

Возможности коррекции вегетативного дисбаланса при лечении метаболического синдрома

Е.М. Хурс*, А.В. Поддубная, О.Г. Смоленская

ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Росздрава. Екатеринбург, Россия

Vegetative disbalance correction in metabolic syndrome treatment

Е.М. Khurs*, A.V. Poddubnaya, O.G. Smolenskaya

Ural State Medical Academy. Yekaterinburg, Russia

Цель. Исследовать нейровегетативные особенности регуляции сердечно-сосудистой системы у пациентов с метаболическим синдромом (МС) и возможности коррекции вегетативного дисбаланса у пациентов с МС при лечении небивололом.

Материалы и методы. В проспективное исследование включены 28 пациентов с МС без лечения. Всем пациентам назначали небиволол в течение 6 мес. в дозе 5–10 мг/сут. Проводилось бифункциональное суточное мониторирование артериального давления (АД) и электрокардиограммы (ЭКГ) исходно и через 6 мес. лечения.

Результаты. Через 6 мес. терапии было отмечено статистически значимое снижение SDANN ($p=0,031$), сопряженное с уменьшением низкочастотных влияний (LF) ($p=0,065$) и симпатовагального индекса LF/HF ($p=0,034$). Это сопровождалось снижением относительной толщины стенок (ОТС) ($p=0,002$) и уменьшением частоты концентрической гипертрофии левого желудочка. Все пациенты достигли целевого уровня АД, без отрицательного влияния на липидный и углеводный обмены.

Заключение. У больных МС небиволол с успехом может применяться как регулятор симпатических влияний на сердечный ритм, будучи препаратом метаболически нейтральным и обладающим высоким кардиопротективным эффектом.

Ключевые слова: метаболический синдром, гиперсимпатикотония, небиволол.

Aim. To investigate neuro-vegetative features of cardiovascular regulation in patients with metabolic syndrome (MS); to study the potential of nebivolol in correction of vegetative disbalance among MS patients.

Material and methods. This prospective study included 28 untreated patients with MS. All participants received nebivolol (5–10 mg/d) for 6 months. At baseline and 6 months later, bifunctional 24-hour blood pressure (BP) and electrocardiography (ECG) monitoring was performed.

Results. After 6 months of nebivolol treatment, a significant reduction in SDANN ($p=0,031$) was observed, associated with decreased low-frequency (LF) power ($p=0,065$) and sympatho-vagal LF/HF index ($p=0,034$). Left ventricular (LV) relative wall thickness also decreased ($p=0,002$), as well as the prevalence of concentric LV hypertrophy. All patients achieved target BP levels, without any disturbances of lipid and carbohydrate metabolism.

Conclusion. In MS patients, nebivolol, as a cardioprotective and metabolically neutral agent, could be effectively used as a regulator of sympathetic influences on heart rate.

Key words: Metabolic syndrome, increased sympathetic activity, nebivolol.

Актуальность проблемы метаболического синдрома (МС) определяется не только широкой его распространенностью (20–40 %) [1,2], но и высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): артериальной гипертензии (АГ) [3], ишемической болезни сердца (ИБС) [4,5] и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [6].

ССЗ и степень их тяжести являются основными факторами, определяющими качество жизни (КЖ) и прогноз у пациентов с МС. Согласно данным ВОЗ, по числу летальных исходов от ССЗ, в частности ИБС, Россия занимает первое место среди индустриально развитых стран, опережая Польшу, Швецию и Финляндию, где заболевания,

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: lmk@olympus.ru, poddubnaja_av@mail.ru,
Факс: (343) 38-85-71

[Хурс Е.М. (*контактное лицо) — доцент кафедры внутренних болезней, Поддубная А.В. — аспирант этой же кафедры, Смоленская О.Г. заведующая этой же кафедрой].

связанные с атеросклерозом, традиционно широко распространены [7].

Одной из причин этого, по-видимому, является одновременное негативное воздействие сразу нескольких факторов, определяющих высокий риск ССЗ. Наличие тесной патогенетической связи между ожирением (ОЖ), АГ и метаболическими нарушениями послужило основанием для выделения их в самостоятельный “метаболический синдром” [8].

