

Роль оксида азота в улучшении функции эндотелия и сердечно-сосудистого здоровья: фокус на небиволол*

G.L. Bakris¹, J.N. Basile², T.D. Giles³, A.A. Taylor⁴

¹Hypertensive Diseases Unit, Department of Medicine, University of Chicago Medical Center, Chicago, USA;

²Seinsheimer Cardiovascular Health Program, College of Medicine, Medical University of South Carolina, Ralph H. Johnson VA Medical Center, Charleston, USA; ³Department of Medicine, Tulane University School of Medicine, New Orleans, USA; ⁴Departments of Medicine, Pharmacology, and Molecular Physiology, Baylor College of Medicine, Houston, USA

The role of nitric oxide in improving endothelial function and cardiovascular health: focus on nebivolol*

G.L. Bakris¹, J.N. Basile², T.D. Giles³, A.A. Taylor⁴

¹Hypertensive Diseases Unit, Department of Medicine, University of Chicago Medical Center, Chicago, USA;

²Seinsheimer Cardiovascular Health Program, College of Medicine, Medical University of South Carolina, Ralph H. Johnson VA Medical Center, Charleston, USA; ³Department of Medicine, Tulane University School of Medicine, New Orleans, USA; ⁴Departments of Medicine, Pharmacology, and Molecular Physiology, Baylor College of Medicine, Houston, USA

Согласно современным клиническим рекомендациям, β -адреноблокаторы (β -АБ) показаны для лечения пациентов с артериальной гипертензией (АГ), в особенности, с выраженной сердечно-сосудистой патологией и высоким сердечно-сосудистым риском. Определенную настороженность вызывают данные о связи терапии традиционными β -АБ с неблагоприятными клиническими исходами, по сравнению с другими классами антигипертензивных препаратов (АГП). Прием традиционных β -АБ может ассоциироваться с ухудшением качества жизни, а также липидного и углеводного обменов. β -АБ представляют собой разнородную группу АГП, включающую неселективные препараты, кардиоселективные препараты без вазодилатирующих свойств, а также вазодилатирующие препараты, сочетающие неселективность в отношении β -рецепторов с α -блокирующим действием, либо кардиоселективность с отсутствием α -блокады. В обзоре обсуждаются фармакологические и гемодинамические различия между традиционными β -АБ без вазодилатирующей активности и вазодилатирующими β -АБ, с фокусом на небиволол — кардиоселективный β -АБ с вазодилатирующими свойствами. Данные различия могут иметь важное клиническое значение, в частности, при лечении осложненной АГ (например, у пациентов с сахарным диабетом, кардиометаболическим синдромом, пожилых больных и пациентов афроамериканского происхождения). Таким образом, при выборе того или иного β -АБ следует учитывать механизм его действия.

Ключевые слова: β -адреноблокаторы, функция эндотелия, гипертензия, небиволол, оксид азота, β -адреноблокаторы с вазодилатирующими свойствами.

Although β -blockers have been endorsed by guidelines committees for the treatment of patients with hypertension, particularly those with significant CVD and high CVD risk, there are concerns about conventional β -blockers related to poorer clinical outcomes compared with other classes of antihypertensive agents, as well as deleterious effects on quality of life and lipid and carbohydrate metabolism. β -blockers comprise a heterogeneous group of antihypertensive agents, including nonselective agents, cardioselective, nonvasodilating agents, and vasodilating agents that either combine β -nonselectivity with β -blockade or possess cardioselectivity without β -blockade. The pharmacologic, mechanistic, and hemodynamic differences between conventional, nonvasodilating β -blockers and vasodilating β -blockers are discussed in this review, with a focus on the cardioselective vasodilating β -blocker nebivolol. These differences may have important clinical implications, particularly in the treatment of complicated hypertension, such as that associated with patients with diabetes or cardiometabolic syndrome, elderly patients, and African American patients, suggesting that mechanism of action may be an important consideration when choosing a β -blocker.

Key words: β -blockers, endothelial function, hypertension, nebivolol, nitric oxide, vasodilating β -blockers.

