ИЗ «JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY»

НЕБИВОЛОЛ – ОСОБЫЙ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОР

T Műnzel*, T Gori

The 2nd Medical Clinic of Cardiology and Angiology, Mainz. Langenbeckstrasse 1, Mainz, 55131 Germany

Перевод и публикация статьи осуществлены с разрешения American College of Cardiology и под контролем экспертов ВНОК. Статья Műnzel T, Gori T. Nebivolol. The somewhat-different β-adrenergic receptor blocker впервые опубликована в J Am Coll Cardiol 2009;54:1491–9 © 2009 by the American College of Cardiology Foundation

Translation and publication of the paper is performed with the permission of American College of Cardiology and under control of Society of Cardiology of the Russian Federation. Paper Műnzel T, Gori T. Nebivolol. The somewhat-different β-adrenergic receptor blocker was initially published in J Am Coll Cardiol 2009;54:1491–9 © 2009 by the American College of Cardiology Foundation

Небиволол –особый бета-адреноблокатор
T Műnzel*, T Gori
The 2nd Medical Clinic of Cardiology and Angiology, Mainz. Langenbeckstrasse 1, Mainz, 55131 Germany

Хотя в Европе небиволол используется в течение почти 10 лет, этот β-блокатор лишь недавно попал на рынок США. Как и карведилол, небиволол относится к третьему поколению β-блокаторов, обладающих наряду с адреноблокирующими свойствами прямым вазодилатирующим действием. Небиволол имеет наивысшее сродство к β_1-рецепторам среди других β-блокаторов и, что особенно существенно, уменьшает эндотелиальную дисфункцию за счёт выраженного стимулирующего влияния на эндотелиальную синтазу оксида азота и антиоксидантных свойств. Поскольку нарушение функции эндотелия играет ключевую роль в патофизиологии артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности, предполагается, что влияние на эндотелий обеспечивает небивололу дополнительное преимущество. У пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких или импотенцией, принимающих небиволол, побочные эффекты, характерные для β-блокаторов, отмечались реже. Однако в целом побочные эффекты небиволола и противопоказания к его применению такие же, как и для других β-блокаторов. Показаны гипотензивный и антиишемический эффект этого препарата и его положительное влияние на гемодинамику и прогноз у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение преимуществ небиволола по сравнению с другими препаратами того же класса и, что более важно, на оценку его влияния на прогноз пациентов с артериальной гипертонией.
Ключевые слова: оксид азота, оксидативный стресс, блокада β-рецепторов, вазодилатация, синтаза оксида азота.
РФК 2010;6(2):220–228

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): tmuenzel@uni-mainz.de

Небиволол (α,α'-[иминодиметилен]бис[6-флюоро-2-[хромметанол]) является представителем третьего поколения блокаторов β-адренергических рецепторов с вазодилатирующими свойствами. В отличие от карведилола, вазодилатирующие свойства которого обусловлены блокадой α-адренорецепторов, у небиволола соответствующие гемодинамические эффекты обусловлены непосредственной стимуляцией эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS).

В данном обзоре рассматриваются процессы, лежащие в основе эндотелиальной дисфункции при сердечно-сосудистых заболеваниях, и обсуждаются возможные механизмы влияния на них небиволола. Наконец, резюмируются клинические эффекты небиволола у пациентов с артериальной гипертонией и хронической сердечной недостаточностью.

Механизмы, лежащие в основе эндотелиальной дисфункции

Высвобождая различные субстанции, эндотелий регулирует не только тонус, но также структуру и жизнедеятельность кровеносных сосудов. Оксид азота (NO), образующийся при двухступенчатом окислении аминокислоты L-аргинина, обладает антиатеросклеротическими свойствами. Вместе с простациклином он ингибирует агрегацию тромбоцитов, адгезию нейтрофилов к эндотелиальным клеткам, а также экспрессию молекул воспаления. В высоких концентрациях NO ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток. Очень короткий период полужизни этого высоко нестабильного свободного радикала обусловлен его способностью вступать в реакцию с другими свободными радикалами – производными кислорода (такими как супероксид) с образованием высоко активного промежуточного продукта – пероксинитрита (рис. 1). Помимо прямого "очищающего" эффекта NO, супероксид и пероксинитрит могут являться триггерами процессов, противоположных действию NO, а в высоких концентрациях – оказывать цитотоксическое действие, обусловленное прямым оксидативным повреждением белков, липидов и дезоксирибонуклеиновой кислоты [1]. Таким образом, продукция тканевого супероксида с последующим образованием пероксинитрита оказывает существенное влияние на сосудистый гомеостаз и биодоступность NO.

Недавно нами были описаны доказательства не-

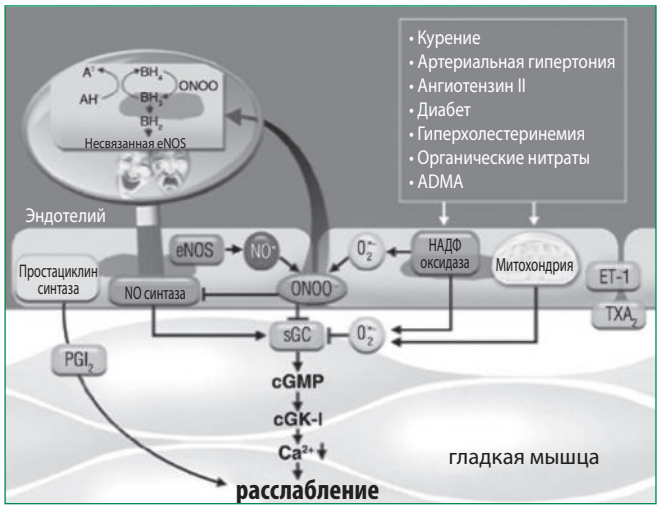


Рисунок 1. Механизмы, лежащие в основе эндотелиальной (сосудистой) дисфункции при сосудистых заболеваниях

Разбалансированная продукция оксида азота (NO) и супероксида (O_2^-) приводит к излишнему образованию пероксинитрита ($ONOO^-$). Пероксинитрит и супероксид вызывают сосудистую дисфункцию посредством нескольких механизмов [1]. Пероксинитрит является мощным ингибитором сигнальной функции NO и простациклина (PGI_2) и может вызвать разрушение eNOS, в результате которого этот фермент будет способствовать продукции супероксида вместо NO.

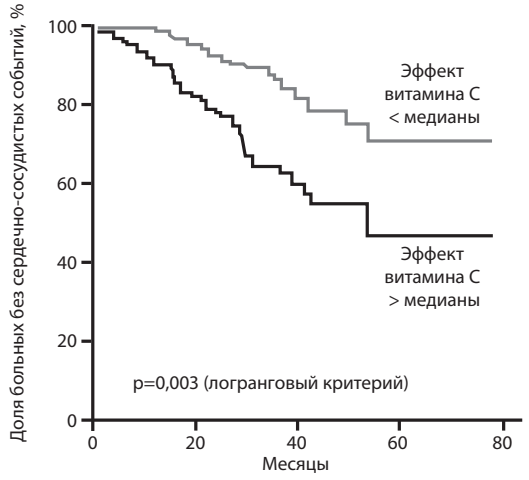
ADMA – асимметричный диметиларгинин; cGMP – гуанозин-3'5'-цикломонофосфат; cGK – cGMP-зависимая киназа; eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота; ET – эндотелин; sGC – растворимая гуанилатциклаза; TXA – тромбоксан.

