

Небиволол – високоселективен бета-блокер с допълнителни фармакологични ефекти

Доц. Борислав Георгиев¹, чл.-кор. проф. Мила Власковска²

¹Национална кардиологична болница

²Катедра по фармакология и токсикология, Медицински факултет,
Медицински университет, София

Резюме

Небиволол принадлежи към бета-блокери от трето поколение, които притежават директни вазодилаторни свойства освен блокирането на β_1 -адренергичните рецептори. Той има най-висок афинитет към β_1 -рецепторите от всички бета-блокери и значително подобрява ендотелната дисфункция чрез силен стимулиращ ефект върху активността на ендотелната синтаза на азотен оксид. Предполага се, че небиволол може да има много повече благоприятни ефекти в допълнение към бета-блокиращата му активност. Съществуват клинични доказателства за антихипертензивните ефекти на небиволол, а така също и за повлияване върху хемодинамиката при пациенти с хронична застойна сърдечна недостатъчност. В процес на изясняване са някои негови анти-исхемични качества. Най-голямото предизвикателство пред медицината днес е изясняване на механизмите на действие, които да обяснят както полезните, така и някои ефекти, ограничаващи неговото клинично приложение.

Ключови думи: небиволол, механизми на действие, хипертония

Nebivolol - highly selective beta-blocker with additional pharmacological effects

Borislav Georgiev¹, Mila Vlaskovska²

¹National heart hospital, ²Department of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty, Medical University of Sofia

Abstract

Nebivolol belongs to the third generation beta-blockers and additionally have direct vasodilating properties beyond the β_1 -adrenergic receptors blockade. It possess the highest β_1 -receptors affinity of all beta-blockers and significantly improves endothelial dysfunction by a strong stimulating effect on the activity of endothelial nitric oxide synthase. It is assumed that nebulol may have more beneficial effects in addition to the beta-blocking activity. There is clinical evidence for the antihypertensive efficacy of nebulol and also for hemodynamic action in patients with chronic congestive heart failure. In the process of clarification are some of its anti-ischemic properties. The biggest challenge for medicine today is to clarify the mechanisms of action to explain both beneficial and some effects limiting its clinical application.

Key words: nebulol, mechanisms of action, hypertension

Бета-адренорецептори и бета-блокери

Адренергичните рецептори са клас рецептори, свързани с G-протеин, и се стимулират от катехоламините. Към днешна дата на молекулярно ниво са идентифицирани три подтипа на β -адренорецептори: β_1 -, β_2 - и β_3 -адренорецептори. Обсъжда се и се изучава и четвърти подтип β -адренорецептори, който не е клониран. Повечето ефекти на рецепторите от фамилията бета са медираны от аденилилциклазата. Специфичните ефекти на β_1 -активирането включват повишение на сърдечната честота и контрактилитета, повишен автоматизъм и скорост на провеждане, освобождаване на ренин от юкстагломеруларните клетки и липолиза. Стимулацията на β_2 -адренорецепторите е свързана с релаксация на гладката мускулатура в бронхите и на други места, разширява периферните, коронар-

ните и каротидните артерии и стимулира гликогенолизата и глюконеогенезата. И докато данните за β_1 - и β_2 -адренорецепторите са убедително потвърдени, за β_3 -рецепторите днес се смята, че се свързват предимно с метаболитната регулация, но има съобщения и за ефект върху потискане на миокардния контрактилитет¹. Поради ненапълно изяснените характеристики и функции на бета-рецепторите и поради липса или наличие на силно ограничени данни за ефекти на бета-блокери специално върху β_3 -адренорецепторите, в учебниците симпатикомиметичната активност и грузи свойства на медикаментите се свеждат предимно и основно до ефекти върху β_1 - и β_2 -адренорецепторите.

Днес класификационно бета-блокери се разделят на три поколения (табл. 1): 1) неселективни блокери на β_1 - и β_2 -адренергичните рецептори,

2) селективни β_1 -рецепторни блокери и 3) селективни или неселективни бета-блокери с допълнителна фармакологична активност^{2, 3}. Тази класификация е изкуствена и по-вероятно е създадена, за да отгиференцира допълнителните ефекти на някои по-нови бета-блокери. Най-правилно би било да се разглеждат представителите от класа според ефекта върху β - и α -адренорецепторите според вътрешната симпатикомиметична активност и да се обясняват допълнителните им свойства чрез изясняване на механизмите на действие.

