

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НЕБИВОЛОЛА У РАБОТНИКОВ ЛОКОМОТИВНЫХ БРИГАД С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

И.В. Осипова^{1*}, О.Н. Антропова¹, Е.И. Бравкова¹, А.Г. Зальцман², Т.Б. Белоусова², Т.В. Перевозчикова², И.А. Батанина²

¹ Алтайский государственный медицинский университет. 656038, Барнаул, пр. Ленина, д. 40

² Отделенческая клиническая больница на станции Барнаул. 656038, Барнаул, ул. Молодежная, 20

Гемодинамические и метаболические эффекты небиволола у работников локомотивных бригад с впервые выявленной артериальной гипертензией

И.В. Осипова^{1*}, О.Н. Антропова¹, Е.И. Бравкова¹, А.Г. Зальцман², Т.Б. Белоусова², Т.В. Перевозчикова², И.А. Батанина²

¹ Алтайский государственный медицинский университет. 656038, Барнаул, пр. Ленина, д. 40

² Отделенческая клиническая больница на станции Барнаул. 656038, Барнаул, ул. Молодежная, 20

Цель. Оценить влияние длительной монотерапии небивололом на артериальное давление (АД) (офисное, при самоконтроле, перед рейсом, при суточном мониторинге) и на метаболические показатели крови у работников локомотивных бригад с впервые выявленной артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. В открытое проспективное неконтролируемое исследование были включены 50 машинистов и их помощников в возрасте 20-55 лет с впервые выявленной АГ 1-2-й степени, I-II стадии, умеренного или высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Длительность исследования составила 12 месяцев. Оценивали уровень офисного АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС) исходно, через 12 недель и 12 месяцев лечения; ежемесячные значения АД перед рейсами на протяжении 12 месяцев; основные показатели суточного мониторинга АД (СМАД) и биохимические параметры крови (глюкоза и липидный спектр) исходно и через 12 месяцев терапии. Также оценивали уровень среднесуточного АД при самоконтроле, приверженность лечению и переносимость небиволола.

Результаты. Длительная монотерапия небивололом позволяет достигнуть целевых значений офисного АД, АД при самоконтроле и по данным СМАД; обеспечивает контроль АД не только в выходной день, но и перед рабочей сменой. Эффективность небиволола при монотерапии – 88%. Использование небиволола оказывало положительное влияние на основные показатели СМАД (нагрузку давлением, вариабельность, суточный ритм), пульсовое АД, ЧСС и не имеет значимых негативных метаболических эффектов. Удовлетворительная приверженность лечению небивололом отмечена у 78% пациентов. Нежелательная реакция (брадикардия) отмечена у 2 (4%) больных.

Заключение. Небиволол у работников локомотивных бригад обладает высокой антигипертензивной эффективностью, метаболической нейтральностью и хорошей переносимостью.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, небиволол, антигипертензивная эффективность, метаболические факторы риска.

РФК 2010;6(1):37-41

Hemodynamic and metabolic effects of nebivolol in locomotive crew staff with newly diagnosed arterial hypertension

I.V. Osipova^{1*}, O.N. Antropova¹, E.I. Bravkova¹, A.G. Zaltsman², T.B. Belousova², T.V. Perevozchikova², I.A. Batanina²

¹ Altai State Medical University. Lenina pr. 40, Barnaul 656038, Russia

² Railway Clinical Hospital at Barnaul Station. Molodezhnaya ul. 20, Barnaul 656038, Russia

Aim. To evaluate influence of long-term monotherapy with nebivolol on blood pressure (BP) (office BP; self-monitoring BP, pre-trip BP monitoring, ambulatory BP monitoring (ABPM)) and metabolic blood profile in locomotive crew staff with newly diagnosed arterial hypertension (HT).

Material and methods. Locomotive crew engineers and their assistants (n=50; age 20-55 y.o.) with newly diagnosed HT 1-2 degree with moderate-to-high cardiovascular risk were included into the open prospective uncontrolled study. The study duration was 12 months. The office BP level, heart rate were evaluated initially, in 12 weeks and 12 months of treatment; pre-trip BP level – one time per month; ABPM and blood biochemical tests (glucose and lipid profile) - initially and in 12 months of therapy. Data of BP self-monitoring, nebivolol treatment compliance and safety was also evaluated.

