

Результаты исследования БОГАТЫРЬ (Бинелол в терапии мужчин с артериальной Гипертонией и метАболическим синдромом. Возможности коррекции индекса массы тела и эРектильной дисфункции)

Профессор **С.В. Недогода, А.С. Саласюк, к.м.н. И.Н. Барыкина,**
к.м.н. **А.А. Ледяева, к.м.н. В.В. Цома, Е.В. Чумачек**

Волгоградский государственный медицинский университет

Факторы, вызывающие метаболический синдром (МС), артериальную гипертензию (АГ) и эректильную дисфункцию (ЭД), связаны между собой. Снижение уровня тестостерона при МС 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 [25] 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 [30]. Пятилетнее исследование, проведенное в Швеции, выявило, что низкий уровень тестостерона у мужчин ассоциирован с увеличением риска сердечно-сосудистых событий и развития сахарного диабета типа 2 (СД2) [25]. Одновременно с этим доказано, что тестостерон опосредованно стимулирует выработку NO [3]. Частая ассоциация ЭД, андрогенного дефицита и МС существенно ухудшает качество жизни и прогноз мужчин с МС. Известно, что поражение сосудистой системы полового члена является основным патофизиологическим механизмом развития ЭД при МС, т.к. эрекция полового члена критически зависит от функции эндотелия.

Таким образом, коррекция компонентов МС, в особенности АГ, должна проводиться с учетом влияния препарата на эндотелий, уровень тестостерона 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 [24].

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 поражений органов-мишеней (в частности, уменьшению гипертрофии левого желудочка);
- 3) обладать метаболически положительными эффектами.

4) 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 [15]. 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, СД и ЭД обоснованно являются именно данные группы препаратов, а также антагонисты кальция в сочетании с тиазидными диуретиками [8]. Однако наличие при МС повышенной активности симпатической нервной системы (СНС) ставит вопрос о необходимости применения β -адреноблокаторов (БАБ) у данной категории пациентов [1]. 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, клонидин), сочетается с большей частотой половой дисфункции, в особенности у мужчин [17].

Известно, что неселективные БАБ I поколения неблагоприятно влияют на углеводный [20] и липидный [21] обмен. Другим нежелательным побочным эффектом терапии БАБ I–II поколения является их способность вызывать прибавку массы тела [26]. Данная особенность этой группы препаратов хорошо изучена [12, 29]. Кроме того, многие селективные β_1 -адреноблокаторы утрачивают свою селективность в больших дозах и их антагонизм проявляется и в отношении β_2 -адренорецепторов. При блокаде β_2 -адренорецепторов поджелудочной железы может происходить уменьшение высвобождения инсулина.

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

Небиволол (Бинелол) отличается от других БАБ способностью оказывать самостоятельное сосудорасширяющее действие, которое не связано с β -блокирующей

щей 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 [13]. Эта же особенность небиволола (Бинелолола) позволяет говорить о нем как об одном из приоритетных препаратов для лечения больных СД и МС. Его выраженный вазодилатирующий эффект вследствие повышения NO-зависимой вазодилатации приводит к снижению общего периферического сопротивления сосудов и увеличению чувствительности периферических рецепторов к инсулину, что вызывает улучшение обменных процессов.

В настоящее время известны следующие механизмы влияния небиволола на функцию эндотелия [2, 4, 6, 9, 16, 18, 19]:

- увеличение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS);
- замедление снижения NO супероксидными радикалами;
- активация β_3 -адренорецепторов в коронарных микрососудах опосредует увеличение ионов кальция, необходимое 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 Р-селектина.

Применение небиволола (Бинелолола) 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 т.ч. 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 [7]. Небиволол (Бинелол) 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 β_1 -адреноблокатора III поколения небиволола (Бинелол), обладающего, помимо гипотензивного, дополнительными независимыми плейотропными эффектами и способностью улучшать выработку NO.

При исследовании эффективности терапии АГ у мужчин с МС был проведен сравнительный анализ эффектов селективного БАБ Бинелолола (небиволол) и БА II валсартана.

Валсартан был выбран в качестве препарата, ранее доказавшего свою эффективность, метаболическую нейтральность и положительное действие на сексуальную функцию у данной группы больных [5].

Материалы и методы

Для изучения влияния Бинелолола (небиволола) и валсартана на уровень АД, степень выраженности ЭД, уро-

вень андрогенов у мужчин с МС нами было проведено открытое рандомизированное контролируемое, сравнительное исследование в параллельных группах.

В исследование были включены 40 больных с АГ I–III степени, у которых не был достигнут целевой уровень АД в течение не менее 3 мес. предшествующей антигипертензивной монотерапии.

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

Пациент включался в исследование при соблюдении правил GCP – Good clinical practice (Качественной клинической практики), 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 I–II степени с уровнем САД 140–160 мм рт.ст. и предшествующее проведение монотерапии любым классом антигипертензивных препаратов не менее 3 мес.
3. Наличие МС по критериям IDF.
4. Наличие ЭД: оценка по шкале МИЭФ-5 – менее 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, БА II.
3. Симптоматическая АГ.
4. Заболевания, нарушающие кишечную проходимость и/или абсорбцию.
5. СД 1 типа (СД1) и некомпенсированный инсулинозависимый СД 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 обоснованное согласие на участие.

Схема исследования

Схема программы представлена на рисунке 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 2-недельного периода скрининга.

После периода скрининга больные (визит 1) были рандомизированы на 2 группы: первая группа – терапия препаратом Бинелол BELUPO (небиволол) по 5 мг/сут., вторая группа – терапия валсартаном по 80 мг/сут.

Контрольные визиты с оценкой клинического состояния пациентов проводились через 4 (визит 2), 12 (визит 3) и 24 (визит 4) нед. 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. Всем пациентам проводилось анкетирование с помощью стандартизированных опросников: опросник по симптомам старения у мужчин (AMS), анкета для оценки сексуального здоровья мужчины (МИЭФ-5), анкета оценки удовлетворенности сексуальных партнеров пациентов методом лечения ЭД (EDITS), госпитальная шкала депрессии и тревоги (HADS), Питтсбургский опросник на определенное качество сна (PSQI).

