

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ — ФОКУС НА ЭНДОТЕЛИЙ

Мычка В. Б.¹, Толстов С. Н.², Салов И. А.², Прохорова Ю. В.¹, Узueva Э. И.¹, Верткин А. Л.¹

В многочисленных публикациях, посвященных применению β-блокаторов при АГ в сочетании с МС, сообщалось о неблагоприятном влиянии этой группы на углеводный и липидный обмен, а также снижении перфузии головного мозга. В обзоре приводятся данные о преимуществах β-блокатора третьего поколения — небиволола (Небилет®) в лечении больных МС.

Приведены данные собственных исследований, указывающих на эффективность и высокий профиль безопасности применения небиволола в качестве монотерапии у больных с АГ и МС. Применение небиволола приводило к стойкому снижению САД и ДАД, оказывало положительное влияние на углеводный и липидный обмен, что выгодно отличает его от всех известных препаратов этой группы. Не было выявлено отрицательного влияния небиволола на уровень гормонов щитовидной железы, отмечено достоверное снижение уровня альдостерона у исследуемых больных.

Способность небиволола стимулировать синтез оксида азота эндотелием сосудов приводила к достоверному улучшению состояния перфузии головного мозга. На фоне терапии небивололом было отмечено среднесуточное укорочение исходно удлинённого интервала QT, что оказывает благоприятное влияние на электрофизиологические свойства миокарда.

Небиволол представляется перспективным препаратом для применения у больных МС и АГ.

Российский кардиологический журнал 2014, 3 (107): 107–113

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертензия, оксид азота, β-блокаторы, небиволол.

¹МГМСУ им. А. И. Евдокимова, Москва; ²ГБОУ ВПО — Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского МЗ России, Саратов, Россия.

Мычка В. Б.* — д.м.н., проф. кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, Толстов С. Н. — к.м.н., заведующий кардиологическим отделением 1-й городской клинической больницы, докторант кафедры акушерства и гинекологии, Салов И. А. — д.м.н., проф. заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета, главный врач МУЗ 1-й городской клинической больницы им. Ю. Я. Гордеева, Прохорова Ю. В. — аспирант кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, Узueva Э. И. — аспирант кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, Верткин А. Л. — д.м.н., проф. заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
victoria-mychka@yandex.ru

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, МС — метаболический синдром, СД — сахарный диабет, АГ — артериальная гипертензия, ЭД — эндотелиальная дисфункция, СНС — симпатическая нервная система, NO — оксид азота, ИР — инсулинорезистентность, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ТТГ — тиреотропный гормон.

Рукопись получена 27.02.2014

Рецензия получена 03.03.2014

Принята к публикации 11.03.2014

MODERN POTENTIAL IN THE TREATMENT OF METABOLIC SYNDROME PATIENTS — FOCUS ON ENDOTHELIUM

Mychka V. B.¹, Tolstov S. N.², Salov I. A.², Prokhorova Yu. V.¹, Uzueva E. I.¹, Vertkin A. L.¹

Numerous publications on the use of β-blockers in patients with arterial hypertension (AH) and metabolic syndrome (MS) have reported adverse effects of these medications on carbohydrate and lipid metabolism, as well as reduced cerebral perfusion. This review presents the benefits of a third-generation β-blocker — nebivolol (Nebilet®) — in the treatment of MS patients.

The authors refer to their own findings that demonstrate effectiveness and safety of nebivolol monotherapy in individuals with AH and MS. Nebivolol treatment resulted in a sustained reduction of systolic and diastolic blood pressure levels and also improved carbohydrate and lipid metabolism parameters, which beneficially differentiates nebivolol from all other known β-blockers. Nebivolol treatment did not demonstrate any negative effects on thyroid hormone levels and reduced aldosterone levels.

Nebivolol-induced increase in the endothelial production of nitric oxide resulted in a significant improvement of cerebral perfusion. Moreover, nebivolol treatment

was associated with a reduction in mean 24-hour QT interval duration, which was increased at baseline. These findings suggest a beneficial effect of nebivolol on myocardial electrophysiology.

Nebivolol appears to be a promising medication in the treatment of patients with MS and AH.

Russ J Cardiol 2014, 3 (107): 107–113

Key words: metabolic syndrome, arterial hypertension, nitric oxide, β-blockers, nebivolol.

¹A. I. Evdokimov Moscow State Medico-Stomatological University, Moscow;

²V. I. Razumovskiy Saratov State Medical University, Saratov, Russia.

Несмотря на существенные достижения в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), последние по-прежнему являются основной причиной смерти в большинстве стран мира, и происходит их дальнейший рост в связи с постарением населения [1, 2].

