

Плейотропная активность антигипертензивных препаратов в атеротромбогенезе. Небиволол: расширение возможностей и снижение ограничений

М.Г. Бубнова

ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины.
Москва, Россия

Pleiotropic activity of antihypertensives in atherothrombogenesis. Nebivolol: increasing possibilities and reducing restrictions

M.G. Bubnova

State Research Center for Preventive Medicine. Moscow, Russia

В обзоре обсуждаются вопросы применения антигипертензивных препаратов (АГП) с позиции последних европейских рекомендаций. Особое внимание уделяется положению β -адреноблокаторов (β -АБ) в лечении пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Обсуждаются существующие различия в фармакологических свойствах и клинических эффектов β -АБ разных поколений. Обосновывается важность классификации пациентов с АГ по величине общего сердечно-сосудистого риска. На примере небиволола рассматривается важность дополнительных (плейотропных) эффектов АГП в противодействии атеротромбогенезу.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, β -адреноблокаторы, плейотропные эффекты, атеротромбогенез, небиволол.

The review is devoted to the recent European recommendations' view on antihypertensive medications (AHM). The role of beta-adrenoblockers (BAB) in treating arterial hypertension (AH) patients is emphasized. Existing differences in pharmacological parameters and clinical effects are discussed for BAB of various generations. Importance of AH patients' classification by total cardiovascular risk level is explained. The important role of additional (pleiotropic) AHM effects in atherothrombogenesis control is presented, with nebivolol as an example.

Key words: Arterial hypertension, beta-adrenoblockers, pleiotropic effects, atherothrombogenesis, nebivolol.

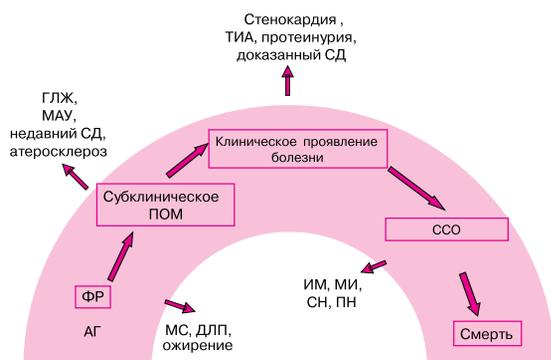
Накопленные за многие десятилетия научные знания и опыт клинических исследований по артериальной гипертензии (АГ) внесли коррективы в цели профилактической антигипертензивной терапии (АГТ). От краткосрочной цели, направленной на "простое" снижение артериального давления (АД), был сделан переход к органопротективным возможностям антигипертензивных препаратов (АГП). Сегодняшняя цель в лечении пациента с АГ – обеспечение максимально возможного долгосрочного снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССО) и сердечно-сосудистой смерти (ССС).

При АГ в различных органах и тканях происходит структурный и функциональный сбой: формируется дисфункция эндотелия сосудов, поражается миокард, почки, головной мозг и органы зрения, нарушается жировой, липидный и углеводный

обмены. Это дает основание рассматривать АГ как прогрессирующий кардиоваскулярный синдром, приводящий к серьезным атеротромботическим осложнениям (рисунок 1).

АГ, как любое другое сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ), – это многофакторная патология. Практически каждый второй, страдающий АГ, имеет два и более кардиометаболических факторов риска (ФР). Эти ФР могут утяжелять течение самой АГ, усиливать ее органоповреждающее действие и ускорять процессы атеротромбогенеза, что в конечном итоге увеличивает общий сердечно-сосудистый риск (ССР) пациента.

В 2007г экспертами Европейского общества по гипертензии и Европейского общества кардиологов (ЕОГ/ЕОК) были приняты новые рекомендации по контролю АГ [1]. В этих рекомендациях подтверждена целесообразность классификации



Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ФР – факторы риска, МС – метаболический синдром, ДЛП – дислипидемия, ПОМ – поражение органов-мишеней, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, МАУ – микроальбуминурия, СД – сахарный диабет, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ССО – сердечно-сосудистые осложнения, ИМ – инфаркт миокарда, МИ – мозговой инсульт, СН – сердечная недостаточность, ПН – почечная недостаточность.

Рис. 1 Сердечно-сосудистый континуум пациента с АГ.

всех пациентов не только по уровню артериального давления (АД), но и по категории ССР (таблица 1). Такой подход обусловлен целесообразностью изменения текущей терапевтической парадигмы контроля уровня АД и перехода к максимально полезному снижению уровня АД для конкретного ССР пациента. Стратификация пациентов с АГ по величине общего ССР позволит обратить внимание не только на лиц с высокими цифрами АД, но и на тех, у кого при относительно невысоком и даже нормальном уровне АД отмечен высокий ССР. Величина ССР у больного АГ повышается при наличии кардиометаболических ФР: атерогенной гиперлипидемии (ГЛП), курении, гипергликемии, ожирении, особенно по абдоминальному типу, субклиническом поражении органов-мишеней (ПОМ) или уже развившемся заболевании сердца и почек.

Знание величины ССР у пациента с АГ определяет: прогноз заболевания, стратегию и тактику лечения, время инициации и интенсивность медикаментозной терапии, стартовый уровень АД для приема АГП и величину АД после вмешательства – чем выше ССР пациента, тем ниже целевое АД, назначение других препаратов (например, статинов, антиагрегантов).

Для быстрого достижения терапевтической цели при АГ следует лечить повышенное АД *reg se*, корригировать все ассоциированные с АГ ФР и снижать АД до целевого уровня:

- АД < 140/90 мм рт.ст. и ещё ниже (при хорошей переносимости) у всех пациентов с АГ;
- АД < 130/80 мм рт.ст. у пациентов с сахарным диабетом (СД), высоким ССР с сопутствующими клиническими состояниями: перенесенным мозговым инсультом (МИ) и инфарктом миокарда (ИМ), почечной дисфункцией и протеинурией;
- АД < 125/75 мм рт.ст. у пациентов с протеинурией > 1 г/сутки. В новых рекомендациях окон-

чательно утвержден принцип “гибкого” установления пороговых значений АД для начала лечения и целевого уровня АД при терапии в зависимости от величины ССР пациента.

