

Роль вазодилатирующих β-адреноблокаторов в контроле артериальной гипертензии и снижении риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений*

Я.Н. Базиль

Программа сердечно-сосудистого здоровья Seinsheimer, Медицинский университет Южной Каролины и медицинский центр Ralph H. Johnson VA, Чарлестон, Южная Каролина, США

The role of vasodilating β-blockers in controlling arterial hypertension as a means of reducing cardiovascular and stroke risk*

Jan N. Basile

Seinsheimer Cardiovascular Health Program, College of Medicine, Medical University of South Carolina and Ralph H. Johnson VA Medical Center, Charleston, South Carolina, USA

На протяжении нескольких десятилетий β-адреноблокаторы (β-АБ) продолжают играть ключевую роль в терапии артериальной гипертензии (АГ) и связанных с ней сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Согласно современным национальным рекомендациям, эти препараты остаются основой антигипертензивной терапии. По последним данным, терапия β-АБ ассоциируется с менее выраженным снижением общей смертности, смертности от ССЗ и частоты сердечно-сосудистых событий, по сравнению с лечением ингибиторами ренин-ангиотензиновой системы или антагонистами кальция. Следует отметить, что класс β-АБ включает в себя широкий спектр препаратов, и опасения о соотношении риска и пользы при приеме этих лекарственных средств могут не распространяться на вазодилатирующие β-АБ последнего поколения, такие как карведилол и небиволол. Постоянно растет число исследований, подтверждающих клиническую эффективность и безопасность вазодилатирующих β-АБ при АГ. Согласно результатам исследований конечных точек, эти препараты могут играть важную роль в снижении суммарного риска ССЗ у пациентов с сердечной недостаточностью — гипертензивного либо ишемического генеза.

Ключевые слова: β-адреноблокаторы, эффективность, гипертензия, небиволол, переносимость, вазодилатирующие β-адреноблокаторы.

β-blockers have played a key role in the management of hypertension-related cardiovascular disease for decades, and continue to be recommended as a mainstay of therapy in national guidelines statements. Recent data have shown less optimal reductions in total mortality, CVD mortality, and CVD events with β-blockers compared with renin-angiotensin system-blocking agents or calcium channel blockers. The β-blocker class, however, spans a wide range of agents, and the growing concern about the risk-benefit profile of β-blockers should not be generalized to later-generation vasodilating β-blockers such as carvedilol and nebivolol. A growing database from hypertension studies confirms the clinical efficacy and safety of vasodilating β-blockers, and outcome studies indicate that these agents can play an important role in global CVD reduction in patients with hypertensive or ischemic heart failure.

Key words: β-blockers, efficacy, hypertension, nebivolol, tolerability, vasodilating β-blockers.

На протяжении нескольких десятилетий β-адреноблокаторы (β-АБ) продолжают играть ключевую роль в снижении заболеваемости и смертности от связанных с артериальной гипертензией (АГ) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Эти препараты остаются основой антигипертензивной терапии (АГТ), согласно Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; JNC-7 [1]. По последним данным, терапия β-АБ ассоциируется с менее выраженным снижением общей смертности (ОС), смер-

ности от ССЗ и частоты сердечно-сосудистых событий (ССС), по сравнению с лечением ингибиторами ренин-ангиотензиновой системы (ИРАС) или антагонистами кальция (АК) [2, 3], в особенности, при неосложненной АГ. Это вызывает определенные сомнения в отношении целесообразности терапии β-АБ у больных с неосложненной АГ [4]. Тем не менее, следует отметить, что класс β-АБ включает в себя широкий спектр лекарственных средств — от неселективных препаратов первого поколения (пропранолол) до β₁-селективных препаратов второго поколения (атенолол

[*Адаптированный перевод из журнала The American Journal of Medicine (2010) 123, S9-S15].