Ожирение относится к числу наиболее распространенных заболеваний, и в последние годы отмечается неуклонный рост больных с ожирением. По данным ВОЗ, избыточную массу тела имеют около 30% жителей планеты. В подавляющем большинстве слу-

чаев ожирение сочетается с другими метаболическими и гемодинамическими факторами, составляющими основу метаболического синдрома (МС) [2, 3].

Клиническая значимость выявляемых нарушений заключается в том, что их сочетание ассоциируется с высоким риском развития ССЗ и сахарного диабета (СД) типа 2. Следствием этих изменений является быстрое формирование атеросклероза и его осложнений. С другой стороны, МС является обратимым состоянием и при соответствующем лечении и усиле-

нии профилактических мероприятий можно добиться исчезновения или, по — крайней мере, уменьшения выраженности его проявлений [4, 5].

Повышенная смертность больных с МС и СД связана с тремя основными факторами риска: артериальной гипертензией (АГ), гипергликемией и гиперлипидемией, имеющих единую патогенетическую основу — эндотелиальную дисфункцию (ЭД) [4, 6].

Важную роль в патогенезе АГ при МС и СД 2 типа играет повышение активности симпатической нервной системы (СНС), которая вызвана гиперинсулинемией и гиперлептинемией.

Оба гормона, действуя на уровне гипоталамических ядер, вызывают активацию ряда симпатических нервов (почечных, надпочечниковых, висцеральных) и повышение концентрации катехоламинов в плазме [7].

Участие в патогенезе АГ при МС и СД 2 типа повышенной активности СНС диктует необходимость применения β -блокаторов в лечении АГ у этих категорий больных [2].

Бета-блокаторы относятся к одному из пяти основных классов препаратов, применяемых для лечения АГ. Результаты достаточно большого числа исследований доказали способность β -адреноблокаторов улучшать прогноз жизни больных АГ, ИБС, ХСН.

На протяжении длительного времени применение β -блокаторов у больных СД 2 типа было ограничено и даже противопоказано. Связано это с неблагоприятным влиянием неселективных β -блокаторов на углеводный и липидный обмен.

Многие селективные β -блокаторы утрачивают свою селективность в больших дозах и их антагонизм проявляется и в отношении β_2 -адренорецепторов. Такие β -блокаторы способны удлинять гипогликемические состояния и маскировать симптомы гипогликемии. В ряде случаев они приводят к гипергликемии, блокируя β -адренорецепторы поджелудочной железы и, таким образом, тормозят высвобождение инсулина. Неблагоприятно влияя на липидный обмен, неселективные β -блокаторы увеличивают атерогенность плазмы крови и повышают риск развития атеросклероза [8].

В последние годы созданы новые высокоселективные β_1 -блокаторы, которые практически не имеют тех неблагоприятных побочных реакций, которые сдерживали более широкое применение данного класса антигипертензивных препаратов у пациентов с СД и МС [9].

В рекомендациях по АГ Европейского общества кардиологов и Европейского общества АГ (2013г) и в Консенсусе экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с МС (2013г) у больных МС и СД допускается применение β -адреноблокаторов с вазодилатирующими свойствами. К ним относятся: высокоселективный

β -адреноблокатор — небиволол (Небилет®, ООО “Берлин-Хеми/А.Менарини”, Германия) и карведилол [2, 10].

Небиволол является одним из современных высокоселективных препаратов. Особенностью его является исключительно высокая β_1 -селективность [9, 11].

Еще одной важной особенностью небиволола, позволяющей говорить о нем как об одном из приоритетных препаратов для лечения пациентов с СД и МС, является его влияние на продукцию оксида азота — одного из основных эндогенных вазодилаторов, выработка которого у этой категории пациентов снижена [12].

Активное вещество небиволола представляет собой рацемат, состоящий из двух энантиомеров: D-небиволола и L-небиволола. D-небиволол является конкурентным и высокоселективным блокатором β -адренорецепторов, а L-небиволол оказывает мягкое вазодилатирующее действие за счет модуляции высвобождения релаксирующего фактора NO (оксида азота) из эндотелия сосудов (рис. 1).

За последние годы возрос научный и практический интерес к роли эндотелия и NO в развитии и прогрессировании ССЗ. В настоящее время дефициту содержания NO придается большое значение в патогенезе многих заболеваний.

Несмотря на высокую устойчивость регуляторной функции эндотелия, классические факторы риска — такие как АГ, гиперхолестеринемия, СД, ожирение могут снижать механочувствительность сосудистого эндотелия к изменениям напряжения сдвига на эндотелий, активность ионных каналов и уменьшать синтез вазоактивных регуляторов — прежде всего, оксида азота. В настоящее время установлено, что инсулинорезистентность (ИР) и ЭД являются тесно ассоциированными состояниями и формируют порочный круг, приводящий к метаболическим и кардиоваскулярным заболеваниям [13].