Кто и когда должен получать АГП:

- Немедленно на фоне рекомендаций по изменению образа жизни: при уровне АД $\geq 180/110$ мм рт.ст. – все пациенты, независимо от риска, при АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. – пациенты высокого и очень высокого риска: при наличии 3 и более ФР, метаболическом синдроме (МС), ПОМ, СД, доказанных ССЗ и патологии почек;

- через несколько недель после модификации образа жизни: при уровне АД 140–179/90–109 мм рт.ст. пациенты с низким и умеренным ССР;

- через несколько месяцев после модификации образа жизни:

- при АД 140–159/90–99 мм рт.ст. – пациенты с низким и умеренным ССР. У больных высокого и очень высокого риска, особенно при СД, доказанных ССЗ или почечной патологии возможно назначение АГП

- при высоком нормальном АД 130–139/85–89 мм рт.ст. и даже при нормальном уровне АД 120–129/80–84 мм рт.ст. Цель назначения АГП в данной ситуации – уменьшить прогрессирование болезни.

В новых рекомендациях активно обсуждается целесообразность начала АГТ уже на стадии предболезни, т. е. до развития поражения сердечно-сосудистой системы. Цель такого подхода – активное замедление прогрессирования ССЗ.

Современные АГП по-разному влияют на факторы, вовлеченные в атеротромбогенез, протекцию органов-мишеней и сопутствующую патологию при АГ, а также различаются по характеру и выраженности побочных эффектов. При современном подходе к контролю АГ и профилактике ее осложнений (с позиции ССР) усилились требования к метаболическим характеристикам АГП.

В настоящее время для снижения повышенного АД эксперты ЕОГ/ЕОК (2007 г.) рекомендуют использовать в виде монотерапии или комбинации пять классов АГП: тиазидные и тиазидноподобные диуретики (Д), антагонисты кальция (АК), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БРА) и β -адреноблокаторы (β -АБ). Доказательная база других классов АГП небольшая, хотя α_1 -АБ, агонисты α_2 -адренорецепторов и модуляторы I_1 -имидазолиновых рецепторов показали свою эффективность в адекватном снижении АД.

Для лечения АГ можно воспользоваться любым из рекомендуемых классов АГП. Однако у каждого

ЕОГ/ЕОК, 2007: стратификация риска* у больных АГ

ФР, ПОМ, или заболевание	АД мм рт.ст.		АГ 1 ст. САД=140–159 или ДАД=90–99	АГ 2 ст. САД=160–179 или ДАД100–109	АГ 3 ст. САД ≥180 или ДАД ≥ 110
	Нормальное САД=120–129 или ДАД= 80–84	Высокое нормальное САД=130–139 или ДАД=85–89			
Нет ФР	Средний риск	Средний риск	Низкий добавочный** риск	Умеренный добавочный риск	Высокий добавочный риск
1–2 ФР	Низкий добавочный риск	Низкий добавочный риск	Умеренный добавочный риск	Умеренный добавочный риск	Очень высокий добавочный риск
≥3 ФР, МС, ПОМ или СД	Умеренный добавочный риск	Высокий добавочный риск	Высокий добавочный риск	Высокий добавочный риск	Очень высокий добавочный риск
ССЗ или болезнь почек	Очень высокий добавочный риск	Очень высокий добавочный риск	Очень высокий добавочный риск	Очень высокий добавочный риск	Очень высокий добавочный риск

Примечание: * – 10-летний риск сердечно-сосудистых смертельных и несмертельных событий в ближайшие 10 лет; ** – термин “добавочный” указывает, что во всех категориях риск выше среднего; пунктирная линия показывает, как ССР влияет на определение АГ; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД.

класса выделяются специфические особенности действия, позволяющие рекомендовать их для лечения того или иного клинического состояния (таблица 2). В значительной степени это определяется дополнительными (плейотропными) свойствами АГП, расширяющими его метаболический профиль действия. Яркий пример – острая дискуссия о месте β-АБ в стратегии АГТ. Поводом для нее послужили сообщения о неблагоприятном метаболическом эффекте β-АБ в виде повышения веса тела, развития атерогенных нарушений в системе транспорта холестерина (ХС), увеличения (особенно при комбинации с тиазидными Д) заболеваемости СД за счет нарушения метаболизма глюкозы [2–4].

Можно полагать, что отрицательная динамика факторов, вовлеченных в атеротромбогенез, на фоне терапии отдельными АГП может частично объяснять их недостаточно позитивный эффект при профилактике ССО, несмотря на адекватный контроль АД.

После результатов исследования ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) и проведенных мета-анализов по оценке эффективности β-АБ первых двух поколений (неселективного β-АБ короткого действия – пропранолола, неселективных β-АБ с внутренней симпатомиметической активностью – пиндолола, окспренолола и селективного гидрофильного атенолола) целесообразность использования этого класса препаратов как АГП “первого ряда” в предупреждении ССО оказалась сомнительной. В большей степени это коснулось популярного в реальной клинической практике β-АБ атенолола. Почему так произошло? Во-первых, атенолол показал свое преимущество перед плацебо только в снижении риска развития МИ, но не риска смерти от всех причин и ССС (мета-анализ 5 исследований с включением 6825 больных с АГ

[5]. Во-вторых, атенолол был менее эффективен при сравнении с другими АГП в снижении риска развития МИ, общей смертности и ССС [6]. В-третьих, в исследовании ASCOT у пациентов, леченных атенололом ± Д, на 30 % чаще обнаруживали новые случаи СД, чем у пациентов, получавших АК ± ИАПФ [7]. Эти данные позволили сделать вывод, что атенолол не является оптимальным АГП для использования в обычной практике.

Учитывая эти доводы, в последних (2006г) совместных рекомендациях Британского общества по изучению АГ (BHS) и Национального института здоровья и клинического качества (NICE) β-АБ вообще были исключены из числа АГП “первой линии”, указано на нежелательность их применения в качестве начальной терапии и возможность назначения как АГП “четвертой линии” выбора терапии [8]. Но насколько введенные ограничения для β-АБ “традиционного поколения”, и в первую очередь, для атенолола, касаются всего класса β-АБ? Являются ли отрицательные метаболические свойства отдельных β-АБ класс-эффектом? Именно ответы на эти вопросы во многом определяют профилактическую и терапевтическую состоятельность класса β-АБ.