Значимая роль в развитии АГ, Ож и МС принадлежит повышенной активности симпатической нервной системы (СНС) [8–11]. Гиперсимпатикотония, ассоциированная с инсулинорезистентностью (ИР), приводит к целому ряду осложнений, включая кардиоваскулярное ремоделирование, нарушения липидного и углеводного обменов [12–14]. Показана взаимосвязь активности СНС с индексом массы тела (ИМТ), гиперинсулинемией (ГИ) [15]. Другие исследователи отмечают ассоциацию повышенной активности СНС в большей степени с висцеральным жиром, чем с МТ в целом [16].

Прямо или опосредованно повышают активность СНС у больных с Ож и МС такие факторы, как лептин, неэстерифицированные жирные кислоты, провоспалительные цитокины, ангиотензин, сниженная чувствительность барорефлекса и обструктивное апноэ во сне [17]. Однако является ли повышение тонуса СНС при МС первичным или это следствие метаболических нарушений до конца не установлено [16]. Единственно ясно, что вегетативные расстройства могут быть обратимыми. Показано значимое увеличение вариабельности сердечного ритма (ВСР) у больных МС при снижении веса [18].

Актуальность изучения нейровегетативного аспекта патофизиологии МС определяется наличием данных о существовании взаимосвязи между состоянием автономной (вегетативной) регуляции и смертностью от ССЗ [19–22]. Идентификация вегетативной дисфункции, как одного из ведущих механизмов развития МС, обеспечивает понимание терапевтических целей (“точек приложения”) при лечении больных АГ с метаболическими нарушениями [14].

В лечении МС придают большое значение метаболической нейтральности назначаемых лекарственных препаратов [23]. Однако коррекция вегетативной дисфункции представляется также весьма актуальной. В этой связи, роль β -адреноблокаторов (β -АБ), например, дискутируется для данной категории пациентов; на фоне доказанного влияния на ВРС [24,25] в ряде ситуаций они могут влиять на липидный и углеводный обмен [26].

Целью настоящего исследования явилось уточнение особенностей нейровегетативных механиз-

мов регуляции сердечно-сосудистой системы у больных с МС в сравнении со здоровыми лицами и больными АГ и возможности медикаментозной коррекции вегетативного дисбаланса β -АБ небивололом (Небилет, Берлин-Хеми/Менарини, Германия).

Материал и методы

В открытое проспективное исследование были включены 28 больных с МС и сохраненной систолической функцией сердца, не получавших медикаментозной терапии. Клинико-демографическая характеристика группы (гр.) представлена в таблице 1.

Диагноз АГ и МС устанавливался согласно рекомендациям ВНОК по диагностике и лечению МС 2007 [27,28]. Критериями исключения были: ИБС, ХСН III–IV функциональных классов (ФК) согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), фибрилляция/трепетание предсердий, частая экстрасистолия, нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), дыхательной и мочеполовой сферы в период обострения, эндокринные заболевания, сопровождающиеся развитием АГ и Ож, заболевания щитовидной железы с нарушенной функцией.

Все пациенты прошли общеклиническое обследование. Лабораторная диагностика включала исследование липидного спектра, мочевой кислоты и гликемии натощак. Проводилась трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) на аппарате Aloka-4000 по стандартному протоколу; дополнительно рассчитывались следующие показатели: индекс массы миокарда (ИММЛЖ): $\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ} / \text{BSA}$, где BSA — площадь поверхности тела, относительная толщина стенок (ОТС): $\text{ОТС} = (\text{МЖПд} + \text{ТЗС ЛЖд}) / \text{КДР}$, где МЖПд — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, ТЗС ЛЖд — толщина задней стенки ЛЖ в диастолу. Анализировалась диастолическая функция ЛЖ по параметрам трансмитрального потока: E/A — соотношение пиков трансмитрального потока, DecT — время замедления потока раннего наполнения, IVRT — время изоволюмического расслабления.