посредственной роли оксидативного стресса в кардиоваскулярной патофизиологии. В частности, мы обнаружили, что пациенты с признаками сосудистого оксидативного стресса имеют худший прогноз (рис. 2) [2]. Таким образом, медикаментозное лечение сосудистой дисфункции должно быть направлено не только на повышение содержания NO, но и на снижение уровней сосудистого супероксида и пероксинитрита. В ряде исследований было показано, что субстанции, просто высвобождающие NO (такие как органические нитраты), скорее усугубляют, чем уменьшают эндотелиальную дисфункцию за счёт образования пероксинитрита [3]. Следовательно, необходим поиск других терапевтических подходов к состояниям, сопровождающимся эндотелиальной дисфункцией и высоким оксидативным стрессом. Идеальный препарат должен одновременно стимулировать продукцию NO и снижать оксидативный стресс в тканях сосудов.

В данном обзоре описывается фармакокинетика небиволола, его NO-стимулирующие и антиоксидантные свойства, а также излагаются результаты доклинических и клинических исследований по лечению артериальной гипертонии и сердечной недостаточности.

Небиволол

Небиволол является рацемической смесью 1:1 D- и L-изомеров. В настоящее время это единственный β-блокатор, чья структура фундаментально отличается от пропранолола (рис. 3). Целый ряд механизмов определяет гемодинамические эффекты небиволола. К ним относятся отрицательный хронотропный эффект, ингибирование симпатического влияния мозговых вазомоторных центров, ингибирование периферических α_1-адренорецепторов [4], подавление активности ре-



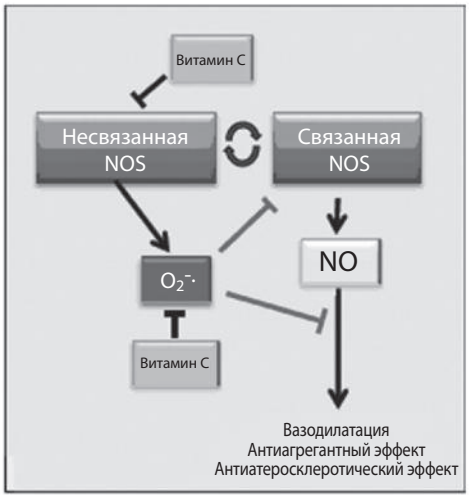


Рисунок 2. Свободные радикалы кислорода в патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний

Слева. При помощи анализа Каплана-Майера показано совокупное количество пациентов без сердечно-сосудистых событий за время наблюдения. Действие витамина С на ацетилхолин-индуцированную вазодилатацию поделено на значения ниже и выше медианы. Интересно, что пациенты, хорошо ответившие на лечение витамином С, имели худший прогноз по сравнению с пациентами со слабым ответом на витамин С. Таким образом, значительное витамин С-индуцированное улучшение эндотелиальной функции может указывать на высокий оксидативный стресс в коронарных артериях.

Справа. Механистическая гипотеза: витамин С может восстанавливать функцию eNOS либо путём прямого связывания супероксида (красный), либо путём восстановления eNOS. Детали в Forstermann и Műnzel [1]. NOS – синтаза оксида азота; другие аббревиатуры – см. рис. 1.

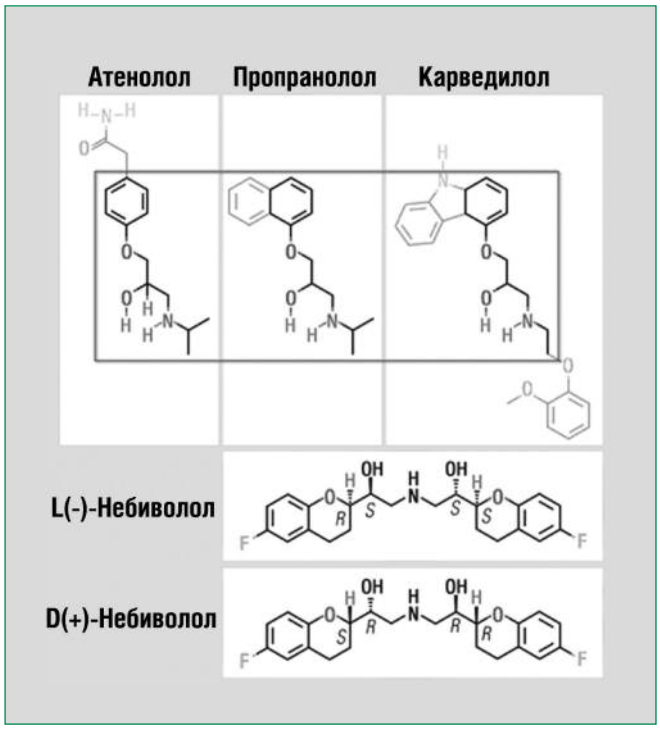


Рисунок 3. Структура небиволола в сравнении с другими β-блокаторами

нина и, что особенно важно, снижение периферического сосудистого сопротивления. Интересно, что D-изомер небиволола, по-видимому, обладает существенными способностями к селективной блокаде β_1-рецепторов и умеренными вазодилатирующими свойствами, тогда как L-изомер определяет стимуляцию eNOS и последующую эндотелий-зависимую вазодилатацию [5]; при этом β-блокирующее действие он оказывает лишь в сверхфармакологических дозах [6].

Различия между изомерами могли бы найти клиническое применение, и ряду пациентов можно было бы раздельно назначать D- и L-изомеры. В комбинации оба стереоизомера небиволола взаимодействуют друг с другом, определяя гемодинамический эффект препарата [6,7]. Очень высокая селективность D-изомера в отношении β_1- по сравнению с β_2-адренергическими рецепторами (табл. 1) объясняет незначительное влияние небиволола на реактивность дыхательных путей и чувствительность к инсулину [8,9], а также меньший отрицательный инотропный эффект у пациентов с сердечной недостаточностью [10,11]. Известно, что эта селективность имеет тенденцию к нивелированию при дозах более 10 мг, а также при сниженном метаболизме, что приводит к утрате соответствующих положительных свойств небиволола. Хотя небиволол не имеет внутренней симпатомиметической активности (и, подобно карведилолу, обладает α-блокирующими способностями), он является агонистом β_3-рецепторов, что также вносит вклад в его эндотелиотропное действие [4].