Известно, что β-АБ представляют собой неоднородную группу, их фармакологические свойства варьируют в широком диапазоне и во многом определяют место препарата в профилактике ССО, т. е. его клиническую эффективность. Сегодня уже очевидно, что β-АБ третьей генерации, например, кардиоселективный небиволол или неселективный карведилол отличаются от “традиционных” β-АБ по своим фармакологическим свойствам, а значит и по терапевтическому действию.

Импонирует взвешенная позиция экспертов европейских обществ (ЕОГ/ЕОК), указавших

Таблица 2

ЕОГ/ЕОК, 2007:
показания для основных классов АГП

Показания	Классы препаратов
ГЛЖ	ИАПФ, АК, БРА
Бессимптомный атеросклероз	АК, ИАПФ
МАУ	ИАПФ, БРА
Почечная дисфункция	ИАПФ, БРА
Перенесенный МИ	Любой АГП
Перенесенный ИМ	β-АБ, ИАПФ, БРА
Стенокардия	β-АБ, АК
ХСН	Д, β-АБ, ИАПФ, БРА
ФП	
Параксизмальная форма	БРА, ИАПФ
ФП	β-АБ, АК (недигидропиридин
Постоянная форма	ового ряда)
ХПН, протеинурия	ИАПФ, БРА, петлевые Д
Атеросклероз периферических артерий	АК
ИСАГ (пожилых)	Д, АК
МС	ИАПФ, БРА, АК
СД	ИАПФ, БРА

Примечание: МАУ – микроальбуминурия; ФП – фибрилляция предсердий; ХПН – хроническая почечная недостаточность; ИСАГ – изолированная систолическая АГ.

на возможность использования β-АБ в качестве препаратов “первого выбора” в лечении больного АГ. Современные β-АБ входят в стандарт лечения большинства ССЗ и убедительно сохраняют лидирующие позиции в лечении пациентов, страдающих стенокардией, ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН), тахикардией, глаукомой, перенесших ИМ. Одновременно европейские эксперты предупреждают об осторожном назначении β-АБ, прежде всего в комбинации с тиазидным Д у пациентов с МС и высоким риском развития СД. Однако это положение не распространяется на β-АБ с вазодилатирующими свойствами – на небиволол и карведилол вследствие отсутствия у них диабетогенного эффекта.

Метаболические характеристики АГП важны, поскольку при длительном применении они могут повлиять на конечный результат профилактики ССО у пациента с АГ. Вот почему метаболическая активность АГП в атеротромбогенезе может стать одним из решающих аргументов при назначении лекарственного средства конкретному больному.

Польза от назначения β-АБ при ряде ССЗ (АГ, ИБС, СН и т. д.) обусловлена подавлением активности симпатической нервной системы (СНС). Но можно ли ограничиться только таким воздействием β-АБ при знаниях отрицательных последствий хронической гиперсимпатикотонии, таких как: повышение проницаемости сосудистой стенки, повреждение эндотелия сосудов, окислительный стресс, высвобождение факторов роста и воспаления, негативное влияние на метаболизм липидов (липолиз) и глюкозы (глю-

конеогенез). Коррекция у больного АГ показателей, участвующих в формировании атеромы и тромбоза, может дать дополнительный (аддитивный к снижению уровня АД) эффект, направленный на уменьшение ССР. Речь идет о наличии у АГП позитивных плейотропных эффектов, способных противодействовать атеротромбогенезу. Дополнительные свойства препаратов расширяют показания к их применению и уменьшают вероятность развития нежелательных явлений у больного, которому показано медикаментозное лечение.

В связи с тем, что β-АБ отличаются по своим фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам, можно предположить, что и их плейотропные и клинические эффекты будут различными.

Отличительные фармакологические свойства небиволола

Небиволол (Небилет® БЕРЛИН-ХЕМИ АГ/Группа МЕНАРИНИ, Германия) – это высокоселективный β₁-АБ (его селективность значительно выше, чем у метопролола и бисопролола), обладающий вазодилатирующими свойствами за счет модуляции синтеза оксида азота (NO) в эндотелии сосудов [9]. Такой комбинированный механизм действия небиволола усиливает антигипертензивный эффект и расширяет возможности его метаболического профиля. Небиволол – липофильный β-АБ без внутренней симпатомиметической (мембраностабилизирующей) активности. Это можно рассматривать как позитивное свойство небиволола, поскольку анализ рандомизированных исследований показал, что β-АБ без внутренней симпатомиметической активности в большей степени (на 30 %) снижают смертность, чем препараты с внутренней симпатомиметической активностью (на 10 %) [10]. Активное вещество небиволола представляет собой рацемат, состоящий из двух энантиомеров: *d*-небиволола и *l*-небиволола. Антигипертензивная активность препарата в большей степени связана с *d*-небивололом, блокирующим β₁-адренорецепторы, а вазодилатирующее действие – с *l*-небивололом.

Какие преимущества дает суперселективность небиволола в отношении β₁-адренорецепторов?

Во-первых, это хороший антигипертензивный эффект. Небиволол соответствует всем требованиям идеального АГП: эффективно и стабильно снижает уровни повышенного АД в течение 24 ч при однократном ежедневном приеме в терапевтической дозе 5 мг/сут., сохраняет нормальный циркадный ритм колебания АД. Во-вторых, прием небиволола вызывает положительные гемодинамические изменения, происходящие в сердце: увеличение ударного объема сердца и фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) при стабильном сердечном выбросе, несмотря на брадикардию, улучшение диасто-

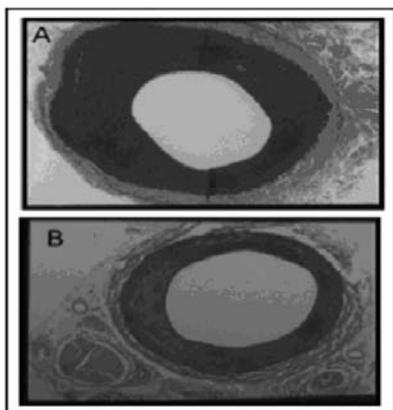


Рис. 2 Изучение вероятности атеросклеротического повреждения диэпителизированной общей сонной артерии у крыс: (А) контрольная группа; (В) лечение небивололом (в дозе 10 мг/кг массы тела) в течение 35 дней до и 28 дней после повреждения артерии.