[*Адаптированный перевод из журнала The American Journal of Medicine (2010) 123, S2-S8].

Согласно современным клиническим рекомендациям, β -адреноблокаторы (β -АБ) показаны для лечения пациентов с артериальной гипертензией (АГ), в особенности, с выраженной сердечно-сосудистой патологией, например, с ранее перенесенным инфарктом миокарда, коронарной болезнью сердца, сердечной недостаточностью (СН), сахарным диабетом (СД) и пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) [1]. Определенную настороженность вызывает информация о связи терапии традиционными β -АБ с неблагоприятными клиническими исходами, по сравнению с лечением другими классами антигипертензивных препаратов (АГП). Прием традиционных β -АБ может ассоциироваться с ухудшением качества жизни (КЖ), а также липидного и углеводного обменов [2-5].

Следует отметить, что β -АБ представляют собой разнородную группу (гр.) АГП, включающую неселективные препараты (пропранолол), кардиоселективные препараты второго поколения без вазодилатирующих свойств (атенолол и метопролол), а также вазодилатирующие препараты, сочетающие неселективность в отношении β -адренорецепторов (β -АР) с α -блокирующим действием (карведилол и лабеталол), либо высокую селективность в отношении β -АР сердца с отсутствием α -блокады (небиволол) [5]. Фармакологические и гемодинамические различия между традиционными β -АБ без вазодилатирующей активности и вазодилатирующими β -АБ могут иметь важное клиническое значение, в частности при лечении осложненной АГ, например, у пациентов с СД, кардиометаболическим синдромом (КМС), пожилых больных и пациентов афроамериканского происхождения. Наиболее важный из этих плейотропных эффектов может быть связан с воздействием на эндотелиальную дисфункцию (ЭД), которая, по всей вероятности, выступает в качестве ведущего патофизиологического нарушения состояния сосудов при АГ.

ЭД и факторы ССР: гемодинамические и клинические параллели

Известно, что основные факторы риска (ФР) атеросклероза, в т.ч. АГ, дислипидемия (ДЛП), ожирение (Ож) и СД, связаны с нарушением эндотелиальной вазодилатации, опосредованной оксидом азота (nitric oxide, NO) [6-9]. Ранее считалось, что в основе атерогенеза лежит обострение провоспалительных процессов под действием ФР. В частности предполагали, что АГ и ДЛП усиливают образование пероксида водорода и свободных радикалов плазмы, что приводит к уменьшению эндотелиального синтеза NO [10]. Напротив, согласно современной комплексной концепции ЭД, последняя рассматривается в качестве универсального основного дефекта, предшествующего развитию других ФР [11]. Эта гипотеза может объяснить высокую частоту сочетания данных ФР в западных популяциях [12], а также повышение заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у лиц с множественными ФР [12,13].

Играя ключевую роль в контроле артериального давления (АД), эндотелий поддерживает сосудистый тонус за счет высвобождения вазоактивных веществ, которые действуют на гладкие мышечные клетки (ГМК) сосудов [14]. Одним из наиболее важных вазоактивных веществ является NO — свободный радикал с хорошо известными благоприятными сосудистыми эффектами, такими как усиление вазодилатации и подавление пролиферации ГМК сосудов, адгезии лейкоцитов и агрегации тромбоцитов [6]. “Золотым стандартом” для изучения различий

этих эффектов у лиц с нормальным АД и АГ является исследование кровотока сосудов предплечья у человека с применением ацетилхолина — эндотелий-зависимого вазодилатора (ЭЗВД), стимулирующего высвобождение NO, и нитропрусида (эндотелий-независимого вазодилатора (ЭНЗВ), непосредственно стимулирующего синтез NO). По сравнению с нормотензивными лицами (n=15): 10 мужчин, 5 женщин; средний возраст 52 года, пациенты с ранее контролируемой АГ и отсутствием антигипертензивной терапии (АГТ) в настоящее время (n=15): 11 мужчин, 4 женщины; средний возраст 54 года, отличались достоверно сниженным ответом ($p<0,0001$) на усиление кровотока в сосудах предплечья после назначения ацетилхолина, но не нитропрусида (рисунок 1) [14]. Сходные различия ответа кровотока в сосудах предплечья на ацетилхолин отмечались у лиц с нормальным АД и наличием (n=13) либо отсутствием (n=13) АГ в семейном анамнезе. Эти данные позволяют предположить, что NO-опосредованная ЭД является первичным дефектом, предшествующим развитию АГ и играющим ключевую роль в патогенезе этого заболевания [15].