Таблица 1. Дифференциальная селективность β-блокаторов в отношении субтипов β-рецепторов

Препарат	β_1/β_2 селективность	Дополнительный эффект
Пропранолол	1	
Метопролол	74	
Бисопролол	103	
Целипролол	69	β_2-агонизм (лёгкие, эндотелий)
Карведилол	1	α_1-блокада, антиоксидант
Небиволол	321	$\beta_{2,3}$-агонизм (эндотелий)

Электрофизиологические эффекты

Как и другие β-блокаторы, небиволол обладает важными электрофизиологическими эффектами. Так, он повышает порог фибрилляции желудочков, уменьшая таким образом риск желудочковых аритмий на экспериментальных моделях ишемической или индуцированной лекарствами кардиомиопатии [12]. Кроме того, он уменьшает дисперсию интервала QT–маркёра риска аритмий [13] и снижает дисперсию зубца P на ЭКГ, что уменьшает риск фибрилляции предсердий, являющейся одной из ведущих причин смерти при сердечной недостаточности и артериальной гипертонии [14].

Эндотелий-зависимые вазодилатирующие эффекты

Наряду с кардиальными эффектами особенно интересной (и, по-видимому, клинически значимой) является способность небиволола вызывать специфическую эндотелиальную вазодилатацию. Как показали Gao с соавт. [15], дозозависимая вазодилатация, индуцированная небивололом, исчезает после удаления эндотелия или ингибирования eNOS. Необходимо отметить, что другие препараты того же класса (целипролол или бопиндолол) также обладают eNOS-стимулирующим действием, сходным с таковым L-изомера небиволола [15-20]. Для объяснения небиволол-индуцированной вазодилатации предлагалось несколько гипотез, в частности: транслокация eNOS, опосредованная эстрогеновыми рецепторами, фосфорилирование серина 1177 [21], стимуляция серотониновых рецепторов [16]. Однако наиболее привлекательные гипотезы включают активацию eNOS путём связывания метаболита небиволола с β_2-рецептором [22], непосредственное связывание небиволола с β_3-рецептором [23] и/или стимуляцию выделения эндотелиального аденозинтрифосфата (рис. 4) [24].

Broeders с соавт. [22] показали, что небиволол сам по себе вообще не способен вызывать вазодилатацию, однако при введении продуктов его метаболизма в ткань аорты отмечалось повышение концентрации кальция в эндотелии и удваивалось высвобождение NO β_2-ре-

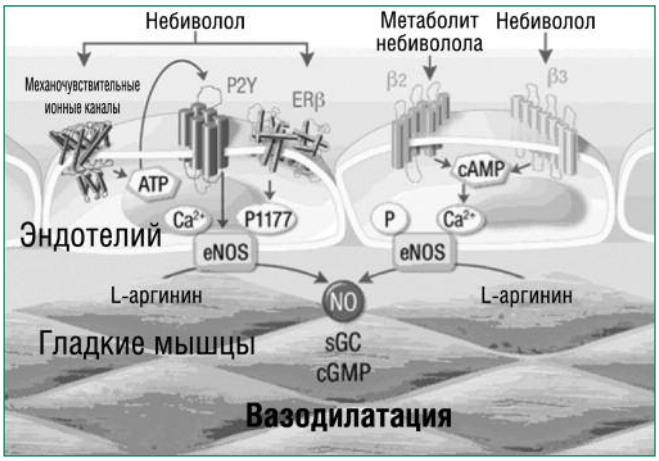


Рисунок 4. Механизмы, лежащие в основе высвобождения NO в ответ на введение небиволола

В почечных клубочках небиволол активирует механочувствительные ионные каналы, которые высвобождают аденозинтрифосфат (АТФ) и стимулируют P2Y рецепторы, что вызывает кальций-зависимую активацию eNOS [24]. Небиволол или его метаболит могут также активировать β_2- (в кондуитных артериях) [22] или β_3-рецепторы (в резистивных артериях) [23], что также повышает внутриклеточную концентрацию кальция, активируя таким образом eNOS.
cAMP – циклоаденозинмонофосфат; ERβ – эстрогеновый β-рецептор; другие аббревиатуры – см. рис. 1.

цептор-зависимым путем. При иммуногистохимическом анализе в эндотелиальных клетках выявляется присутствие β_2-, но не β_1-рецепторов. Более того, в коронарном микроциркуляторном русле человека и грызунов небиволол индуцирует вазодилатацию через эндотелий-зависимую гиперполяризацию и NO [25]. Этот эффект исчезает при ингибировании eNOS, специфически блокируется β_3-ингибиторами и отсутствует у животных, не имеющих β_3-рецепторов [23]. Наконец, небиволол стимулирует выработку эндотелием аденозинтрифосфата, повышает уровень кальция в эндотелии через P2Y-рецепторы и определяет кальций-зависимую активацию eNOS в микроциркуляторном русле почечных клубочков [24]. Таким образом, точный механизм небиволол-индуцируемой стимуляции eNOS, особенно у человека, еще предстоит выяснить.

Клинические исследования небиволола

Вазодилатирующий eNOS-зависимый эффект небиволола был воспроизведён и у человека; при этом описаны как прямая эндотелий-зависимая вазодилатация, так и повышение восприимчивости к другим специфическим стимулам, таким как гиперемия [26-28]. Следует отметить, что выраженность этого эффекта была сходной у пациентов с артериальной гипертонией и у здоровых добровольцев (рис. 5). Это указывает на то, что наличие сосудистого заболевания не уменьшает способность к эндотелий-зависимой вазодилатации, и положительный гемодинамический эффект может быть достигнут фармакологическими методами. Сходные данные, кстати, были получены при использовании целипролола, который, как было показано, вызывает прямую вазодилатацию коронарных сосудов [29]. Tzemos с соавт. [30] в двойном слепом рандомизированном исследовании показали, что, хотя гипотензивный эффект небиволола был сопоставим с таковым атенолола, лечение небивололом ассоциировалось с существенным улучшением NO-опосредованной функции эндотелия (см. рис. 5). В соответствии с этими данными положительные эффекты небиволола были продемонстрированы у курильщиков [31], у пациентов с артериальной гипертонией [32] и ишемической болезнью сердца (ИБС) [33]. Учитывая, что L- и D-изомеры препарата обладают разными свойствами, можно предположить, что они могли бы раздельно назначаться пациентам в соответствии с конкретной клинической ситуацией.

Небиволол восстанавливает функцию эндотелия в экспериментальных моделях оксидативного стресса

Как упоминалось выше, важным фактором, определяющим период полужизни NO, является одновременная продукция активных соединений кислорода в эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов. Таким образом, улучшение функции эндотелия in vivo может быть достигнуто путём ингибирования супероксид-продуцирующих ферментов, таких как никотинамиддифосфат [NAD(P)H]-оксидаза митохондрий или циклооксигеназа, либо путём возмещения eNOS (см. рис. 1). Мы недавно показали, что небиволол, в отличие от других β-блокаторов, улучшает функцию эндотелия, снижает продукцию супероксида за счёт предотвращения разрушения eNOS, уменьшает макрофагальную инфильтрацию сосудистой стенки и ингибирует NAD(P)H-оксидазо-зависимую продукцию супероксида в нейтрофилах кроликов с гиперлипидемией (см. рис. 5) [34]. Сходным образом на модели оксидативного стресса, индуцированного ангиотензином II [35], мы наблюдали, что небиволол, в отличие от метопролола, нормализует эндотелиальную функцию, снижает продукцию супероксида, повышает биодоступность NO, а также ингибирует активность и экспрессию сосудистой NAD(P)H-оксидазы [35], предотвращая таким образом разрушение eNOS.