Оценивался биохимический анализ крови (общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), глюкоза, мочевая кислота (МК)). Уровни общего тестостерона и СССГ исследовались на автоматическом анализаторе IMMULITE 1000 (США). Забор крови производился трижды с интервалом в 20 мин., в качестве истинного рассматривался самый низкий показатель. Фракции Т определялись расчетным методом по известным математическим формулам (патент № 2439578 от 10.01.2012 г.). Оценка состояния сосудистой стенки (СПВкф, cСАД, А1х) осуществлялась на аппарате SphygmoCor. ТИМ СА и ПЗВД на плечевой артерии определяли на аппарате Aloka ProSound a7(USA). При назначении гипотензивной терапии проводили СМАД с помощью BR-102 plus (Schiller AG).

Влияние на углеводный обмен оценивали путем анализа показателей суточного профиля мониторинга уровня глюкозы, регистрируемого с помощью глюкометра OneTouch Select, Johnson&Johnson, минимум в 12 точках измерения за сутки и системы обработки результатов самоконтроля пациентов «Глюкопринт» (ФГБУЭНЦ РФ).

Все пациенты получали устные и письменные рекомендации по изменению пищевого поведения и повышению физической активности (рекомендовалось как минимум 150 мин. в неделю умеренной физической активности). Длительность наблюдения в исследовании составила 24 нед.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программ STATISTICA 10.0, StatSoft, Inc и Microsoft Excel 2010. Проверка нормальности распределения проводилась методом Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Непрерывные количественные данные выражались в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – СКО. Для сравнения двух независимых групп использовали t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Клинико-демографические характеристики больных, включенных в исследование, представлены в таблице 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 Бинелол (небиволол) 5 мг 1 раз/сут., после оценки достижения целевого уровня АД доза могла быть увеличена до 7,5 мг 1 раз/сут. Пациенты 2-й группы – валсартан 80 мг 1 раз/сут., после оценки достижения целевого уровня АД доза могла быть увеличена до 120 мг 1 раз/сут. После процедуры рандомизации провели оценку изучаемых параметров исходно, спустя 4, 12 и 24 нед. терапии. На визите 2 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 АД менее 140/90 мм рт.ст. спустя 4 нед. терапии. В группе Бинелола целевых уровней АД через 4 нед. терапии достигли 55% пациентов, в группе валсартана – 35%. При недостижении целевых уровней АД обследуемым на визите 2 увеличили дозу небиволола до 7,5 мг (Бинелол), валсартана – до 120 мг.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Бинелол, n=20	Валсартан, n=20
Возраст, лет	50,95±8,97	50,85±8,99
Вес, кг	99,15±21,08	99,00±13,7
ИМТ, кг/м ²	32,06±5,98	31,39±3,98
ОТ, см	112,4±12,62	110,85±9,04
САД ср., мм рт.ст.	148,15±8,15	150,9±6,10
ДАД ср., мм рт.ст.	92,3±5,26	93,5±6,13
ЧСС, уд./мин.	70,9±7,16	77,10±11,33
СПВ CF, 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

Примечание: $p < 0,05$ при сравнении групп между собой

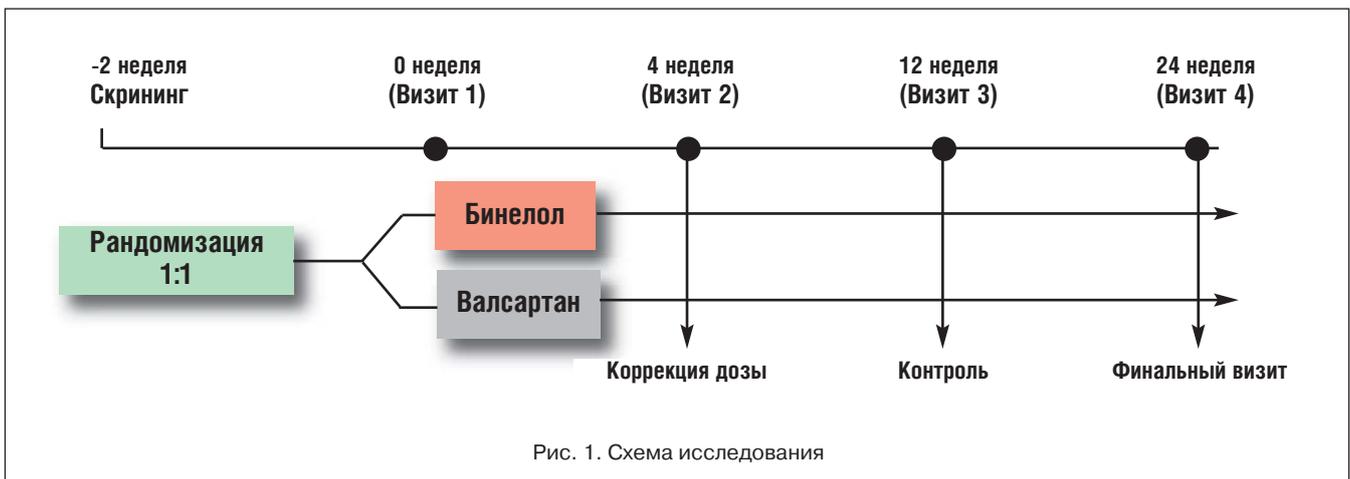


Рис. 1. Схема исследования

Увеличение дозы потребовалось 9 (45%) пациентам в группе Бинелола и 13 (65%) – в группе валсартана (рис. 2).

Все пациенты, которым потребовалась коррекция первоначальной дозы антигипертензивных препаратов, исходно имели ИМТ >25 кг/м² и более выраженную степень абдоминального ожирения по сравнению с пациентами, которым коррекция дозы не потребовалась.

На визите 12 оценили степень эффективности проведенной коррекции. Целевых уровней АД удалось достичь у 95% пациентов в группе небиволола (Бинелол) и у 95% – в группе валсартана. После этого на визите в 24 нед. оценили показатели контроля АД (табл. 2).

Как видно из представленных данных, достоверных различий между группами небиволола (Бинелол) и валсартана через 12 нед. по снижению САД выявлено не было. При исходно несколько более высоком уровне ДАД в группе валсартана его снижение через 24 нед. также было более выраженным, но различия между группами были статистически недостоверными. В ходе лечения небивололом по сравнению с валсартаном были выявлены достоверные различия в коррекции ЧСС. Средняя ЧСС сидя на фоне терапии небивололом снизилась за 24 нед. на 14,2% (p<0,05), в то время как в группе валсартана средняя ЧСС значительно не изменилась, снижение составило 5,2%. При анализе данных СМАД отмечалась динамика, представленная в таблице 3.