В ряде других исследований было показано, что доступность L-аргинина, субстрата для синтеза NO, является фактором, ограничивающим скорость ЭЗВД у лиц с нормальным АД. Увеличение доступности L-аргинина не влияет на ЭЗВД у пациентов с АГ. Эти данные свидетельствуют о том, что ведущим дефектом при АГ является не низкая продукция NO, а скорее снижение содержания функционально активного NO, либо нарушение адекватной реакции перизндотелия на NO [6, 16]. В поддержку этой гипотезы свидетельствуют данные, полученные на животной модели высокого риска инсульта (МИ), у крыс со спонтанной АГ (spontaneously hypertensive rats, SHR). У этих животных ЭД характеризуется снижением биодоступности NO, несмотря на повышение активности эндотелиальной NO-синтазы (endothelial NO synthase, eNOS) — фермента, отвечающего за образование NO из L-аргинина [6]. Парадоксальным образом, в условиях усиления окислительного стресса (ОС), характерного для провоспалительных изменений эндотелия при АГ, супероксид (O_2^-) быстро реагирует с NO, образуя пероксинитрит ($ONOO^-$), высоко активный, мощный окислитель, что сопровождается снижением уровней функционально активного NO [6]. Следовательно, с терапевтической точки зрения, изолированное усиление продукции NO может быть недостаточным для обратного развития ЭД при АГ, поскольку оно способно увеличивать образование $ONOO^-$. По всей вероятности, АГП, способствующие высвобождению NO и одновременно восстанавливающие баланс между $ONOO^-$ и NO, например, за счет как стимуляции синтеза NO, так и снижения уровней $ONOO^-$, благодаря антиокислительному действию, могут обладать наибольшим потенциалом в отношении ведущих сосудистых патофизиологических механизмов ЭД [6].

Данные о центральных и периферических гемодинамических эффектах нарушения NO-опосредованной функции эндотелия позволяют полнее изучить клинические последствия этих патофизиологических процессов. В одном исследовании введение N^G -мометил-L-аргинина (N^G -monomethyl-L-arginine, L-NMMA), неспецифического ингибитора NO-синтазы и мощного вазоконстриктора, находящимся в покое здоровым лицам с нормальным АД (n=22): мужчины в возрасте 23-48 лет, сопровождалось достоверным снижением частоты сер-

дечных сокращений (ЧСС) и сердечного индекса (СИ), а также достоверным повышением уровней систолического, диастолического и среднего АД (САД, ДАД, срАД) и индекса общего периферического сосудистого сопротивления (ИОПСС), по сравнению с контрольным введением физиологического раствора (рисунок 2) [17]. По мере прогрессирования ингибирования eNOS (т. е. при введении больших доз L-NMMA) выраженность гемодинамических нарушений нарастала. В упомянутом выше исследовании [14] изменения кровотока в сосудах предплечья после введения ацетилхолина сопровождались достоверно более выраженным снижением ОПСС у лиц с нормальным АД, по сравнению с пациентами с нелеченной АГ. Таким образом, нарушение образования и высвобождения эндотелиального NO обуславливает, по меньшей мере, частично, повышение ОПСС — гемодинамического маркера АГ [14]. NO-зависимые механизмы также могут оказывать влияние на показатели центральной гемодинамики, в частности, САД — важный показатель, определяющий увеличение нагрузки на сердце и развитие гипертрофии миокарда [4], вследствие нарушенного отражения пульсовой волны (ПВ) стенками аорты [18].