лической функции сердца [11]. Такое воздействие небиволола на сердце отличает его от других β -АБ (например, ателолола, меторолола, биспролола) и объясняется не только существенной блокадой β_1 -адренорецепторов, но и уменьшением сосудистой резистентности периферических вен и артерий, т. е. пред- и постнагрузки на сердце [9]. У пациентов с АГ небиволол через 6 месяцев уменьшает массу миокарда ЛЖ и эффективно снижает давление в легочной артерии и правом предсердии [9,12]. Благоприятный гемодинамический профиль небиволола клинически полезен при исходно нарушенных систолической и диастолической функциях ЛЖ, часто сопровождающих АГ, особенно у пожилых [9]. Этот наглядно было продемонстрировано в двух крупных, рандомизированных, клинических исследованиях SENIORS (Study of Effects Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisations in Seniors) и ENECA (Efficacy of Nebivolol in the treatment of Elderly patients with Chronic heart failure as Add-on therapy to ACE inhibitors or angiotensin II receptor blocker, diuretics, and/or digitalis) [13,14]. В-третьих, у небиволола менее выражены нежелательные явления, связанные с блокадой β_2 -адренорецепторов, т. е. меньшая вероятность появления отрицательных легочных эффектов (бронхоспазма), нарушений углеводного и жирового обменов. Более благоприятный профиль безопасности небиволола расширяет возможности его применения у пациентов с АГ любого возраста и другими ССЗ.

Плейотропная активность небиволола в атеротромбогенезе

Сегодня очевидно, что механизм и профиль действия небиволола более сложен, чем других β -АБ, и до конца не раскрыт. Речь идет о не связанных со снижением АД “ценных” свойствах препарата, позитивно влияющих на разные звенья атеротромбогенеза.

Сосудопротективная активность небиволола

При АГ развивается функциональная неполноценность эндотелия – дисфункция эндотелия (ДЭ) [15]. Эндотелий сосудов представляет собой орган весом 1,5–1,8 кг или непрерывный монослой клеток длиной 7 км. За последние годы представления о функциональных возможностях эндотелия сосудов изменились. Сегодня эндотелий сосудов – это не просто барьер между кровью и интимой сосуда, а сложный паракринный орган, вырабатывающий большое количество активных медиаторов. Это позволяет эндотелиальным клеткам выполнять ряд важнейших функций: поддерживать оптимальные тонус и структуру сосуда, регулировать проницаемость стенки сосуда, обеспечивать антиадгезивное состояние артерий через регуляцию тромболиза и фибринолиза, содействовать противовоспалительным реакциям, контролировать рост гладкомышечных клеток (ГМК).

Что влечет за собой развитие ДЭ у пациента с кардиометаболическими ФР или ССЗ? При ДЭ изменяется баланс между вырабатываемыми им сосудорасширяющими и сосудосуживающими медиаторами, что нарушает релаксацию сосуда. А это значит, в ответ на различные фармакологические и физиологические стимулы, например, на физическую нагрузку (ФН), повышение АД и т. д., сосуд не расширяется, как в норме, а напротив, сужается (парадоксальная реакция). Такая реакция влечет за собой нарушение кровоснабжения различных органов и тканей, а также уменьшение доставки необходимых для их жизнедеятельности субстанций. ДЭ играет существенную роль в запуске формирования атеромы. При этом, надо помнить, что ДЭ артерий – системный процесс.

Доказано, что в основе ДЭ лежит снижение биологической активности NO – основного дилататора сосудов. NO, вырабатываемый клетками эндотелия, в физиологических условиях противодействует сосудосуживающим факторам, тормозит процессы ремоделирования сосудистой стенки, обеспечивает неадгезивность эндотелия по отношению к форменным элементам крови (тромбоцитам, моноцитам), т. е. выступает в роли ингибитора ряда проатеросклеротических и тромботических эффектов [16].

NO образуется из аминокислоты L-аргинина при участии фермента NO-синтазы (NOS) и нескольких ко-факторов. Основным регулятором повышения экспрессии (активности) NOS является напряжение сдвига на поверхности эндотелия (сила, действующая при движении крови), определяемое вязкостью крови, скоростью кровотока и выраженностью вазоконстрикции. В норме (в покое) происходит постоянное базальное выделение NO. При здоровом эндотелии выделение NO может быстро увеличиться под воздействием ряда факторов, например, ацетилхолина, брадикинина, катехоламинов, серотонина, повышении АД, тяжелой ФН, стрессе и т. д.

При АГ у человека доказана ДЭ для коронарных микро- и макрососудов, кожной, подкожной и мышечной микроциркуляции (МЦ), периферических и почечных артерий. Причиной недостаточности NO у гипертоников может быть снижение экспрессии эндотелиальной NOS (eNOS), ведущее к дефициту продукции NO (в эксперименте при инактивации гена eNOS среднее АД повышается на 15–20 мм рт. ст.). Другая причина – образование избыточного количества свободных радикалов типа супероксид-аниона, разрушающих NO [17].

В результате ДЭ на фоне АГ снижается образование сосудорасширяющего простаглицлина (PGI₂), увеличивается синтез мощнейших вазоконстрикторов – эндотелина-1 (ЭТ-1) и ангиотензина (АТ) II [18]. Это активирует ядерный фактор транскрипции (NF_κB), стимулирующий экспрессию провоспалительных адгезивных молекул на поверхности эндотелиоцита и хемоаттрактантов – веществ, привлекающих клетки, в частности моноциты [19]. Молекулы межклеточной адгезии (ICAM) и адгезии сосудистых клеток (VSAM) – это биологически активные вещества, обеспечивающие активацию, адгезию (прилипание) моноцитов и лейкоцитов к поверхности эндотелия и их последующее проникновение под эндотелий. При активации моноцитов/макрофагов и Т-лимфоцитов высвобождаются цитокины, вызывающие острую фазу воспаления в стенке сосуда. Известно, что воспаление играет важную роль на всех стадиях формирования атеросклероза. У поврежденных клеток эндотелия усиливается коагуляционная активность: продуцируются тканевой фактор, ингибитор тканевого активатора плазминогена (ИТАП) 1 типа; фактор фон Виллебранда, повышающий адгезивную и агрегационную активность тромбоцитов. Таким образом, дефицит NO в стенке сосуда запускает ряд патологических реакций, которые в конечном итоге могут привести пациента с АГ к атеротромбозу.