Някои бета-блокери (ацебутолол, картеолол, пенбутолол и пиндолол) имат вътрешна симпатикомиметична активност, на която се дължи възможността им да провокират и да блокират бета-адренергичната стимулация, която атенюира понижението на сърдечната честота и сърдечния дебит и повишава периферната съдова резистентност, нормално асоциирана с бета-блокадата. Други фармакологични разлики между бета-блокерите се отнасят до тяхната липофилност/хидрофилност и мембранно-стабилизираща активност.

Клиничните разлики между отделните бета-блокери се дължат на различия в тяхната активност към бета-рецепторите. β_1 -Адренергичните рецептори медиат освобождаването на ренин и активират симпатиковата нервна система в сърцето; блокадата на тези рецептори е отговорна за повечето сърдечно-съдови ефекти на бета-блокерите⁴. β_2 -Адренергичните рецептори регулират бронхиалната и съдовата дилатация⁴. Селективността към β_1 -адренергичния рецептор (наричана

преди „кардиоселективност“, а по-правилно е да се нарича β_1 -селективност) се смята за желано качество. Блокадата на β_2 -адренергичния рецептор е асоциирана с множество нежелани ефекти, включително бронхоконстрикция при пациентите с остри дихателни заболявания. Това свойство на бета-блокерите обаче е полезно в лечението на мигрената и тремора⁴. Счита се, че всички бета-блокери могат да имат нежелани ефекти при пациенти с бронхиална астма, като рискът от дихателни нарушения е значително по-висок при неселективните, отколкото при β_1 -селективните представители на класа⁴ с изразена вътрешна активност за β_2 -рецепторите (целипролол, небиволол). β_1 -Селективните могат да се разделят на частично селективни (тези, при които може да се изплъзне селективността и във високи дози да бъдат β_1 - и β_2 -селективни) и високоселективните (притежават само β_1 -селективност). Други нежелани ефекти, често наблюдавани при приложението на неселективни и частично селективни в сравнение с високоселективните бета-блокери, са понижен толеранс към физическо натоварване, гастроинтестинални симптоми и нарушение на липидния и глюкозния метаболизъм. Качеството на живот може да се влоши при терапия с неселективни в сравнение с β_1 -селективни медикаменти⁴.

Небиволол

Небиволол (α, α' -[иминодиметилен]бис[6-флуоро-2-хромметанол]) е β_1 -адренорецепторен блокер от трето поколение с вазодилатиращи свойства (табл. 1 и 2). За разлика от вазодилатиращите свойства на карведилол, които се дължат на α -адренорецепторна блокада, хемодинамичните ефекти на небиволол се дължат на директния му стимулиращ ефект върху ендотелната синтаза на азотен оксид (eNOS). Въпреки доказателствата за повишен синтез на NO, остава открит въпросът за механизмите, по които се осъществява това повишение. Малко след навлизането на небиволол на американския пазар бе направен един от най-загълбочените анализи на механизмите на действие на медикамента, обясняващи доказаните в практиката клинични ползи⁵.

Небиволол представлява рацемична смес на D- и L-изомер, като при оригиналния медикамент това отношение е 1:1. Той е единственият бета-блокер, чиято структура се различава коренно от структурата на пропранолол (фиг. 1).