Оксид азота, наряду с мощным вазодилаторным эффектом, обладает выраженным антиатеросклеротическим и антиагрегантным свойствами; ЭД и снижение выработки эндотелием NO усугубляет ИР, лежащая в основе МС. Повышенное количество свободных жирных кислот при висцеральном ожирении приводит к дислипидемии, прогрессированию ИР и гипергликемии. Гипергликемия, в свою очередь, вызывает повышенное образование свободных радикалов, т.е. оксидативный стресс. В развитии ЭД огромную роль играют процессы свободнорадикального окисления. При этом свободные радикалы связываются с липидами и молекулами NO, что приводит к образованию субстрата атеросклеротической бляшки и потере защитных антиатеросклеротических свойств NO [4, 13].

В этой связи для коррекции эндотелиальной дисфункции препаратом выбора может служить небиволол [14].

Вазодилатирующее действие небиволола опосредуется его влиянием на обмен NO, что было установлено на животных моделях и подтверждено клиническими исследованиями [15–17].

Кроме того, небиволол обладает хорошим профилем эффективности и безопасности. В серии контролируемых исследований было показано, что частота побочных эффектов при назначении небиволола сопоставима с таковой в группе плацебо [17].

Небиволол обладает пролонгированным действием, что подтверждается высоким значением показателя Т/Р — 90% при однократном приеме [18].

Антигипертензивное действие небиволола сохраняется даже при его длительном применении. Отмена препарата не приводит к развитию “ребаунд — синдрома” [19].

Назначение препарата не требует титрации дозы, так как 5 мг небиволола в сутки, по данным ряда клинических исследований, является наиболее оптимальным. Исключение составляют пациенты в возрасте старше 65 лет с поражением почек — у этой категории пациентов стартовая доза препарата — 2,5 мг.

Небиволол эффективен как у молодых пациентов, так и у лиц старшего возраста [20].

Антигипертензивная эффективность и переносимость небиволола сравнивалась с эффективностью и переносимостью антагонистов кальция, ингибиторов АПФ и других β -блокаторов, при этом было показано, что он, как минимум, также эффективен, а профиль его переносимости даже несколько лучше, чем у других антигипертензивных препаратов [21, 22]. Эффективность и высокий профиль безопасности терапии небивололом была продемонстрирована в исследовании SENIORS [23].

Наш собственный опыт применения небиволола (Небилет®) у больных с АГ и МС указывает на эффективность и высокий профиль безопасности этого препарата для данной категории больных [4, 24]. За все время приема пациентами небиволола не было зарегистрировано нежелательных явлений и побочных реакций.

Монотерапия небивололом пациентов с мягкой АГ оказывала достаточный гипотензивный эффект, отмечалось снижение средних показателей как систолического (САД), так и диастолического артериального давления (ДАД), нормализация суточного профиля АД (рис. 2, рис. 3).

Хороший антигипертензивный эффект Небилета® сопровождался позитивным влиянием на показатели углеводного и липидного обменов (рис. 4, рис. 5). На фоне приема препарата отмечено достоверное на 12% снижение уровня триглицеридов.

Кроме того, в нашем исследовании получено достоверное снижение уровня глюкозы в крови через 2 часа после приема пищи на 14%, отмечено повышение чувствительности к инсулину [25].

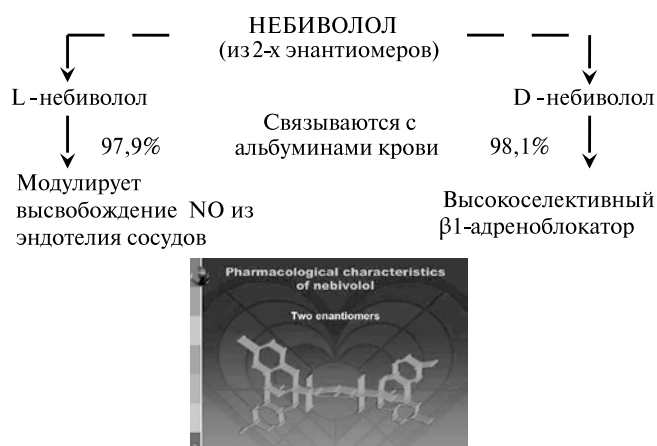


Рис. 1. Механизм действия небиволола.

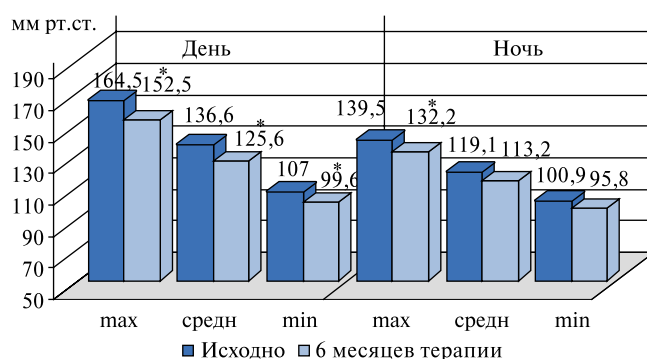


Рис. 2. Динамика показателей САД на фоне терапии небивололом.
Примечание: * — $p < 0,01$.