Данные литературы свидетельствуют о важности оценки состояния эндотелия для предсказания риска развития ССО у пациента [20]. Восстановление функциональной активности эндотелия у больного АГ и другими ССЗ – новая важная цель лекарственной терапии, направленной на максимальное снижение ССР и предупреждение развития атеротромботических осложнений. Очевидно, что показатели функции эндотелия следует рассматривать как суррогатные точки при оценке клинической эффективности применяемых кардиологических препаратов, в т.ч. и АГП.

Какой эффект можно ожидать у пациента с АГ, принимающего небиволол? Прежде всего, и это главное, небиволол, модулируя гомеостаз NO в сосудах, стимулирует эндотелий-зависимое высвобождение NO, а значит, может устранять ДЭ при ССЗ. Эндотелий-протективное действие небиволола доказано в эксперименте и в клинических иссле-

дованиях. Небиволол увеличивает продукцию NO в крупных (емкостных) и в мелких (резистивных) артериях при участии кальций-зависимого механизма [21].

Небиволол повышает продукцию базального и стимулированного NO в эндотелиальных клетках за счет ряда механизмов [22–24]:

- увеличения экспрессии eNOS и стимуляцию β₂-адренорецепторов эндотелиоцитов;
- снижения разрушения NO супероксидными радикалами;
- активации β₃-адренорецепторов в коронарных микрососудах человека, что опосредует увеличение в эндотелиоцитах концентрации ионов кальция, необходимого для проявления активности eNOS;
- взаимодействия с эстрогеновыми рецепторами, расположенными на поверхности эндотелиальных клеток;
- взаимодействия с рецепторами серотонина (5HT_{1A} тип рецепторов), расположенными в сосудистой стенке и стимулирующими активность eNOS.

Вазорелаксирующему эффекту небиволола содействует и его блокада α₁-адренорецепторов, обнаруженная в экспериментальных работах. Большое значение придается стимуляции небивололом β₃-адренорецепторов в микрососудах, поскольку через этот механизм может опосредоваться NO-зависимый ангиогенез (проангиогенная активность). Это одно из новых и перспективных терапевтических направлений применения небиволола в лечении больных ИБС, дилатационной кардиомиопатией, СН.

Показанная в эксперименте (на собаках) способность небиволола вызывать дилатацию венозного отдела сосудистого русла и периферических артерий, важна для снижения общего периферического сопротивления (ОПСС) при АГ и усиления антигипертензивного эффекта препарата. Нивелирование небивололом периферической вазоконстрикции также открывает возможность его применения у пациентов с пораженными периферическими сосудами.

Используя эндотелиоциты пуповины человека, удалось показать, что небиволол индуцирует высвобождение из них PGI₂, который может вовлекаться в вазодилатирующую активность этого β-АБ [25]. Очевидно, что активация простаглицлинового пути опосредует кардиопротективные эффекты небиволола.

У небиволола выявлено дозозависимое увеличение клубочковой фильтрации, почечного кровотока, экскреции ионов натрия и хлоридов, что связано со стимуляцией пуринового рецептора – P2Y, ведущего к высвобождению NO из эндотелия почечных клубочков. Такое позитивное влияние небиволола на функцию почек отличает его от “традиционных” неселективных β-АБ (пропронолола), ухудшающих



Примечание: СЖК – свободные жирные кислоты.

Рис. 3 Роль периферической МЦ в нарушении метаболизма липидов и глюкозы у пациентов с АГ, принимающих “традиционные” β-АБ.

ее, и открывает возможности терапевтической протекции на уровне МЦ [26].

Потенцирование сосудистой (вазопротективной, антиатеросклеротической, противотромботической) активности NO небивололом расширяет его метаболический профиль действия и открывает новые возможности применения.

Противовоспалительная активность небиволола

У пациентов с АГ и ГЛП показано, что небиволол в терапевтической дозе (5 мг/сут.) снижает на 15 % уровень С-реактивного белка (СРБ) – маркера системного воспаления [27]. Сегодня доказана негативная роль повышенных концентраций СРБ в атеротромбогенезе [28]. Также установлено, что небиволол тормозит адгезию нейтрофилов и моноцитов на поверхности эндотелиальной клетки через подавление экспрессии адгезивных молекул (ICAM и VSAM), Р- и Е-селектина, запускающих процессы воспаления и атерогенеза [29].

Антиокислительная активность небиволола

При АГ, ГЛП, СД происходит повышенное образование свободных радикалов кислорода – супероксид анионов, выступающих в роли важного окислителя атерогенных липопротеидов низкой плотности (ЛНП) [30]. Избыточная продукция супероксид-аниона, его накопление в тканях стенки сосуда и преобладание над антиокислителями вызывают состояние окислительного стресса, запускающего или усиливающего многие реакции

атерогенеза. Окислению липидов способствует и высокоактивный свободный радикал – пероксинитрит, образующийся при разрушении NO анионом супероксиданиона, способный самостоятельно повреждать мембраны клеток и участвовать в окислении ЛНП. Активные соединения кислорода разрушают NO, снижают его биодоступность, и тем самым способствуют развитию ДЭ.

Небиволол играет роль модулятора окислительного состояния сосудистой стенки, уменьшая склонность ЛНП к окислению, в первую очередь, через свою NO-стимулирующую активность. Небиволол в терапевтической антигипертензивной дозе (5 мг/сут.) может предотвращать системный окислительный стресс, препятствуя повышению в плазме крови гидропероксидов, окисленных ЛНП, 8-изопростаноидов (8-изо-PG F_{2α}) и малонового диальдегида (вторичного продукта свободнорадикального окисления липидов) [29–33].

Небиволол, обладая свойствами сквенджер-ра – “чистильщика” активных соединений кислорода и снижая образование супероксидного аниона, содействует восстановлению функции эндотелия и в крупных артериях и на уровне МЦ. Антиокислительные свойства небиволола в сочетании с хорошим контролем АД и снижением напряжения сдвига на внутренней поверхности сосуда могут уменьшать вероятность разрыва уже имеющейся атеромы, что может быть полезно при широком спектре острой и хронической сердечно-сосудистой патологии.