Ефекти на D- и L-енантиомерите

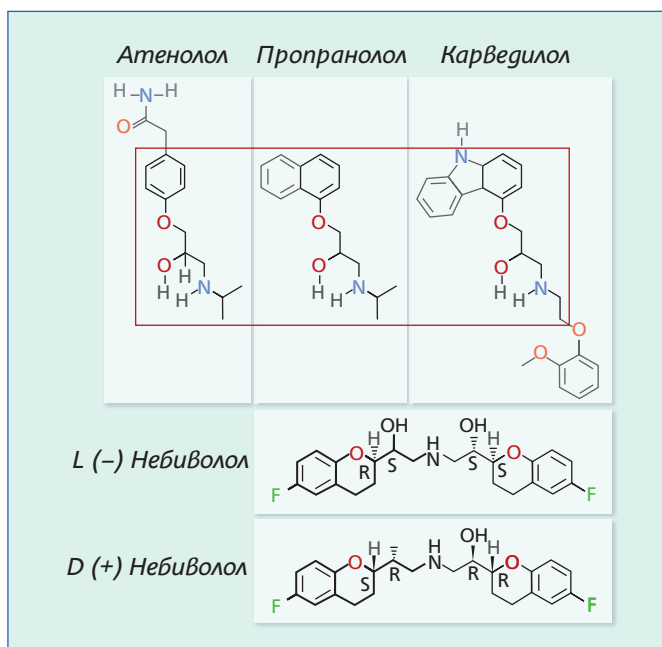
Фармакодинамичното действие на двата енантиомера на небиволол е изследвано в няколко проучвания. В двойно-сляпо, рандомизирано, кръстосано проучване при 14 здрави доброволци L-небиволол не

Поколение	Свойства	Медикамент
Първо	Неселективни, без допълнителни свойства	Propranolol, Timolol
Второ	β_1 -Селективни без допълнителни свойства	Metoprolol, Atenolol, Bisoprolol
Трето	Неселективни, с допълнителни свойства (вазодилатация и др.)	Carvedilol (α_1 -блокада), Labetalol, Celiprolol (β_2 -агонист)
	β_1 -Селективни с допълнителни свойства (NO-модулирана вазодилатация, β_2 -агонизъм, антиоксидантна активност)	Nebivolol

Табл. 1. Поколения и свойства на бета-блокерите

Стимулиране на синтеза на азотен оксид – Celiprolol, Nebivolol, Carteolol, Vopindolol
β_2 -Агонистична активност – Celiprolol, Carteolol, Vopindolol
α_1 -Блокираща активност – Carvedilol, Labetalol, Bucindolol, Bevantolol
Блокиране на навлизането на Ca^{2+} – Carvedilol, Betaxolol, Bevantolol
Отварящи K^+ канали – Tilisolol
Антиоксидантна активност – Carvedilol

Табл. 2. Допълнителни сърдечно-съдови механизми в действието на трето поколение бета-блокери (по Goodmann & Gillman, 2011)



Фиг. 1. Структура на небиволол

оказва ефект върху физически индуцираното повишение на сърдечната честота и систолното артериално налягане, докато рацемичната смес от L-небиволол 2.5 mg и D-небиволол 2.5 mg сигнификантно понижава тези параметри в сравнение с изходните им стойности ($P < 0.05$)⁶. Приема се, че бета-блокиращата активност на небиволол се дължи на неговия D-енантиомер⁶. Фармакодинамичната роля на L-енантиомера е по-слабо проучена, но той потенцира някои ефекти на D-енантиомера⁷. И двата енантиомера са необходими, за да бъде обяснен ефектът на небиволол върху левокамерната функция. При пациенти с исхемична болест на сърцето или предходен миокарден инфаркт ($n=22$) самостоятелно нито един от енантиомерите не води до сигнификантна промяна на сърдечната честота, сърдечния индекс, фракцията на изтласкване или левокамерната диастолна функция, докато D, L-небиволол 2.5 mg сигнификантно понижава сърдечната честота и подобрява левокамерната систолна и диастолна функция⁸.

β-Адренорецепторна селективност

В препарат от заек с помощта на радиолиганден тест е установено, че небиволол в ниска концентрация се свързва с висок афинитет и висока селективност с β_1 -адренергичните рецептори и се дисоциира бавно от тях. Изследване на компетитивното β_1/β_2 -рецепторно свързване показва, че селективността на небиволол за β_1 -адренергичните рецептори спрямо β_2 -рецепторите е най-висока сред изследваните бета-блокери: 40.7 за небиволол, 15.6 пъти за бизопролол, 4.2 пъти за метопролол и 0.73 за карведилол⁹. Друго проучване показва, че в

човешки левокамерен миокард небиволол има още по-висока β_1 -селективност – афинитетът му към сърдечните β_1 -рецептори е 321 пъти по-висок, при бизопролол е 103 пъти, при метопролол – 74 пъти. Буциндолол, карведилол и пропранолол имат β_1/β_2 отношение около 1.0¹⁰. Това проучване сочи, че небиволол е високоселективен β_1 -адренергичен рецепторен блокер¹⁰ в човешки миоцити.