Механизмы действия β -АБ, обладающих и не обладающих вазодилатирующей активностью

Карведилол, лабеталол и небиволол являются вазодилатирующими β -АБ, доступными в настоящее время в США. Эти препараты существенно различаются по механизмам, лежащим в основе их вазодилатирующей активности. В частности, вазодилатирующее действие неселективного препарата карведилола обусловлено блокадой α_1 -рецепторов ГМК и последующей вазоконстрикцией [19, 20]. Сходный механизм может лежать в основе вазодилатирующего эффекта лабеталола [5].

Вазодилатирующий β -АБ небиволол отличается по своему фармакологическому профилю от других представителей класса. Известно, что в условиях *in vitro* небиволол обладает большей β_1 -селективностью и максимальной β_1/β_2 -селективностью, по сравнению с другими β -АБ [21,22]. Селективность небиволола сохраняется большинства населения с “активным” метаболизмом и для доз ≤ 10 мг/сут, в то время как у населения с “медленным” метаболизмом и в более высоких дозах этот препарат подавляет как β_1 -, так и β_2 -АР [23]. Следует отметить, что результаты одного рандомизированного, простого слепого, перекрестного исследования свидетельствуют о сохранении β_1 -селективности небиволола при увеличении его доз, принимавшихся один раз в сут. [24]. В отличие от карведилола и лабеталола, небиволол не обладает свойствами антагониста α_1 -АР [25]. Вазодилатирующая активность небиволола, скорее, обусловлена непосредственной стимуляцией эндотелий-зависимого высвобождения NO [6]. В частности, было показано, что небиволол повышал активность NO-синтазы у здоровых мужчин-добровольцев ($n=11$; средний возраст 30 лет). Этот благоприятный эффект подавлялся под действием L-NMMA [26]. У пациентов с АГ ($n=12$); средний возраст 52 года, терапия небивололом ассоциировалась с достоверным увеличением реакции кровотока в сосудах предплечья на внутриартериальное введение ацетилхолина (рисунок 3) [27]. Такой эффект не наблюдали для атенолола, несмотря на сходное снижение АД при приеме небиволола и атенолола.

Согласно экспериментальным данным, небиволол

обладает дополнительными антиокислительными эффектами, которые отсутствуют у традиционных β -АБ, например, атенолола. У предрасположенных к развитию МИ крыс линии SHR терапия небивололом предотвращала снижение активности eNOS и усиливала захват свободных радикалов. Это, наряду с усилением продукции NO, приводило к увеличению отношения NO/ONOO⁻ и повышению содержания функционально активного NO. Низкий уровень последнего типичен для крыс линии SHR, как экспериментальной модели АГ [6]. Небиволол также подавлял активность NAD (P) H-оксидазы в клетках воспаления, что могло являться дополнительным механизмом уменьшения избыточного образования O₂⁻ и выраженности ОС, характерных для АГ [6]. Напротив, терапия атенололом сопровождалась прогрессированием ЭД у крыс линии SHR, о чем свидетельствовало снижение отношения NO/ONOO⁻. Эти разнонаправленные эффекты атенолола и небиволола могут быть обусловлены различиями их мембранных свойств. Относительная липофильность небиволола позволяет его молекулам встраиваться в центральный углеводородный слой мембран, влияя на образование липидных радикалов [6].

Следует отметить, что более высокие показатели ССЗ и их относительно быстрое прогрессирование у пациентов афроамериканского происхождения, по сравнению с белыми американцами, а также связанное с возрастом повышение риска ССЗ могут объясняться уменьшением биодоступности NO и усилением продукции O₂⁻, наряду с такими важными факторами, как социально-экономические характеристики, например, уровень дохода, образования и доступности медицинской помощи, особенности питания и образа жизни [28,29]. В эндотелиоцитах доноров афроамериканского происхождения с нормальным АД ($n=12$); средний возраст 22 года, отмечалось усиленное образование O₂⁻ и ONOO⁻ под действием NAD (P) H и снижение активности эндотелиальной NO-синтазы, по сравнению с эндотелиоцитами белых доноров ($n=12$); средний возраст 22 года. Обе гр. доноров были сходными по клиническим характеристикам, включая ФР ССЗ и наличие АГ либо СД в семейном анамнезе. Таким образом, наблюдаемые различия со стороны O₂⁻, ONOO⁻ и NO-синтазы могут объясняться генетическими особенностями механизмов метаболизма эндотелиального NO [29]. Было продемонстрировано, что у лиц афроамериканского происхождения предварительная обработка эндотелиоцитов небивололом восстанавливала уровни O₂⁻ и ONOO⁻ до значений, наблюдавшихся у белых лиц. Этот благоприятный эффект небиволола не был обусловлен β_1 -селективной блокадой [29].