Антипролиферативная активность небиволола

Развитие ДЭ при АГ влечет за собой секрецию сильнейших вазоконстрикторов ЭТ-1 и АПН. Эти вещества задействованы в формировании атеромы, в т.ч. через стимуляцию миграции ГМК сосуда из меди и интими и их пролиферацию. Увеличение массы ГМК ведет к утолщению средней оболочки гипертензивных сосудов и внеклеточного матрикса, что усиливает вазоконстрикцию и утяжеляет течение АГ. Обнаруженные у небиволола дозозависимые антипролиферативные и антимиграционные свойства в отношении ГМК сосудов, целесообразно учитывать в возможности замедления процессов атерогенеза у больного АГ [24]. В эксперименте было отмечено, что лечение небивололом крыс с дезпителизированной общей сонной артерией посредством баллона привело к уменьшению количества ГМК в интими сосуда и приостановило их пролиферацию, что снизило вероятность поражения сосуда атеросклерозом (рисунок 2) [34]. При этом уменьшилась воспалительная реакция (снижение количества макрофагов) в ответ на экспериментальное повреждение (деэпителизацию) сосуда.

Имеющиеся сообщения о способности небиволола снижать уровень ренина, возможно вследствие подавления активности СНС, и альдостерона в крови могут опосредовать уменьшение образования АПН и подавление его пролиферативной активности [35].

Антитромботическая активность небиволола

В эксперименте на крысах выявлен дозозависимый эффект небиволола в уменьшении размера тромботических масс, что не исключает его тромболитическую активность [36]. На возможное усиление фибринолиза под воздействием небиволола указывало повышенное образование ТАП. Установлено, что небиволол снижает агрегационную активность тромбоцитов, индуцированную коллагеном и аденозиндифосфатом, что может быть результатом поступления NO в тромбоциты [37]. Поскольку тромбоциты активно вовлекаются в атеротромбогенез, то антиагрегационный эффект небиволола рационально учитывать при его назначении больным АГ и другими ССЗ.

Антиатерогенная активность небиволола

Лечение неселективными “традиционными” β-АБ, как и некоторыми селективными β-АБ может повышать атерогенную фракцию липидов крови и снижать уровень антиатерогенного ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП). Повышение содержания атерогенных триглицеридов (ТГ) при приеме β-АБ связывают с уменьшением активности периферической липопротеидлипазы (ЛПЛ), локализуемой на поверхности эндотелия

капилляров различных органов [38]. У пациентов с АГ на фоне ДЭ развивается вазоконстрикция капилляров (в жировой ткани и скелетной мускулатуре), что может снижать активность периферической ЛПЛ. Известно, что она определяется, в т.ч. и степенью разветвленности капиллярной сети и уровнем МЦ. Использование “традиционных” β-АБ при АГ дает дополнительный (аддитивный) эффект в отношении уменьшения периферического кровотока, а значит и в снижении активности ЛПЛ (рисунок 3). В результате снижается гидролиз ТГ-богатых липопротеидов – липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) и их клиренс, что приводит к гипертриглицеридемии.

Имеются сообщения о возможности “традиционных” β-АБ снижать активность фермента лецитин-холестерин-ацилтрансферазы (ЛХАТ), играющего положительную роль в катаболизме ТГ-богатых липопротеидов и участвующего в каскаде реакций обратного транспорта ХС совместно с ЛВП. Итог влияния “традиционных” β-АБ – снижение концентрации ХС ЛВП в крови. Снижению уровня ХС ЛВП на фоне “традиционных” β-АБ помогает и пониженная активность ЛПЛ, поскольку активный липолиз ТГ-богатых липопротеидов при участии ЛПЛ служит независимым источником образования частиц ЛВП в токе крови.

Небиволол, оказывая вазодилатирующий эффект на артерии и вены, напротив, снижает ОПСС и увеличивает периферическую циркуляцию, что может усиливать активность ЛПЛ (рисунок 4). Отсюда установленное в клинических исследованиях антиатерогенное действие небиволола на липидный профиль. У больных АГ небиволол снижал в крови концентрацию ТГ на 13 % и общего ХС на 8 %, так же как и у пациентов с СД типа 2 (СД-2) на 18 % и 9 % соответственно [39–41]. Значит, небиволол следует назначать пациентам с атерогенными нарушениями в системе транспорта ХС [27].

Другая метаболическая активность небиволола

Гиперинсулинемия (ГИ) и инсулинорезистентность (ИР) рассматриваются как факторы, участвующие в патогенезе АГ. У многих больных АГ имеет место неблагоприятное сочетание ИР и повышенной активности СНС. Гиперсимпатикотония играет важную роль в посредничестве действия инсулина на развитие АГ при СД-2 и МС. Учитывая данный факт, прием препаратов, регулирующих активность СНС, в частности β-АБ, патогенетически обоснован.

“Традиционные” β-АБ позитивно влияют на активность СНС, но могут повышать ИР. Существует несколько возможных механизмов их негативного метаболического действия на чувствительность к инсулину. Во-первых, велика вероятность ослабления первой фазы секреции (раннего пика секреции) инсулина на фоне “традиционных” β-АБ. В связи с этим, требуется большее количество инсулина во второй



Примечание: СЖК – свободные жирные кислоты.

Рис. 4 Роль небиволола в коррекции периферической МЦ и нарушений в метаболизме липидов и глюкозы у пациентов с АГ.

фазе его секреции, что пролонгирует ГИ. Известно, что первая фаза секреции инсулина играет важную роль в контроле гликемии после приема пищи и считается ключевым фактором в развитии СД-2 [42].

Во-вторых, высока вероятность снижения клиренса инсулина. Следует отметить, что у больных АГ клиренс инсулина исходно снижен, а на фоне лечения некоторыми β -АБ он снижается еще больше, что усугубляет ИР [43]. В-третьих, ключевую роль в отрицательном метаболическом действии “традиционных” β -АБ играют гемодинамические изменения в виде повышения ОПСС и снижения периферического кровотока в скелетной мускулатуре, являющейся главным потребителем глюкозы в организме [44]. У здоровых людей инсулин оказывает вазодилатирующий эффект и увеличивает доставку глюкозы к скелетным мышцам. При АГ в условиях гиперсимпатикотонии в скелетной мускулатуре наблюдается уменьшение капиллярной сети мышц и количества, медленно сокращающихся мышечных волокон типа I, определяющих уровень чувствительности организма к инсулину. В результате поглощение глюкозы скелетными мышцами снижается. При ГИ растет резистентность сосудов к увеличению кровотока, т. е. положительный гемодинамический эффект инсулина уменьшается. Прием “традиционных” β -АБ может потенцировать нарушение периферической циркуляции (эффект периферической вазоконстрикции) и снижение чувствительности периферических тканей к инсулину, наблюдаемые при АГ (рисунок 3).