Липсва ли вътрешна симпатикомиметична активност?

Благоприятните хемодинамични ефекти на небиволол (понижение на системната съдова резистентност и поддържане на сърдечния дебит) са известни и за пиндолол, който има силна частична вътрешна симпатикомиметична активност¹¹. Вътрешната симпатикомиметична активност атенюира редуцията на сърдечната честота и сърдечния дебит и резултатното повишение на системната съдова резистентност. Небиволол е изследван за наличие на вътрешна симпатикомиметична активност¹². Вътрешната активност се характеризира с многократно по-слабо от нордреналина възбудно действие. Вече разполагаме с изследвания относно вътрешната симпатикомиметична активност на небиволол към β_3 -адренергичните рецептори. Въпреки тези данни за частична вътрешна β_3 -симпатикомиметична активност при небиволол, в класификационните таблици на големите фармакологични учебници той се поставя в групата на медикаментите без вътрешна симпатикомиметична активност, тъй като там се обсъждат само β_1 - и β_2 -рецепторната активност на бета-блокери.

Хемодинамични ефекти

Хемодинамичните ефекти на небиволол се определят от няколко различни механизма – негативен хронотропен ефект, инхибиция на симпатиковата активност на мозъчните вазомоторни центрове, инхибиция на периферните α_1 -адренорецептори¹³, супресия на рениновата активност и най-важното – понижение на периферната съдова резистентност. Въпреки че D-изомерът на небиволол притежава селективна β_1 -активност и леки вазоконстрикторни свойства, L-изомерът определя стимулацията на eNOS и последващата ендотел-зависима вазодилатация⁶. L-изомерът проявява бета-блокиращите си ефекти само в супрафармакологична доза⁷.

Много високата селективност за блокиране на β_1 -спрямо β_2 -рецепторите на D-изомера (табл. 3) обяснява ограничените ефекти върху реактивността на дихателните пътища и инсулиновата чувствителност^{14, 15}, а така също и по-слабия негативен инотропен ефект на небиволол при пациенти със

Медикамент	β_1/β_2 селективност	Допълнителен ефект
Пропранолол	1	
Метопролол	74	
Бизопролол	103	
Целипролол	69	β_2 -агонизъм (бели дробове, ендотел)
Карведилол	1	α_1 -блокада, антиоксидант
Небиволол	321	$\beta_{2,3}$ -агонизъм (ендотел), NO-модулирана вазодилатация, антиоксидант

Табл. 3. Диференциална селективност на бета-блокери-те към β -рецепторите

сърдечна недостатъчност⁹. Трябва да се отбележи, че тази селективност намалява при дози над 10 mg и при забавен метаболизъм, което води до загуба на тези благоприятни качества на небиволол. Въпреки че много автори смятат, че небиволол не притежава вътрешна симпатикомиметична активност (а други предполагат наличие на α -блокираща активност, както и при карведилол), той има агонистична активност по отношение на β_3 -рецепторите, която отчасти допринася за ендотелиотропните му свойства¹³.

Вазодилатация

Небиволол има мощно вазодилатиращо действие чрез понижаване на системната съдова резистентност, което води до понижаване на артериалното налягане, но без да потиска левокамерната функция^{16, 17}. Въпреки че вазодилатацията при бета-блокери може да бъде обяснена чрез вътрешната симпатикомиметична активност на β_2 -адренергичните рецептори или чрез α -адренергичната рецепторна блокада, небиволол няма такива ефекти или те са минимални^{9, 17}. Проучени са множество потенциални механизми на вазодилататорното му действие. Установено е, че вазодилатативният ефект на небиволол не се дължи на блокада на α_1 - или α_2 -адренергичните рецептори и 5-HT₂-рецепторите¹⁸. Известно е също, че небиволол не предизвиква вазодилатация и чрез блокада на навлизането на калциеви йони или инхибиция на ангиотензин II или ACE¹⁸.