и метопролол) и препаратов третьего поколения, которые будут рассмотрены в настоящей статье. Опасения о соотношении риска и пользы при терапии β -АБ основываются на результатах исследований традиционных β -АБ, в частности, атенолола [5], характеризующихся относительно низкой переносимостью и высокой частотой нарушений липидного и углеводного обменов. Эти опасения не распространяются на β -АБ последнего поколения [6]. К представителям третьего класса группы (гр.) лекарственных средств относятся вазодилатирующие препараты — карведилол и небиволол, достоверно отличающиеся от традиционных β -АБ по своим фармакологическим и гемодинамическим характеристикам [7]. Постоянно растет число исследований, подтверждающих клиническую эффективность и безопасность вазодилатирующих β -АБ при АГ [8-16]. Согласно результатам исследований конечных точек, эти препараты могут играть важную роль в снижении суммарного риска ССЗ у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) гипертензивного либо ишемического генеза [17-18]. Данные национальной статистики свидетельствуют о неадекватном уровне контроля артериального давления (АД) у пациентов с АГ, а также о необходимости назначения комбинированной терапии двумя либо тремя антигипертензивными препаратами (АГП) для достижения целевых уровней АД. Это, в свою очередь, является стимулом для создания новых АГП и более активного использования уже имеющихся препаратов, в т.ч. β -АБ с вазодилатирующей активностью [1, 19].

Современные представления о соотношении риска и пользы для традиционных β -АБ

Опасения в отношении эффективности и безопасности β -АБ впервые были высказаны в начале 1990-х гг., на основании результатов крупного исследования MRC (Medical Research Council) и последующего мета-анализа. В частности, было продемонстрировано, что АГТ тиазидоподобными диуретиками (тпД) была достоверно более эффективна, чем прием атенолола, в отношении профилактики основных ССС у пожилых пациентов с АГ, несмотря на сопоставимое снижение АД в обеих гр. лечения [20, 21]. В выполненных с 1990-х гг. мета-анализах клинических исследований было показано нарастание относительного риска (ОР) мозгового инсульта (МИ) и ОС у пациентов, принимавших те или иные β -АБ, по сравнению с получавшими другие АГП [5, 22]. В мета-анализ [22] вошло несколько клинических исследований различных β -АБ (не атенолола). Согласно результатам дополнительного анализа данных, увеличение риска, характерное для атенолола, было существенно менее выраженным для других β -АБ (рисунок 1). Недавно выполненные, крупные, рандомизированные, клинические исследования подтвердили, что традиционные β -АБ снижают риск основных конечных точек в меньшей степени (ст.), чем другие классы АГП, при условии отсутствия показаний к преимущественному назначению β -АБ [2,3]. Вероятной причиной меньшего снижения частоты основных конечных точек на фоне приема отдельных β -АБ может являться их гемодинамический профиль. В частности, атенолол оказывает минимальный эффект на центральное аортальное давление — важный предиктор целого ряда ССС [23]. На основании современной доказательной базы, так называемые старые β -АБ (атенолол) не могут быть рекомендованы в качестве препаратов первого выбора для лечения неосложненной АГ [24,25]. В то же время, недостаточный объем данных о влиянии

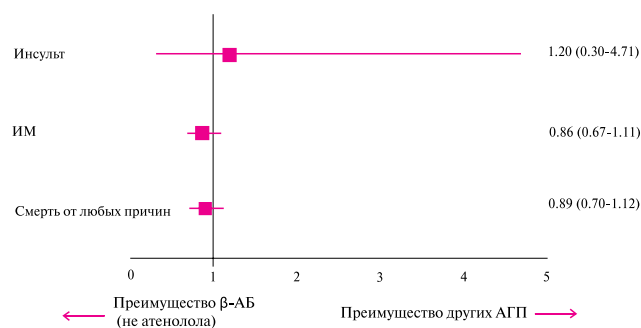
терапии другими β -АБ на основные конечные точки не позволяет экстраполировать результаты мета-анализов, включивших исследования атенолола, на весь класс β -АБ.

Эволюция β -АБ: препараты с вазодилатирующими свойствами

Вазодилатирующие β -АБ третьего поколения, отличающиеся по своим гемодинамическим эффектам и профилю переносимости от традиционных β -АБ [7], могут обладать определенными преимуществами при лечении АГ. По сравнению с атенололом, терапия небивололом сопровождается не только сходным снижением частоты сердечных сокращений (ЧСС), но и снижением периферического сосудистого сопротивления (ПСС), при поддержании сердечного выброса (рисунок 2) [26]. Небиволол также оказывает благоприятное действие на уровни ударного объема и фракцию выброса (ФВ) [26]. Другими важными характеристиками небиволола являются его высокая β_1 -кардиоселективность (в 9 раз превышающая таковую для атенолола), увеличение биодоступности оксида азота (NO) и усиление эндотелий-зависимой вазодилатации [27-30]. Эти свойства небиволола лежат в основе его клинической эффективности, безопасности и хорошей переносимости, в частности у пациентов с осложненной АГ (у больных с кардиометаболическим синдромом или сахарным диабетом (СД) [31], либо у пациентов с плохо контролируемой АГ (у пожилых больных и больных афро-американского происхождения) [32].

