличие гиперсимпатикотонии при МС и АГ требует оценить возможность применения в этой клинической ситуации нового высокоселективного  $\beta_1$ -адреноблокатора III поколения, обладающего, помимо гипотензивного, дополнительными независи-



мыми плейотропными эффектами и способностью улучшать выработку NO.

При исследовании нами эффективности терапии АГ у мужчин с МС был проведен сравнительный анализ эффектов селективного БАБ небиволола и БРА II валсартана.

Валсартан был выбран в качестве препарата, доказавшего свою эффективность, метаболическую нейтральность и положительное действие на сексуальную функцию у данной группы больных [43].

**Материалы и методы**

Для изучения влияния небиволола и валсартана на уровень АД, степень выраженности ЭД, уровень андрогенов у мужчин с МС нами было проведено открытое, рандомизированное, контролируемое, сравнительное исследование в параллельных группах.

В исследование было включено 40 больных АГ 1–2-й степени, у которых не достигнут целевой уровень АД в течение не менее 3 мес предшествующей антигипертензивной монотерапии.

Больные были рандомизированы на 2 группы в соотношении 1:1. Рандомизация «методом конвертов». В итоге по 20 пациентов получали терапию небивололом в дозе 5/7,5 мг или валсартаном в дозе 80/120 мг. Увеличение дозы производилось при необходимости через 4 нед после начала терапии.

Пациент включался в исследование при соблюдении правил Качественной клинической практики (Good clinical practice – GCP), при условии подписания информированного согласия и соответствия критериям включения, а также при отсутствии критериев исключения.

**Критерии включения**

1. Возраст: мужчины в возрасте от 30 до 60 лет (включительно).
2. Наличие АГ 1–2-й степени с уровнем систолического АД 140–160 мм рт. ст. и проведение антигипертензивной монотерапии любым классом антигипертензивных препаратов не менее 3 мес.
3. Наличие МС по критериям Европейского института метаболического синдрома.
4. Наличие ЭД: снижение показателей по шкале МИЭФ-5 > 21 балла.
5. Письменное согласие больного на участие в программе.

**Критерии исключения**

Пациенты, имеющие по крайней мере один из нижеперечисленных признаков, не могут быть включены в исследование:

1. Возраст моложе 30 и старше 60 лет.
2. Наличие противопоказаний или отмеченной ранее непереносимости БАБ, БРА.

**Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование**

	Небиволол n=20	Валсартан n=20
Возраст, лет	50,95±8,97	50,85±8,99
Масса тела, кг	99,15±21,08	99,00±13,7
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,06±5,98	31,39±3,98
ОТ, см	112,4±12,62	110,85±9,04
САД средн., мм рт. ст.	148,15±8,15	150,9±6,10
ДАД средн., мм рт. ст.	92,3±5,26	93,5±6,13
ЧСС, уд/мин	70,9±7,16	77,10±11,33
СПВ СФ, м/с	9,31±2,79	10,35±3,01
Общий тестостерон, нмоль/л	11,38±2,94	11,13±2,90
СССГ, нмоль/л	33,23±12,8	32,90±11,70
Мочевая кислота, мкмоль/л	368,55±57,66	357,65±63,20
ОХ, ммоль/л	5,85±1,3	5,31±0,83
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5,15±1,06	5,41±0,95
Гликемический показатель	4,53±0,62	4,84±1,44

#p<0,05 – при сравнении групп между собой.

3. Симптоматическая АГ.
4. Заболевания, нарушающие кишечную непроницаемость и/или абсорбцию.
5. СД типа 1 и некомпенсированный инсулинзависимый СД типа 2.
6. Любые тяжелые заболевания с развитием печеночно-почечной недостаточности.
7. Злокачественные новообразования.
8. Клинически значимая бронхиальная обструкция.
9. Неспособность понять суть программы и дать обоснованного согласия на участие в ней.

**Схема исследования**

Схема программы представлена на рис. 1.

Исходно на визите 0 была проведена оценка клинического состояния больных, критериев включения и исключения, оценка регулярности антигипертензивной терапии и подписано согласие на участие в исследовании. Дозы антигипертензивных препаратов были стабильны на протяжении всего двухнедельного периода скрининга.

После периода скрининга больные (визит 1) были рандомизированы на 2 группы: 1-я группа – на терапии небивололом (Бинелол®, BELUPO d.d) по 5 мг в день, 2-я группа – на терапии валсартаном по 80 мг в день.

Контрольные визиты с оценкой клинического состояния обследуемых проводились через 4 нед (визит 2) и 12 нед (визит 3) после начала лечения.

Прием другой гипотензивной терапии, средств, влияющих на эрекцию (ингибиторы фосфодиэстеразы-5, заместительная терапия препаратами тестостерона), и коррекция доз гиполипидемических препаратов были критерием исключения из исследования.

Всем пациентам было проведено общеклиническое обследование, включающее физикальный осмотр, анализ жалоб, анамнеза, выяснялось наличие наследственности и вредных привычек, фиксировались все принимаемые лекарственные препараты. Определялись рост, масса тела, окружность талии (ОТ), рассчитывался ИМТ по формуле: ИМТ = масса тела в кг/(рост в м)<sup>2</sup>.

Для определения количества жировых отложений методом биоэлектрического импеданса будет использоваться жиранализатор OMRON BF-306, BF-400.