Установено е, че небиволол едновременно увеличава производството на азотен оксид чрез стимулиране на ендотелната NO-синтаза и чрез намаляване на оксидативното дезактивиране на NO^{19, 20}. Небиволол осъществява своя вазодилатативен ефект чрез L-аргинин-NO-зависим път, чрез увеличаване на NO бионаличността²¹⁻²⁴, механизъм, вероятно предизвикан от активиране на β_3 -рецепторите²⁵.

Ендотел-зависима вазодилатация

Успоредно със сърдечните си ефекти, небиволол има и способността да предизвиква ендотел-зависима вазодилатация. Gao et al.²⁶ показаха, че дозоза-

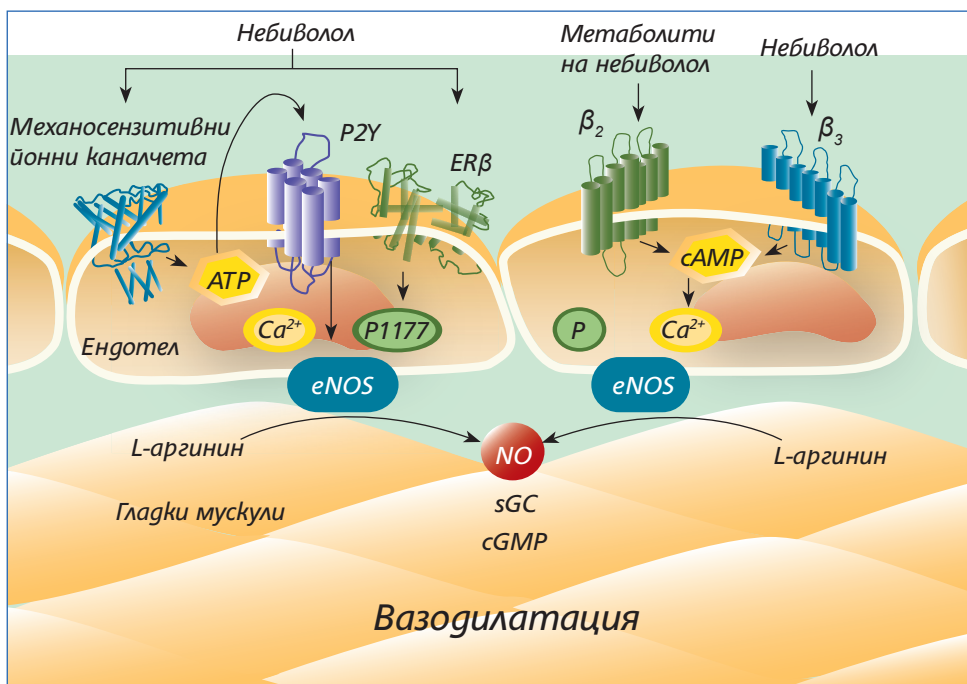
висимата вазодилатация, индуцирана от небиволол, се понижава след отстраняване на ендотела или след инхибиция на eNOS. Трябва да се отбележи, че други медикаменти от същия клас, като целипролол или бопиндолол, също имат стимулиращ ефект върху eNOS, подобен на този на L-изомера на небиволол²⁶⁻³⁰. Въпреки че се подозират няколко механизма за небиволол-индуцираната вазодилатация, включително естроген-рецепторно-зависима транслокация на eNOS и фосфорилиране на серин-1177³¹ или стимулация на серотониновите рецептори²⁷, най-привлекателната хипотеза предполага активация на eNOS чрез свързване на небиволол с β_2 -рецептора³², директно свързване на небиволол с β_3 -рецептора²⁵ и/или стимулация на ендотелния транспорт на АТФ (фиг. 2)²².

В проучване на Broeders et al.³² небиволол не успява да предизвика вазодилатация, но след метаболизиране повишава калциевата концентрация в ендотела и удвоява освобождаването на NO по β_2 -зависим механизъм. Имунохистохимични изследвания показват наличието на β_2 -, но не и на β_1 -рецептори върху ендотелните клетки. В коронарни микросъдове на човек и гризачи небиволол индуцира вазодилатация чрез ендотел-зависима хиперполяризация и NO³³, ефект, който се атенюира чрез инхибиция на eNOS, блокира се специфично от β_3 -инхибитори и липсва при мишки с дефицит на β_3 -рецептори²⁵. Небиволол стимулира ендотелния ефлукс на АТФ, повишавайки калциевата концентрация в ендотела чрез P2Y-рецепторите, и определя калций-зависимата активация на eNOS в бъбречните гломерулни микросъдове³⁴. Следователно точният механизъм на ендотел-индуцираната стимулация на eNOS, особено при хора, остава неизяснен.