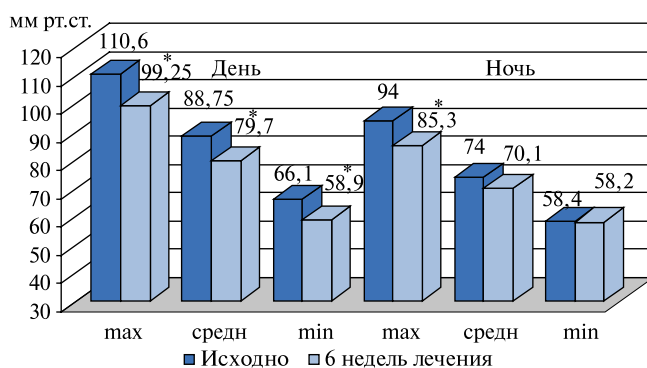


Рис. 3. Динамика показателей ДАД на фоне терапии небивололом.
Примечание: * — $p < 0,01$.

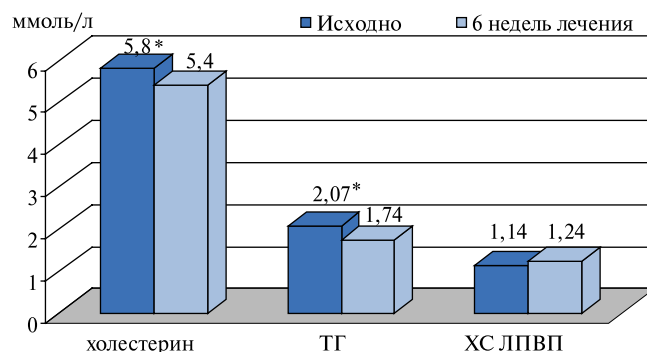


Рис. 4. Динамика показателей липидного обмена на фоне терапии небивололом.
Примечание: * — $p < 0,01$.

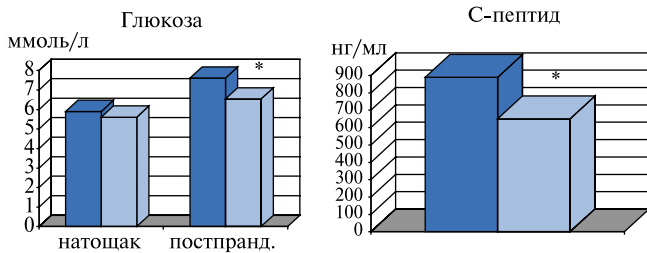


Рис. 5. Динамика глюкозы и С-пептида крови на фоне терапии небивололом.
Примечание: * — $p < 0,05$.

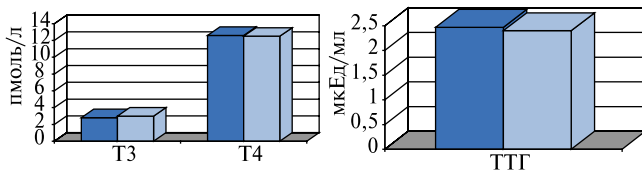


Рис. 6. Динамика уровня тиреоидных гормонов на фоне терапии небивололом.

Такие позитивные метаболические эффекты Небилета® можно объяснить, с одной стороны, его высокой селективностью, превышающей все другие известные препараты этой группы, и, с другой стороны, его дополнительным механизмом действия, способным стимулировать синтез мощного сосудорасширяющего вещества — NO.

При МС отмечается хроническая активация не только СНС, но и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

У больных с МС гиперлептинемия и гиперинсулинемия приводят к повышению секреции тиреотропин-релизинг гормона в гипоталамусе, что, в свою очередь, вызывает нарушение секреции тиреотропного гормона (ТТГ) и пролактина в гипофизе и, как следствие, вызывает снижение функции щитовидной железы и повышение продукции альдостерона и кортизола в надпочечниках [4].

С другой стороны, известно, что β -блокаторы могут подавлять функцию щитовидной железы, в связи с чем нами было проведено исследование по изучению влияния небиволола на показатели гормонов щитовидной железы: Т3, Т4, ТТГ, а также альдостерона и кортизола.

Терапия небивололом не приводила к существенному изменению уровня гормонов щитовидной железы (рис. 6).