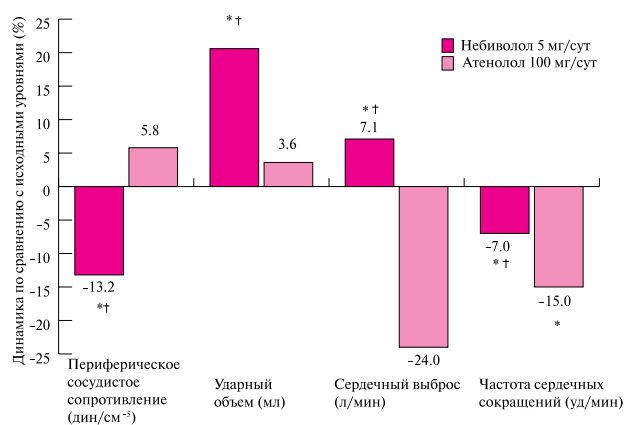
Антигипертензивная эффективность небиволола

Три крупных, сходных по своему дизайну, плацебо-контролируемых, регистрационных исследования монотерапии небивололом были выполнены в США [8-10]. В целом, в эти три исследования вошли 2000 пациентов с АГ. В одно исследование были включены только больные ($n=300$) афро-американского происхождения [9]. Популяция больных, вошедших в эти 3 исследования, была представительной в отношении общей популяции больных АГ в США, с достаточно высокой долей лиц с СД либо ожирением (Ож), а также больных в возрасте ≥ 65 лет. В каждом из исследований было продемонстрировано достоверное, дозозависимое снижение остаточного диастолического и систолического АД (ДАД и САД), измеренного в положении сидя, у пациентов, которые получали небиволол в дозах 5 мг/сут., 10 мг/сут., 20 мг/сут. (дозы, наиболее часто назначаемые в клинической практике) и 40 мг/сут., по сравнению с плацебо (таблица 1) [8-10]. В исследовании, выполненном в общей популяции больных АГ [8], однократное назначение небиволола в дозах 1,25-40 мг/сут. достоверно снижало остаточное ДАД в положении сидя от -8,0 до -11,3 мм рт.ст. vs -3,2 мм рт.ст. при приеме плацебо ($p<0,001$), а также остаточного САД от -7,8 до -13,6 мм рт.ст. vs -4,7 мм рт.ст. при приеме плацебо ($p\leq 0,002$) [8]. В исследовании, выполненном у пациентов афро-американского происхождения, терапия небивололом сопровождалась достоверным снижением уровней ДАД в дозах ≥ 5 мг/сут. ($p\leq 0,004$) и САД в дозах ≥ 10 мг/сут. ($p\leq 0,044$), по сравнению с приемом плацебо [9]. Более того, в выполненном исследовании [11] терапия небивололом в дозах 1,25-40 мг/сут. приводила к достижению целевых уровней АД по критериям JNC-7 ($<140/90$ мм рт.ст.). Эти показатели были сопоставимы с достигаемой через один год лечения частотой контроля давления при монотерапии ИАПФ, Д либо АК [33].



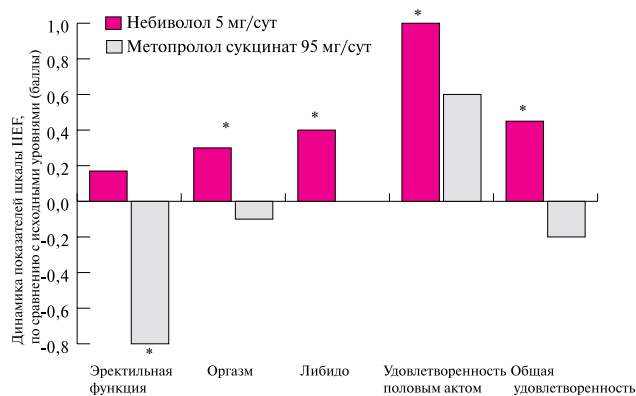
Примечание: значения представлены в виде отношений шансов; в скобках приведены 95 % доверительные интервалы. ИМ — инфаркт миокарда. (Адаптировано из *Lancet* [22].)