Results. Long-term monotherapy with nebivolol allowed reaching the target level of office BP, self-monitoring BP, ABPM. Nebivolol provided BP control both in working days and in week end. Efficacy of nebivolol monotherapy was 88%. Nebivolol therapy improved basic ABPM indicators (load pressure, variability, daily rhythm), pulse BP, heart rate. Nebivolol had no significant negative metabolic effects, 78% of patients demonstrated sufficient compliance with nebivolol treatment. Adverse reaction (bradycardia) was observed in 2 (4%) patients.

Conclusion. Nebivolol has high antihypertensive efficacy, metabolic neutrality and good safety profile in the locomotive crew staff with newly diagnosed HT.

Key words: arterial hypertension, nebivolol, antihypertensive efficacy, metabolic risk factors.

Rational Pharmacother Cardiol 2010;6(1):37-41

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): i.osipova@imex.ru

Сведения об авторах:

Осипова Ирина Владимировна, д.м.н., проф, зав.кафедрой факультетской терапии с курсом военно-полевой терапии, иммунологии и аллергологии АГМУ

Антропова Оксана Николаевна, к.м.н., доцент той же кафедры
Бравкова Елена Игоревна, к.м.н., врач ОКБ на станции Барнаул
Зальцман Александр Григорьевич, к.м.н., заслуженный врач РФ, главный врач той же больницы

Белоусова Татьяна Борисовна, к.м.н., зав. терапевтическим отделением той же больницы

Перевозчикова Татьяна Викторовна, зав. отделением функциональной диагностики той же больницы

Батанина Ирина Александровна, зав. отделением лабораторной диагностики той же больницы

К профессиям с риском развития артериальной гипертензии (АГ) относят машинистов и их помощников [1]. Проблема применения лекарственных препаратов для лечения АГ у машинистов локомотивов и их помощников, а также водителей других видов транспорта без отрыва от работы обсуждалась в рамках симпозиума «Лекарственные средства и безопасность движения» [2]. Сложность выбора препарата для лечения АГ у водителей транспортных средств обусловлена тем, что у них не всегда легко определить истинные уровни АД. Во время предстартового периода, включающего в себя предрейсовый медицинский осмотр (ПРМО), из-за

большого напряжения измеряемое АД обычно выше, чем в период дальнейшей работы [1].

Учитывая широкую распространенность АГ у работников локомотивных бригад и их профессиональные функции, выбор препарата для длительного лечения заболевания имеет большое значение, в частности с позиций обеспечения безопасности движения. Такой препарат должен быть удобен в применении, оказывать стойкий антигипертензивный эффект и, главное, не вызывать побочных действий, способных помешать профессиональной деятельности [3]. Кроме того, назначая антигипертензивную терапию, целесообразно учитывать повышенную стресс-реактивность у данного контингента работающих и назначать препараты, уменьшающие активность симпатической нервной системы (СНС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [1]. Небиволол – новый селективный β_1 -адреноблокатор III поколения, оказывающий дополнительное сосудорасширяющее действие благодаря модуляции высвобождения эндотелий-зависимого релаксирующего фактора (NO) [4]. Благодаря высокой селективности в отношении β_1 -адренорецепторов и вазодилатирующим свойствам, небиволол обладает высокой антигипертензивной активностью [5]. Небиволол не влияет на операторскую работоспособность, не снижает профессионально значимых качеств [6], а также нивелирует влияние на уровень глюкозы и липидов крови. Поэтому он рекомендован для лечения АГ без прекращения профессиональной деятельности у авиапилотов [7], у водителей автотранспорта [8] и у работников локомотивных бригад [9,10].

Цель настоящего исследования – провести оценку влияния длительной монотерапии небивололом на показатели гемодинамики и метаболические факторы риска у работников локомотивных бригад с впервые выявленной АГ.