Всем исследуемым проводили бифункциональное суточное мониторирование артериального давления (СМАД) и электрокардиограммы (ЭКГ) на мониторе “CardioTens-01” (Венгрия) с расчетом обобщенных временных и спектральных показателей ВСР согласно рекомендациям Европейского общества кардиологии и Северо-Американского Электрофизиологического общества [21]. Временной анализ включал в себя статистический анализ изменений длительности R-R интервалов между последовательными синусовыми сердечными циклами. Использовали следующие рекомендуемые временные параметры для практического использования: SDNN, мс (Standard deviation of the NN interval) — стандартное отклонение от средней продолжительности NN-интервалов — отражает общую ВСР, обусловленную всеми периодическими составляющими СР для данной регистрации, зависит от воздействия как симпатической, так и парасимпатической нервной системы; HRVti (Triangular index of heart rate variability) — триангулярный индекс — общее количество NN-интервалов, деленное на высоту гистограммы всех NN-интервалов, измеренную по дискретной шкале с шагом 1/128 с — характеризует также общую ВСР; RMSSD, мс (The square root of the mean squared differences of succes-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика исследуемой гр. пациентов

Пол	Мужчины 44 % Женщины 56 %
Возраст, лет	45,13 ± 3,91
ИМТ, кг/м ²	29,22 ± 3,48
ОТ/ОБ	0,92 ± 0,06
ФВ, %	67,36 ± 2,42
ФК, NYHA	I — 78 % пациентов II — 22 % пациентов
ОХС, моль/л	4,92 ± 0,58
ХС ЛНП, ммоль/л	3,16 ± 0,46
ХС ЛВП, моль/л	1,26 ± 0,61

Примечание: ОТ/ОБ — окружность талии/окружность бедер; ЛВП — липопротеиды высокой плотности.

Таблица 2

Ультразвуковые характеристики ЛЖ сердца и диастолической функции у пациентов исследуемой гр. исходно и через 6 мес. лечения небивололом

Показатель	Исходное состояние гр	Состояние гр через 6 мес. терапии небивололом	p	Δ
САД, мм рт.ст.	154,42 ± 16,68	117,73 ± 11,66	0,001	-21,52
ДАД, мм рт.ст.	94,37 ± 10,96	68,8 ± 7,12	0,002	-25,06
ЧСС, удю./мин	89,74 ± 11,55	74,08 ± 9,98	0,023	- 9,12
КСР, мм	30,37 ± 4,09	30,07 ± 3,27	0,231	
КДР, мм	48,84 ± 4,57	48,29 ± 4,73	0,324	
МЖПд, мм	9,42 ± 1,57	8,67 ± 1,64	0,081	
ТЗС ЛЖд	10 ± 2,6	9,07 ± 1,57	0,056	
ИММЛЖ, г/м ²	114,36 ± 15,81	103,91 ± 15,36	0,065	
ОТС, ед	0,41 ± 0,03	0,37 ± 0,02	0,002	
ФВ, %	67,36 ± 2,42	68,2 ± 3,09	0,781	
Е/А	1,01 ± 0,15	1,13 ± 0,31	0,653	
DecT, мс	206,88 ± 16,97	181 ± 43,37	0,231	
IVRT, мс	79,06 ± 6,77	72,63 ± 10,84	0,126	
ОТ, см	106,75 ± 16,63	107,43 ± 11,18	0,321	
ИМТ, кг/м ²	33,8 ± 4,15	33,37 ± 4,96	0,877	

Примечание: САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, КСР — конечный систолический размер, КДР — конечный диастолический размер, ОТ — окружность талии.

sive NN interval) — квадратный корень из средней суммы квадратов разности между соседними NN-интервалами — используется преимущественно для оценки высокочастотного (вагусного) компонента спектра; SDANN, мс — стандартное отклонение средних NN-интервалов на всех 5-минутных сегментах для всей записи ЭКГ — используется преимущественно для оценки низкочастотного (симпатического) компонента спектра.