Гемодинамические проявления вазодилатирующих свойств небиволола

NO-обусловленные эндотелиальные механизмы действия небиволола на сосудистую систему могут лежать в основе описанных выше благоприятных клинических эффектов. Эти эндотелиальные механизмы, вероятно, объясняют вазодилатирующую активность небиволола и связанные с ней благоприятные гемодинамические изменения. В отличие от терапии атенололом, прием небиволола достоверно повышал ударный объем, сохранял сердечный выброс и уменьшал ОПСС у мужчин и женщин с эссенциальной АГ ($n=25$); средний возраст в гр. атенолола и небиволола, 48 и 50 лет, соответственно [30]. Прием каждого препарата ассоциировался с умень-

шением ЧСС, более выраженным в гр. атенолола ($p < 0,05$). В настоящее время отсутствуют исследования, напрямую сравнивающие гемодинамические эффекты небиволола с таковыми для карведилола и лабеталола.

Гемодинамические различия между небивололом и атенололом также относятся к центральному АД — параметру, который может играть более важную роль при АГ, чем рутинно измеряемое периферическое АД. Как правило, традиционные β -АБ повышают аортальный индекс аугментации, в отличие от других АГП. В связи с этим, β -АБ могут быть менее эффективными в отношении снижения аортального систолического давления — важного показателя, определяющего увеличение нагрузки на сердце и развитие гипертрофии миокарда [4]. В небольшом исследовании у лиц с нелеченной АГ ($n=16$); средний возраст 70 лет, небиволол снижал аортальное пульсовое давление (ПАД) более эффективно, чем атенолол [18]. Действие этих двух препаратов на уровни центрального давления оценивалось с помощью, как аортального индекса аугментации, так и скорости ПВ (СПВ). Несмотря на сходное снижение СПВ (показателя жесткости аорты) в обеих гр., увеличение индекса аугментации (комплексного показателя, характеризующего отражение ПВ и системную жесткость артерий) было менее выраженным на фоне приема небиволола, независимо от снижения ЧСС [18]. Эти данные позволяют предположить, что межгрупповые различия центрального давления были обусловлены не различиями аортальной жесткости, а изменением отражения ПВ при терапии небивололом. Последнее можно объяснить, по меньшей мере, частично, NO-обусловленной релаксацией мелких артерий и улучшением импедансного соответствия между артериями мелкого калибра и артериолами [18].

Клинический потенциал β -АБ с вазодилатирующими свойствами в лечении АГ

Слабо выраженный эффект традиционных β -АБ в отношении центрального аортального давления может отчасти объяснять тот факт, что эти препараты не уменьшают выраженность гипертрофии миокарда при АГ в той же степени, что и другие АГП [4]. Эта же причина может лежать в основе менее выраженного снижения смертности у пациентов с АГ, принимающих традиционные β -АБ, по сравнению с получающими другие АГП. В качестве примера можно привести результаты таких клинических исследований, как LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction) — 8503 белых пациентов и 533 пациентов афроамериканского происхождения, и ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Blood Pressure Lowering Arm; $n=19257$) [31,32]. Как показало выполненное в рамках ASCOT исследование CAFE (Conduit Artery Function Evaluation), результаты ASCOT могут быть обусловлены менее эффективным контролем центрального аортального давления при терапии атенололом, поскольку данный гемодинамический параметр был достоверно связан с частотой всех сердечно-сосудистых событий и вмешательствах [33]. По данным недавно выполненного крупного мета-анализа, терапия АГ атенололом ассоциируется с увеличением риска МИ на 26 %, по сравнению с приемом других АГП ($p < 0,0001$) [34].