Степень снижения средних показателей ДАД в ночные часы в обеих группах достоверно различалась: более эффективно ДАД снижалось в группе Бинелола – 18,9% (p<0,05) против 11,8% (p<0,05) в группе валсар-

тана. Эти данные подтверждаются также достоверным различием индекса времени ДАД в ночные часы в обеих группах – снижение к 24-й нед. терапии в группе Бинелола составило 77,3% (p<0,05), валсартана – 69,6% (p<0,05), различие между группами было достоверным (p<0,05).

Данные СМАД подтверждают отсутствие достоверных различий между группами небиволола (Бинелол) и валсартана по снижению среднедневного САД и ДАД. Степень снижения средних показателей САД в ночные часы также значимо не различалась. В результате лечения уменьшилась степень нагрузки давлением – достоверно уменьшился индекс времени ДАД в дневные и ночные часы, а также индекс времени САД в ночные часы, различия между группами были недостоверными.

В результате лечения обнаружены положительные сдвиги в показателях суточного профиля АД (рис. 3). Так, до лечения у больных в группе небиволола наблюдали следующие профили САД: *dipper* – 34%, *non-dipper* – 51%; *night-peaker* – 14%; *over-dipper* – 1%. Через 24 нед. терапии небивололом обнаружено двукратное достоверное снижение частоты ночной гипертонзии, двукратное достоверное увеличение частоты профиля *dipper*, а также достоверное снижение частоты профиля *night-peaker*. В зависимости от характера суточного профиля АД обследованные больные после терапии небивололом распределились следующим образом: *dipper* – 64% (p<0,05); *non-dipper* – 25% (p<0,05); *night-peaker* – 11% (p<0,05); *over-dipper* – 0% (p>0,05). В группе вал-



Рис. 2. Процент достижения целевого АД в исследуемых группах

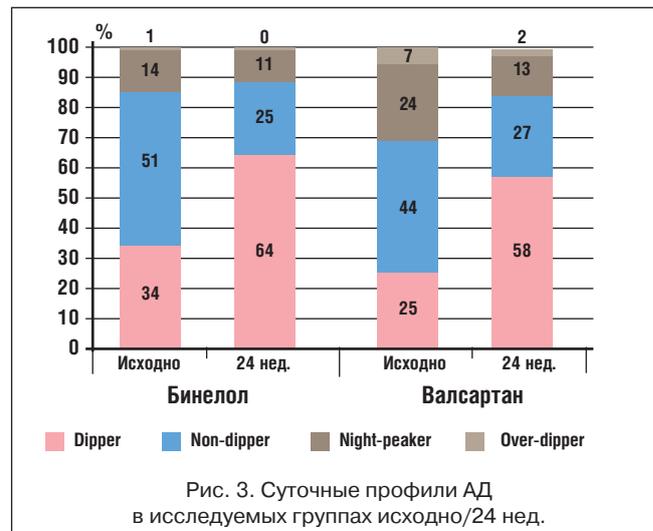


Рис. 3. Суточные профили АД в исследуемых группах исходно/24 нед.

Таблица 2. Динамика показателей АД и ЧСС через 24 нед. терапии в исследуемых группах

Показатель	Бинелол (исходно/24 нед.)	Изменения, %	Валсартан (исходно/24 нед.)	Изменения, %
САД ср., мм рт.ст.	148,15±8,15 / 128,5±5,8	-15,3 II	150,9±6,10 / 132,25±3,46	-14,1 II
ДАД ср., мм рт.ст.	92,3±5,26 / 82,4±5,32	-12,0 II	93,5±6,13 / 82,55±4,20	-13,3 II
ЧСС, уд./мин.	70,9±7,16 / 62,1±3,0	-14,2 II±	77,10±11,33 / 73,25±6,05	-5,2 II±

II (p<0,05) по сравнению с исходными показателями; ± (p<0,05) при сравнении групп между собой

Таблица 3. Динамика показателей СМАД исходно/через 24 нед. терапии в группах сравнения

Показатель	Бинелол (исходно/24 нед.)	Изменения, %	Валсартан (исходно/24 нед.)	Изменения, %
САД дневн., мм рт.ст.	146,1±7,3/126,15±4,18	-15,8 II	146,7±7,92/128,25±5,74	-14,4 II
ДАД дневн., мм рт.ст.	90,35±6,85/75,2±3,35	-20,1 II	90,45±11,71/76,1±4,77	-18,9 II
ИВСАД дневн., мм рт.ст.	60,96±19,0/16,75±13,65	-72,5 II	69,95±22,9/23,35±18,97	-66,6 II
ИВДАД дневн., мм рт.ст.	51,82±25,54/8,0±6,49	-84,6 II	51,4±25,6/11,5±10,34	-77,6 II
САД ночн., мм рт.ст.	130,55±13,75/116,7±3,59	-11,9 II	132,2±11,04/116,30±5,08	-13,7 II
ДАД ночн., мм рт.ст.	80,0±10,82/67,30±3,45	-18,9 II±	77,05±8,31/69,30±4,39	-11,8 II±
ИВСАД ночн., мм рт.ст.	58,63±30,17/19,4±17,39	-66,9 II	63,75±29,58/24,5±19,71	-61,6 II
ИВДАД ночн., мм рт.ст.	59,65±31,64/13,55±8,74	-77,3 II±	50,7±32,1/15,4±12,36	-69,6 II±