Влияние небиволола на высвобождение эндотелием NO, супероксида и пероксинитрита изучалось на эндотелиальных клетках пупочной вены и подвздошной артерии, изолированных от сопоставимых по возрасту чернокожих и белых американцев [36]. Скорость высвобождения NO у чернокожих была в 5 раз ниже, чем у белых, а скорость высвобождения супероксида и пероксинитрита – в 2 и в 4 раза выше, соответственно. Предварительное введение небиволола восстанав-

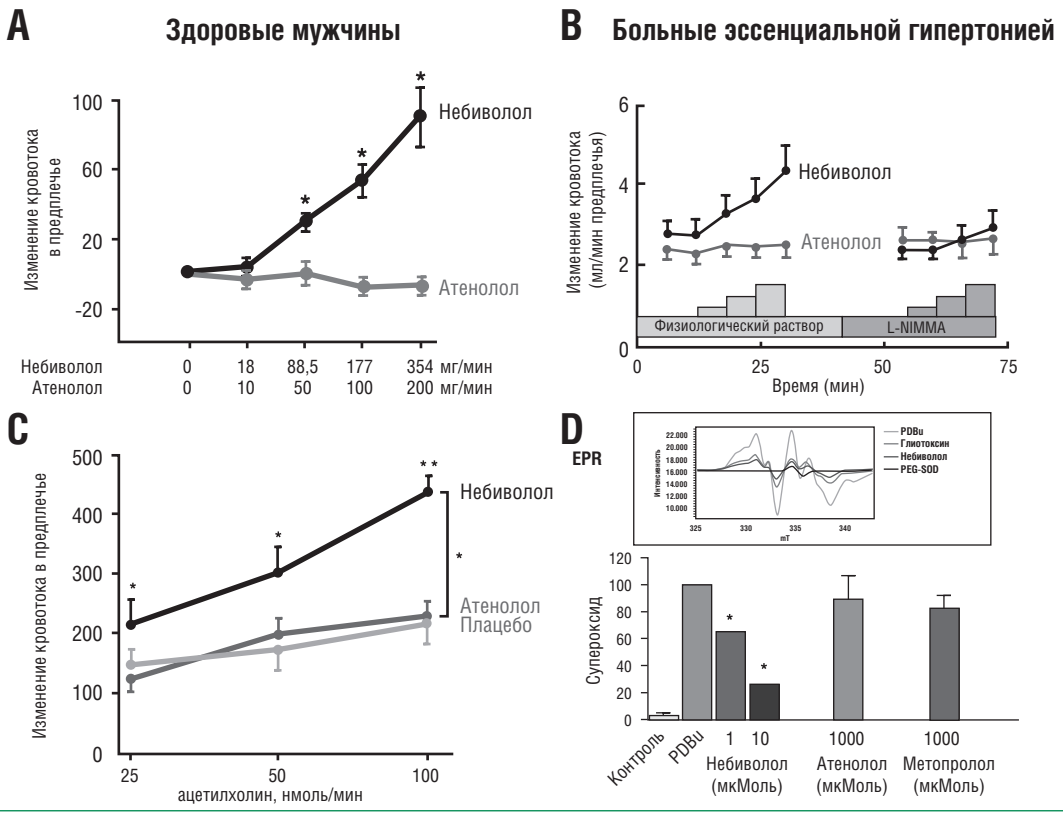


Рисунок 5. Влияние небиволола на эндотелий и выработку свободных радикалов

Действие небиволола при его введении в артерию предплечья у здоровых лиц (A) и пациентов с эссенциальной гипертонией (B) [26,27]. В обеих группах небиволол в отличие от атенолола вызывал вазодилатацию; этот эффект подавлялся при ингибировании эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS). (C) Изменение кровотока в артерии предплечья (в процентах) в ответ на эндотелий-зависимый вазодилататор ацетилхолин после введения атенолола или небиволола, соответственно. Небиволол заметно улучшает функцию эндотелия у пациентов с артериальной гипертонией [30]. (D) Небиволол в отличие от других β-блокаторов ингибирует индуцированную форболовым эфиром (PDBu) продукцию супероксида в нейтрофилах грызунов с гиперхолестеринемией [34].

EPR — электронный парамагнитный резонанс.

ливало биодоступность NO в эндотелиальных клетках чернокожих доноров с одновременным снижением уровней супероксида и пероксинитрита до таковых в эндотелии белокожих лиц. Действие небиволола было дозозависимым; соответствующие эффекты при использовании атенолола не наблюдались. Сходное действие было обнаружено у апоцинина — ингибитора NAD(P)H-оксидазы [36]. Это позволяет предположить, что активация NAD(P)H-оксидазы может послужить триггером разрушения eNOS (рис. 6), как было продемонстрировано в экспериментах на животных [34,35].

Кроме того, небиволол ингибирует окислительную инактивацию NO, индуцированную липопротеинами низкой плотности [37], и снижает уровень циркулирующего диметиларгинина — ингибитора eNOS, что, по-видимому, вносит вклад в повышение биодоступности сосудистого NO [38].

Агрегация тромбоцитов и тромбообразование

In vitro показано, что небиволол, пропранолол карведилол ингибируют как аденозиндифосфат-, так и коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов, однако действие небиволола, по-видимому, является значительно более сильным и исчезает после ингибирования eNOS [39]. Более того, терапия небивололом приводит к значительному уменьшению среднего объёма тромбоцитов и благоприятным изменениям гемостатического и фибринолитического статусов [40,41], включая снижение сывороточных уровней ингибитора активатора плазменного фибриногена-1, гомоцистеина и эндотелина-1 [41,42].

Антипролиферативный эффект

Небиволол снижает экспрессию некоторых генов, вовлечённых в воспалительный процесс, оксидативный стресс и пролиферацию гладкомышечных клеток [43-46]. Такой антипролиферативный и проапоптозный эффект, очевидно, крайне важен в плане профилактики и лечения атеросклероза. Интересно, что антипролиферативное действие (так же, как соответствующий эффект других донаторов NO), хотя и является NO-опосредованным, по-видимому, не зависит от циклогуанозинмонофосфата [47]. С этим согласуется тот факт, что небиволол ингибирует экспрессию воспалительных