**Таблица 2. Динамика показателей АД и ЧСС через 12 нед терапии в исследуемых группах**

Показатель	Небиволол		Валсартан	
	исходно/12 нед	% изменения	исходно/12 нед	% изменения
САДср, мм рт. ст.	148,15±8,15/132,05±4,77	-12,2*	150,9±6,10/132,65±3,80	-13,7*
ДАДср, мм рт. ст.	92,3±5,26/82,8±5,48	-11,5*	93,5±6,13/82,95±4,33	-12,7*
ЧСС, уд/мин	70,9±7,16/62,25±3,06	-13,9*#	77,10±11,33/73,1±6,69	-5,4*#

Здесь и далее в табл. 3, 4, 6–9 и на рис. 3: \* $p < 0,05$  по сравнению с исходными показателями; # $p < 0,05$  при сравнении групп между собой.

**Таблица 3. Динамика показателей СМАД исходно/через 12 нед терапии в группе валсартана**

Показатель	Небиволол		Валсартан	
	исходно/12 нед	% изменения	исходно/12 нед	% изменения
САД дневн., мм рт. ст.	146,1±7,3/125,50±4,11	-16,4#	146,7±7,92/128,20±6,09	-14,4*
ДАД дневн., мм рт. ст.	90,35±6,85/77,15±3,92	-17,1*	90,45±11,71/76,55±4,87	-18,2*
САД ночн., мм рт. ст.	130,55±13,75/117,20±4,48	-11,4*	132,2±11,04/117,30±4,95	-12,7*
ДАД ночн., мм рт. ст.	80,0±10,82/68,60±3,99	-16,6*	77,05±8,31/68,90±4,34	-11,8*

Уровни общего тестостерона и сексстероидсвязывающего глобулина (ССГ) исследовались на автоматическом анализаторе «IMMULITE 1000» (США) стандартным иммунохемилюминесцентным способом. Забор крови проводился в пробирки типа «вакутейнер» в утреннее время натощак из локтевой вены. Для исключения влияния пульсирующей секреции гормона на определение результата забор крови производился трехкратно с интервалом в 20 мин, в качестве результата брался наименьший показатель. Уровень свободного тестостерона определяли расчетным методом по известным математическим формулам (патент №2439578 от 10.01.2012).

Также гормональное обследование включало определение пролактина, тиреотропного гормона (ТТГ), С-пептида которое проводилось на автоматическом анализаторе «ARCHITECT 2000» (Германия). Биохимический анализ крови с определением уровня холестерина, ТГ, ЛПВП, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), глюкозы проводился на биохимическом анализаторе «ARCHITECT 8000» (Германия) фотокориметрическим методом.

В настоящей работе исследование суточного профиля АД проводили с помощью суточного регистратора АД BR-102 plus фирмы SchillerAG (Швейцария), в основу работы которого положены два принципа работы: по Короткову/аускультативный (главный) с осциллометрическим дублированием. Регистрация АД осуществлялась в течение 25–26 ч, так как первые 1–2 ч в анализ не включаются.

Влияние на углеводный обмен оценивали с помощью анализа показателей суточного профиля мониторинга уровня глюкозы, регистрируемого с помощью глюкометра One Touch Select, Johnson & Johnson, минимум в 12 точках измерения в сутки, и системы обработки результатов самоконтроля пациентов «Глюкопринт», ФГБУ ЭНЦ РФ.

Также для выявления психологических нарушений и оценки качества жизни проводились тесты оценки (шкала МИЭФ-5, шкала HADS, опросник AMS).

Все обследуемые получали устные и письменные рекомендации по изменению пищевого поведения и усилению физической активности (рекомендовалось как минимум 150 мин в неделю умеренной физической активности).

Длительность наблюдения больного в исследовании составляла 12 нед.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc, США, версия 10.0).

Абсолютные значения исследованных показателей представлены в виде средних значений и их стандартного отклонения (M±s).

Для анализа вида распределений применялись критерии Шапиро–Уилка и Лиллиефорса, дисперсии распределений признаков оценивались с помощью F-критерия в процедуре дисперсионного анализа ANOVA. Сравнение двух несвязанных между собой групп по количественным признакам осуществлялось непараметрическим методом с использованием U-критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Анализ связи (корреляции) двух количественных признаков осуществлялся непараметрическим методом ранговой корреляции по Спирмену.

Для качественных признаков был применен либо точный критерий Фишера (Fisher), либо тест  $\chi^2$ , в зависимости от количества наблюдений в каждой ячейке таблицы сопряженности.

**Результаты исследования**

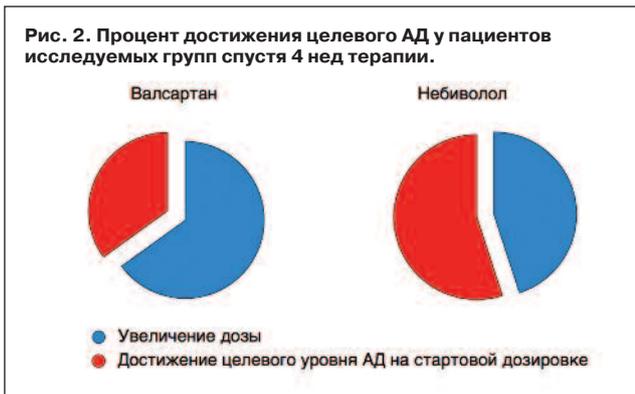
Клинико-демографические характеристики больных, включенных в исследование, представлены в табл. 1. Как видно из представленных данных, по основным показателям сравниваемые группы достоверно не различались между собой.

Обследуемые были рандомизированы в соотношении 1:1:

- Пациенты 1-й группы получали небиволол 5 мг 1 раз в сутки, после оценки достижения целевого уровня АД доза могла быть увеличена до 7,5 мг 1 раз в сутки (Бинелол®, BELUPO d.d).
- Пациенты 2-й группы получали валсартан 80 мг 1 раз в сутки, после оценки достижения целевого уровня АД доза могла быть увеличена до 120 мг 1 раз в сутки.