До начала терапии повышение уровня альдостерона было обнаружено у половины обследованных пациентов. Концентрация кортизола сыворотки крови у всех пациентов не выходила за рамки нормальных значений; 24-х недельная монотерапия небивололом привела к достоверному снижению уровня альдостерона плазмы крови с 355,95 (190,40;537,90) пг/мл до 166,10 (91,70;189,00) пг/мл ($p = 0,004$).

Кроме этого, отмечалась тенденция к снижению уровня кортизола сыворотки крови с 316,10 (223,90;353,60) пмоль/л до 269,80 (165,80;274,20) пмоль/л, $p = 0,058$ (рис. 7) [24].

Однако, прогноз у больных с АГ и МС зависит не только от эффективности антигипертензивной терапии, у этих больных сохраняется высокий риск внезапной смерти.

Одним из наиболее изученных факторов риска внезапной сердечной смерти и желудочковых аритмий, в том числе фатальных, является удлинение интервала QT. Существуют исследования, свидетельствующие о связи между нейропатическим удлинением интервала QT у больных СД и внезапной коронарной смертью [26]. Однако исследований по влиянию различных β — блокаторов на длительность интервала QT у больных МС недостаточно.

В связи с этим, нами было проведено исследование влияния небиволола на динамику QT у больных с МС и АГ.

18 больных с метаболическим синдромом и АГ получали небиволол в дозе 5 мг в течение 24 недель. Всем больным осуществлялось бифункциональное мониторирование ЭКГ и АД с программой автоматической обработки интервала QT до и через 24 недели лечения Небилетом®.

До лечения среднесуточное значение длительности интервала QTc у всех пациентов с МС было достоверно больше, чем в группе здоровых добровольцев — 445 ± 26 мс и 425 ± 34 мс, соответственно, ($p < 0,05$). После 24 недель лечения небивололом длительность интервала QT достоверно уменьшилась с 445 ± 26 мс до 433 ± 17 мс ($p < 0,05$), (рис. 8). Таким образом, наше исследование продемонстрировало положительное влияние небиволола на электрофизиологические свойства миокарда [24].

Поражение головного мозга при АГ начинается с патологических изменений микроциркуляторного русла, приводящих к потере физиологических свойств, одним из которых является способность к регуляции перфузионного давления в головном мозге в ответ на изменения общего системного артериального давления.

Нарушение ауторегуляции мозгового кровотока является наиболее ранним признаком вовлечения микроциркуляторного русла в патогенетический процесс при гипертонической ангиоэнцефалопатии, основной причиной которой, а также и острой недостаточности мозгового кровообращения у больных АГ является снижение мозгового кровотока вследствие хронического повышения АД и снижение или утрата способности сосудов микроциркуляторного русла глубоких отделов мозга к ауторегуляции мозгового кровотока, то есть поддержанию его адекватного уровня путем развития вазодилатации в ответ на ишемию.

Изменение ответа мозговых артерий на ишемию, выявляемое на ранних стадиях нарушения перфузии головного мозга, может являться предиктором острого нарушения мозгового кровообращения, и обнаружение этих нарушений мозгового кровотока, перед тем как мозговые артерии подвергаются уже необратимым изменениям, может повлиять на дальнейшую тактику лечения пациентов с АГ.

Противоречивы сведения литературы о влиянии β -блокаторов на состояние перфузии головного мозга у пациентов, страдающих АГ. В одних исследованиях было показано, что кратковременная терапия β -блокаторами приводила к снижению перфузии головного мозга с развитием ишемической симптоматики [27], в других — длительная терапия вызывала увеличение мозгового кровотока, уменьшение асимметрии и восстановление реактивности церебральных сосудов [28].

Это послужило причиной для проведения собственных исследований, посвященных изучению перфузии головного мозга методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) у пациентов с МС исходно и на фоне приема небиволола в течение 24 недель [4].

У всех больных с МС исходно наблюдалось нарушение перфузии головного мозга. Из 20 пациентов со сниженным мозговым кровотоком в затылочно-теменных областях у 15 (в среднем по всей группе до $64,47 \pm 6,64\%$) выявлены нарушения слева и у 13 пациентов (в среднем по всей группе до $64,74 \pm 5,89\%$) справа. У 8 человек изменения перфузии наблюдались в затылочно-теменных отделах обоих полушарий. В теменных отделах слева отмечено снижение мозговой перфузии у 10 человек, при этом средний показатель уровня перфузии по группе составлял $76,05 \pm 11,85\%$, то же справа — у 8 человек, по группе в среднем — до $77,37 \pm 13,88\%$. В височно-затылочных отделах изменения были выявлены у 5 человек слева и у 6 человек справа, при этом средний показатель уровня перфузии по всей группе был близок к нормальному значению и составлял $93,68 \pm 5,49\%$ и $95 \pm 4,71\%$, соответственно. Височные отделы ЛП были поражены у 8 человек, ПП — также у 8 человек. В среднем по группе уровень мозгового кровотока доходил до $88,42 \pm 13,95\%$ и $84,74 \pm 14,09\%$, соответственно. В височно-теменных отделах изменения перфузии были отмечены у 9 человек слева (в среднем по группе — до $88,95 \pm 11,74\%$) и справа у 8 человек (в среднем по группе — $89,47 \pm 11,41\%$). В лобно-височно-теменных отделах слева наблюдались изменения у 5 человек, справа — у 6. Средний по группе уровень перфузии в этих областях был близок к физиологической норме и составлял $91,84 \pm 10,44\%$ и $95,53 \pm 6,43\%$, соответственно. В лобно-теменных отделах снижение мозговой перфузии отмечено у 15 человек слева (в среднем — до $77,89 \pm 12,84\%$) и у 13