Спектральный анализ, выполненный на основе быстрого преобразования Фурье, позволил различить следующие компоненты спектральной мощности: HF (High Frequency) — высокочастотная составляющая спектра (0,15—0,4 Гц) — основой этой составляющей является активность п. vagus, обусловленная дыхательной аритмией; LF (Low Frequency) — низкочастотная составляющая спектра (0,04—0,15 Гц) — характеризует преимущественно активацию СНС, происходящую под влиянием синокаротидного барорефлекса и вазомоторного центра продолговатого мозга; TF (Total Frequency) — полный спектр частот, или общая мощность — отражает суммарную активность регуляторных механизмов. Мощность спектра оценивалась в абсолютных единицах (мс²) — площадь под кривой спектра, соответствующая определенному частотному диа-

пазону. Для оценки вегетативного баланса вычисляли индекс симпатовагального взаимодействия — LF/HF.

После начального обследования всем пациентам назначался небиволол в стартовой дозе 5 мг/сут. с последующей коррекцией под контролем антигипертензивного эффекта (средняя доза составила 8,23 ± 0,12 мг). Критерием эффективности служило достижение целевых значений АД согласно рекомендациям ВНОК 2008г [28]. Через 6 мес. пациентам выполняли повторное обследование в вышеуказанном объеме.

Статистическую обработку данных проводили, используя пакет программ STATISTICA V. 6.0 ("StatSoft Inc", США). Анализ нормальности распределения изучаемых признаков выполнен с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для парных сравнений использовали непараметрический критерий U Манна-Уитни. Для сравнения по качественному признаку — критерий χ^2 , при необходимости применяли поправку Йетса. Нулевые гипотезы отвергали в том случае, когда достигнутый уровень значимости p используемого статистического критерия принимал значения <0,05. Для оценки динамики параметров ВРС на фоне лечения пользовались критерием Вилкоксона для зависимых групп. Результаты в зависимости от вида распределения приведены в виде медианы и интерк-

Таблица 3

Лабораторная характеристика пациентов исходно и на фоне 6 мес. терапии небивололом

Лабораторные показатели	Исходное состояние гр	Состояние группы через 6 мес. терапии небивололом	P
ОХС, моль/л	4,92±0,76	4,6±0,71	0,124
ЛВП, моль/л	1,5±0,43	1,44±0,46	0,324
ТГ, моль/л	1,92±0,71	2,06±0,56	0,323
ЛОНП, моль/л	0,48±0,18	0,5±0,34	0,983
ЛНП, моль/л	3,12±0,15	2,59±0,75	0,412
Индекс атерогенности, ед.	2,64±0,81	2,48±0,9	0,879
Глюкоза плазмы, моль/л	4,3±0,21	4,5±0,63	0,981
АСТ, ЕД	0,2±0,01	0,45±0,24	0,573
АЛТ, ЕД	0,19±0,03	0,26±0,31	0,162
Креатинин, моль/л	72,9±14,9	81,43±16,09	0,747
Калий, моль/л	4,4±0,1	3,89±0,79	1
Мочевая кислота, моль/л	324±114,95	278,44±88,56	0,624

Примечание: ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ТГ — триглицериды, ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, АСТ — аспартатаминотрансфераза, АЛТ — аланинаминотрансфераза.

Таблица 4

Динамика временных параметров ВРС на фоне лечения небивололом пациентов исследованной гр.

Параметр ВРС		Исходное состояние группы	Через 6 мес. терапии небивололом	p
pNN50, ед.	сут.	3763 (1302; 7810)	5093,5 (2063,5; 7548,5)	0,853
	д	1423 (823; 3357)	937 (771,5; 2295,5)	0,581
	н	2340 (479; 3714)	2963 (1189; 5355,5)	0,356
	Спец.период*	675 (156; 1485)	1405 (586,5; 4146)	0,141
г-MSSD, мс	сут.	25 (18; 31)	25 (19,5; 32,5)	0,782
	д	20 (17; 30)	18 (15,5; 27)	0,46
	н	31 (20; 39)	32,5 (26,5; 41)	0,854
	Спец.период	28 (18; 35)	26,5 (21; 28,5)	0,406
SDSD, мс	сут.	27 (18; 48)	59,5 (40; 80)	0,005
	д	98 (76; 139)	108,5 (100; 154)	0,311
	н	88 (78; 117)	76,5 (57; 100)	0,268
SDANN, мс	Спец.период	71 (57; 85)	51,5 (40; 64,5)	0,031
	сут.	108 (61; 202)	115,5 (91,5; 152)	0,927
	д	48 (47; 52)	47,5 (36; 61)	0,854
	н	47 (42; 55)	40,5 (35; 58,5)	0,356
SDANNdx, мс	Спец.период	51 (46; 66)	47 (40; 67,5)	0,581