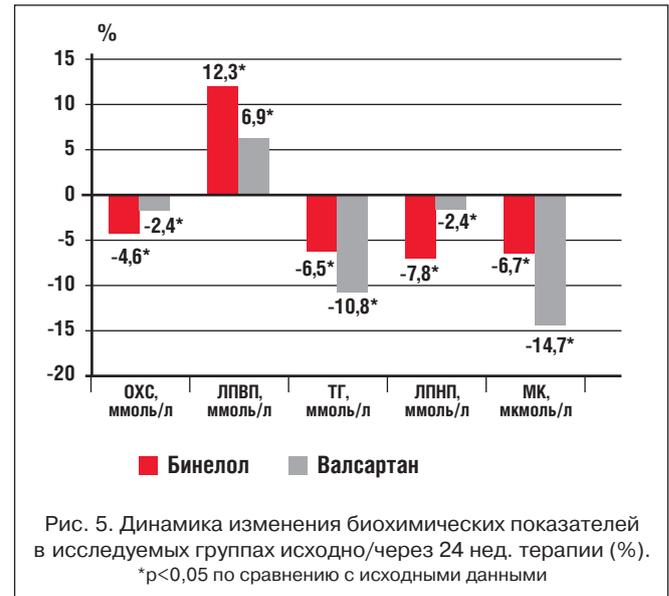
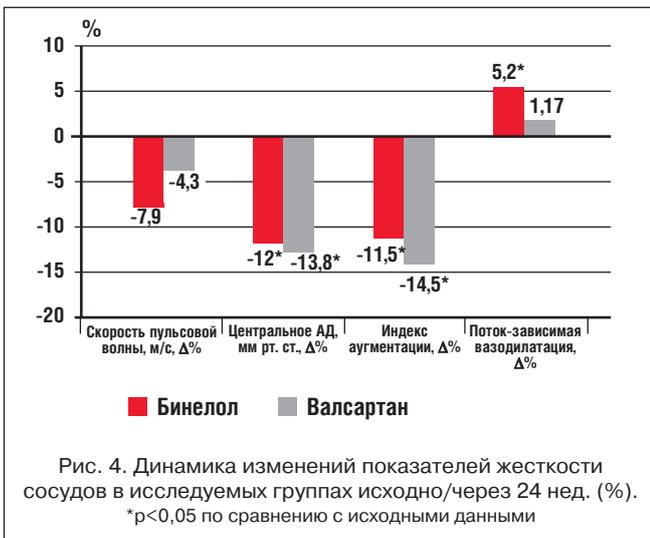
II (p<0,05) по сравнению с исходными показателями; ± (p<0,05) при сравнении групп между собой

сартана исходно наблюдались следующие профили САД: 25% – *dipper*, 44% – *non-dipper*, 7% – *over-dipper*, 24% – *night-peaker*. После 24 нед. монотерапии структура данной группы изменилась: 58% – *dipper*, 27% – *non-dipper*, 2% – *over-dipper*, 13% – *night-peaker*. Целевых уровней АД в дневные часы по данным СМАД (<130/85 мм рт.ст.) в группе небиволола достигли 75% пациентов, в группе валсартана – 60%, в ночные часы (<120/70 мм рт.ст.) – 60 и 50% пациентов соответственно.

Динамика показателей центрального АД и упругоэластических свойств артерий на фоне лечения представлена в таблице 4 и на рисунке 4. В группах лечения отмечалось достоверное снижение цСАД на 12% (p<0,05) в группе Бинелола (небиволола) и на 13,8% (p<0,05) – в группе валсартана. Для оценки ригидности артерий использован индекс аугментации. Индекс аугментации – это соотношение прямой и отраженной пульсовых волн, проходящих по сосудистой стенке. Из-

менение данного показателя составило 11,5% (p<0,05) в группе небиволола и 14,5% (p<0,05) – в группе валсартана. Нами отмечено также улучшение упругоэластических свойств артерий за счет снижения СПВ в обеих группах. Динамика ПЗВД в группе Бинелола составила 5,22% (p<0,05), в группе валсартана данный показатель также увеличился, но степень увеличения не достигла уровня статистической значимости. При оценке влияния на комплекс интима-медиа сонной артерии в обеих группах отмечалось незначительное снижение данного показателя (p<0,05), однако клинически степень его была небольшой.

Среднее снижение веса за 24 нед. терапии составило -2,35 кг в группе Бинелола и -0,45 кг – в группе валсартана. В связи с небольшим периодом наблюдения изменения антропометрических показателей за 24 нед. терапии



Показатель	Бинелол (исходно/24 нед.)	Изменения, %	Валсартан (исходно/24 нед.)	Изменения, %
Скорость пульсовой волны (СПВ CF), м/с	9,31±2,79 / 8,57±2,64	-7,9 II#	10,35±3,01 / 9,9±2,52	-4,3 II#
Центральное САД, мм рт.ст.	142,7±8,3 / 125,45±3,45	-12,0 II	144,1±10,02 / 124,15±7,33	-13,8 II
Индекс аугментации	18,65±9,08 / 16,5±7,28	-11,5 II#	20,05±11,05 / 17,15±6,99	-14,5 II#
Поток-зависимая вазодилатация плечевой артерии (ПЗВД), %	6,21±2,1 / 6,54±2,09	5,22 II#	5,64±1,74 / 5,71±1,75	1,17 II#
Толщина комплекса интима-медиа сонной артерии (ТИМ), мм	0,80±0,25 / 0,78±0,20	-2,49 II	0,92±0,23 / 0,91±0,23	-0,65 II

II (p<0,05) по сравнению с исходными показателями; # (p<0,05) при сравнении групп между собой

Показатель	Бинелол (исходно/ 24 нед.)	Валсартан (исходно/ 24 нед.)
Вес, кг	99,15±21,08 / 96,8±18,68	99,00±13,7 / 98,55±13,41
ИМТ, кг/м ²	32,06±5,98 / 31,32±5,35	31,39±3,98 / 31,25±3,93
ОТ, см	112,4±12,62 / 109,9±10,62	110,85±9,04 / 109,30±7,7
% ЖМ верх	33,43±5,85 / 32,92±5,46	32,82±4,38 / 32,23±4,45
% ЖМ низ	33,23±5,75 / 32,83±5,48	32,93±4,53 / 32,47±4,73

Показатель	Бинелол (исходно/24 нед.)	Изменения, %	Валсартан (исходно/24 нед.)	Изменения, %
МК, мкмоль/л	368,55±57,66 / 343,25±40,61	-6,7 II#	357,65±63,20 / 305,15±34,04	-14,7 II#
ОХ, ммоль/л	5,85±1,3 / 5,58±1,16	-4,6 II	5,31±0,83 / 5,18±0,82	-2,4 II
ЛПВП, ммоль/л	0,89±0,17 / 1,0±0,13	12,3 II#	0,94±0,27 / 1,01±0,23	6,97 II#
ТГ, ммоль/л	2,37±1,18 / 1,94±0,99	-6,5 II	2,32±1,00 / 2,06±0,67	-10,8 II
ЛПНП, ммоль/л	4,01±1,15 / 3,7±1,05	-7,8 II	3,31±0,78 / 3,24±0,69	-2,4 II

II (p<0,05) по сравнению с исходными показателями; # (p<0,05) при сравнении групп между собой