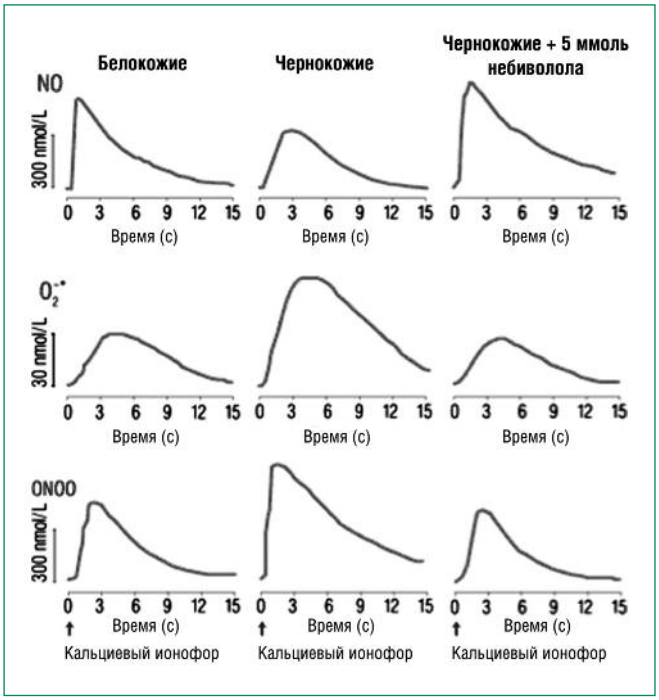


Рисунок 6. Графики изменения концентраций NO, O_2^- и $ONOO^-$, записанные наносенсорами в одиночных эндотелиальных клетках, взятых у сопоставимых по возрасту белокожих и чернокожих американцев

Небиволол увеличивает концентрацию NO и снижает количество O_2^- и $ONOO^-$ в клетках чернокожих пациентов, что сочетается с восстановлением eNOS в этих эндотелиальных клетках [36]. Аббревиатуры – см. рис. 1.

протеинов и факторов, участвующих в ремоделировании сосудов (таких как металлопротеиназы и ингибиторы протеазы) [44,45,48]. У животных с гиперлипидемией небиволол за счёт увеличения количества NO повышает стабильность атеросклеротической бляшки [40]. Более того, небиволол на мышиных моделях сосудистого повреждения ингибирует формирование неоинтимы [45] и предотвращает соответствующее повреждение сердца и почек на крысиной модели инсулинорезистентности [49]. Также было продемонстрировано, что небиволол препятствует развитию атеросклероза у крыс с гиперхолестеринемией [50].

Клинические исследования

Основными показаниями, ради которых был создан небиволол, являются артериальная гипертония и сердечная недостаточность, а также (хотя соответствующих данных немного) ИБС.

Артериальная гипертония. В нескольких рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях оценивали эффективность и переносимость терапии 5- 10 мг небиволола у пациентов с мягкой и умеренной эссенциальной артериальной гипертонией. Было отмечено относительно небольшое влияние небиволола на диастолическое артериальное давление [51], что, как считается, имеет значение для профиля безопасности препарата. В отношении эффективности снижения систолического артериального давления [52-54] было показано, что действие небиволола сопоставимо с таковым других β-блокаторов и антагонистов кальция и несколько превышает гипотензивный эффект ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) [54]. Как правило, максимальный гипотензивный эффект развивается спустя 2-8 недель лечения, что занимает промежуточное положение между ингибиторами АПФ (эффект развивается медленнее) и амлодипином (эффект наступает быстрее). По данным недавно проведённого мета-анализа [55], процент пациентов, достигших целевого уровня артериального давления на фоне лечения небивололом, был несколько выше, чем при использовании ингибиторов АПФ, и сопоставим с таковым при использовании блокаторов ангиотензина II или антагонистов кальция. Хотя эти предварительные данные выглядят многообещающими, необходимо отметить, что итоговых данных крупных исследований, посвящённых использованию небиволола при изолированной артериальной гипертонии, пока нет, но они должны быть получены в ближайшие годы. Это представляет особенный интерес в связи с недавними наблюдениями нейтрального или даже отрицательного влияния β-блокаторов на летальность и заболеваемость при артериальной гипертонии [56]. В отсутствие таких данных (особенно в отношении сравнения небиволола с другими препаратами) использование любого β-блокатора как препарата первой линии при артериальной гипертонии остается предметом обсуждения.

Сердечная недостаточность. В крупных рандомизированных исследованиях и при мета-анализе [57] было показано, что применение β-блокаторов при сердечной недостаточности примерно на 30% снижает смертность и морбидность. Это происходит за счёт снижения адренергических влияний, воздействия на симпато-вагусное равновесие и вариабельность ритма, а также улучшения работы сердца. Терапия β-блокаторами у таких пациентов, однако, не лишена побочных эффектов, главным образом за счёт отрицательного инотропного и хронотропного действия препаратов. Важно отметить, что другие β-блокаторы, как правило, снижают ударный объём, тогда как небиволол и карведилол сохраняют функцию левого желудочка, вызывают периферическую вазодилатацию, поддерживают ударный объём и сердечный выброс, сохраняют сердечный хронотропизм во время нагрузки [58-61]. Более того, в отличие от бисопролола, они не повышают (либо понижают) [62] давление в лёгочной артерии и давление заклинивания лёгочной артерии [63]. Вопрос

Таблица 2. Действие небиволола по сравнению с другими наиболее часто применяемыми препаратами того же класса. В Северной Америке небиволол лицензирован только для лечения артериальной гипертонии

Препарат	ИБС	Сердечная недостаточность	Гипертония	Ингибирование агрегации тромбоцитов	Функция эндотелия*
Атенолол	Менее эффективен? [76]	Влияет положительно†	Выраженный эффект	Незначительный эффект	Не влияет?
Пропранолол	Повышает толерантность к нагрузке	Влияет положительно	Сравнимо с атенололом	Ингибирует	Опосредованный эффект
Метопролол	Повышает толерантность к нагрузке	Влияет положительно. Тартрат менее эффективен, чем карведилол [77]	Сравнимо с атенололом	Не влияет	Незначительный эффект?
Карведилол	Повышает толерантность к нагрузке и коронарный резерв ‡	Влияет положительно. Поддерживает сердечный индекс [62]	Сравнимо с атенололом; сердечный и сосудистый механизмы	Ингибирует §	Опосредованный эффект
Бисопролол	Повышает толерантность к нагрузке	Влияет положительно	Сравнимо с атенололом	Ингибирует	Не изучено
Небиволол	Повышает толерантность к нагрузке и коронарный резерв ‖	Влияет положительно. Сравнительные данные неполные; поддерживает сердечный индекс	Сравнимо с атенололом; сердечный и сосудистый механизмы. В меньшей степени влияет на диаст.АД ‖	NO-опосредованное ингибирование	Прямое действие

Данные должны интерпретироваться с осторожностью, так как прямые сравнительные исследования проводятся редко. *В некоторых исследованиях было продемонстрировано улучшение эндотелий-зависимой вазомоторной функции у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями на фоне приёма всех препаратов, перечисленных в данной таблице. Считается, что небиволол – единственный из этих препаратов, прямо стимулирующий синтез NO. †По данным сравнительных исследований, существенных различий в положительном эффекте разных β-блокаторов при сердечной недостаточности не выявлено, за исключением, возможно, метопролола тартрата [78]. Данные по сравнению небиволола с другими β-блокаторами недоступны. ‡Влияние β-блокаторов на коронарный резерв является сложным. Карведилол и небиволол демонстрируют наиболее существенное улучшение этого параметра [70]. §Этот эффект является более слабым, чем у небиволола, и NO-независимым [39]. ‖ Влияние на смертность и заболеваемость не изучено.

о том, могут ли эти различия повлиять на улучшение исхода заболевания, остаётся открытым.