Примечание: *спец. период — интервал времени за 30 мин до пробуждения и 3 ч после пробуждения; н — ночь, д — день.

вартильного размаха [Me (P₂₅; P₇₅)] и среднего значения ± стандартное отклонение (M±SD).

Результаты и обсуждение

На момент первичного обследования пациенты не имели нарушений систолической функции сердца: фракция выброса (ФВ) 67,36±2,42 %, гипертрофии миокарда (ИММЛЖ 114,36±15,81 г/м²). 47 % больных при ЭхоКГ признаки диастолической дисфункции ЛЖ (таблица 2).

Через 6 мес. все пациенты достигли целевых АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) [27,28]. На фоне лечения значимых изменений параметров ЭхоКГ не произошло. Статистически достоверное снижение ОТС отражает тенденцию к уменьшению вероятности развития гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) и демонстрирует, таким образом, кардиопротективный эффект лечения. В исследованной гр. в исходном состоянии 32 % лиц имели концентрический характер ремоде-

ирования ЛЖ, через 3 мес. это количество снизилось до 16 %.

При анализе метаболических параметров отсутствовали достоверные различия в уровне общего холестерина (ОХС), липопротеидов низкой плотности (ЛНП), мочевой кислоты, гликемии натощак через 6 мес. лечения небивололом (таблица 3), что свидетельствует о метаболической нейтральности лечения.

По данным анализа ВРС 24-часовой записи ЭКГ (таблицы 4, 5), на фоне терапии небивололом через 6 мес. отчетлива положительная динамика как временных, так и спектральных характеристик, отражающих сниженную активность СНС. Снижение SDANN у больных с МС сопряжено с уменьшением низкочастотных (симпатических) влияний на ритм сердца (таблица 4), негативный характер преобладания которых доказан многочисленными исследованиями [16,19,21].

По данным спектрального анализа ВРС (таблица

Таблица 5

Динамика спектральных параметров ВРС на фоне лечения небивололом пациентов исследованной гр.

Параметр ВРС		Исходное состояние гр	Через 6 мес. терапии небивололом	p
LF, мс	сут.	65 (48; 82)	50 (39,5; 61)	0,065
	д	601 (313; 836)	512,5 (429; 882,5)	0,951
	н	592 (256; 745)	317 (197,5; 578)	0,141
	Спец.период*	661 (405; 796)	797 (379; 1743)	0,356
HF, мс	сут.	582 (354; 1136)	1022 (668,5; 1242)	0,325
	д	186 (140; 373)	281 (162,5; 403,5)	0,406
	н	133 (94; 222)	113,5 (97,5; 192)	0,581
	Спец.период	340 (187; 886)	459,5 (322,5; 716)	0,461
LF/ HF, ед.	сут.	3,12 (1,38; 4,53)	2,14 (2,07; 3,55)	0,854
	д	3,7 (1,7; 4,6)	2 (1,55; 2,5)	0,065
	н	5,2 (2,1; 7,2)	2,6 (2,1; 3,2)	0,034
	Спец.период	2,1 (0,5; 4,3)	1,9 (1,25; 2,45)	1
HRVTi, мс	сут.	3816 (2103; 4012)	2786 (1728; 4353)	0,356
	д	31 (27; 40)	31 (26; 34)	0,854
	н	26 (19; 32)	23 (19,5; 28,5)	0,581
	Спец.период	23 (20; 30)	18 (15; 22,5)	0,081

Примечание: спец. период — интервал времени за 30 мин до пробуждения и 3 ч после пробуждения; н — ночь, д — день.