Рис. 1. Частота конечных точек на фоне терапии β-АБ (не атенололом) и другими АГП.



Примечание: снижение уровней САД/ДАД составило -19/-12 мм рт.ст. для небиволола и -15/-7 мм рт.ст. для атенолола; * $p < 0,05$ по сравнению с исходными уровнями; † $p < 0,05$ по сравнению с приемом атенолола. (Адаптировано из *Am J Cardiol* [26].)

Рис. 2. Эффекты небиволола и атенолола (через 2 нед. терапии) на показатели гемодинамики у пациентов с АГ (n=25).



Примечание: * $p < 0,05$; IIEF — International Index of Erectile Function; Международный индекс эректильной функции. (Адаптировано из *Clin Exp Pharmacol Physiol* [38].)

Рис. 3. Эффекты небиволола и метопролола на сексуальную функцию у мужчин с впервые либо ранее диагностированной АГ (n=48), имеющих стабильные моногамные отношения в течение ≥6 месяцев, без указаний на сексуальную дисфункцию в анамнезе.

В ряде исследований оценивалась долгосрочная эффективность небиволола и клинический потенциал добавления этого препарата к ранее назначенной АГТ [12, 34]. Апостериорный (post hoc) анализ данных многоцентрового, 9-месячного исследования продленной долгосрочной терапии (long-term extension study), куда вошли участники выполненных в США регистрационных исследований, был направлен на оценку частоты отклика на лечение у пациентов, ранее принимавших плацебо, либо у больных, не достигнувших целевого уровня ДАД в положении сидя <90 мм рт.ст. [12]. Согласно протоколу исследования, допускалось изменение доз небиволола, а также добавление других АГП (преимущественно Д), с целью достижения целевого уровня ДАД <90 мм рт.ст., при ЧСС ≥55 уд/мин [12]. По окончании исследования, целевых величин АД удалось достичь у 62 % больных, принимавших небиволол, с исходными значениями измеренного в положении сидя ДАД ≥90 мм рт.ст. (n=130). У ранее принимавших плацебо пациентов (n=19) частота достижения целевых уровней ДАД была сопоставимой (63 %). В двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании комбинированной терапии участвовали 669 пациентов, у которых, несмотря на ранее назначенную АГТ, средние уровни измеренного в положении сидя ДАД составляли ≥90 мм рт.ст. и ≤109 мм рт.ст. [34]. Все участники были рандомизированы в отношении дополнительного приема небиволола, в дозах 5, 10 и 20 мг, 1 раз в сут. Измеренные в положении сидя уровни остаточных ДАД и САД достоверно снижались при добавлении небиволола к ранее назначенным Д, ИАПФ, БРА либо сочетанию двух из этих лекарственных средств. При дополнительном назначении небиволола у достоверно большего числа пациентов удавалось добиться реакции АД на терапию — 53-65 % vs 41 % при приеме плацебо; ($p < 0,028$) и контроля давления согласно критериям JNC-7 — 41-53 % vs 29 % при приеме плацебо; ($p < 0,029$) [34].

В исследованиях с использованием активного контроля было убедительно показано, что эффективность небиволола, по меньшей мере, не уступает таковой у других широко используемых АГП. В 8-недельном, двойном слепом, рандомизированном исследовании амбулаторных больных, принимавших небиволол в дозах 2,5-10 мг/сут. либо лизиноприл в дозах 10-40 мг/сут., среднесуточные уровни амбулаторного САД и ДАД достоверно и сопоставимо снижались в обеих гр. лечения, по сравнению с исходными значениями ($p = 0,0001$) [35]. Сходные результаты были получены в 12-недельном исследовании, сравнивавшем терапию небивололом (5 мг/сут.) и нифедипином замедленного высвобождения (20 мг 2 раза в сут.) [36]. При сравнении терапии небивололом в дозе 5 мг/сут. с лечением метопрололом в дозе 100 мг 2 раза в сут., в рамках 8-недельного, двойного слепого исследования, оба препарата в одинаковой степени снижали САД и ДАД, по сравнению с исходными значениями (-20/-17 мм рт.ст. для небиволола; -15/-16 мм рт.ст. для метопролола). Снижение исходной ЧСС также было сопоставимым в гр. небиволола и метопролола (-12 и -13 уд/мин, соответственно) [37]. Следует отметить, что у 79,5 % больных, принимавших небиволол, удалось добиться нормализации АД (снижение ДАД до уровня ≤90 мм рт.ст.), по сравнению с 65,6 % больных, принимавших метопролол [37]. В настоящее время, отсутствуют исследования, непосредственно сравнивающие показатели антигипертензивной эффективности и безопасности небиволола с таковыми для карведилола и лабеталола.