После процедуры рандомизации провели оценку изучаемых параметров исходно и спустя 12 нед терапии. На визите 4-й нед оценивалась степень эффективности антигипертензивной терапии и при необходимости осуществлялось увеличение дозы препарата в рамках протокола исследования.

Пациенты считались «достигшими целевого уровня», если достигалось снижение уровня артериального давления до менее 140/90 мм рт. ст. спустя 4 нед терапии. В группе небиволола целевых уровней АД достигли 45% пациентов, в группе валсартана – 35%. При недостижении целевых уровней АД обследуемым на визите 2 увеличивали дозу небиволола до 7,5 мг, валсартана до 120 мг.



**Таблица 4. Достижение целевых уровней АД по данным СМАД в исследуемых группах**

Показатель	В группе небивола, %	В группе валсартана, %
САД/ДАД дн., мм рт. ст.	75	30
САД/ДАД ноч., мм рт. ст.	60	30

Увеличение дозы потребовалось 9 (45%) пациентов в группе небивола и 13 (65%) пациентов в группе валсартана (рис. 2).

Все пациенты, которым потребовалась коррекция первоначальной дозы антигипертензивных препаратов, в 2 группах исходно имели ИМТ > 25 кг/м<sup>2</sup> и имели более выраженную степень абдоминального ожирения по сравнению с пациентами, которым коррекция дозы не потребовалась.

Более высокий процент тестируемых, которым потребовалась увеличение дозы в группе валсартана, связан, возможно, с тем, что терапия небивола, положительно влияющая на андрогенный профиль, способствует улучшению ответа на гипотензивную терапию у пациентов с МС и андрогенным дефицитом.

После этого на визите 12 нед оценили показатели контроля АГ (табл. 2).

После коррекции терапии целевых уровней АД удалось достичь у 95% пациентов в группе небивола и у 95% – в группе валсартана (рис. 3).

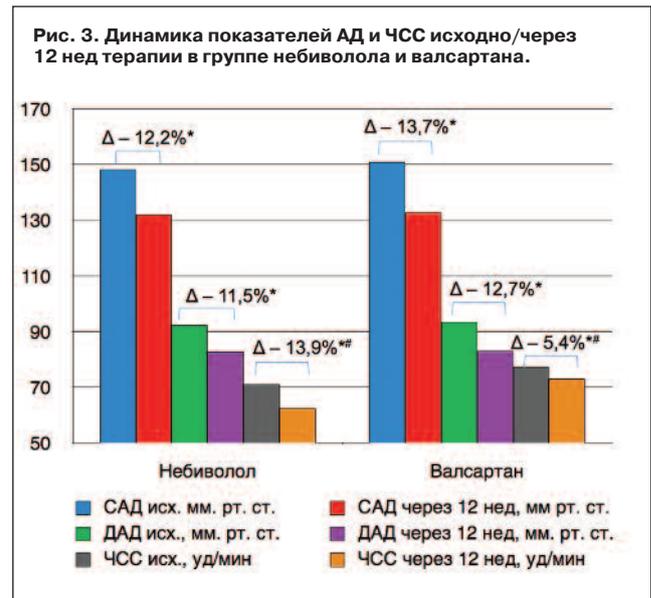
В ходе лечения небивола по сравнению с лечением валсартаном были выявлены достоверные различия в коррекции частоты сердечных сокращений (ЧСС). Средняя ЧСС сидя на фоне терапии небивола снизилась за 12 нед на 13,9% ( $p < 0,05$ ), в то время как в группе валсартана средняя ЧСС значимо не изменилась, снижение составило 5,4%.

При анализе данных СМАД отмечалась следующая динамика (табл. 3):

Данные суточного мониторинга артериального давления (СМАД) подтверждают отсутствие достоверных различий между группами небивола (Бинелол®) и валсартана по снижению дневного систолического (САД) и диастолического АД (ДАД). Степень снижения средних показателей САД и ДАД в ночные часы также статистически значимо не различались.

Целевых уровней АД в дневные часы по данным СМАД (менее 130/85 мм рт. ст.) в группе небивола достигли 75% пациентов, в группе валсартана – 60%, в ночные часы (менее 120/70 мм рт. ст.) – в 2 группах 30% (табл. 4).

Динамика антропометрических показателей за 12 нед терапии в 2 группах не отличалась между собой ( $p > 0,05$ ), незначительные изменения массы тела, ОТ и данных импедансометрии было обусловлено измене-



нием образа жизни под воздействием проводимых с пациентами бесед и не отличалось от такового у здоровых добровольцев при соблюдении диеты и увеличении уровня физической активности (табл. 5).

Был проведен анализ динамики изменений биохимических показателей на различных вариантах лечения (табл. 6).

При терапии небивола достоверно ( $p < 0,05$ ) и клинически значимо снизились уровни общего холестерина (ОХ), ЛПНП на 3,5 и 6,4% соответственно. В группе валсартана также отмечалось достоверное, однако клинически мало выраженное снижение данных показателей.

В группах небивола и валсартана отмечены положительные изменения липидного спектра. При оценке влияния на уровень триглицеридов (ТГ) отмечалось равнозначное и достоверное по сравнению с исходными показателями снижение ТГ на 19,7 и 15,4% в группах небивола и валсартана соответственно. Обращает на себя внимание статистически значимое ( $p = 0,00031$ ) увеличение уровня ЛПВП (на 9,1%) в группе небивола. По влиянию на ЛПВП небивола превосходил валсартан.