5), низкочастотная симпатическая составляющая суточной ВРС (LF) имела отчетливый тренд к уменьшению ($p=0,06$) суммарно за сут. Следствием этого явилось смещение симпатовагального баланса в сторону относительного преобладания парасимпатического отдела ВНС. Индекс симпатовагального взаимодействия LF/HF достоверно увеличился после 6 мес. лечения небивололом, что отражает балансирование регулирующих влияний обоих отделов ВНС на сердечный ритм.

β -АБ как антигипертензивные средства используются > 50 лет, сохраняя свою актуальность в настоящее время. Ранее изучены кардиопротективные свойства β -АБ [29], их влияние на ремоделирование ЛЖ [30, 31]. Помимо антигипертензивного эффекта для них доказаны достоверное уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений, уменьшение количества новых случаев ИБС, улучшение КЖ больных ИБС и АГ в крупных, плацебо-контролируемых исследованиях MRC (Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults), STOP-Hypertension (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension), SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program), COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomised Cumulative Survival trial). β -АБ эффективны как для профилактики развития, так и для лечения ХСН [32].

В настоящее время для лечения больных СД и с МС рядом работ показано преимущество небиволола в связи с его метаболической нейтральностью [26,33]. Он относится к третьему поколению β -АБ, представленному высокоселективными препаратами с вазодилатирующими NO-зависимыми свойствами. Индуцируемая небивололом выработка NO в эндотелиальных

клетках обуславливает физиологическую вено- и артериодилатацию, мягкое снижение пред- и постнагрузки, снижение конечно-диастолического давления в ЛЖ, устранение диастолической дисфункции сердца, увеличение коронарного кровотока, уменьшение реактивности коронарных сосудов, увеличение периферического кровотока, коррекцию дисфункции эндотелия, антиатеросклеротический и антитромбоцитарный эффект [34,35].

В исследовании было проанализировано влияние небиволола на параметры ВРС. Получена статистически значимая положительная динамика индекса симпатовагального взаимодействия через 6 мес. лечения небивололом. Наряду со снижением симпатических влияний на ВРС, такой результат особенно значим с точки зрения предупреждения инициируемых гиперсимпатикотонией метаболических сдвигов и осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Несмотря на то, что ИММЛЖ достоверно не менялся на протяжении лечения небивололом, отмечено его позитивное влияние на изменения ГЛЖ (за счет достоверного снижения ОТС). Возможно, снижение влияний СНС также оказывает действие на обратное развитие ГЛЖ, индуцированной повышенным миокардиальным стрессом, что согласуется с данными литературы [10,12,15].

Таким образом, у больных с МС Небилет с успехом можно применять как регулятор симпатических влияний на СР, будучи препаратом метаболически нейтральным и обладающим выраженным кардиопротективным эффектом.