Обнаружено, что нарушение (снижение) эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) является одним из важных механизмов, лежащих в основе

развития ИР [44,45]. С другой стороны, сам инсулин в условиях ГИ может опосредовать повреждающие сосудистые эффекты через стимуляцию различных факторов роста – тромбоцитарного, инсулиноподобного, трансформирующего фактора роста Р, фактора роста фибробластов, что ведет к пролиферации и миграции ГМК, пролиферации фибробластов, увеличению синтеза коллагена и накоплению внеклеточного матрикса [46]. Вследствие чего развивается гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), стенки артерий утолщаются, артериолы сужаются, а ОПСС увеличивается.

Активация окислительного стресса и накопление активных свободных радикалов кислорода в условиях ДЭ при АГ уменьшает биодоступность инсулин-зависимого переносчика глюкозы – транспортера GLUT-4, обеспечивающего активный транспорт глюкозы внутрь мышечной клетки. Это усиливает метаболические нарушения при АГ.

Позитивно то, что отрицательное влияние “традиционных” β -АБ на инсулиночувствительность не является классовым эффектом, присущим всем β -АБ. Например, небиволол, не только уменьшает негативное влияние на состояние сосудов и активность СНС, но и индуцирует периферическую вазодилатацию через NO, что дает ему явные метаболические преимущества перед другими β -АБ (рисунок 4). Небиволол, снижая ОПСС и увеличивая периферический кровоток в скелетных мышцах, может опосредовать процессы утилизации глюкозы и снижать ИР сосудов и тканей. Очевидно, имеются и другие дополнительные механизмы, реализация которых влияет на ИР у пациентов, принимающих β -АБ новой генерации.

Особые фармакологические механизмы небиволола способствуют снижению уровня глюкозы, инсулина и улучшению чувствительности периферических тканей к инсулину как у больных СД-2, так и у пациентов с АГ без явных нарушений углеводного обмена [24,27,39,42].

Результаты крупного, клинического исследования SENIORS подтвердили антидиабетогенный эффект, т. е. отсутствие увеличения частоты развития СД у пожилых пациентов с СН – 1,8 % случаев в год на небивололе vs 2,1 % на плацебо [24]. Небиволол является оптимальным препаратом для лечения АГ у пациентов с метаболическими нарушениями: МС, нарушенной толерантностью к глюкозе, СД-2, без необходимости дополнительного мониторинга за состоянием углеводного обмена.

Впервые обнаружено положительное влияние небиволола на уровень адипонектина при АГ, что частично может объяснять механизм его положительного эффекта на инсулиночувствительность периферических клеток [29]. Адипонектин вырабатывается в жировой ткани и оказывает ряд позитивных действий: повышает чувствительность периферических тканей к инсулину, вызывает антиатерогенный эффект, обладает противовоспалительной активностью. Экспериментальные данные позволяют рассматривать адипонектин в качестве кардиоваскулярной протективной молекулы. Установлено, что ДЭ сопровождается низким уровнем адипонетина.

Клинические исследования показали, что у больных АГ, атеросклерозом, СД-2 и ожирением содержание в крови адипонектина снижено. В литературе увеличивается число сообщений о сопряженности

низкого уровня адипонектина с повышенным риском развития коронарной болезни сердца [47]. Очевидно, при лечении пациентов с АГ, следует учитывать возможность АГП влиять на уровень адипонектина. Способность небиволола повышать концентрацию адипонектина у больных АГ можно отнести к его новому плейотропному действию.

Среди других метаболических эффектов небиволола следует отметить нейтральность в отношении динамики уровня мочевой кислоты, чего нельзя сказать об ателололе, способного повышать ее содержание на 30 % [27]. Проведенные клинические исследования указывают на отсутствия увеличения массы тела у пациентов, леченных небивололом.

Заключение

Таким образом, небиволол можно рассматривать как модель АГП, близкого к идеальному по способности соединять в себе выраженное антигипертензивное действие с позитивными гемодинамическими свойствами и многочисленными плейотропными эффектами, противодействующими атеротромбогенезу. Такая разнонаправленная активность небиволола ведет к усилению и расширению его терапевтических возможностей. Особые свойства небиволола и высокий профиль безопасности обосновывают его назначение пациентам с АГ, ИБС, коронарным и периферическим атеросклерозом, СН, МС, СД-2, нарушением эректильной дисфункции [13,14,41,48]. Несомненно, что назначение небиволола при сердечно-сосудистой патологии является привлекательным терапевтическим подходом, ведущим к улучшению течения ССЗ и профилактике осложнений.

Литература

1. Mancia G, Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 26: 1105–87.
2. Sharma AM, Pischon T, Hardt S, et al. Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: a systematic analysis. *J Hypertens* 2001; 37: 250–4.
3. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006; 24: 3–10.
4. Opie LH, Schall R. Old antihypertensives and diabetes. *J Hypertens* 2004; 22: 1453–8.
5. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004; 364: 1684–9.
6. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 1545–53.
7. Dahluf B, Sever P, Poulter N, et al. Prevention of coronary and stroke events with antihypertension regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
8. New BHS-NICE guidelines (June 2006). Prescription guidelines in cardiology. Editions Frison-Roche 2006.
9. Zanchetti A. Clinical pharmacodynamics of nebivolol: new evidence of nitric oxide-mediated vasodilating activity and peculiar hemodynamic properties in hypertensive patients. *Blood Pressure* 2004; 13(Suppl 1): 17–32.
10. Yusuf S, Peto R, Lewis J, et al. Beta-blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; XVII (5): 335–71.
11. Kamp O, Sieswerda GT, Visser CA. Favorable effects on systolic and diastolic left ventricular function of nebivolol in comparison to atenolol in patients with uncomplicated essential hypertension. *Am J Cardiol* 2003; 92: 344–8.
12. Nodari S, Metra M, Dei Cas L. Beta-blocker treatment of the patients with diastolic heart failure and arterial hypertension. A prospective randomized comparison of the long-term effects of atenolol versus nebivolol. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 621–7.
13. 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.
14. Edes I, Gasior Z, Wita K. Effect of nebivolol on left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure: results of the ENECA study. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 631–9.