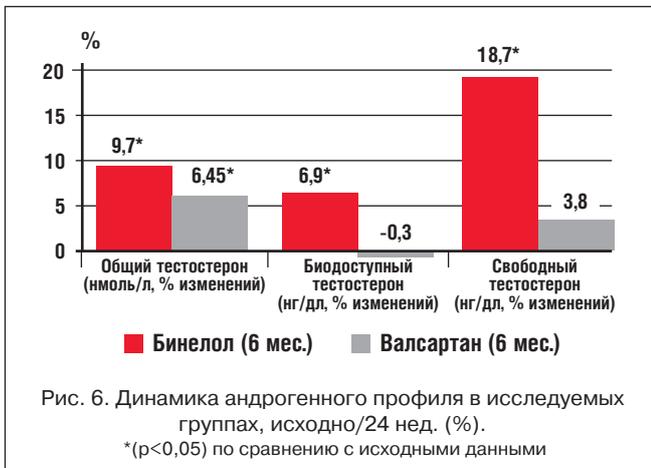
в обеих группах не достигли статистической значимости и не отличались между собой ($p > 0,05$) (табл. 5).

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

При терапии Бинелолом достоверно ($p < 0,05$) снизились уровни ОХ и ЛПНП – на 4,6 и 7,8% соответственно. В группе валсартана также отмечалось достоверное, однако клинически маловыраженное снижение данных показателей.

При оценке влияния на уровень ТГ отмечалось равнозначное и достоверное по сравнению с исходными показателями снижение ТГ в группах Бинелола и валсартана соответственно. По влиянию на уровень ЛПВП группы достоверно различались между собой – клинически значимое увеличение уровня ЛПВП (на 12,3% ($p < 0,05$)) в группе Бинелола и менее выраженное в группе валсартана – на 6,97% ($p < 0,05$). По влиянию на уровень МК были выявлены достоверные различия. В группе валсартана наблюдалось снижение ее уровня на 14,7% ($p < 0,05$) против 6,7% ($p < 0,05$) в группе терапии небивололом, что является специфичным эффектом для препаратов группы БРА II (рис. 5).

При анализе влияния различных режимов терапии на углеводный обмен выявлено статистически достоверное снижение среднесуточной гликемии в обеих группах, что, по-видимому, связано со стабилизацией показателей АД. В обеих группах отмечалось снижение амплитуды гликемии, однако оно было статистически недостоверным. Влияния на гликемический показатель ни в группе небиволола, ни в группе валсартана выявлено не было.



При анализе динамики изменений содержания общего, свободного и биодоступного тестостерона в крови в группе Бинелола прирост уровня общего тестостерона составил 9,7% ($p < 0,05$), свободного тестостерона – 18,7% ($p < 0,05$), биодоступного тестостерона – 6,9% ($p < 0,05$). В

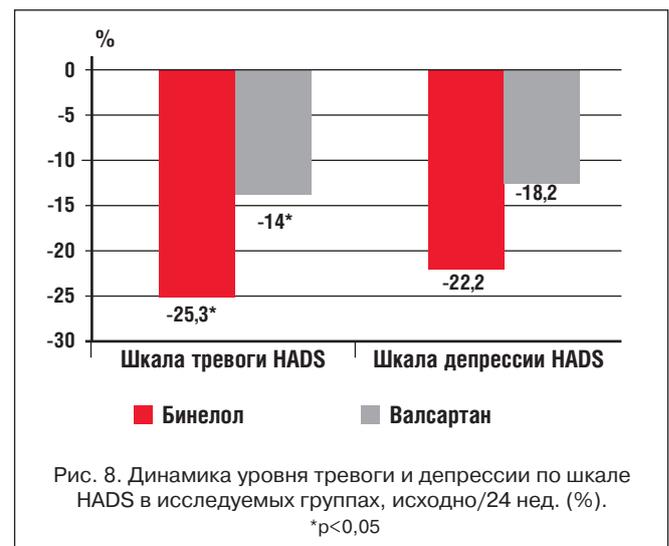
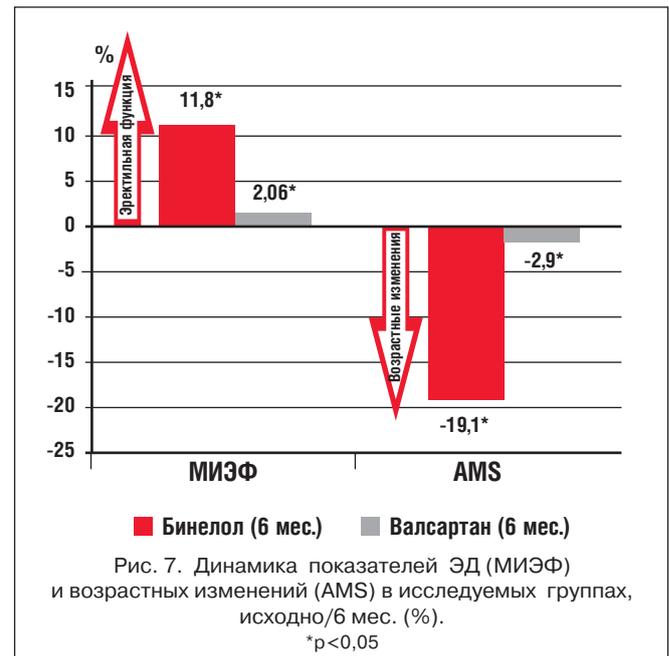


Таблица 7. Динамика показателей уровня фракций тестостерона в обеих группах терапии, исходно/через 24 нед. терапии

Показатель	Бинелол (исходно/24 нед.)	Изменения, %	Валсартан (исходно/24 нед.)	Изменения, %
Общий тестостерон, нмоль/л	11,38±2,94 / 12,48±2,55	9,7 II±	11,13±2,90 / 11,84±2,43	6,45 II±
Свободный тестостерон, нг/дл	0,23±0,05 / 0,27±0,05	18,7 II±	0,23±0,05 / 0,23±0,04	3,8 ±
Свободный тестостерон, %	2,07±0,44 / 2,18±0,4	5,4 II±	2,06±0,37 / 2,08±0,32	1,2 ±
Биодоступный тестостерон, нг/дл	5,38±1,24 / 6,31±1,23	6,9 II±	5,29±1,28 / 5,28±1,05	-0,3 ±
Биодоступный тестостерон, %	48,47±10,21 / 51,06±9,44	5,3 II±	48,25±8,65 / 48,92±7,45	1,4 ±