Материал и методы

Изучение эффективности небиволола (Небилет®, Berlin-Chemie, Германия) проводилось у 50 пациентов в открытом проспективном неконтролируемом исследовании на базе терапевтического отделения Отделенческой клинической больницы станции Барнаул. Все пациенты были мужчинами, работающими в локомотивном депо станции Барнаул по профессии машинист или помощник машиниста локомотива трудоспособного возраста (20-55 лет) с впервые выявленной, АГ 1-2-й степени, I-II стадии, умеренного или высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Измерение АД проводилось трехкратно в положении сидя после 5-минутного отдыха. Диагноз АГ основывался на данных не менее двух измерений «офисного» АД, которые производили с временным интервалом 1 месяц. Критериями впервые выявленной АГ служили:

анамнез повышения офисного АД не более 3 месяцев, отсутствие медикаментозного лечения на момент обследования.

Критериями исключения были: АГ 3-й степени, III стадии, очень высокого риска ССО; наличие анамнеза заболевания АГ более 3-х месяцев; симптоматическая АГ; нарушения ритма и проводимости; острые заболевания или обострение сопутствующих хронических заболеваний в течение последних 2-х месяцев. В период проведения исследования дополнительными критериями исключения служили: необходимость назначения комбинированной терапии при сохранении АД выше целевых значений или других антигипертензивных препаратов; отсутствие у пациентов приверженности лечению; возникновение побочных эффектов, требующих отмены терапии; отказ от участия в исследовании.

После проведения обследования с целью уточнения диагноза АГ пациентам была назначена монотерапия небивололом. Поскольку до включения в исследование пациенты антигипертензивных препаратов не получали, отмывочный период отсутствовал. Период наблюдения составил 12 месяцев. Число пациентов, участвовавших в исследовании до его завершения, составило 30 человек. Остальные 20 пациентов выбыли из исследования по следующим причинам: отсутствие приверженности лечению ($n=11$); развитие побочных эффектов ($n=2$); необходимость использования комбинированной терапии ($n=6$); отказ от лечения ($n=1$). Средний возраст пациентов составил $39,3 \pm 0,7$ лет, стаж их производственной деятельности – $16,9 \pm 0,7$ лет. Пациентов с АГ 1-й степени было 63,3%, 2-ой – 36,7%; с I-й стадией заболевания – 66,7%, со II-й – 33,3%. Число пациентов с умеренным риском ССО составляло 40%, с высоким – 60%. Небиволол назначали в начальной дозе 2,5-5 мг однократно в сутки. При отсутствии достижения целевого уровня АД каждые 2 недели проводили постепенное увеличение дозы препарата на 2,5 мг/сут. Контрольная оценка гемодинамических показателей проводилась через 12 недель и 12 месяцев исследования. В ходе титрования через 12 месяцев доза небиволола составила $4,9 \pm 0,1$ мг/сут.

«Офисное» систолическое и диастолическое АД (САД и ДАД) определяли непрямым аускультативным методом Н.С. Короткова. Офисное АД определялось исходно, через 12 недель и 12 месяцев лечения. Самостоятельный контроль АД каждый пациент проводил в домашних условиях ежедневно с занесением результатов в индивидуальные дневники самоконтроля на протяжении 12 месяцев. За этот период рассчитывали средние ежедневные значения самостоятельно измеренных уровней САД и ДАД в исследуемых группах пациентов. Предрейсовое АД во время ПРМО оценивалось при помощи автоматизированной системы

предрейсовых осмотров (АСПО) на базе комплексов КАПД-01-СТ (ЗАО НПП «Системные технологии», Санкт-Петербург). Изучено ежемесячно в среднем $10,4 \pm 4,7$ предрейсовых измерений САД и ДАД каждого пациента за период 12 месяцев.