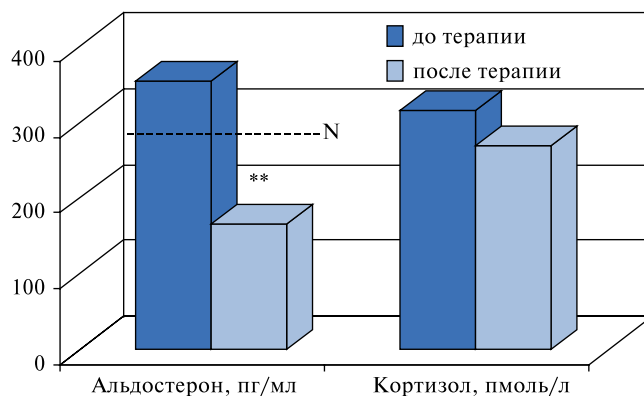


Рис. 7. Динамика уровня альдостерона и кортизола на фоне терапии небивололом.

Примечание: ** — $p < 0,005$.

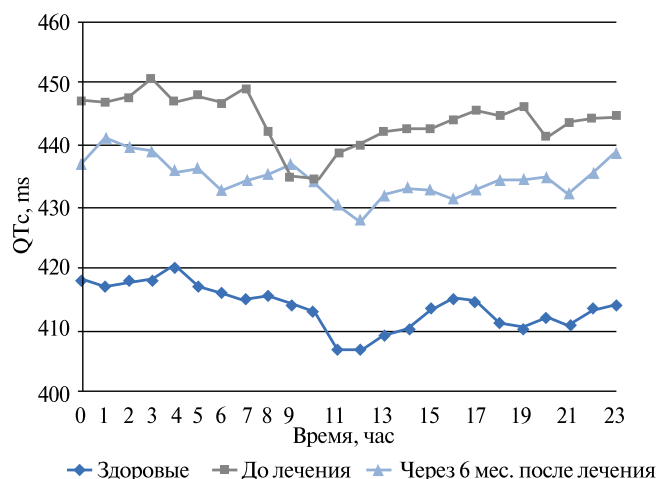
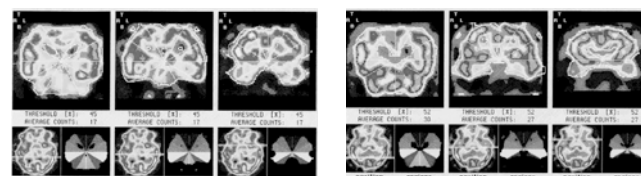


Рис. 8. Динамика QT на фоне лечения небивололом (5 мг) больных с мягкой АГ и МС.



	Исходно	Через 24 недели
Затылочно-теменные	↓↓↓	↓
Теменные	↓↓↓	↓
Височно-затылочные	↓↓	↓
Височные	↓↓	↓
Височно-теменные	↓↓	↓
Лобно-теменные	↓↓↓	↓↓
М/А	14	13

Рис. 9. Динамика изменений перфузии ГМ у пациентов с МС (n=20) на фоне приема небиволола (24 недели).

человек справа (в среднем по группе — $77,63 \pm 12,06\%$). В связи с большей или меньшей степенью выраженности поражений в одном из полушарий головного мозга, наблюдалась патологическая межполушарная асимметрия, составлявшая в среднем по группе

21,3±5,6%. Таким образом, наиболее выраженные изменения обнаружены в затылочно-теменных, теменных и лобно-теменных отделах. По частоте встречаемости первое место занимают затылочно-теменные, затем лобно-теменные отделы головного мозга.