Недостатком исследований по применению β-блокаторов при сердечной недостаточности является то, что в них включаются больные моложе, чем в реальной мировой популяции. Средний возраст пациентов, включавшихся в такие исследования, составлял примерно 60 лет, и лишь около 25% пациентов были старше 70 лет. Хотя положительные эффекты β-блокаторов описаны у более старших и более тяжёлых пациентов [64,65], статистически значимые результаты крупных исследований отсутствуют. В ходе недавно проведённого исследования SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure), в которое включались пациенты старше 70 лет, было показано пропорциональное снижение общей смертности (на 14%), а также положительное влияние небиволола (по сравнению с плацебо) на размеры и функцию сердца [66]; при этом частота госпитализаций оставалась прежней [67]. Хотя эти данные выглядят несколько хуже, чем результаты других исследований, при неспецифическом анализе, проведённом у пациентов моложе 75 лет и имеющих фракцию выброса менее 35%, отношение рисков составило 0,62, что сопоставимо с другими β-блокаторами в других исследованиях.

Таким образом, хотя точный механизм действия β-блокаторов остаётся неясным (уменьшение миокардиального стресса желудочков, положительное влияние на ремоделирование левого желудочка, ингибирование нейрогормонов, защита от ишемических событий), они являются бесценным инструментом в лечении сердечной недостаточности. В настоящее время существуют данные о положительных эффектах небиволола при сердечной недостаточности, однако, учитывая различия в дизайне исследований, окончательный вывод в отношении его сравнения с другими β-блокаторами (селективными или неселективными) сделать нельзя: необходимы дальнейшие сравнительные исследования.

Ишемическая болезнь сердца. Как отмечалось выше, установлен протективный эффект небиволола на экспериментальной модели ишемии и реперфузионного повреждения [68]. Было также показано, что небиволол по сравнению с атенололом более эффективно влияет на толерантность к физической нагрузке, увеличивая время до возникновения приступа стенокардии [69]. Небиволол и карведилол в большей степени,

чем другие β-блокаторы, увеличивают коронарный резерв у пациентов с ИБС и неишемической дилатационной кардиомиопатией, что, по-видимому, связано с клинически значимым снижением ишемического порога [70]. Данные в отношении влияния небиволола на летальность и морбидность при ИБС ожидаются.

Побочные эффекты

Небиволол противопоказан пациентам с выраженной брадикардией, атриовентрикулярной блокадой (более чем первой степени), кардиогенным шоком, декомпенсированной сердечной недостаточностью и тяжёлыми заболеваниями печени. Необходимо также соблюдать осторожность при: резком прекращении лечения, сердечной недостаточности, коронарных синдромах, бронхоспастических заболеваниях, наркозе и обширных хирургических вмешательствах, диабете и гипогликемии, тиреотоксикозе, заболеваниях периферических сосудов, использовании недигидропиридиновых антагонистов кальция и анафилактических реакциях. У пациентов с астмой и хроническими обструктивными заболеваниями лёгких более высокая селективность небиволола в отношении β_1-рецепторов приводит к улучшению его переносимости. У пациентов с нетяжёлой астмой небиволол вызывает минимальное, клинически незначимое снижение респираторных параметров аналогично действию целипролола, который является β_1-блокатором и β_2-агонистом [71,72]. Спустя 4-12 недель лечения у пациентов с артериальной гипертонией небиволол повышает пиковую скорость выдоха и параметры качества жизни [73].

Небиволол, по-видимому, незначительно влияет (или вообще не влияет) на либидо и сексуальную активность, что, возможно, является следствием компенсаторного эффекта NO [74]. В отличие от метопролола небиволол благоприятно действует на повторную сексуальную активность, купируя эректильную дисфункцию [75], что должно положительно повлиять на отношение пациентов к этому препарату.

Общие отрицательные эффекты небиволола включают слабость, головную боль, одышку, бессонницу, головокружение и парестезии. Однако частота этих симптомов при лечении небивололом не отличалась от таковой при приёме плацебо (0-5%) [76]. Важно, что небиволол, по-видимому, не влияет на уровни липопротеинов низкой плотности и общего холестерина и не ускоряет развитие диабета. Так как небиволол метаболизируется CYP450-2P6, его действие потенцируется ингибиторами этого фермента, такими как флуоксетин, поэтому необходимо избегать их совместного применения.

Заключение

Небиволол является β-адреноблокатором третьего поколения с эндотелий-зависимыми вазодилатирующими свойствами. Имеющиеся клинические данные демонстрируют эффективность данного препарата, соответствующую эффективности других препаратов этого класса (табл. 2) [39,62,70,77-79]. Небиволол и/или его метаболиты обладают прямым стимулирующим действием на активность eNOS, а также потенциальными антиоксидантными свойствами, что может оказать существенное влияние на патофизиологию и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний. Небиволол обладает очень высокой специфичностью в отношении β_1-рецепторов, что объясняет его хорошую переносимость пациентами с заболеваниями лёгких. Несмотря на то, что десятилетний опыт применения этого препарата в Европе подтверждает его гипотензивное и антиишемическое действие, необходимы дальнейшие клинические испытания. В частности, ожидаются клинические исследования по сравнению эффективности небиволола и других β-блокаторов, а также гипотензивных препаратов других групп.

Примечание редакции: все исследования, упомянутые в статье, были проведены с использованием оригинального небиволола.

Литература

1. Forstermann U, Munzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. Circulation 2006;113:1708–14.
2. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. Circulation 2001;104: 2673– 8.
3. Gori T, Parker JD. Nitrate-induced toxicity and preconditioning: a rationale for reconsidering the use of these drugs. J Am Coll Cardiol 2008;52:251– 4.
4. Rozec B, Quang TT, Noireaud J, Gauthier C. Mixed beta3-adrenoceptor agonist and alpha1-adrenoceptor antagonist properties of nebivolol in rat thoracic aorta. Br J Pharmacol 2006;147:699 –706.
5. Van Nueten L, De Cree J. Nebivolol: comparison of the effects of dl-nebivolol, d-nebivolol, l-nebivolol, atenolol, and placebo on exercise-induced increases in heart rate and systolic blood pressure. Cardiovasc Drugs Ther 1998;12:339–44.
6. Xhonneux R, Wouters L, Reneman RS, Janssen PA. The l-enantiomer of nebivolol potentiates the blood pressure lowering effect of the d-enantiomer. Eur J Pharmacol 1990;181:261–5.
7. Stoleru L, Wijns W, van Eyll C, Bouvy T, Van Nueten L, Pouleur H. Effects of D-nebivolol and L-nebivolol on left ventricular systolic and diastolic function: comparison with D-L-nebivolol and atenolol. J Cardiovasc Pharmacol 1993;22:183–90.
8. Cazzola M, Matera MG, Ruggeri P, et al. Comparative effects of a two-week treatment with nebivolol and nifedipine in hypertensive patients suffering from COPD. Respiration 2004;71: 159–64.
9. D'Agostino B, Gallelli L, Falciani M, et al. Nebivolol and airway responsiveness in the rabbit. Life Sci 2001;68:2159–68.
10. Brixius K, Bundkirchen A, Bolck B, Mehlhorn U, Schwinger RH. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. Br J Pharmacol 2001;133:1330–8.
11. Bundkirchen A, Brixius K, Bolck B, Mehlhorn U, Bloch W, Schwinger RH. Nebivolol, carvedilol and metoprolol do not influence cardiac Ca(2) sensitivity. Eur J Pharmacol 2001;422:175– 80.
12. Lu HR, Remeysen P, De Clerck F. Antiarrhythmic effects of nebivolol in experimental models in vivo. J Cardiovasc Pharmacol 1994;24:986–93.
13. Galetta F, Franzoni F, Magagna A, et al. Effect of nebivolol on QT dispersion in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. Biomed Pharmacother 2005;59:15–9.
14. Tuncer M, Fettser DV, Gunes Y, et al. Comparison of effects of nebivolol and atenolol on P-wave dispersion in patients with hypertension [in Russian]. Kardiologiia 2008;48:42–5.
15. Gao YS, Nagao T, Bond RA, Janssens WJ, Vanhoutte PM. Nebivolol induces endothelium-dependent relaxations of canine coronary arteries. J Cardiovasc Pharmacol 1991;17:964 –9.