По влиянию на уровень мочевой кислоты были выявлены достоверные различия. В группе валсартана было выявлено снижение ее уровня на 10,4% против 6,8% в группе терапии небивола ( $p < 0,05$ ), что является классспецифичным эффектом для препаратов группы БРА II.

При анализе влияния различных режимов терапии на углеводный обмен выявлено незначительное, но статистически достоверное снижение среднесуточной гликемии в 2 группах, что, по-видимому, связано со стабилизацией показателей АД. В отличие от валсартана в группе небивола отмечено достоверное снижение амплитуды гликемии на 17,3% ( $p < 0,05$ ). В группе валсартана также отмечалось снижение амплитуды гликемии, однако оно было статистически недостоверным. В последнее время большее внимание уделяется неблагоприятному эффекту колебаний гликемии, поэтому положительное влияние на этот показатель является важным критерием при подборе антигипертензивной терапии.

Анализируя динамику изменений содержания общего, свободного и биодоступного тестостерона в крови (рис. 4), нужно отметить, что в группе валсар-

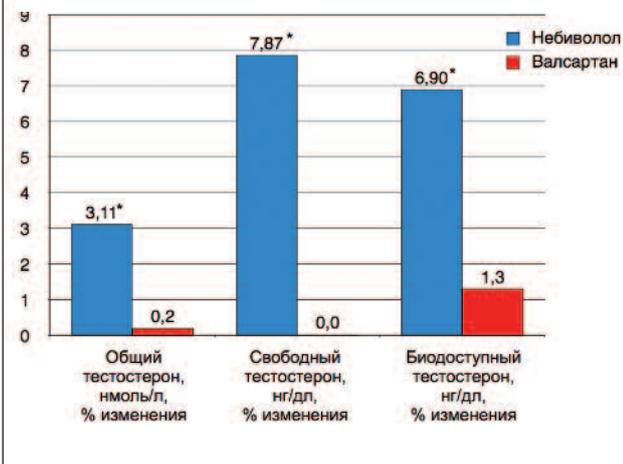
**Таблица 5. Динамика антропометрических показателей за 12 нед терапии в исследуемых группах**

Показатель	Небиволол. Исходно/12 нед	Валсартан. Исходно/12 нед
Масса тела, кг	99,15±21,08/97,1±18,8	99,00±13,7/98,65±13,74
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,06±5,98/31,4±5,4	31,39±3,98/31,29±4,04
ОТ, см	112,4±12,62/110,3±10,9	110,85±9,04/109,75±8,40
Жировая масса, верх, %	33,43±5,85/32,9±5,5	32,82±4,38/32,49±4,41
Жировая масса, низ, %	33,23±5,75/32,9±5,5	32,93±4,53/32,61±4,41

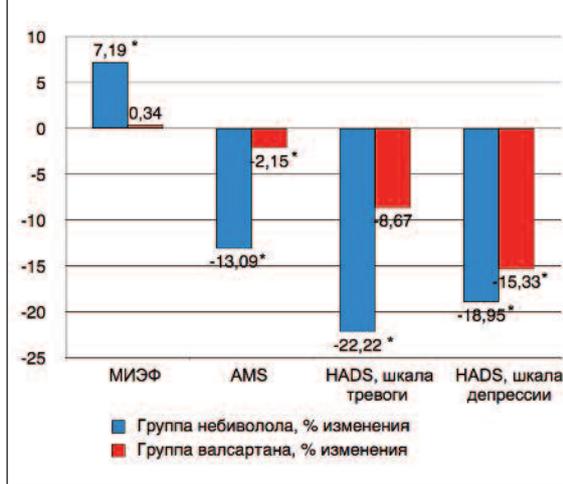
**Таблица 6. Динамика изменений биохимических показателей на различных вариантах лечения**

Показатель	Небиволол		Валсартан	
	исходно/12 нед	% изменения	исходно/12 нед	% изменения
Мочевая кислота, мкмоль/л	368,55±57,66/345,05±39,99	-6,8**	357,65±63,20/324,10±44,27	-10,4**
ОХ, ммоль/л	5,85±1,3/5,65±1,21	-3,5*	5,31±0,83/5,28±0,82	-0,7*
ЛПВП, ммоль/л	0,89±0,17/0,98±0,12	9,1**	0,94±0,27/0,96±0,21	2,1**
ТГ, ммоль/л	2,37±1,18/1,98±1,02	-19,7*	2,32±1,00/2,01±0,72	-15,4*
ЛПНП, ммоль/л	4,01±1,15/3,77±1,09	-6,4*	3,31±0,78/3,40±0,71	2,6*

**Рис. 4. Динамика уровня свободного и биодоступного тестостерона на терапии в группе небиволола и валсартана, исходно/12 нед; \* $p < 0,001$  по сравнению с исходными данными.**



**Рис. 5. Динамика изменения показателей уровня жизни в группе небиволола и валсартана, исходно/12 нед; \* $p < 0,001$  по сравнению с исходными данными.**



тана статистически значимые изменения отсутствовали ( $p > 0,05$ ), тогда как в группе небиволола прирост уровня общего тестостерона составил 3,11%, свободного – 7,87%, биодоступного – 6,9% ( $p < 0,001$  во всех трех случаях); табл. 7.

По-видимому, этот эффект связан с тем, что небиволол, модулируя выработку NO эндотелием, приводит к мягкой вазодилатации периферических сосудов, в том числе сосудов кавернозных тел и половых желез у мужчин, что усиливает выработку тестостерона железами как напрямую, так и за счет активации гипоталамо-гипофизарной оси вследствие улучшения эректильной функции.