Обзор недавно выполненных исследований монотерапии небивололом у взрослых пациентов с АГ 1-2 ст.*

	Исследование		
	Weiss RJ, et al. [8]	Saunders E, et al. [9]	Greathouse M, [10]
Дизайн исследования	Двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое в параллельных группах, с участием 70 клинических центров США	Двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое в параллельных группах, с участием 39 клинических центров США	Двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое в параллельных группах, с участием 59 и 23 клинических центров США и Европы, соответственно
Терапия	Однократный прием плацебо либо небиволола в дозах 1,25 мг, 2,5 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг или 30/40 мг	Однократный прием плацебо либо небиволола в дозах 2,5 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг или 40 мг	Однократный прием плацебо либо небиволола в дозах 5 мг, 10 мг или 20 мг
Изучаемая популяция пациентов	Взрослые американцы с гипертензией 1-2 ст.	Взрослые афро-американцы с АГ 1-2 ст.	Взрослые американцы с АГ 1-2 ст.
Число участников	Рандомизированы: n=913 Общее число в гр. рандомизации: n=909 Плацебо: n=81 Небиволол 1,25 мг: n=83 Небиволол 2,5 мг: n=82 Небиволол 5 мг: n=165 Небиволол 10 мг: n=166 Небиволол 20 мг: n=166 Небиволол 30/40 мг: n=166	Рандомизированы: n=301 Общее число в гр. рандомизации: n=300 Плацебо: n=49 Небиволол 2,5 мг: n=49 Небиволол 5 мг: n=50 Небиволол 10 мг: n=51 Небиволол 20 мг: n=50 Небиволол 40 мг: n=51	Рандомизированы: n=811 Общее число в гр. рандомизации: n=807 Плацебо: n=75 Небиволол 5 мг: n=244 Небиволол 10 мг: n=244 Небиволол 20 мг: n=244
Среднее изменение остаточного АД для диапазона доз небиволола, по сравнению с исходным уровнем (мм рт. ст.)			
ДАД в положении сидя †	от -8,0 до -11,3 ‡	от -6,8 до -10,6 §	от -10,6 до -12,0
САД в положении сидя †	от -7,8 до -13,6	от -4,6 до -12,0 ¶#	от -12,1 до -14,6 **

Примечание:*Средний уровень измеренного в положении сидя ДАД ≥ 90 мм рт. ст. и ≤ 109 мм рт.ст.; †Основная конечная точка; ‡ $p < 0,001$; § $p \leq 0,004$ для небиволола в дозах от 5 до 40 мг; || $p \leq 0,002$; ¶# $p \leq 0,005$ для небиволола в дозах 20-40 мг/сут.; ** $p < 0,001$ для небиволола в дозе 20 мг/сут.

Безопасность и переносимость небиволола

Обобщенный анализ данных о безопасности лечения, полученных у 2016 пациентов — участников 3 американских, регистрационных исследований монотерапии небивололом, подтвердил безопасность и хорошую переносимость этого препарата. Наиболее часто встречавшимися побочными эффектами (ПЭ) при приеме небиволола в дозах 5-40 мг/сут. были головная боль — 7,7 % vs 5,9 % при приеме плацебо, утомляемость — 3,6 % vs 1,5 % и головокружение — 1,7 % vs 2,0 % [13]. Частота отмены лечения вследствие ПЭ при приеме небиволола (2,4 %) была сопоставима с таковой для плацебо (2,4 %). Следует подчеркнуть, что типичные для традиционных β -АБ ПЭ, такие как утомляемость, одышка, брадикардия, эректильная дисфункция и депрессивные расстройства, при терапии небивололом регистрировались не чаще, чем при приеме плацебо, за исключением несколько более высокой частоты развития утомляемости. Отличный профиль переносимости небиволола в отношении риска развития сексуальной дисфункции был продемонстрирован в исследовании, сравнивавшем небиволол и метопролол. При приеме небиволола отмечались лучшие показатели сексуальной функции у мужчин, включая эректильную функцию и общую удовлетворенность состоянием сексуальной функции (рисунок 3) [38]. Как было отмечено [31], терапия небивололом, в отличие от приема традиционных β -АБ, не ассоциировалась с отрицательной динамикой сыровоточных уровней глюкозы натощак [14, 15] либо нарушением чувствительности к инсулину [39]. Статистически достоверное снижение холестерина

липопротеидов высокой плотности при терапии небивололом было небольшим и не имело клинической значимости [8, 9].