16. Kakoki M, Hirata Y, Hayakawa H, et al. Effects of vasodilatory beta-adrenoceptor antagonists on endothelium-derived nitric oxide release in rat kidney. Hypertension 1999;33:467–71.
17. Noda K, Oka M, Ma FH, Kitazawa S, Ukai Y, Toda N. Release of endothelial nitric oxide in coronary arteries by celiprolol, a beta(1)-adrenoceptor antagonist: possible clinical relevance. Eur J Pharmacol 2001;415:209 –16.
18. Gupta S, Wright HM. Nebivolol: a highly selective beta1-adrenergic receptor blocker that causes vasodilation by increasing nitric oxide. Cardiovasc Ther 2008;26:189 –202.
19. Hattori K, Yamanouchi D, Banno H, et al. Celiprolol reduces the intimal thickening of autogenous vein grafts via an enhancement of nitric oxide function through an inhibition of superoxide production. J Vasc Surg 2007;46:116 –23.
20. Kobayashi N, Mori Y, Nakano S, Tsubokou Y, Shirataki H, Matsuoka H. Celiprolol stimulates endothelial nitric oxide synthase expression and improves myocardial remodeling in deoxycorticosterone acetatesalt hypertensive rats. J Hypertens 2001;19:795– 801.
21. Ladage D, Brixius K, Hoyer H, et al. Mechanisms underlying nebivolol-induced endothelial nitric oxide synthase activation in human umbilical vein endothelial cells. Clin Exp Pharmacol Physiol 2006;33:720–4.
22. Broeders MA, Doevendans PA, Bekkers BC, et al. Nebivolol: a third-generation beta-blocker that augments vascular nitric oxide release: endothelial beta(2)-adrenergic receptor-mediated nitric oxide production. Circulation 2000;102:677– 84.
23. Dessy C, Saliez J, Ghisdal P, et al. Endothelial beta3-adrenoreceptors mediate nitric oxide-dependent vasorelaxation of coronary microvessels in response to the third-generation beta-blocker nebivolol. Circulation 2005;112:1198 –205.
24. Kalinowski L, Dobrucki LW, Szczepanska-Konkel M, et al. Thirdgeneration beta-blockers stimulate nitric oxide release from endothelial cells through ATP efflux: a novel mechanism for antihypertensive action. Circulation 2003;107:2747–52.
25. Dessy C, Moniotte S, Ghisdal P, Havaux X, Noirhomme P, Balligand JL. Endothelial beta3-adrenoceptors mediate vasorelaxation of human coronary microarteries through nitric oxide and endothelium-dependent hyperpolarization. Circulation 2004;110:948–54.
26. Cockcroft JR, Chowienczyk PJ, Brett SE, et al. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an L-arginine/NOdependent mechanism. J Pharmacol Exp Ther 1995;274:1067–71.
27. Dawes M, Brett SE, Chowienczyk PJ, Mant TG, Ritter JM. The vasodilator action of nebivolol in forearm vasculature of subjects with essential hypertension. Br J Clin Pharmacol 1999;48:460 –3.
28. Bowman AJ, Chen CP, Ford GA. Nitric oxide mediated venodilator effects of nebivolol. Br J Clin Pharmacol 1994;38:199 –204.
29. Burger W, Hampel C, Kaltenbach M, et al. Effect of atenolol and celiprolol on acetylcholine-induced coronary vasomotion in coronary artery disease. Am J Cardiol 2000;85:172–7.
30. Tzemos N, Lim PO, MacDonald TM. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double-blind, crossover study. Circulation 2001;104:511– 4.
31. Schmidt AC, Flick B, Jahn E, Bramlage P. Effects of the vasodilating beta-blocker nebivolol on smoking-induced endothelial dysfunction in young healthy volunteers. Vasc Health Risk Manag 2008;4:909 –15.
32. Korkmaz H, Karaca I, Koc M, Onalan O, Yilmaz M, Bilen MN. Early effects of treatment with nebivolol and quinapril on endothelial function in patients with hypertension. Endothelium 2008;15:149-55.
33. Lekakis JP, Protogerou A, Papamichael C, et al. Effect of nebivolol and atenolol on brachial artery flow-mediated vasodilation in patients with coronary artery disease. Cardiovasc Drugs Ther 2005;19: 277- 81.
34. Mollnau H, Schulz E, Daiber A, et al. Nebivolol prevents vascular NOS III uncoupling in experimental hyperlipidemia and inhibits NADPH oxidase activity in inflammatory cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003;23:615–21.
35. Oelze M, Daiber A, Brandes RP, et al. Nebivolol inhibits superoxide formation by NADPH oxidase and endothelial dysfunction in angiotensin II-treated rats. Hypertension 2006;48:677– 84.
36. Mason RP, Kalinowski L, Jacob RF, Jacoby AM, Malinski T. Nebivolol reduces nitroxidative stress and restores nitric oxide bioavailability in endothelium of black Americans. Circulation 2005;112: 3795-801.
37. Cominacini L, Fratta Pasini A, Garbin U, et al. Nebivolol and its 4-keto derivative increase nitric oxide in endothelial cells by reducing its oxidative inactivation. J Am Coll Cardiol 2003;42:1838–44.
38. Garbin U, Pasini AF, Stranieri C, Manfro S, Boccioletti V, Cominacini L. Nebivolol reduces asymmetric dimethylarginine in endothelial cells by increasing dimethylarginine dimethylaminohydrolase 2 (DDAH2) expression and activity. Pharmacol Res 2007;56:515–21.
39. Falciani M, Rinaldi B, D'Agostino B, et al. Effects of nebivolol on human platelet aggregation. J Cardiovasc Pharmacol 2001;38:922–9.
40. Celik T, Iyisoy A, Kardesoglu E, Fici F. The anti-inflammatory effects of nebivolol in human coronary smooth muscle cells: clinical implications. Int J Cardiol 2009;133:415– 6.
41. Tarighi B, Kurum T, Demir M, Azcan SN. The effects of nebivolol on fibrinolytic parameters in mild and moderate hypertensive patients. Can J Cardiol 2007;23:651–5.
42. Vyssoulis GP, Marinakis AG, Aznaouridis KA, et al. The impact of third-generation beta-blocker antihypertensive treatment on endothelial function and the prothrombotic state: effects of smoking. Am J Hypertens 2004;17:582–9.
43. Brehm BR, Bertsch D, von Fallois J, Wolf SC. Beta-blockers of the third generation inhibit endothelin-1 liberation, mRNA production and proliferation of human coronary smooth muscle and endothelial cells. J Cardiovasc Pharmacol 2000;36:S401–3.
44. Brehm BR, Wolf SC, Bertsch D, et al. Effects of nebivolol on proliferation and apoptosis of human coronary artery smooth muscle and endothelial cells. Cardiovasc Res 2001;49:430 –9.