При изучении динамики изменений эмоционального состояния обследуемых по данным опросников МИЭФ, AMS и HADS на различных вариантах лечения получены следующие данные: см. табл. 8.

Отмечено статистически значимое различие между группами по шкалам, отражающим степень ЭД и возрастных изменений у мужчин – увеличение количества баллов по шкале МИЭФ-5 в группе небиволола составило 7,19% против 0,34% в группе валсартана, снижение по шкале AMS – 13,9% против 2,15% соответственно ( $p < 0,05$ ). Эти данные подтверждают положительные изменения уровня андрогенов на фоне приема небиволола, приведенные выше (рис. 5).

Особое внимание обращает на себя изменение уровня тревоги по шкале HADS – отмечено достовер-

ное ( $p < 0,05$ ) снижение уровня тревоги в группе небиволола на 22,2%. В группе валсартана достоверных изменений по данному показателю выявлено не было.

По шкале депрессии отмечается достоверное снижение показателя в 2 группах ( $p < 0,05$ ), различий между группами по степени снижения уровня депрессии не выявлено.

За все время приема пациентами небиволола и валсартана не было зарегистрировано нежелательных явлений и побочных реакций. По данным электрокардиограммы (ЭКГ) не было зарегистрировано нарушения проводимости и выраженной брадикардии.

### Обсуждение результатов

Анализ полученных нами данных показал, что лечение АГ у больных с МС как небивололом, так и валсартаном привело к хорошему мягкому гипотензивному эффекту с улучшением суточного профиля АД. При исследовании влияния небиволола и валсартана на АД при приеме этих препаратов на протяжении 12 нед выявлено, что оба препарата в одинаковой степени снижают АД и одинаково хорошо переносятся, однако небиволол более выражено влияет на ЧСС, при этом не было отмечено чрезмерной брадикардии и нарушения проводимости при анализе ЭКГ. Средняя ЧСС сидя на фоне терапии небивололом снизилась за 12 нед на 13,9% ( $p < 0,05$ ), в то время как в группе валсартана средняя ЧСС значимо не изменилась. Полученные данные

**Таблица 7. Динамика показателей уровня ОТ, СТ, БТ и СССГ в 2 группах терапии, исходно/через 12 нед терапии**

Показатель	Небиволол		Валсартан	
	исходно/12 нед	% изменения	исходно/12 нед	% изменения
Общий тестостерон, нмоль/л	11,38±2,94/11,74±2,82	3,11**	11,13±2,90/11,15±2,89	0,2 <sup>#</sup>
СССГ, нмоль/л	33,23±12,8/30,82±10,07	-7,8**	32,90±11,70/32,48±12,16	-1,3 <sup>#</sup>
Свободный тестостерон, нг/дл	0,23±0,05/0,25±0,05	7,87**	0,23±0,05/0,23±0,05	0,02 <sup>#</sup>
Свободный тестостерон, %	2,07±0,44/2,14±0,39	3,4**	2,06±0,37/2,09±0,43	1,4 <sup>#</sup>
Биодоступный тестостерон, нг/дл	5,38±1,24/5,78±1,22	6,9**	5,29±1,28/5,36±1,27	1,3 <sup>#</sup>
Биодоступный тестостерон, %	48,47±10,21/50,2±9,29	3,4**	8,25±8,65/48,88±10,02	1,3 <sup>#</sup>

**Таблица 8. Динамика изменений эмоционального состояния пациентов по данным опросников МИЭФ, AMS и HADS на различных вариантах лечения**

Показатель	Небиволол		Валсартан	
	исходно/12 нед	% изменения	исходно/12 нед	% изменения
МИЭФ	15,3±2,96/16,4±2,39	7,19**	14,55±2,98/14,6±2,66	0,34 <sup>#</sup>
AMS	48,5±8,41/42,15±7,63	-13,09**	51,05±8,49/49,95±7,61	-2,15**
HADS, шкала тревоги	8,1±3,82/6,3±3,25	-22,22**	7,5±3,63/6,85±2,8	-8,67 <sup>#</sup>
HADS, шкала депрессии	7,65±3,66/6,2±3,16	-18,95*	6,85±3,83/5,8±2,88	-15,33*

можно объяснить действием небиволола на симпатикотонию, отсутствующим у валсартана.

Это различие небиволола и валсартана особенно важно для больных с МС, которые характеризуются симпатикотонией вследствие инсулинорезистентности. Следствием различного влияния на уровень ЧСС можно объяснить и тот факт, что увеличение дозы потребовалось меньшему количеству пациентов в группе небиволола: 9 (45%) и 13 (45%) пациентам в группе валсартана. Это подтверждает роль ЧСС как показателя активности СНС и самостоятельного фактора риска сердечно-сосудистых осложнений.

Базальная активность СНС, как важного регулятора кардиоваскулярного гомеостаза, определяется генетикой, образом жизни, а также специфическими особенностями лекарственной терапии. Стимуляция СНС происходит при воздействии стресса, холода, боли, физической активности и некоторых заболеваний. Достоверно выяснено, что в большинстве случаев АГ сопровождается гиперсимпатикотонией. Результаты последних исследований свидетельствуют о том, что у 2/3 больных АГ отмечена тахикардия, как основной маркер гиперактивности СНС [52, 53].

Кроме того, показано, что степень реакции СНС в ответ на раздражение обусловлено наследственной предрасположенностью [54].

Доказано что концентрация медиаторов СНС в крови обратно пропорциональна выживаемости [55]. Еще большую важность данному показателю придает тот факт, что была выявлена достоверная зависимость между ЧСС и степенью выраженности коронарного атеросклероза [57, 58], а также риском разрыва атеросклеротической бляшки [59]. Таким образом, одной из важнейших задач антигипертензивной терапии становится снижение активности СНС.