15. Taddei S, Viridis A, Chiadoni L, Salvetti A. The pivotal role of endothelium in hypertension. *Medicographia* 1999; Issue 59; 21: 22–9.
16. Lusher TF, Barton M. Biology of the endothelium. *Clin Cardiol* 1997; 20(Suppl II): II-3–10.
17. Gardiner SM, Compton AM, Bennet T, et al. Control of regional blood flow by endothelium-derived nitric oxide. *J Hypertens* 1990; 15: 486–92.
18. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Сандамирская А.П., Суворова С.С. Дисфункция эндотелия, артериальная гипертензия: терапевтические возможности. *Кардиоваск тер профил* 2003; 2: 79–90.
19. Tsaio PS, Wang B, Buitrago R, et al. Nitric oxide regulates monocyte chemotactic protein-1. *Circulation* 1997; 6: 934–40.
20. Schächinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101: 1899–906.
21. Maffei H, Vecchione C, Aretini A, et al. Characterization of nitric oxide release by nebivolol and its metabolites. *Am J Hypertens* 2006; 19: 579–86.
22. Dessy C, Saliez J, Ghisdal P, et al. Endothelial beta-3-adrenoreceptors mediate nitric oxide-dependent vasorelaxation of coronary microvessels in response to the third-generation beta-blocker nebivolol. *Circulation* 2005; 112: 1198–205.
23. Garban HJ, Buga GM, Ignarro LJ. Estrogen-receptor mediated vascular responsiveness to nebivolol: a novel endothelium-related mechanism of therapeutic vasorelaxation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 43: 638–44.
24. Rosei EA, Rizzoni D. Metabolic profile of nebivolol, a β -adrenoreceptor antagonist with unique characteristics. *Drug* 2007; 67: 1097–107.
25. Gosgnach W, Boixel C, Nevo N, et al. Nebivolol induce calcium-independent signaling in endothelial cells by a possible β -adrenergic pathway. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 38: 191–9.
26. Kalinowski L, Dobrucki LW, Szczepanska-Konkel M, et al. Third-generation β -blocker stimulation nitric oxide release from endothelial cells through ATP efflux. *Circulation* 2003; 107: 2747–52.
27. Rzos E, Bairaktari E, Kostoula A, et al. The combination of nebivolol plus pravastatin is associated with a more beneficial metabolic profile compared to that of atenolol plus pravastatin in hypertension patients with dyslipidemia: a pilot study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2003; 8: 127–34.
28. Cirillo P, Golino P, Calabro P, et al. C-reactive protein induces tissue factor expression and promotes smooth muscle and endothelial cell proliferation. *Cardiovasc Res* 2005; 68: 47–55.
29. 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.
30. Harrison DG, Ohara Y. Physiologic consequences of increased vascular oxidant stresses in hypercholesterolemia and atherosclerosis: implications for impaired vasomotion. *Am J Cardiol* 1995; 75: 75B–81.
31. 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. *JACC* 2003; 42: 1838–44.
32. Troost R, Schwedhelm E, Rojczyk S, et al. Nebivolol decrease systemic oxidative stress in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50: 377–9.
33. Fratta Passini A, Garbin U, Nava MC, et al. Nebivolol decrease oxidative stress in essential hypertensive patients and increases nitric oxide by reducing its oxidative inactivation. *J Hypertens* 2005; 23: 589–96.
34. 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.
35. Pesant Y, Marc-Aurele J, Bielman P, et al. Metabolic and antihypertension effects of nebivolol and atenolol in normometabolic patients with mild-moderate hypertension. *Am J Therap* 1999; 6: 137–47.
36. Gryglewski RJ, Uracz W, Marcinkiewicz E, et al. Role of endothelial nitric oxide in pleiotropic action of cardiovascular drug: nebivolol. In Gryglewski RJ and Minuz P, editors. *Nitric oxide: basis research and clinical applications*. Amsterdam: IOS Press, 2001: 57–69.
37. Falciani M, Rinaldi B, D'Agostino B, et al. Effects of nebivolol on human platelet aggregation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 38: 922–9.
38. Rabkin SW. Mechanisms of action of abrenergin receptor blockers on lipid during antihypertensive drug treatment. *J Clin Pharmacol* 1993; 33: 286–91.
39. Von Fallois J, Faulhaber HD. Nebivolol, a beta-blocker of 3rd generation: modern therapy of arterial hypertension. Results of a multicenter observation study. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2001; 90: 435–41.
40. Christlieb R, Mmaki P. The effect beta-blocker therapy on glucose, lipid metabolism. *Primary Cardiol* 1980; 1(Suppl): 47–54.
41. Маколкин В.И., Ахмедова О.О., Бувальцев В.И. и др. Клинические и метаболические эффекты кардиоселективных β -блокаторов небивола и метопролола у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология* 2003; 2: 40–3.
42. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multi-faceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia. *Diabetes Care* 1991; 14: 173–7.
43. Swisloski ALM. Impaired insulin clearance in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1994; 8: 185–90.
44. Rocchini AP, Moorehead C, Katch V, et al. Forearm resistance vessel abnormalities and insulin resistance in obese adolescents. *J Hypertension* 1992; 19: 615–20.
45. Naruse M, Tanabe A, Takagi S, et al. Insulin resistance and vascular function. *Nippon Rinsho* 2000; 58: 344–7.
46. Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporter and insulin action. Implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341: 248–57.
47. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, et al. Osaka CAD Study Group. Association of hypo adiponectinemia with coronary heart diseases in men. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 2003; 23: 85–9.
48. Евдокимова А.Г., Радзевич А.Э., Терешенко О.И., Коваленко Е.В. Оценка клинической эффективности включения небивола и метопролола в комплексную терапию больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью II–III функциональных классов. *Кардиоваск тер профил* 2005; 4: 52–9.

Поступила 30/07–2008