Повторное исследование перфузии головного мозга, проведенное после 24-недельной терапии небивололом, выявило следующую динамику показателей мозгового кровотока: 7 человек по показателям перфузии головного мозга достигли физиологической нормы. В затылочно-теменных областях слева сниженный мозговой кровоток отмечался у 8 человек, справа — у 6. Достоверно в среднем по группе улучшилось кровоснабжение затылочно-теменных областей как слева (исходно — $64,47 \pm 6,64\%$, после терапии — $84,47 \pm 10,79\%$ ($p < 0,05$)), так и справа (исходно — $64,74 \pm 5,89\%$, после терапии — $82,89 \pm 12,17\%$ ($p < 0,05$)). Число пациентов, имевших дефекты перфузии в теменных областях ЛП снизилось с 10 до 5 (в среднем по группе исходно — $76,05 \pm 11,85\%$, после терапии — $0,53 \pm 11,04\%$ ($p < 0,05$)), и в ПП (исходно у 8 человек, после терапии — у 4 человек ($77,37 \pm 13,88\%$ и $86,58 \pm 14,91\%$, соответственно)). В височных отделах слева изменения наблюдались у 3 человек, в среднем уровень перфузии по группе составлял $92,11 \pm 8,87\%$ (исходно — $88,42 \pm 13,95\%$ ($p < 0,05$)), то же справа — у 3 человек, в среднем по группе — $92,11 \pm 10,32\%$ (исходно — $84,74 \pm 14,09\%$ ($p < 0,05$)). По остальным областям не получено достоверной динамики изменения перфузии. Отмечена лишь тенденция повышения мозгового кровотока в височно-затылочных, височно-теменных и лобно-теменных областях (рис. 9) [29].

Достоверное улучшение состояния перфузии головного мозга на фоне терапии небивололом, возможно, обусловлено несколькими факторами. Вероятно, повышение продукции NO, как дополнительное свойство небиволола, привело к повышению способности сосудов микроциркуляторного русла

головного мозга к вазодилатации. Наряду с этим достоверное снижение уровня триглицеридов и постпрандиального уровня глюкозы на фоне применения небиволола, возможно, способствовало улучшению реологических свойств крови и снижению повышенной способности к тромбообразованию. Кроме того, небиволол не снижает сердечный выброс. Все эти эффекты небиволола, вероятно, привели к улучшению кровотока в сосудах микроциркуляторного русла головного мозга.

Заключение

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день литературные данные и собственные наблюдения свидетельствуют об эффективности и высоком профиле безопасности применения небиволола у больных МС и АГ.

Небиволол не только заметно снижал АД в течение суток при однократном приеме, не нарушая его суточного ритма, а также обладал положительным влиянием на углеводный и липидный обмен, что выгодно отличает его от всех известных препаратов этой группы. Способность небиволола стимулировать синтез оксида азота эндотелием сосудов приводила к достоверному улучшению состояния перфузии головного мозга, выявляемому при сцинтиграфии.

На фоне терапии небивололом было отмечено укорочение исходно удлинённого значения интервала QT, что указывает на положительное влияние небиволола на электрофизиологические свойства миокарда и является важным моментом профилактики внезапной смерти у этой категории больных.

Не было выявлено отрицательного влияния небиволола на показатели тиреоидного статуса, тогда как уровень альдостерона у исследуемых нами больных существенно снижался.

Таким образом, небиволол — β -блокатор третьего поколения — в связи со своими уникальными свойствами представляется перспективным препаратом для применения у больных МС и АГ.

Литература

- Oganov RG, Maslennikova GYa. Demographic trends in the Russian Federation: the impact of cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2012;11 (1):5–10. Russian (Оганов Р.Г., Масленикова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012;11 (1): 5–10).
- Experts's consensus on the interdisciplinary approach towards the management, diagnostics, and treatment of patients with metabolic syndrome. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2013; 12 (6):41–81. Russian (Консенсус Экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (6): 41–81).
- Indraratna PL, Williams KM, Graham GG, et al. Hyperuricemia, cardiovascular disease, and the metabolic syndrome. *J. Rheumatol.* 2009; 36 (12):2842–43.
- Chazova IE, Mychka VB. Metabolic syndrome. M.: Media Medika; 2008;324p. Russian (Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М.: Медиа Медика, 2008:324 с.).
- Mancia G, Bombelli M, Corrao G, et al. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage and prognosis. *Hypertension* 2007; 49:40–7.
- Dzheriyeva IS, Volkova IN. Hypertension and metabolic disorders. *Klin. meditsina* 2010;88 (2):4–8. Russian (Джеријева И.С., Волкова И.Н. Артериальная гипертензия и метаболические нарушения. Клин. медицина 2010;88 (2):4–8).
- Salov IA, Tolstov SN, Mychka VB, et al. Menopausal metabolic syndrome and hormone replacement therapy. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2011;2:24–31. Russian (Салов И.А., Толстов С.Н., Мычка В.Б. и др. Менопаузальный метаболический синдром и заместительная гормональная терапия. Акушерство и гинекология. 2011;2:24–31).
- Jacob S, Rett K, Henriksen EJ. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of β -blocking agents? *Am J Hypertens* 1998;11:1258–65.
- Cleophas Ton J. Experimental evidence of selective antagonistic action of Nebivolol on β 1-adrenergic receptors. *J Clin Med.* 1998; 11:1–8.
- European Heart Journal, doi:10.1093/eurheartj/ehf151; *Journal of Hypertension* 2013; 31 (7):1281–357.
- Van Nueten JM, Schuurkes JA, Van den Brink HW, et al. In vitro pharmacological profile of R065824, a potent and selective β 1-adrenergic antagonist. *JRF Preclinical Research Report R065834/8.* November 1985.
- Bowman AJ, Chen CPL, Ford GA. Nitric oxide mediated venodilator effects of Nebivolol. *Br J Clin Pharm.* 1994; 38: 199–204.