45. Wolf SC, Sauter G, Jobst J, Kempf VA, Risler T, Brehm BR. Major differences in gene expression in human coronary smooth muscle cells after nebivolol or metoprolol treatment. Int J Cardiol 2008;125:4 –10.
46. Wolf SC, Sauter G, Preyer M, et al. Influence of nebivolol and metoprolol on inflammatory mediators in human coronary endothelial or smooth muscle cells. Effects on neointima formation after balloon denudation in carotid arteries of rats treated with nebivolol. Cell Physiol Biochem 2007;19: 129-36.
47. Ignarro LJ, Sisodia M, Trinh K, et al. Nebivolol inhibits vascular smooth muscle cell proliferation by mechanisms involving nitric oxide but not cyclic GMP. Nitric Oxide 2002;7:83–90.
48. Garbin U, Fratta Pasini A, Stranieri C, et al. Effects of nebivolol on endothelial gene expression during oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells. Mediators Inflamm 2008;2008:367590.
49. Renna N, Risler N, Cruzado M, Gonzalez S, Lama C, Miatello RM. Effect of nebivolol on cardiovascular changes associated with a rat model of insulin-resistance. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand) 2005;51:531–7.
50. de Nigris F, Mancini FP, Balestrieri ML, et al. Therapeutic dose of nebivolol, a nitric oxide-releasing beta-blocker, reduces atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. Nitric Oxide 2008;19:57– 63.
51. Cleophas TJ, Agrawal R, Lichtenthal A, Makel W, Fici F. Nationwide efficacy-safety study of nebivolol in mildly hypertensive patients. Am J Ther 2006;13:192–7.
52. Grassi G, Trevano FQ, Facchini A, Toutouzas T, Chanu B, Mancia G. Efficacy and tolerability profile of nebivolol vs atenolol in mild-tomoderate essential hypertension: results of a double-blind randomized multicentre trial. Blood Press Suppl 2003;2:35– 40.
53. Mazza A, Gil-Extremera B, Maldonato A, Toutouzas T, Pessina AC. Nebivolol vs amlodipine as first-line treatment of essential arterial hypertension in the elderly. Blood Press 2002;11:182- 8.
54. Van Nueten L, Taylor FR, Robertson JI. Nebivolol vs atenolol and placebo in essential hypertension: a double-blind randomised trial. J Hum Hypertens 1998;12:135– 40.
55. Ambrosioni E, Bacchelli S, Esposti DD, Borghi C. Beta-blockade in hypertension and congestive heart failure. J Cardiovasc Pharmacol 2001;38 Suppl 3:S25–31.
56. Bangalore S, Sawhney S, Messerli FH. Relation of beta-blockerinduced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. J Am Coll Cardiol 2008;52:1482–9.
57. Shibata MC, Flather MD, Wang D. Systematic review of the impact of beta blockers on mortality and hospital admissions in heart failure. Eur J Heart Fail 2001;3:351–7.
58. 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.
59. Wisenbaugh T, Katz I, Davis J, et al. Long-term (3-month) effects of a new beta-blocker (nebivolol) on cardiac performance in dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 1993;21:1094 –100.
60. Uhlir O, Dvorak I, Gregor P, et al. Nebivolol in the treatment of cardiac failure: a double-blind controlled clinical trial. J Card Fail 1997;3:271– 6.
61. Zanchetti A. Clinical pharmacodynamics of nebivolol: new evidence of nitric oxide-mediated vasodilating activity and peculiar haemodynamic properties in hypertensive patients. Blood Press Suppl 2004;1:17–32.
62. Nodari S, Metra M, Dei Cas L. Beta-blocker treatment of patients with diastolic heart failure and arterial hypertension. A prospective, randomized, comparison of the long-term effects of atenolol vs. nebivolol. Eur J Heart Fail 2003;5:621–7.
63. Brune S, Schmidt T, Tebbe U, Kreuzer H. Hemodynamic effects of nebivolol at rest and on exertion in patients with heart failure. Angiology 1990;41:696 –701.
64. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. Circulation 2002;106:2194–9.
65. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlledrelease metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. JAMA 2000;283:1295–302.
66. Ghio S, Magrini G, Serio A, et al. Effects of nebivolol in elderly heart failure patients with or without systolic left ventricular dysfunction: results of the SENIORS echocardiographic substudy. Eur Heart J 2006;27:562– 8.
67. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. 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.
68. Vandeplassche G, Lu HR, Wouters L, Flameng W, Borgers M. Normothermic ischemic cardiac arrest in the isolated working rabbit heart: effects of dl-nebivolol and atenolol. Basic Res Cardiol 1991;86:21–31.
69. Van Bortel LM, van Baak MA. Exercise tolerance with nebivolol and atenolol. Cardiovasc Drugs Ther 1992;6:239–47.
70. Galderisi M, D'Errico A. Beta-blockers and coronary flow reserve: the importance of a vasodilatory action. Drugs 2008;68:579 –90.
71. Cazzola M, Noschese P, D'Amato G, Matera MG. The pharmacologic treatment of uncomplicated arterial hypertension in patients with airway dysfunction. Chest 2002;121:230–41.
72. Cazzola M, Noschese P, D'Amato M, D'Amato G. Comparison of the effects of single oral doses of nebivolol and celiprolol on airways in patients with mild asthma. Chest 2000;118:1322- 6.
73. Zuber ME, P. Changes in peak respiratory flow and quality of life during nebivolol therapy. Heart Drug 2004;4:103– 8.
74. 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 Investig 2005;25:409–16.
75. Brixius K, Middeke M, Lichtenthal A, Jahn E, Schwinger RH. 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.
76. Ambrosioni E, Borghi C. Tolerability of Nebivolol in head-to-head clinical trial versus other cardioselective beta-blockers in the treatment of hypertension. High Blood Pree Cardiovasc Prev 2005;12:27–35.
77. Ruf G, Trenk D, Jahnchen E, Roskamm H. Determination of the anti-ischemic activity of nebivolol in comparison with atenolol. Int J Cardiol 1994;43:279–85.
78. Go AS, Yang J, Gurwitz JH, Hsu J, Lane K, Platt R. Comparative effectiveness of different beta-adrenergic antagonists on mortality among adults with heart failure in clinical practice. Arch Intern Med 2008;168:2415–21.
79. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. Lancet 2003;362:7–13.