Механизми, стоящи в основата на ендотелната дисфункция

Ендотелната дисфункция се смята за основна патофизиологична причина за хипертонията, коронарната болест на сърцето и застойната сърдечна недостатъчност. Публикувани са редица данни, потвърждаващи директната роля на оксидативния стрес в патофизиологичните процеси на сърдечно-съдовата болест, според които пациентите с повишено ниво на оксидативния стрес в съдовете имат по-лоша прогноза³⁵. Освобождавайки голям брой различни вещества, ендотелът модулира не само тонауса, но и структурата на кръвоносните съдове.

Азотният оксид се произвежда в двуетапен процес на окисление на аминокиселината L-аргинин и има мощни антиатеросклеротични свойства. Той участва заедно с простаглицлините в инхибицията на тромбоцитната агрегация, адхезията на не-



Фиг. 2. Механизми на освобождаването на NO в отговор на остро приложение на небиволол (По Kalinowski L et al.³⁴ и Münzel T, Gori T.⁵)

В бъбречните гломерули небиволол активира механочувствителни йонни каналчета, което води до освобождаване на АТФ и стимулира P2Y-рецепторите, което от своя страна води до калций-зависима активация на eNOS³⁴. Невиволол и неговите метаболити могат да активират и β_2 - (в проводните артерии), и β_3 -рецепторите (в резистивните артерии)²⁵, в резултат на което се повишава вътреклетъчната концентрация на калций и се активира eNOS. cAMP – цикличен аденозинмонофосфат; sGMP – цикличен гуанозинмонофосфат; ERβ – естрогенов рецептор β

уτροфилните клетки към ендотела и експресията на възпалителни молекули. Във висока концентрация NO инхибира пролиферацията на гладкомускулните клетки. Краткият му полуживот основно се определя от способността му да реагира с други кислород-съдържащи свободни радикали, като супероксиди, и да формира високореактивни междинни пероксинитрити (фиг. 3). Супероксидите и пероксинитритите могат да отключат механизми, които са противоположни на тези на NO и във високи концентрации имат директни цитотоксични ефекти, дължащи се на директното увреждане на протеини, липиди и ДНК³⁶. Следователно продукцията на супероксиди и последващото образуване на пероксинитрити оказва най-голям ефект върху съдовата хомеостаза и бионаличността на азотния оксид при експериментални болестни модели и при хора.

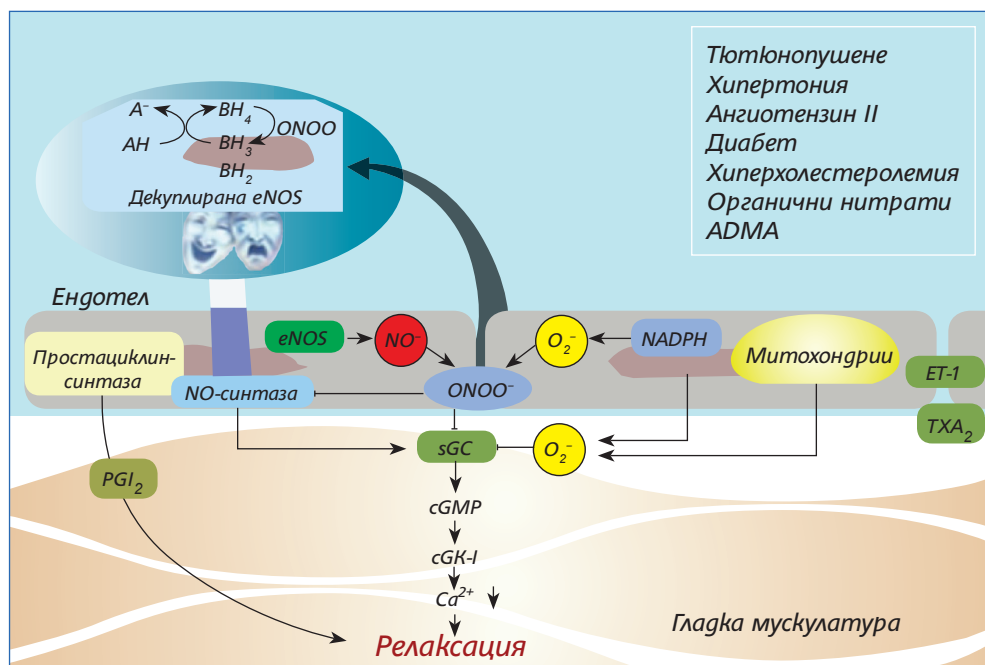
Медикаментозната терапия на съдовата дисфункция трябва да цели не само повишение на нивото на NO, но и понижаване на концентрацията на супероксидите и пероксинитритите в съдовете. Голям брой проучвания показваха, че веществата, които просто освобождават азотен оксид, напр. органичните нитрати, влошават, а не подобряват ендотелната дисфункция-чрез допълнителна продукция на пероксинитрити³⁷. При условия на ендотелна дисфункция и висок оксидативен стрес