13. Yakovlev VM, Yagoda AV. Metabolic syndrome and vascular endothelium. Stavropol: "Stavropolye"; 2008; 187–192pp. Russian (Яковлев В. М., Ягода А. В. Метаболический синдром и сосудистый эндотелий. Ставрополь: "Ставрополье", 2008: 187–192).
14. Groot AA, Mathy MJ, van Zwieten PA, et al. Antioxidant activity of nebivolol in the rat aorta. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2004;43:148–53.
15. Van de Water A, Janssens W, Van Neuten J, et al. Pharmacological and hemodynamic profile of nebivolol, a chemically novel, potent, and selective beta 1-adrenergic antagonist. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1988; 11: 552–63.
16. Cockcroft JR, Chowiecnyk PJ, Brett SE, et al. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an L-arginine/NO-dependent mechanism. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995;274:1067–71.
17. Van Rooy P, Van Nueten L, De Cree J. Nebivolol blood pressure reduction in relation to beta blockade in healthy volunteers. *Drug Invest*. 1991;3 (Suppl 1):174–76.
18. Van Peer A, Snoeck E, Woestenborghs R, et al. Clinical pharmacokinetics of nebivolol: a review. *Drug Invest*. 1991;3 (Suppl 1):25–30.
19. Jennings G, Esler M, Dart A, et al. Effects of Nebivolol on haemodynamics, cardiac dimensions and function, cardiovascular reflexes and biochemical measures of sympathetic activity in normal human subjects. *Drug Invest*. 1991; 3 (suppl. 1): 51–9.
20. Louis WJ. A study to establish the acute effects of Nebivolol on blood pressure and whether or not there are first dose postural effects in middle aged and elderly patients. *Amer. J. Therap*. 1995; 4: 76–80.
21. Rosei EA, Rizzoni D, Comini S, et al. the Nebivolol-Lisinopril Study Group Evaluation of the efficacy and tolerability of nebivolol versus lisinopril in the treatment of essential arterial hypertension: A randomized, multicenter, double blind study. *Blood Press*. 2003;12 (suppl 1):30–5.
22. Mazza A, Gil-Extremera B, Maldonato A, et al. Nebivolol vs amlodipine as first-line treatment of essential arterial hypertension in the elderly. *Blood Press*. 2002;11:182–8.
23. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, et al. the SENIORS Investigators Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) *Eur Heart J*. 2005;26:215–25.
24. Ryabikina G.V., Shishova T.A., Laptev D.N. et al. Dynamics of blood pressure, heart rate variability and QTc in patients with metabolic syndrome in the treatment of selective b-blocker and biguanides. *Systemic hypertension* 2009; 3:38–56. Russian (Рябыкина Г. В., Шишова Т. А., Лаптев Д. Н. и др. Динамика артериального давления, вариабельности ритма сердца и QTc у больных с метаболическим синдромом при лечении селективным b-блокатором и бигуанидами. *Системные гипертензии* 2009; 3:38–56).
25. Chazova IE, Mychka VB. Metabolic syndrome. M.: Media Medika; 2004; 168p. Russian (Чазова И. Е., Мычка В. Б. Метаболический синдром. М.: Медиа Медика, 2004: 168с.).
26. Ptosing P, Breum L, Major-Pedersen A, et al. Prolonged QTc interval predicts mortality in patients with I type diabetes mellitus. *Diabetic Med* 2001; 18: 199–205.
27. Bertel O, Marx B, Conen D. Effects of antihypertensive treatment on cerebral perfusion. *Am J Med* 1987; 82–92.
28. Hares P, James I. M, Griffith D. Effect of acebutolol on cerebral circulation of a man. *Br J Clin Pharmacol* 1977; 4: 373–75.
29. Mychka VB, Ryabikina G.V., Shishova T.A. et al. Selecting of beta-blocker for patients with metabolic syndrome. *Systemic hypertension* 2008; 1:40–2. Russian (Мычка В. Б., Рябыкина Г. В., Шишова Т. А. и др. Выбор бета-блокатора для больных метаболическим синдромом. *Системные гипертензии* 2008; 1:40–2).