Заключение

Терапия β -АБ играет ведущую роль в контроле АГ, например, у пациентов с сопутствующей патологией, согласно рекомендациям JNC-7, а также в снижении риска ССЗ. Тем не менее, в последние годы стали высказываться определенные сомнения по поводу возможности клинического применения этих препаратов, особенно у пожилых больных. Это связано с менее эффективным снижением заболеваемости и смертности, в частности, от МИ, при приеме старых β -АБ, по сравнению с другими АГП. Следует отметить, что β -АБ существенно отличаются между собой по фармакологическим и гемодинамическим характеристикам. Данные о более высоком риске заболеваемости и смертности при терапии традиционными β -АБ не следует экстраполировать на новые представители этого класса, обладающие вазодилатирующей активностью. Данные клинических исследований подтверждают наличие дополнительных благоприятных свойств у вазодилатирующих β -АБ. Один из последних представителей этого класса, небиволол, заслуживает отдельного внимания, вследствие его высокой кардиоселективности и вазодилатирующей активности, которые обусловлены увеличением биодоступности эндотелиального NO. В целом ряде выполненных в США клинических исследований было убедительно продемонстрировано, что небиволол обладает отличной антигипертензивной эффективностью, в т.ч., у пациентов

афро-американского происхождения, и профилем безопасности, сопоставимым с таковым для плацебо. Для лечения небивололом не характерно увеличение частоты метаболических ПЭ и других нежелательных явлений (сексуальной дисфункции), которые нередко наблюдаются при приеме традиционных β-АБ и зачастую ухудшают приверженность терапии. Точные механизмы благоприятного влияния небиволола на клинические исходы при АГ предстоит изучить в будущих исследованиях. Тем не менее, уже известно, что у пациентов с СН (группа высокого ССР) терапия небивололом сопровождается снижением риска ОС, сопоставимым с таковым при приеме метопролола замедленного высвобождения, бисопролола и карведилола [17].

Литература

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al, for the National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003; 289: 2560-72.
2. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al, for the LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995-1003.
3. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al, for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 895-906.
4. Messerli FH, Bangalore S, Julius S. Risk/benefit assessment of β-blockers and diuretics precludes their use as first-line therapy in hypertension. Circulation 2008; 117: 2706-15.
5. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? Lancet 2004; 364: 1684-9.
6. Sarafidis PA, Bakris GL. Metabolic effects of β-blockers: importance of dissociating newer from conventional agents. J Hypertens 2007; 25: 249-52.
7. Pedersen ME, Cockcroft JR. The vasodilatory beta-blockers. Curr Hypertens Rep 2007; 9: 269-77.
8. Weiss RJ, Weber MA, Carr AA, Sullivan WA. A randomized, doubleblind, placebo-controlled parallel-group study to assess the efficacy and safety of nebivolol, a novel beta-blocker, in patients with mild to moderate hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich) 2007; 9: 667-76.
9. Saunders E, Smith WB, DeSalvo KB, Sullivan WA. The efficacy and tolerability of nebivolol in hypertensive African American patients. J Clin Hypertens (Greenwich) 2007; 9: 866-75.
10. Greathouse M. Nebivolol efficacy and safety in patients with stage I-II hypertension. Clin Cardiol 2010; 33: E20-7.
11. Carr AA, Weiss RJ. Significant blood pressure-lowering responses in nebivolol-treated patients assessed using stringent, clinically relevant criteria. J Clin Hypertens (Greenwich) 2008; 10(suppl A): A117-8.
12. Papademetriou V. Long-term efficacy of the highly cardioselective vasodilating β1-blocker nebivolol in patients without an initial response. J Clin Hypertens (Greenwich) 2008; 10(suppl A): A124-5.
13. Gradman AH. Safety and tolerability of nebivolol: a pooled safety analysis comparing typical β-blocker-associated adverse events with those of placebo. J Clin Hypertens (Greenwich) 2008; 10(suppl A): A120.
14. Sowers J, Whaley-Connell A. Long-term effects of the novel β-blocker, nebivolol, on blood glucose in hypertensive patients. South Med J 2008; 101: 863.
15. Giles T. Glucose control in hypertensive patients treated with the vasodilating, selective β-blocker, nebivolol. South Med J 2008; 101: 863.
16. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al, for the GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 292: 2227-36.
17. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, et al, for the SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J 2005; 26: 215-25.
18. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al, for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 344: 1651-8.
19. Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al, for the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Committee. Heart disease and stroke statistics-2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2007; 115: e69-171.
20. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. BMJ 1992; 304: 405-12.
21. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. JAMA 1998; 279: 1903-7.
22. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should β-blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet 2005; 366: 1545-53.
23. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al, for the CAFE Investigators, the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators, and the CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. Circulation 2006; 113: 1213-25.
24. Wysong CS, Bradley H, Mayosi BM, et al. Beta-blockers for hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2007; (1): CD002003.
25. Cutler JA, Davis BR. Thiazide-type diuretics and β-adrenergic blockers as first-line drug treatments for hypertension. Circulation 2008; 117: 2691-705.
26. Kamp O, Sieswerda GT, Visser CA. Comparison of effects on