II ($p < 0,05$) по сравнению с исходными показателями; ± ($p < 0,05$) при сравнении групп между собой

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

Показатель	Бинелол (исходно/24 нед.)	Изменения, %	Валсартан (исходно/24 нед.)	Изменения, %
МИЭФ, б	15,3±2,96/17,1±2,85	11,8 II±	14,55±2,98/14,85±2,18	2,06 II±
AMS, б	48,5±8,41/39,25±7,17	-19,1 II±	51,05±8,49/49,6±7,37	-2,9 II±
HADS, шкала тревоги	8,1±3,82/6,05±2,84	-25,3 II±	7,5±3,63/6,45±2,42	-14,0 II±
HADS, шкала депрессии	7,65±3,66/5,95±2,44	-22,2 II	6,85±3,83/5,6±2,33	-18,2 II

II ($p < 0,05$) по сравнению с исходными показателями; ± ($p < 0,05$) при сравнении групп между собой

группе валсартана наблюдался прирост уровня общего тестостерона на 6,45% ($p < 0,05$). Динамика прироста в группе валсартана была медленной – к 12 нед. повышение уровня общего тестостерона еще не достигло уровня статистической значимости. Статистически значимые изменения других показателей андрогенного спектра в группе валсартана отсутствовали ($p > 0,05$) (табл. 7, рис. 6).

При изучении динамики изменений эмоционального состояния пациентов, по данным опросников МИЭФ, AMS и HADS, на различных вариантах лечения получены данные, представленные в таблице 8.

Отмечено статистически значимое различие между группами по шкалам, отражающим степень ЭД и возрастных изменений у мужчин. В группе Бинелолола отмечалось значимое улучшение ЭД: увеличение количества баллов по шкале МИЭФ-5 составило 11,8% ($p < 0,05$) против 2,06% ($p < 0,05$) в группе валсартана. Уменьшение выраженности симптомов старения у мужчин в группе Бинелолола по шкале AMS было более значимым и составило 19,1% ($p < 0,05$) против 2,9% ($p < 0,05$) в группе валсартана соответственно (рис. 7).

Особое внимание обращает на себя изменение уровня тревоги по шкале HADS – отмечено достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня тревоги в группе Бинелолола на 25,3%. В группе валсартана снижение было существенно более низким – 14% ($p < 0,05$) (рис. 8).

По шкале депрессии отмечается достоверное снижение показателя в обеих группах ($p < 0,05$), различий между группами по степени снижения уровня депрессии не выявлено (рис. 8).

За все время приема пациентами Бинелолола и валсартана не было зарегистрировано нежелательных яв-

лений и побочных реакций. Терапия не потребовала отмены препарата ни в одной из групп. По данным электрокардиограммы (ЭКГ) не было зарегистрировано нарушений проводимости и выраженной брадикардии.

Обсуждение результатов

При исследовании эффективности терапии АГ у мужчин с МС был проведен сравнительный анализ эффектов селективного β -блокатора небиволола (Бинелол, BELUPO) и БРА II валсартана.

Наличие гиперсимпатикотонии при МС и АГ требует оценки возможности применения в этой клинической ситуации препаратов, уменьшающих гиперреактивность СНС. Для сравнительного исследования были выбраны: β_1 -блокатор III поколения небиволол (Бинелол), обладающий помимо гипотензивного рядом независимых плейотропных эффектов и способностью улучшать выработку оксида азота, и препарат группы БРА II валсартан, доказавший свою эффективность и метаболическую нейтральность у пациентов с МС и АГ [5].

При сравнении с эталонными препаратами группы БРА II β -блокаторы обычно проигрывали в плане воздействия на сексуальную функцию [10]. Некоторые авторы высказывали предположения, что изменения уровня общего тестостерона на фоне лечения атенололом могут быть связаны с увеличением уровня ТГ, вызванным этим препаратом [11]. Была показана отрицательная корреляция между ТГ и сывороточными уровнями тестостерона у взрослых мужчин [27].

Анализ полученных нами данных показал, что лечение АГ у больных с МС как Бинелолом (небиволол), так и валсартаном, привело к хорошему гипотензивному эф-

Реклама



БИНЕЛОЛ®

**ВСЕ преимущества
терапии артериальной
гипертонии у мужчин**

- ▶ Эффективный контроль АД более 24 часов в сутки¹
- ▶ Повышение уровня тестостерона²
- ▶ Улучшение углеводного и липидного обмена²
- ▶ Снижение уровня тревожности²
- ▶ Улучшение эректильной функции²

1. Инструкция по применению препарата Бинелол
2. Журнал «Кардиосоматика» №3, 2013 С.В. Недогода, А.С. Саласюк, И.Н. Барыкина, А.А. Ледяева, В.В. Цома, Е.В. Чумачек. «Сравнительный анализ эффективности применения селективного β -блокатора небиволола и блокатора рецепторов ангиотензина II валсартана у мужчин с артериальной гипертензией, метаболическим синдромом и эректильной дисфункцией».

otdavleniya.ru



1 таблетка
в день



Представительство компании БЕЛУПО, лекарства и косметика д.д., Республика Хорватия.
Представительство в России: 119330, Москва, Ломоносовский просп., 38, кв. 71-72
Телефон: +7(495)933-72-13, факс: +7(495)933-72-15
e-mail: belupo@belupo.ru

Регистрационный номер ЛСР-009000/09.
Получено 9.11.2009.

фекту с улучшением суточного профиля АД. При исследовании влияния Бинелола и валсартана на АД при приеме этих препаратов на протяжении 24 нед. выявлено, что оба препарата в одинаковой степени снижают АД и одинаково хорошо переносятся, однако Бинелол более выражено влияет на ЧСС. При этом не было отмечено чрезмерной брадикардии и нарушения проводимости при анализе ЭКГ. Полученные данные можно объяснить действием небиволола (Бинелол) на симпатикотонию, отсутствующим у валсартана [22].