Литература

1. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356—9.
2. 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.
3. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men. The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002; 287: 1003—10.
4. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *New Engl J Med* 1990; 322: 1561—6.
5. Eberly LE, Prineas R, Cohen JD, et al. Metabolic Syndrome: Risk factor distribution and 18-year mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 2006; 29(1): 123—30.
6. Ingelsson E, Arnlov J, Lind L, Sundstrom J. The metabolic syndrome and risk for heart failure in middle-aged men. *Heart* 2006; 12: 106—12.
7. Е. В. Ощепкова Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2001—2006 гг. и пути по ее снижению. *Кардиология* 2009; 2: 67—72.
8. И. Е. Чазова, В. Б. Мычка Метаболический синдром. М.: Медиа Медика 2004; 168 с.
9. Е. И. Чазов Пути снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. *Тер архив* 2008; 8: 11—6.
10. Riva P, Martini G, Rabbia F, et al. Obesity and autonomic function in adolescence. *Clin Exp Hypertens* 2001; 23: 57—67.
11. В. Б. Мычка, И. Е. Чазова, Р. Г. Оганов Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. *Cons med* 2009; 1: 105—10.
12. Д. В. Небиеридзе, Р. Г. Оганов Гиперактивность симпатической нервной системы: клиническое значение и перспективы коррекции. *Кардиоваск тер профил* 2004; 3: 94—9.
13. Р. Г. Оганов, А. А. Александров Инсулин и артериальная гипертензия: роль гиперсимпатикотонии. *Тер архив* 2002; 12: 5—7.
14. Egan BM. Insulin resistance and the sympathetic nervous system. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5: 247—54.
15. Troisi J, Weiss ST, Parker DR, et al. Relationship of obesity and diet to sympathetic nervous system activity. *Hypertension* 1991; 17: 669—77.
16. Tentolouris N, Argyrakopoulou G, Katsilambros N. Perturbed autonomic nervous system function in metabolic syndrome. *Neuromolecular Med* 2008; 10: 169—78.
17. Straznicky NE, Eikelis N, Lambert EA, Esler MD. Mediators of sympathetic activation in metabolic syndrome and obesity. *Curr Hypertens Rep* 2008; 10: 440—7.
18. Laaksonen DE, Laitinen T, Schunberg J, et al. Weight loss and weight maintenance, ambulatory blood pressure and cardiac autonomic tone in obese persons with the metabolic syndrome. *J Hypertens* 2003; 21: 371—8.
19. Thayer JF, Lane RD. The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. *Biol Psychol* 2007; 74: 224—42.
20. Camm AJ, Pratt CM, Schwarz PJ, et al. Mortality in patients after a recent myocardial infarction: a randomized, placebo-controlled trial of azimilide using heart rate variability for risk stratification. *Circulation* 2004; 109: 990—6.
21. Heart rate variability: Standards of Measurements, Physiological Interpretation and Clinical Use / Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996; 93: 1043—65.
22. И. С. Явлов Вариабельность ритма сердца при сердечно-сосудистых заболеваниях: взгляд клинициста. *Сердце* 2006; 1: 18—23.
23. И. Е. Чазова, В. Б. Мычка Метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа и артериальная гипертензия. *Сердце* 2003; 2(3) (9): 93—109.
24. О. В. Голошапов Разнонаправленное влияние нифедипина и β -блокатора пропранолола на вариабельность ритма сердца у больных артериальной гипертензией. Тезисы VII Российского национального конгресса “Человек и лекарство” 2000; 32.
25. И. В. Демидова, С. Н. Терещенко, В. С. Моисеев Влияние биспролола на вариабельность сердечного ритма у больных хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса по NYHA. Тезисы VII Российского национального конгресса “Человек и лекарство” 2000; 34.
26. Shibata MC, Flather MD, Bohm M, et al. Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure (SENIORES). Rationale and design. *Int J Cardiol* 2002; 86: 77—85.
27. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Национальные клинические рекомендации. ВНОК. Москва 2008; 357—86.
28. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Национальные клинические рекомендации, ВНОК. Москва 2008; 19—56.
29. Dahlof B, Lindholm L, Hansson L, et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-hypertension). *The Lancet* 1991; 338: 1281—5.
30. Houston MC, Hodge R. Beta-adrenergic blocker withdrawal syndromes in hypertension and other cardiovascular diseases. *Am Heart J* 1988; 116: 515—23.
31. Е. М. Хурс, Ю. А. Зиновьева, А. В. Поддубная, О. Г. Смоленская Влияние небиволола на процессы ремоделирования миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертензией без хронической сердечной недостаточности. *Кардиология* 2007; 12(47): 15—9.
32. В. Ю. Мареев Изменение стратегии лечения хронической сердечной недостаточности. Время бета-адреноблокаторов. *Кардиология* 1998; 38: 4—12.
33. О. О. Ахмедова, Ю. В. Гаврилов, В. И. Маколкин и др. Антигипертензивная эффективность бета-блокаторов метопролола и небиволола при монотерапии у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. *РКЖ* 2003; 2: 43—7.
34. Cooke JP. The endothelium: a new target for therapy. *Vase Med* 2000; 5: 49—53.
35. Chan TYK. The application of nebivolol in essential hypertension: double-blind, randomized, placebo-controlled study (HKG-2). *Int J Cardiol* 1992; 35: 387—95.

Поступила 20/10—2009