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводили в поликлинических условиях с использованием портативного аппарата 2421 («A&D Company», Япония) в течение 26-28 часов; интервалы измерений АД в дневное (7-23 ч) время составляли 15 минут, в ночное (23-7 ч) – 30 минут. Методом СМАД определяли основные показатели: средние значения САД, ДАД (дневные, ночные, суточные), суточную ЧСС. «Нагрузку давлением» оценивали по индексу времени гипертензии (ИВ, %), отражающему время, в течение которого АД в дневные часы превышало 140/90 мм рт.ст., а в ночное время 120/80 мм рт.ст. Выраженность двухфазного ритма определяли по суточному индексу (СИ, %) как отношение среднедневных показателей к средненочным. В зависимости от величины СИ были выделены типы суточного ритма («dipper» – СИ = 10-20%; «non-dipper» – СИ < 10%; «night-peaker» – СИ < 0; «over-dipper» – СИ > 20%). Вариабельность АД (STD) рассчитывали как стандартное отклонение от среднего значения и рассматривали как повышенную, если она превышала нормальные показатели хотя бы за один период времени. Пульсовое АД рассчитывали как разницу между среднесуточными значениями САД и ДАД. СМАД проводили исходно и через 12 мес лечения.

Содержание глюкозы в плазме капиллярной крови определяли глюкозооксидантным методом на полуавтоматическом анализаторе «EPOLL-20» (Австрия) с помощью набора реагентов (фотоглюкоза). Уровень общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) определяли в сыворотке крови, взятой в утренние часы натощак после 12-14-часового голода на полуавтоматическом анализаторе «EPOLL-20» (Австрия). Были использованы реагенты фирмы «Human» (Германия). Содержание холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по формуле W. Friedewald et al. (1972) [11]: $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП} - \text{ТГ} / 2,2$. Индекс атерогенности (ИА) вычисляли по формуле А.Н. Климова (1999) [12]: $\text{ИА} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}) / \text{ХС ЛПВП}$.

Приверженность лечению оценивали путем подсчета количества принятых пациентом антигипертензивных

препаратов. Анализ приверженности лечению проводили по данным дневников самоконтроля, куда помимо значений АД каждый пациент заносил данные о названии используемого препарата, его дозе, указывал время и дату приема, переносимость препарата, возникновение побочных эффектов на протяжении 12 месяцев.

Обработку данных проводили с помощью пакета программ BIOSTAT с предварительным определением соответствия выборки закону нормального распределения. Количественные сведения представлены в виде средней величины и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). Статистическую значимость различий средних величин устанавливали с использованием t-критерия Стьюдента. Сравнение значимости различия долей проводили с помощью параметрического Z-критерия с использованием поправки Йейтса на непрерывность. Различия между группами считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Антигипертензивная эффективность небиволола оценивалась по его влиянию на уровень АД, измеренный с использованием четырех методов: «офисное» АД; предрейсовое измерение, самоконтроль и суточное мониторирование. Установлено, что небиволол оказывал антигипертензивное действие в течение 1 недели и приводил к снижению «офисного» САД и ДАД на 16,3 и 13,6%, соответственно, ($p < 0,001$) до целевых значений.

Однако при более длительном лечении отмечалось нарастание эффекта (табл. 1), максимальное снижение САД наблюдалось через 12 недель терапии на 19,3% ($p < 0,001$) и сохранялось на этом уровне через 12 месяцев лечения (снижение на 18,5% от исходного, $p < 0,001$). Снижение ДАД через 12 недель и 12 месяцев лечения составляло 14,5 и 13,8%, соответственно, ($p < 0,001$). У большинства пациентов (88%) монотерапия была эффективной, а в 12% случаев потребовалась комбинированная терапия. Подобные данные согласуются с результатами многих исследований, посвященных антигипертензивному эффекту небиволола [13, 14].

У пациентов, принимающих небиволол, средний ежедневный уровень САД и ДАД составлял $126,7 \pm 0,9$ и $82,5 \pm 0,4$ мм рт.ст., соответственно, т.е. соответствовал целевым значениям АД.