Несмотря на сопоставимое снижение АД при приеме небиволола, традиционных β -АБ и других АГП [5], терапия небивололом может быть предпочтительна у больных с трудно поддающейся лечению АГ, например,

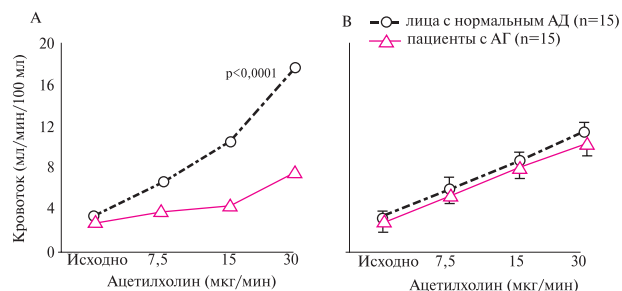
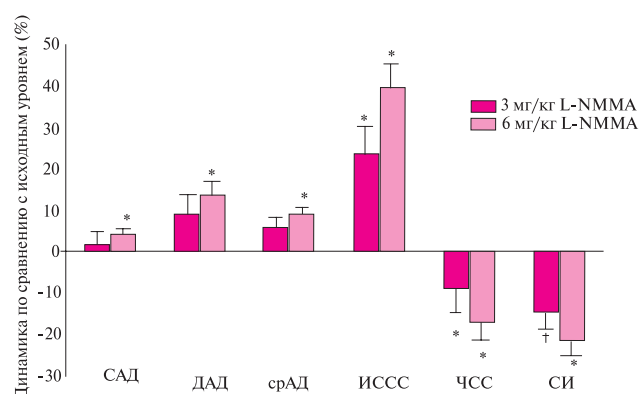
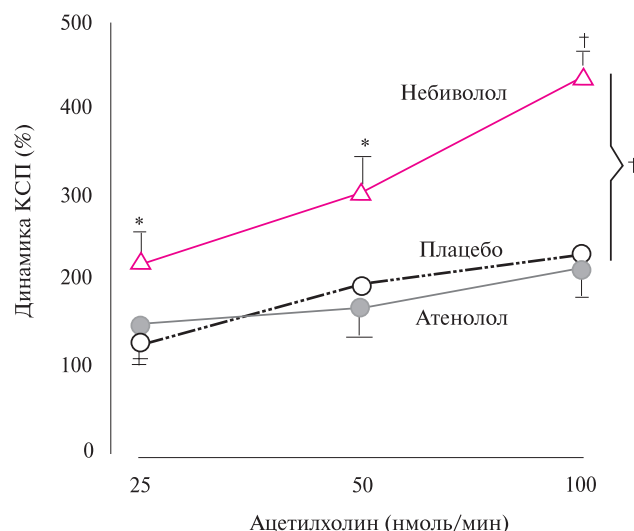


Рис. 1 Реакция кровотока в сосудах предплечья на введение ацетилхолина (А) и нитропруссиды (В) у лиц с нормальным АД и пациентов с АГ. (Адаптировано из [14])



Примечание: * $p < 0,01$; † $p < 0,05$ по сравнению с контрольным введением физиологического раствора. ИССС — индекс системного сосудистого сопротивления.

Рис. 2 Гемодинамические эффекты ингибирования NO-синтазы ($n=22$; здоровые мужчины в возрасте 23-48 лет. Увеличение доз N^G -мометил-L-аргинина (N^G -monomethyl-L-arginine, L-NMMA) приводит к прогрессирующему ингибированию NO-синтазы; (Адаптировано из [17]).



Примечание: * $p < 0,05$; † $p < 0,001$ для различий между терапией небивололом и атенололом. КСП — кровоток в сосудах предплечья.

Рис. 3 Эффекты небиволола и атенолола, по сравнению с плацебо, на ЭЗВД: данные рандомизированного, двойного слепого, перекрестного исследования (12 мужчин и женщин с эссенциальной АГ; средний возраст 52 года) (Адаптировано из [27]).