В национальных клинических исследованиях [60] также была показана прямая зависимость между продолжительностью жизни и ЧСС и, соответственно, снижением сердечно-сосудистого риска и смертности при приеме ЧСС-снижающих препаратов, в частности БАБ [61, 62]. В исследованиях BEAUTIFUL (Mor Bidity-mortality EvAlUaTion of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricULar dysfunction) [63] и INVEST (INternational VErapamil-SR/trandolapril STudy) [64], одной из основных задач стало определение зависимости между этими параметрами. Результаты данных исследований показали,

что превышение риска кардиоваскулярной смерти и госпитализации по поводу СН, увеличение госпитализации по поводу ИМ (фатального и нефатального) и частота коронарной реваскуляризации были напрямую связаны с ЧСС.

Классическими препаратами для снижения симпатической активности и ЧСС в последние десятилетия справедливо считают БАБ, однако они обладают наименьшей комплаентностью среди всех антигипертензивных препаратов в связи с вызываемыми ими побочными эффектами. Полученные нами данные соответствуют имеющимся свидетельствам о положительной корреляции между уровнем ЧСС и течением заболевания у пациентов с АГ [26]. Кроме того, более высокий процент обследуемых, которым потребовалась коррекция дозы в группе валсартана, возможно связан с тем, что терапия небивололом, положительно влияющая на андрогенный профиль, способствует улучшению ответа на гипотензивную терапию у пациентов с МС и андрогенным дефицитом.

Помимо этого, отмечено статистически значимое положительное влияние небиволола на уровень андрогенов и психоэмоциональное состояние мужчин с ЭД и АГ. Анализируя динамику изменений содержания общего, свободного и биодоступного тестостерона в крови, было отмечено, что в группе валсартана статистически значимые изменения отсутствовали, тогда как в группе небиволола отмечался достоверный прирост уровня общего тестостерона на 3,11%, свободного тестостерона на 7,87%, биодоступного тестостерона на 6,9% ( $p < 0,001$  во всех трех случаях).

Вышеописанные данные подтверждает также динамика психоэмоционального состояния мужчин. Отмечено статистически значимое различие между группами по шкалам, отражающим степень ЭД и возрастных изменений у мужчин – увеличение количества баллов по шкале МИЭФ в группе небиволола составило 7,19% против 0,34% в группе валсартана, снижение по шкале AMS – 13,9% против 2,15% соответственно ( $p < 0,05$ ). Было отмечено достоверное снижение уровня тревоги в группе небиволола, в группе валсартана достоверных изменений по данному показателю выявлено не было. По шкале депрессии отмечается достоверное снижение показателя в 2 группах.

В нашем исследовании за 12 нед выявлены достоверные положительные метаболические эффекты двух препаратов. При оценке влияния на уровень ТТ

отмечалось равнозначное и достоверное по сравнению с исходными показателями снижение ТГ в 2 группах. При этом в группе небиволола, в отличие от валсартана, произошло более значимое достоверное повышение ЛПВП. Разница в изменении данного показателя связана, по-видимому, с влиянием на симпатикотонию, эндотелиальную функцию и уровень андрогенов, и, как следствие, улучшением метаболических процессов на фоне приема небиволола.

Как известно, БАБ I–II поколений повышают уровень ТГ, снижают содержание ЛПВП и повышают или не изменяют концентрацию ЛПНП [20].

В нашем исследовании при терапии БАБ III поколения небивололом достоверно ( $p < 0,05$ ) и клинически значимо снизились уровни ОХ, ЛПНП на 3,5 и 6,4% соответственно. В группе валсартана также отмечалось достоверное, однако клинически мало выраженное снижение данных показателей.

Полученные данные подтверждают, что небивололу не присущи классспецифические для БАБ неблагоприятные воздействия на углеводный [19] и липидный [20] обмен. Также, в отличие от классических БАБ, вызывающих прибавку массы тела [29], небиволол, как и валсартан, нейтрален в отношении антропометрических показателей.

Таким образом, результаты нашей работы показали большую эффективность небиволола у мужчин с АГ, МС и ЭД, в сравнении с валсартаном. Полученные нами результаты можно объяснить высокой селективностью небиволола, превышающую все другие известные препараты этой группы и его дополнительным механизмом действия, способным стимулировать синтез NO эндотелием сосудов.

Небиволол в настоящее время является высоко эффективным и безопасным представителем класса БАБ для лечения АГ у больных с нарушением углеводного и липидного обмена и андрогенным дефицитом. С клинической точки зрения небиволол показан в первую очередь мужчинам с симпатикотонией и метаболическими нарушениями.

## Выводы

1. При исследовании влияния небиволола и валсартана на АД у мужчин с МС показано, что оба препарата в одинаковой степени снижают АД. Однако небиволол более выражено влияет на ЧСС и реже требует повышения дозы для достижения целевого АД у данной группы пациентов (избыточная масса тела).
2. Отмечено статистически значимое и клинически выраженное положительное влияние небиволола на уровень андрогенов, эректильную дисфункцию и психоэмоциональное состояние мужчин с АГ и МС.
3. Отмечено статистически значимое и более выраженное положительное влияние небиволола на уровень ЛПВП.

## Список использованной литературы

1. Andersen P, Seljeflot I, Herzog A et al. Effects of doxazosin and atenolol on atherothrombotic risk profile in hypertensive middle-aged men. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 31: 677–83.
2. Ayla IA, McKinlay JB, Krane RJ. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. *BJU Int* 1999; 84 (1): 50–6.
3. Basaria S, Muller DC, Carducci MA et al. Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen-deprivation therapy. *Cancer* 2006; 106 (3): 581–8.
4. Braun M, Wassmer G, Klotz T et al. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the Cologne Male Survey. *Int J Impot Res* 2000; 12 (6): 305–8.