Средние ежемесячные предрейсовые САД и ДАД за 12-месячный период времени на фоне терапии небиволола

Таблица 1. Динамика «офисного» АД на фоне лечения (n=30)

Показатель	Исходно (1)	Через 12 нед. (2)	$\Delta 1-2, \%$	Через 12 мес. (3)	$\Delta 1-3, \%$
САД, мм рт.ст.	$154,2 \pm 1,4$	$124,5 \pm 0,6^{***1-3}$	19,3	$125,6 \pm 0,8^{***1-4}$	18,5
ДАД, мм рт.ст.	$95,5 \pm 0,7$	$81,7 \pm 0,3^{***1-3}$	14,5	$82,3 \pm 0,4^{***1-4}$	13,8
Δ – изменение показателя в %; *** $p < 0,001$ – значимость различия показателей между значениями					

Таблица 2. Динамика показателей СМАД на фоне лечения небивололом (n=30)

Показатель	Исходно	Через 12 мес	Δ, %
САД день, мм рт.ст.	131,4±1,4	118,3±0,7 ***	10,0
САД ночь, мм рт.ст.	116,8±1,2	108,6±0,8***	7,0
ДАД день, мм рт.ст.	81,7±1,1	76,4±1,1**	6,5
ДАД ночь, мм рт.ст.	71,4±1,2	67,1±0,8**	6,0
САД сут., мм рт.ст.	125,8±1,4	117,2±0,7***	6,8
ДАД сут., мм рт.ст.	77,9±1,2	73,1±0,8**	6,2
ИБ САД день, %	35,3±1,6	26,7±1,0 ***	24,4
ИБ САД ночь, %	34,2±1,2	26,3±1,1 ***	23,1
ИБ ДАД день, %	32,2±1,2	25,4±1,0 ***	21,1
ИБ ДАД ночь, %	34,8±1,2	27,9±1,1 ***	19,8
STD САД день, мм рт.ст.	13,4±0,6	11,3±0,5 **	15,7
STD САД ночь, мм рт.ст.	12,8±0,6	10,8±0,5 *	15,6
STD ДАД день, мм рт.ст.	11,6±0,5	9,9±0,4 *	14,7
STD ДАД ночь, мм рт.ст.	10,9±0,5	9,5±0,4 *	12,8
Пульсовое АД, мм рт.ст.	47,8±0,7	43,9±0,6 ***	8,0

Δ – изменение показателя в %; * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 – значимость различия показателей по сравнению с исходными данными

вололом соответствовали целевому уровню для допуска пациентов с АГ в рейс (рис. 1).

Было установлено положительное влияние небиволола на основные показатели СМАД (табл. 2). По данным СМАД, на фоне лечения небивололом отмечалось снижение средних суточных, средних дневных и ночных значений САД (p<0,001) и ДАД (p<0,01). Снижение уровня АД сопровождалось уменьшением нагрузки давлением для САД в дневные часы на 24,4% (p<0,001) и ночью на 23,1% (p<0,001), а также для ДАД в дневное время на 21,1% (p<0,001) и в ночные часы на 19,8% (p<0,001). Уменьшилась также вариабельность САД в дневные часы на 15,7% (p<0,01), в ночные – на 15,6% (p<0,05), ДАД в дневные – на

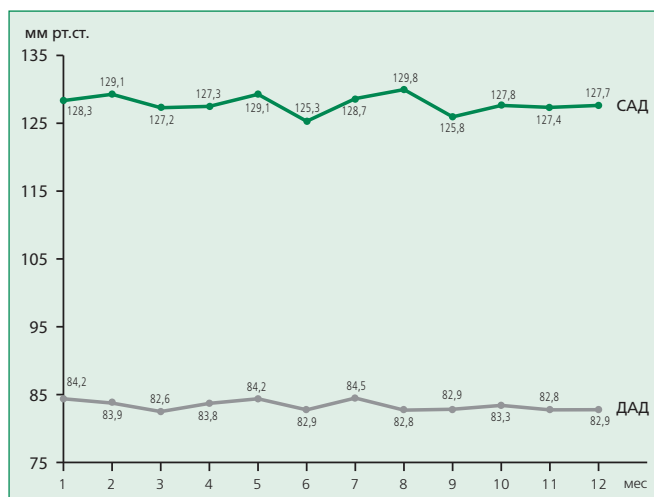


Рисунок 1. Ежемесячные предрейсовые САД и ДАД на фоне лечения небивололом (n=30)