пациентов афроамериканского происхождения, больных СД и/или Ож, пожилых пациентов. В этих гр. больных, по-видимому, наиболее выражена НО-обусловленная ЭД. По данным клинических исследований, у пациентов с АГ афроамериканского происхождения прием небиволола в дозах ≥ 5 мг/сут. [35] характеризовался хорошей эффективностью, метаболической нейтральностью в отношении липидного и углеводного обменов [36], а также более низкой частотой сексуальной дисфункции [37,38].

Таким образом, терапия небивололом не сопровождалась увеличением частоты нежелательных явлений, типичных для традиционных β -АБ. Клинически и статистически значимое снижение частоты комбинированной конечной точки (смерть от любых причин либо госпитализация вследствие сердечно-сосудистых причин) у принимавших небиволол пожилых больных (≥ 70 лет) с СН и умеренно сниженной либо сохраненной фракцией выброса также подтверждает клинические преимущества данного препарата [39]. Результаты исследований небиволола в отдельных клинических гр. подробно представлены в других статьях [40-42].

Конфликт интересов

George L. Bakris, MD, оказывал консультативные услуги компаниям Abbott Laboratories, Bristol-Myers Squibb/Sanofi Pharmaceuticals Partnership, Boehringer Ingelheim, CVRx, Inc., Forest Laboratories, Inc., Gilead Sciences, Inc., GlaxoSmithKline, Merck & Co., Inc., Novartis AG, Takeda Pharmaceuticals North America, Inc., и Walgreen Co. Он также получал исследователь-

скую и грантовую поддержку от компаний CVRx, Inc., Forest Laboratories, Inc., и GlaxoSmithKline.

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.

Thomas D. Giles, MD, оказывал консультативные услуги компаниям Bristol-Myers Squibb Company, Daiichi-Sankyo Co. Ltd, Forest Laboratories, Inc., NicOx, Novartis AG и sanofiaventis. Он получал гонорары от компаний Bristol-Myers Squibb Company, Daiichi-Sankyo Co. Ltd, Forest Laboratories Inc., NicOx, Novartis AG и sanofiaventis. Он также получал исследовательскую и грантовую поддержку от компаний Forest Laboratories, Inc., и Novartis AG.

Addison A. Taylor, MD, PhD, является членом лекторских комитетов компаний Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim, Forest Laboratories, Inc., Glaxo-SmithKline, Merck & Co., Inc., и Novartis AG. Он также оказывал консультативные услуги компаниям Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim, Forest Laboratories, Inc., GlaxoSmithKline, Merck & Co., Inc., и Novartis AG. Он принимал участие в работе экспертных комитетов компаний Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim, Forest Laboratories, Inc., GlaxoSmithKline, Merck & Co., Inc., и Novartis AG. Он получал исследовательскую и грантовую поддержку от компаний Abbott Laboratories, Bristol-Myers Squibb Company, Forest Research Institute, Inc. (дочерняя компания Forest Laboratories, Inc.), Merck & Co., Inc., Novartis AG, Pfizer Inc и sanofiaventis.