Конфликт интересов

Jan N. Basile, MD, является членом лекторских комитетов компаний AstraZeneca, Daiichi-Sankyo Co. Ltd., Forest Laboratories, Inc., и Novartis AG. Он также оказывал консультативные услуги компаниям Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo Co. Ltd., Forest Laboratories, Inc., Novartis AG., и Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.

Д-р Basile получал грантовую поддержку от National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) для выполнения исследований ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) и SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial).

- systolic and diastolic left ventricular function of nebivolol versus atenolol in patients with uncomplicated essential hypertension. *Am J Cardiol* 2003; 92: 344-8.
27. Bristow MR, Nelson P, Minobe W, Johnson C. Characterization of β_1 -adrenergic receptor selectivity of nebivolol and various other β -blockers in human myocardium. *Am J Hypertens*. 2005; 18 (suppl 4s): 51A-2.
28. Brixius K, Bundkirchen A, Böck B, et al. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. *Br J Pharmacol* 2001; 133: 1330-8.
29. Mason RP, Kalinowski L, Jacob RF, et al. Nebivolol reduces nitrooxidative stress and restores nitric oxide bioavailability in endothelium of black Americans. *Circulation* 2005; 112: 3795-801.
30. Ignarro LJ. Experimental activity of nitric oxide-dependent vasodilatory activity of nebivolol, a third generation β -blocker. *Blood Press Suppl* 2004; 1: 3-17.
31. Taylor AA, Bakris GL. The role of vasodilating β -blockers in patients with hypertension and the cardiometabolic syndrome. *Am J Med* 2010; 123(suppl): S21-6.
32. Giles TD. The role of vasodilating β -blockers in patients with complicated hypertension: focus on nebivolol. *Am J Med* 2010; 123(suppl): S16-20.
33. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, et al, for the ALLHAT Collaborative Research Group. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2002; 4: 393-404.
34. Neutel JM, Smith DH, Gradman AH. Adding nebivolol to ongoing antihypertensive therapy improves blood pressure and response rates in patients with uncontrolled stage I-II hypertension. *J Hum Hypertens* 2010; 24: 64-73.
35. Lacourcière Y, Lefebvre J, Poirier L, et al. A double-blind cross-over comparison of nebivolol and lisinopril in the treatment of ambulatory hypertension. *Am J Ther* 1994; 1: 74-80.
36. Lacourcière Y, Poirier L, Lefebvre J, et al. Comparative effects of a new cardioselective beta-blocker nebivolol and nifedipine sustained-release on 24-hour ambulatory blood pressure and plasma lipoproteins. *J Clin Pharmacol* 1992; 32: 660-6.
37. Uhlir O, Fejfusa M, Havranek K, et al. Nebivolol vs metoprolol in the treatment of hypertension. *Drug Invest.* 1991;3(suppl 1): 107-10.
38. Brixius K, Middeke M, Lichtenthal A, et al. Nitric oxide, erectile dysfunction and beta-blocker treatment (MR NOED study): benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34: 327-31.
39. Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J Hypertens* 2006; 24: 591-6.

Поступила 17/02-2011