5. Davis BR, Oberman A, Blaufox MD et al. Effect of antihypertensive therapy on weight loss: the Trial of Antihypertensive Interventions and Management Research Group. *Hypertension* 1992; 19: 393–9.
6. De Boer RA, Voorsl AA, van Veldhuisen DJ. Nebivolol: third-generation b-blockade. *Exp Opin Pharmacother* 2007; 8 (10): 1539–50.
7. Della Cbiesa A, Pffifner D, Meier B, Hess OM. Sexual activity in hypertensive men. *J Hum Hypertens* 2003; 17 (8): 515–21.
8. Dusing R. Effect of the angiotensin II antagonist valsartan on sexual function in hypertensive men. *Blood Press Suppl* 2003; 2: 29–34.
9. Fagard R, Van Den Enden M, Leeman M, Warling X. Survey on treatment of hypertension and implementation of World Health Organization/International Society of Hypertension risk stratification in primary care in Belgium. *J Hypertens* 2002; 20 (7): 1297–302.
10. Ferrario CM, Levy P. Sexual dysfunction in patients with hypertension: implications for therapy. *J Clin Hypertens Greenwich* 2002; 4 (6): 424–32.
11. Fogari R, Preti P, Derosa G et al. Effect of antihypertensive treatment with valsartan or atenolol on sexual activity and plasma testosterone in hypertensive men. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58 (3): 177–80.
12. Fogari R, Zoppi A, Corradi L et al. Sexual function in hypertensive males treated with lisinopril or atenolol: a cross-over study. *Am J Hypertens* 1998; 11 (10): 1244–7.
13. Fogari R, Zoppi A, Poletti L et al. Sexual activity in hypertensive men treated with valsartan or carvedilol: a crossover study. *Am J Hypertens* 2001; 14 (1): 27–31.
14. Garban HJ, Buga GM, Ignarro LJ. Estrogen – receptor mediated vascular responsiveness to nebivolol: a novel endothelium-related mechanism of therapeutic vasorelaxation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 43: 638–44.
15. Grimm RH Jr, Grandits GA, Prineas RJ et al. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Hypertension* 1997; 29 (1 Pt. 1): 8–14.
16. Ignarro LJ. Experimental evidences of nitric oxide-dependent vasodilatory activity of nebivolol, a third-generation beta-blocker. *Blood Press Suppl* 2004; 1: 2–16.
17. Julius S et al. The hemodynamic link between insulin resistance and hypertension. *J Hypertens* 1991; 9 (II): 983–6.
18. Kalinowski L et al. Third – generation beta-blockers stimulate nitric oxide release from endothelial cells through ATP efflux: a novel mechanism for antihypertensive action. *Circulation* 2003; 107 (21): 2747–52.
19. Kaplan NM. Effects of antihypertensive therapy on insulin resistance. *Hypertension* 1992; 19 (Suppl. 1): I-116–I-118.
20. Kasiske B, Ma JZ, Kalil RSN, Louis TA. Effects of antihypertensive therapy on serum lipids. *Ann Intern Med* 1995; 122: 133–41.
21. Khaw KT, Barret-Connor E. Endogenous sex hormones, high density lipoprotein cholesterol and other lipoprotein fractions in men. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 489–94.
22. Llisterri JL, Lozano Vidal JV et al. Sexual dysfunction in hypertensive patients treated with losartan. *Am J Med Sci* 2001; 321 (5): 336–41.
23. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Medical Research Council Working Party. *Br Med J Clin Res Ed* 1985; 291 (6488): 97–104.
24. NIH Consensus Conference: Impotence. *JAMA* 1993; 270: 83–90.
25. Oblstein E, Brooks D, Feuerstein G, Ruffolo R Jr. Inhibition of sympathetic outflow by the angiotensin II receptor antagonist, eprosartan, but not losartan, valsartan or irbesartan: relationship to differences in prejunctional angiotensin II receptor blockade. *Pharmacology* 1997; 55: 244–51.
26. Palatini P. Impact of increased heart rate on clinical outcomes in hypertension: implications for antihypertensive drug therapy. *P. Palatini, A Benetos, S Julius. Drugs* 2006; 66: 133–44.
27. Rosen RC. Sexual dysfunction as an obstacle to compliance with antihypertensive therapy. *Blood Press Suppl* 1997; 1: 47–51.