Литература

- 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.
- Weber MA. The role of the new α -blockers in treating cardiovascular disease. *Am J Hypertens* 2005; 18(pt 2): 169S-76.
- Weber MA, Bakris GL, Tarka EA, et al. Efficacy of a once-daily formulation of carvedilol for the treatment of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006; 8: 840-9.
- Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004; 17: 118-23.
- Pedersen ME, Cockcroft JR. The vasodilatory beta-blockers. *Curr Hypertens Rep* 2007; 9: 269-77.
- Mason PR, Kubant R, Jacob RF, et al. Effect of nebivolol on endothelial nitric oxide and peroxynitrite release in hypertensive animals: role of antioxidant activity. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 48: 862-9.
- Stewart FM, Freeman DJ, Ramsay JE, et al. Longitudinal assessment of maternal endothelial function and markers of inflammation and placental function through pregnancy in lean and obese mothers. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 969-75.
- Arkin JM, Alsdorf R, Bigornia S, et al. Relation of cumulative weight burden to vascular endothelial dysfunction in obesity. *Am J Cardiol* 2008; 101: 98-101.
- Fonseca V, Jawa A. Endothelial and erectile dysfunction, diabetes mellitus, and the metabolic syndrome: common pathways and treatments? *Am J Cardiol* 2005; 96: 13M-8.
- Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease [editorial]. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
- Dzau VJ, Antman EM, Black HR, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes. Part I: pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation* 2006; 114: 2850-70.
- Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000; 13(pt 2): 3S-10.
- Golden SH, Folsom AR, Coresh J, et al. Risk factor groupings related to insulin resistance and their synergistic effects on sub-clinical atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes* 2002; 51: 3069-76.
- Panza JA, Quyyumi AA, Callahan TS, Epstein SE. Effect of antihypertensive treatment on endothelial-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *JACC* 1993; 21: 1145-51.
- Taddei S, Virdis A, Mattei P, et al. Endothelium-dependent forearm vasodilation is reduced in normotensive subjects with familial history of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20(suppl 12): S193-5.
- Panza JA, Casino PR, Badar DM, Quyyumi AA. Effect of increased availability of endothelium-derived nitric oxide precursor on endothelium-dependent vascular relaxation in normal subjects and in patients with essential hypertension. *Circulation* 1993; 87: 1475-81.
- Brett SE, Cockcroft JR, Mant TG, et al. Haemodynamic effects of inhibition of nitric oxide synthase and of L-arginine at rest and during exercise. *J Hypertens* 1998; 16: 429-35.
- Dhakam Z, Yasmin, McEniery CM, et al. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2008; 26: 351-6.

19. Bristow MR. β -Adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101: 558-69.
20. Berecek KH, Carey RM. Adrenergic and dopaminergic receptors and actions. In: Izzo JL, Black HR, eds. *Hypertension Primer*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003:1-4.
21. Bristow MR, Nelson P, Minobe W, Johnson C. Characterization of β_1 -adrenergic receptor selectivity of nebivolol and various other betablockers in human myocardium. *Am J Hypertens*. 2005;18(suppl 4s): 51A-52A. Poster P-121.
22. Van de Water A, Janssens W, Van Neuten J, et al. Pharmacological and hemodynamic profile of nebivolol, a chemically novel, potent, and selective β_1 -adrenergic antagonist. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 11: 552-63.
23. 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.
24. Frishman WH. β_1 -adrenoceptor selectivity is maintained with increasing doses of the vasodilatory β -blocker nebivolol. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10(suppl A): A21.
25. Ritter JM. Nebivolol: endothelium-mediated vasodilating effect. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 38(suppl 3): S13-6.
26. Bowman AJ, Chen CP, Ford GA. Nitric oxide mediated venodilator effects of nebivolol. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 38: 199-204.
27. Tzemos N, Lim PO, MacDonald TM. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double-blind, crossover study. *Circulation* 2001; 104: 511-4.
28. Campia U, Choucair WK, Bryant MB, et al. Reduced endothelium-dependent and -independent dilation of conductance arteries in African Americans. *JACC* 2002; 40: 754-60.
29. Mason RP, Kalinowski L, Jacob RF, et al. Nebivolol reduces nitroxidative stress and restores nitric oxide bioavailability in endothelium of black Americans. *Circulation* 2005; 112: 3795-801.
30. Kamp O, Sieswerda GT, Visser CA. Comparison of effects on systolic and diastolic left ventricular function of nebivolol versus atenolol in patients with uncomplicated essential hypertension. *Am J Cardiol* 2003; 92: 344-8.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Boydak B, Nalbantgil S, Fici F, et al. A randomised comparison of the effects of nebivolol and atenolol with and without chlorthalidone on the sexual function of hypertensive men. *Clin Drug Invest* 2005; 25: 409-16.
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. 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.
40. Basile J. One size does not fit all: the role of vasodilating β -blockers in controlling hypertension as a means of reducing cardiovascular and stroke risk. *Am J Med* 2010; 123[suppl]: S9-15.
41. Giles TD. The role of vasodilating β -blockers in patients with complicated hypertension: focus on nebivolol. *Am J Med*. 2010; [this issue].
42. 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.

Поступила 02/02-2011