Это различие особенно важно для больных с МС, для которых характерна симпатикотония вследствие инсулинорезистентности. Следствием различного влияния на уровень ЧСС можно объяснить и тот факт, что увеличение дозы потребовалось меньшему проценту пациентов в группе Бинелола. Это подтверждает роль ЧСС как показателя активности СНС и самостоятельного фактора риска сердечно-сосудистых осложнений. Полученные нами данные соответствуют имеющимся свидетельствам о положительной корреляции между уровнем ЧСС и течением заболевания у пациентов с АГ [23]. Кроме того, более высокий процент пациентов, которым потребовалась коррекция дозы в группе валсартана, связан, возможно, с тем, что терапия Бинелолом, положительно влияющая на андрогенный профиль, способствует улучшению ответа на гипотензивную терапию у пациентов с МС и андрогенным дефицитом.

Поскольку в последние несколько лет увеличился интерес к способности антигипертензивных препаратов влиять на снижение жесткости эластических сосудов и за счет этого снижать СС риск, проводилось множество исследований, изучавших влияние антигипертензивной терапии на данный показатель. БРА II оказались одним из первых классов препаратов, доказавших в рандомизированных исследованиях наличие органопротективных свойств в отношении сосудистой стенки. β -блокатор II поколения ателолол, наоборот, не показал наличия органопротективного эффекта. Речь идет об исследовании LIFE, в котором изучались гипотензивные и органопротективные свойства лозартана и ателолола [28]. В этом исследовании было обнаружено, что при равной степени снижения АД в группе больных, получавших БРА II, на 13% ($p=0,021$) реже имела место вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти (первичная конечная точка), а также на 24,9% ($p=0,001$) – инсульта. Организаторы исследования в качестве главного объяснения этого феномена приводят такие аргументы, как наличие у БРА II специфических протективных тканевых эффектов, не связанных с уровнем АД. Кроме того, была доказана способность лозартана уменьшать индекс аугментации (величину отраженной от периферии пульсовой волны) как один из основных критериев жесткости сосудистой стенки. Таким образом, БРА II способны улучшать упругоэластические свойства сосудов – иными словами, выступать в качестве истинных органопротекторов сосудистой стенки. Классические БАБ, напротив, отрицательно влияют на центральное АД и величину индекса аугментации (AIx) за счет удлинения систолы и увеличения амплитуды отраженной пульсовой волны.

Анализ данных, полученных в нашем исследовании, показал отсутствие у небиволола (Бинелол) класс-специфического отрицательного влияния на центральное АД и индекс аугментации (AIx). Динамика ПЗВД также подтвердила выраженное положительное воздействие Бинелола (небиволола) на эндотелий. В обеих группах отмечалось уменьшение ТИМ СА, однако клинически оно было маловыраженным. Таким образом, Бинелол (небиволол), в отличие от классических препаратов группы

β -блокаторов, сопоставим с валсартаном в плане воздействия на степень жесткости сосудистой стенки. Бинелол (небиволол) не только не оказывает отрицательного действия, но и в некоторых отношениях превосходит валсартан по воздействию на СПВ и эндотелиальную функцию. Этот эффект, по-видимому, связан опять же с положительным воздействием небиволола на эндотелий и, как следствие, на общее состояние стенки сосудов.

Отмечено статистически значимое положительное влияние Бинелола (небиволола) на уровень андрогенов и психоэмоциональное состояние мужчин с ЭД и АГ. По сравнению с эталонным препаратом группы БРА II валсартаном, доказавшим свое положительное влияние на сексуальную функцию [14], Бинелол (небиволол) показал гораздо более выраженное позитивное влияние на уровень андрогенов. **Это можно объяснить следующими причинами:**

1. Эндотелийпротективное действие небиволола, мягкая вазодилатация в результате его приема, в т.ч. сосудов кавернозных тел и половых желез у мужчин.

2. Усиление выработки тестостерона железами напрямую за счет улучшения кровоснабжения клеток Лейдига.

3. Усиление выработки тестостерона за счет активации гипоталамо-гипофизарной оси вследствие улучшения эректильной функции.

4. Уменьшение системного оксидативного стресса под воздействием небиволола.

5. Влияние небиволола на инсулинорезистентность приводит к ее снижению и, как следствие, уменьшению ингибирующего влияния ИР на синтез андрогенов.

Вышеописанные данные подтверждает также динамика психоэмоционального состояния мужчин. Отмечено статистически значимое различие между группами по шкалам, отражающим степень ЭД и возрастных изменений у мужчин. Наблюдалось снижение уровня тревоги в группе Бинелола (небиволола), в группе валсартана достоверных изменений по данному показателю выявлено не было. По шкале депрессии отмечалось достоверное снижение показателя в обеих группах.

В нашем исследовании за 24 нед. значимых различий влияния на показатели липидного спектра между Бинелолом (небивололом) и валсартаном выявлено не было, что позволяет считать оба препарата метаболически нейтральными. Как известно, классические β -блокаторы повышают уровень ТГ, снижают содержание ЛПВП и повышают или не изменяют концентрацию ЛПНП. β_1 -селективные блокаторы вызывают такие же изменения, однако они менее выражены [21]. В нашем исследовании были выявлены положительные изменения липидного спектра на сравниваемых режимах терапии. Бинелол (небиволол) более значимо повышал уровень ЛПВП, что связано, по-видимому, с его влиянием на симпатикотонию, эндотелиальную функцию и уровень андрогенов и, как следствие, улучшением метаболических процессов.

При анализе влияния различных режимов терапии на углеводный обмен выявлено незначительное, но статистически достоверное снижение среднесуточной гликемии в обеих группах, что, по-видимому, связано со стабилизацией показателей АД.

По влиянию на антропометрические показатели оба препарата также оказались нейтральными и не вызвали статистически значимых изменений в весе, окружности талии, показателях импедансометрии в исследуемых группах.

Полученные данные подтверждают, что Бинелолу (небивололу) не присущи класс-специфические для β -блокаторов неблагоприятные воздействия на углеводный [20] и липидный [21] обмен. Также, в отличие от

классических β -блокаторов, вызывающих прибавку массы тела [26], Бинелол (небиволол) нейтрален в отношении антропометрических показателей.

Таким образом, Бинелол (небиволол) является высокоэффективным и безопасным представителем класса β -блокаторов для лечения АГ у больных с нарушением углеводного и липидного обмена и андрогенным дефицитом. С клинической точки зрения Бинелол показан в первую очередь больным АГ с симпатикотонией, эндотелиальной дисфункцией и метаболическими нарушениями.