28. Rosmond R, Wallerius S, Wanger P et al. A 5-year follow-up study of disease incidence in men with an abnormal hormone pattern. *J Intl Med* 2003; 254 (4): 386–90.
29. Rossner S, Taylor CL, Byington RP, Furberg CD. Long term propranolol treatment and changes in body weight after myocardial infarction. *BMJ* 1990; 300: 902–3.
30. Sharma AM, Pischon T, Hardt S et al. Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain. A systematic analysis. *Hypertension* 2001; 37: 250–4.
31. Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts Male Aging Study. *Diabetes Care* 2000; 23 (4): 490–4.
32. Wilhelmsen L, Berglund G, Elmfeldt D et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPHY trial. *J Hypertens* 1987; 5: 561–72.
33. Zmuda JM, Cauley JA, Kriska A et al. Longitudinal relation between endogenous testosterone and cardiovascular disease risk factors in middle-aged men: a 13-year follow-up of former multiple risk factor intervention trial participants. *American Journal of Epidemiology* 1997; 146 (8): 609–17.
34. Бойцов СА. Особенные органопротективные свойства блокаторов рецепторов ангиотензина II. *Сердце*. 2008; 6 (4).
35. Верткин АЛ, Лоран О.Б., Тополянский А.В. и др. Клиническая эффективность и влияние  $\beta$ -адреноблокаторов на популятивную функцию у больных с артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2002; 42 (9): 39–42.
36. Гапон Л.И., Прилепова А.А., Цыгольник М.Д. Оценка влияния небиволола на показатели церебральной гемодинамики и суточной профиль артериального давления у больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2005; 45 (10): 18–22.
37. Конради А.О., Бернгардт Э.Р., Смирнова Е.Н.  $\beta$ -Адреноблокаторы при артериальной гипертензии: взгляд третьего тысячелетия. *Cons. Med.* 2005; 11 (1): 13–6.
38. Мазо Е.Б., Гамидов С.И., Сотникова Е.М., Коротеев Р.В. Влияние андрогенов на эндотелиальную функцию у больных эректильной дисфункцией и возрастным андрогенным дефицитом. VI Международная медицинская выставка «Мужское здоровье и долголетие», Москва, 19–20 февраля 2008; с. 63.
39. Маколкин В.И. Определено ли место  $\beta$ -адреноблокаторов при лечении артериальной гипертензии. *Cons. Med.* 2006; 4: 43–7.
40. Мамедов М.Н., Горбунов В.М., Джахангиров Т.Ш. Суточный профиль АД при метаболическом синдроме: сравнительный анализ эффективности монотерапии эналаприлом и неконтролируемой гипотензивной терапии. *РФК* 2006; №1.
41. Мамедов М.Н. Артериальная гипертензия в рамках метаболического синдрома: особенности течения и принципы медикаментозной коррекции. *Кардиология*. 2004; 44 (4): 95–100.
42. Маркова Л.И., Самсонова И.В., Самойленко Т.Н., Радзевич А.Э. Влияние небиволола на микроциркуляцию, гемореологию, липидный спектр крови у больных артериальной гипертензией. *Мед. пом.* 2009; 1: 34–6.
43. Мравян С.Р., Калинин А.П. Патогенез артериальной гипертензии при сахарном диабете и побочные действия применяемых гипотензивных средств. *Рос. кард. журн.* 2001; 1: 66–70.
44. Небиеридзе Д.В. Клиническое значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии. *Cons. Med. Прил. Системные гипертензии*. 2005; 1: 31–8.
45. Нурмамедова Г.С., Гумбатов Н.Б., Мустафаев И.И. Уровень гормонов гипофизарно-гонадной оси, пенильный кровоток и половая функция у мужчин с артериальной гипертензией при монотерапии бисопрололом и небивололом. *Кардиология*. 2007; 47 (6): 50–3.
46. Ольбинская Л.И., Вартанова О.А., Хапаев Б.А. Антигипертензивная эффективность и безопасность долгосрочной терапии  $\beta_1$ -кардиоселективным адреноблокатором небивололом при монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. *Рос. кард. журн.* 1999.
47. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). 2010.
48. Савенков М.П., Волков А.С., Иванов С.Н. и др. Уродинамические эффекты  $\beta$ -адреноблокаторов: преимущества небиволола. *Рац. фармакогер. в кардиол.* 2008; 3: 60–5.
49. Фогарти Р., Прети П., Дероза Г. Влияние антигипертензивной терапии валсартаном или атенололом на сексуальную активность и уровни тестостерона в плазме у мужчин с гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2011; 1 (15).
50. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Бета-адреноблокаторы с уникальными характеристиками – небиволол. *Системные гипертензии*. 2008; 3: 55–8.
51. Шестакова М.В., Бутрова С.А., Сухарева О.Ю. Метаболический синдром как предвестник развития сахарного диабета типа 2 и сердечно-сосудистых заболеваний. *Тер. архив*. 2007; 10: 5–8.
52. Farinano E, DellaValle E, Ferrantino G. Plasma lipids and cardiovascular risk: lesions in the community. *Ann Ital Med Int* 1995; 10 (Suppl): 31–4.
53. Kolloch R, Legler U, Champion A et al. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/trandolapril Study (INVEST). *Eur Heart J* 2008; 29: 1327–34.
54. Mo R, Nordrebaug J, Omwick P, Lund-Johansen P. The Berg blood pressure study: prehypertensive changes in cardiac structure and function in offspring of hypertensive families. *Blood Pressure* 1995; 4: 1017–27.
55. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819–23.
56. Shell W Sobel B. Deleterious effects of increased heart rate on infarct size in the conscious dog. *Am J Cardiol* 1973; 31: 474–9.
57. Levy RL, White PD, Strodt WD, Hillman CC. Transient tachycardia: prognostic significance alone and in association with transient hypertension. *JAMA* 1945; 129: 585–8.
58. Perski A, Hamsten A, Lindvall K, Theorel T. Heart rate correlates with severity of coronary atherosclerosis in young postinfarction patients. *Am Heart J* 1988; 116: 1369–73.
59. Heidland UE, Stauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation* 2001; 104: 1477–82.
60. С.А.Шальнова, А.Д.Деев, Р.Г.Оганов и др. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования. *Кардиология*. 2005; 10: 45–50.
61. Palatini P. Heart rate as a risk factor for atherosclerosis and cardiovascular mortality: the effect of antihypertensive drugs. *Drugs* 1999; 57: 713–24.
62. CIBIS II Investigators and committers. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13.
63. Fox K, Ford I, Steg PG et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 817–21.
64. Kolloch R, Legler U, Champion A et al. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/trandolapril Study (INVEST). *Eur Heart J* 2008; 29: 1327–34.