Таблица 3. Динамика лабораторных показателей крови при лечении небивололом (n=30)

Показатель	Исходно	Через 12 месяцев	Δ, %
Глюкоза, ммоль/л	5,2±0,2	4,9±0,2	5,8
ТГ, ммоль/л	1,48±0,11	1,31±0,08	11,5
ОХС, ммоль/л	5,25±0,21	4,69±0,18*	10,7
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,04±0,05	1,15±0,04	10,6
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,68±0,2	3,15±0,17*	14,4
ИА, ед.	4,25±0,3	3,52±0,2*	17,2

Δ – изменение показателя в %;
* p<0,05 – значимость различия показателей по сравнению с исходными данными.

14,7% (p<0,05), в ночные – на 12,8% (p<0,05). На значение небиволола снижало пульсовое АД на 8,0% (p<0,001). Значимого влияния небиволола на суточный ритм АД выявлено не было.

На фоне терапии небивололом отмечена тенденция к нормализации суточного ритма САД и ДАД, т.е. уменьшению количества «non-dippers» (до 40 и 43,3%) и увеличению «dippers» (до 60 и 56,7%). Однако значимых различий между числом «non-dippers» и «dippers» САД и ДАД не выявлено (p>0,05), что, вероятно, было связано с исходным количеством пациентов, имеющих нормальный суточный ритм АД. Исходно не было «over-dippers» САД и ДАД, и к 12 месяцу лечения отсутствовали «over-dippers» и «night-peakers» САД и ДАД. Полученные данные о влиянии небиволола на основные показатели СМАД согласуются с результатами других исследований [15].

При оценке гемодинамических эффектов небиволола учитывалось влияние на ЧСС как показатель активности СНС и самостоятельный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. Оценка влияния небиволола на ЧСС проводилась через 7 дней, 12 недель и 12 месяцев лечения.

Исходный уровень ЧСС составлял 77,1±2,2 уд/мин, на фоне лечения небивололом ЧСС эффективно снизилась через 7 дней до 66,8±0,8 уд/мин (13,4%; p<0,001). При более длительном лечении отмечалось нарастание пульс-урежающего действия и максимальное снижение ЧСС до 63,7±0,6 уд/мин (17,4%; p<0,001) наблюдалось через 12 недель терапии и сохранялось на этом уровне через 12 месяцев лечения (64,5±0,8 уд/мин., т.е. снижение на 16,3%; p<0,001).

Большинство пациентов (78%) имели удовлетворительную приверженность лечению небивололом (из общего числа включенных в исследование), в среднем приверженность составила 85,6±0,6%. Вероятно, этому способствовали следующие обстоятельства: простой режим дозирования небиволола (монотерапия с однократным его приемом); гипотензивная эффективность препарата; хорошая пере-

носимость лечения; использование методов для повышения приверженности лечению (самоконтроль АД, ведение индивидуальных дневников и динамический контроль за их ведением, контроль АД с помощью АСПО). Из побочных эффектов, требующих отмены терапии, была выявлена брадикардия у 2 (4%) (с ЧСС 52 и 54 уд./мин.). Такое небольшое количество побочных эффектов объясняется β_1 -суперселективностью и дополнительным сосудорасширяющим действием, опосредуемым NO [16].

Анализ влияния небиволола на показатели липидного и углеводного обмена свидетельствовал об отсутствии негативных метаболических эффектов и положительном влиянии на уровень ОХС ($p < 0,05$), ХС ЛПНП ($p < 0,05$) и ИА ($p < 0,05$) (табл. 3).

Заключение

Исследования последних лет продемонстрировали

важность измерения АД вне кабинета врача с целью точной оценки тяжести АГ и идентификации более высокого риска у некоторых пациентов с нормальным АД. Поэтому при оценке антигипертензивного эффекта препаратов необходимо учитывать не только офисное АД, но и АД при самоконтроле, на рабочем месте.