Выводы

1. При исследовании влияния Бинелола и валсартана на АД у мужчин с МС показано, что оба препарата в одинаковой степени снижают АД. Однако Бинелол реже требует повышения дозы для достижения целевого АД у данной группы пациентов и более выражено снижает ЧСС. Полученные данные можно объяснить действием небиволола (Бинелол) на симпатикотонию, отсутствующим у валсартана.

2. Бинелол (небиволол), в отличие от классических β -блокаторов, сопоставим с валсартаном по улучшению упругоэластических свойств сосудов. Бинелол превосходит валсартан по положительному воздействию на скорость пульсовой волны и эндотелиальную функцию.

3. Отмечено статистически значимое и более выраженное положительное влияние Бинелола на уровень ЛПВП. Снижение веса в обеих группах не достигло статистической значимости.

4. Бинелол оказывает статистически достоверное и клинически выраженное положительное влияние на уровень андрогенов, эректильную функцию мужчин с АГ и МС, на фоне приема валсартана значимых изменений не выявлено.

5. Бинелол уменьшает выраженность симптомов мужского старения и тревожности у мужчин с АГ и МС, валсартан не оказывает значимого воздействия.

Литература

1. Верткин А.Л., Лоран О.Б., Тополянский А.В. и др. Клиническая эффективность и влияние β -адреноблокаторов на копулятивную функцию у больных с артериальной гипертензией // Кардиология. 2002. Т. 42 (9). С. 39–42.
2. Конради А.О., Бернгардт Э.Р., Смирнова Е.Н. Бета-адреноблокаторы при артериальной гипертензии: взгляд третьего тысячелетия // Cons. Med. 2005. № 11 (1). С. 13–16.
3. 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.
4. Маколкин В.И. Определено ли место β -адреноблокаторов при лечении артериальной гипертензии // Cons. Med. 2006. № 4. С. 43–47.
5. Мравян С.Р., Калинин А.П. Патогенез артериальной гипертензии при сахарном диабете и побочные действия применяемых гипотензивных средств // Рос. кардиол. журнал. 2001. № 1. С. 66–70.
6. Небиеридзе Д.В. Клиническое значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии // Cons. Med. Прил. Системные гипертензии. 2005. № 1. С. 31–38.
7. Нурмамадова Г.С., Гумбатов Н.Б., Мустафаев И.И. Уровень гормонов гипофизарно-гонад-

ной оси, пенильный кровоток и половая функция у мужчин с артериальной гипертензией при монотерапии бисопрололом и небивололом // Кардиология. 2007. Т. 47 (6). С. 50–53.

8. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). 2010.

9. Савенков М.П., Волков А.С., Иванов С.Н. и др. Уродинамические эффекты бета-адреноблокаторов: преимущества небиволола // Рац. фармакогер. в кардиол. 2008. № 3. С. 60–65.

10. Фогарти Р., Прети П., Дероза Г. Влияние антигипертензивной терапии валсартаном или ателололом на сексуальную активность и уровни тестостерона в плазме у мужчин с гипертензией // Артериальная гипертензия. 2011. № 1 (15).

11. Andersen P, Seljeflot I, Herzog A et al. Effects ofdoxazosin and atenolol on atherothrombotic risk profile in hypertensive middle-aged men // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1998. Vol. 31. P. 677–683.

12. Davis B.R., Oberman A., Blaufox M.D. et al. Effect of antihypertensive therapy on weight loss: the Trial of Antihypertensive Interventions and Management Research Group // Hypertension. 1992. Vol. 19. P. 393–399.

13. De Boer R.A., Voorsl A.A., van Veldhuisen D.J. Nebivolol: third-generation b-blockade // Exp. Opin. Pharmacother. 2007. Vol. 8 (10). P. 1539–1550.

14. Dusing R. Effect of the angiotensin II antagonist valsartan on sexual function in hypertensive men // Blood Press. 2003. Vol. 2 (Suppl.). P. 29–34.

15. Ferrario C.M., Levy P. Sexual dysfunction in patients with hypertension: implications for therapy // J. Clin. Hypertens. Greenw. 2002. Vol. 4 (6). P. 424–432.

16. Garban H.J., Buga G.M., Ignarro L.J. Estrogen – receptor mediated vascular responsiveness to nebiivolol: a novel endothelium-related mechanism of therapeutic vasorelaxation // J. Cardiovasc. Pharmacol. 2004. Vol. 43. P. 638–644.

17. Grimm R.H. Jr., Grandits G.A., Prineas R.J. 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. Vol. 29 (1 Pt. 1). P. 8–14.

18. Ignarro L.J. Experimental evidences of nitric oxide-dependent vasodilatory activity of nebiivolol, a third-generation beta-blocker // Blood Press. 2004. Vol. 1 (Suppl.). P. 2–16.

19. 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. Vol. 107 (21). P. 2747–2752.

20. Kaplan N.M. Effects of antihypertensive therapy on insulin resistance // Hypertension. 1992. Vol. 19 (Suppl. 1). P. 1-116–1-118.

21. Kasiske B., Ma J.Z., Kalil R.S.N., Louis T.A. Effects of antihypertensive therapy on serum lipids // Ann. Intern. Med. 1995. Vol. 122. P. 133–141.

22. Ohlslein 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 // Pharmacol. 1997. Vol. 55. P. 244–251.

23. Palatini P., Benetos A., Julius S. Impact of increased heart rate on clinical outcomes in hypertension: implications for antihypertensive drug therapy // Drugs. 2006. Vol. 66. P. 133–144.

24. Rosen R.C. Sexual dysfunction as an obstacle to compliance with antihypertensive therapy // Blood Press. 1997. (Suppl. 1). P. 47–51.

25. 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. Vol. 254 (4). P. 386–390.

26. Roszner S., Taylor C.L., Byington R.P., Furberg C.D. Long term propranolol treatment and changes in body weight after myocardial infarction // BMJ. 1990. Vol. 300. P. 902–903.

27. Stellato R.K., Feldman H.A., 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 // Diabet. Care. 2000. Vol. 23 (4). P. 490–494.

28. Wachtell K., Lehto M., Gerdtz E. et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE) study // J. Am. Coll. Cardiol. 2005. Vol. 45, <5. P. 712–719.

29. Wilhelmssen L., Berglund G., Elmfeldt D. et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPY trial // J. Hypertens. 1987. Vol. 5. P. 561–572.

30. Zmuda J.M., Cauley J.A., 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 // Am. J. Epidemiol. 1997. Vol. 146 (8). P. 609–617.