Четырехуровневый контроль АД у работников локомотивных бригад с АГ: «офисного»; при самоконтроле; перед рейсом и по данным СМАД — позволяет эффективно контролировать АД не только в выходной день, но и перед рабочей сменой. Небиволол оказывает пульс-урежающее действие, положительно влияет на основные показатели суточного профиля АД (нагрузку давлением, вариабельность и суточный ритм) и пульсовое АД. Небиволол обладает метаболической нейтральностью, не оказывая негативного влияния на показатели углеводного и липидного обмена.

Литература

1. Цфасман А.З., Гутникова О.В., Атькова Е.О. Антигипертензивные препараты и психофизиологические качества водителей. М.: МЦНМО; 2005.
2. Гутникова О.В. Возможность коррекции отрицательного действия антигипертензивных препаратов на психологические качества машинистов локомотивов. Материалы XIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М.; 2007. С. 111-7.
3. Батищева Г.А., Чернов Ю.Н., Калужная А.С. и др. Безопасность гипотензивной терапии у работников локомотивных бригад. Материалы I-ой международной конференции «Актуальные вопросы железнодорожной медицины». М.; 2004. С. 33-5.
4. Cockcroft J.R., Chowieniczky P.J., Brett S.E. et al. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an L-arginine/NO-dependent mechanism. J Pharmacol Exp Ther 1995; 274(3): 1067-71.
5. Mangrella M., Rossi F., Fici F., Rossi F. Pharmacology of nebivolol. Pharmacol Res 1998;38(6):419-31.
6. Moen M.D., Wagstaff A.J. Nebivolol: a review of its use in the management of hypertension and chronic heart failure. Drugs. 2006;66(10): 1389-40.
7. Воронков Ю.И., Анитов Ю.М., Филатова Л.М. и др. Небилет: эффективность и безопасность при монотерапии лиц летного состава с гипертонической болезнью I стадии, допущенных к летной работе. Методические рекомендации. М.; 2002.
8. Калмыкова М.А., Эльгаров А.А., Эльгаров М.А. Фармакотерапия водителей автотранспорта с артериальной гипертензией и нарушениями ритма сердца. Материалы XI Всероссийского научно-образовательного форума «Кардиология 2009». М.; 2009. 109-11.
9. Давлетова Л.С., Хохлов А.Л., Долгова Л.Н. и др. Нарушение психофизиологической адаптации у машинистов локомотивов с гипертонической болезнью (по данным автоматизированной системы предрейсового медицинского осмотра), принимающих небиволол и атенолол. Материалы XIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М.; 2007. С. 56-65.
10. Цфасман А.З., Гутникова О.В., Ильина Т.В. Лекарственные средства и безопасность движения поездов. Методическое пособие. М.: МГУПС, РАПС; 2008.
11. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972;18(6):499-502.
12. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб.: Питер; 1999.
13. Бувальцев В.И., Небиеридзе Д.В., Спасская М.Б. и др. Исследование эффективности и безопасности небиволола у больных артериальной гипертензией в условиях поликлинической практики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2003; 2(1): 9-16.
14. Boydak B., Nalbantgil S., Fici F. et al. A Randomised Comparison of the Effects of Nebivolol and Atenolol with and without Chlorthalidone on the Sexual Function of Hypertensive Men. Clin Drug Invest 2005; 25(6): 409-16.
15. Эринчек В.П., Иванов Н.В., Антигипертензивная эффективность монотерапии β_1 -кардиоселективным адреноблокатором небивололом у больных метаболическим синдромом. Сборник тезисов Международного симпозиума «Центральная нервная система и патология органов кровообращения» (18-19 мая 2006). Артериальная гипертензия. 2006;12(приложение):96-7.
16. Преображенский Д.В. Небиволол — суперселективный β_1 -адреноблокатор третьего поколения: клиническая фармакология и опыт в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Трудный пациент 2008; 6(4): 11-8.

Поступила 14.09.2009

Принята в печать 08.12.2009