идеалният медикамент трябва да стимулира продукцията на NO и същевременно да понижава оксидативния стрес в съдовата стена.

Стимулация на азотния оксид

Проучванията на кръвотока на предмишницата и ендотел-зависимата вазодилатация представиха много, но индиректни данни за ефекта на небиволол върху биоактивността на азотния оксид. Тези резултати са потвърдени и от клетъчни проучвания при животни и хора и показват, че небиволол директно стимулира освобождаването на азотен оксид в ендотелните клетки^{38, 39}. Проучване върху клетъчна култура от ендотелни клетки от умбиликална вена и илиачна артерия от хора от кавказката и афро-американската раса на една и съща възраст показа, че биоактивността на азотния оксид е сигнификантно по-ниска и че концентрацията и освобождаването на супероксиди и пероксинитрити е сигнификантно по-високо за афро-американската раса³⁸.

Предварителното третиране на клетките от афро-американците с небиволол понижава нивото на реактивните супероксидни радикали и повишава нивото на NO до нивото на нетретираните клетки на хората от европейската раса. Тези ефекти не се наблюдават при атенолол; подобни ефекти



Фиг. 3. Механизми на ендотелната дисфункция при съдова болест
 Дисбалансът в продукцията на азотен оксид (NO) и супероксиди (O_2^-) води до повишена продукция на пероксинитрити (ONOO⁻). Пероксинитритите са силни инхибитори на азотния оксид и простаглицлиновия (PGI₂) сигнален път и могат да доведат до декуплиране на eNOS, при което ензимът произвежда супероксиди вместо азотен оксид (Модифицирано по Forstermann and Münzel³⁵ и Münzel T, Gori T.⁵)
 ADMA – асиметричен диметиларгинин; cGMP – цикличен гуанозинмонофосфат; sGC – цГМФ-зависима киназа; eNOS – ендотелна синтаза на азотния оксид; ET – ендотелин; sGC – разтворима гуанилатциклаза; TXA – тромбоксан А

са наблюдавани обаче при апоцинин – инхибитор на НАДФ, основен източник на супероксиди.

Въпреки че небиволол стимулира вазодилаторното действие на азотния оксид, точният механизъм на този ефект не е известен и е обект на интензивни проучвания. Резултатите от експериментални проучвания показаха, че небиволол може да стимулира биоактивността на азотния оксид чрез активация на фосфолипаза С и освобождаване на АТФ³⁴. Небиволол може да индуцира освобождаването на АТФ чрез наподобяване на стимулиращото действие на shear stress върху механорецепторите в ендотела⁴⁰. Предварителни данни показаха, че вазодилаторното действие на небиволол засяга NO и цГМФ или сигнален път NO-цГМФ⁴¹. Други механизми на небиволол-индуцираната биоактивност на NO включват β_3 -адренергичните рецептори^{25, 42, 43} и естрогеновите рецептори⁴⁴.

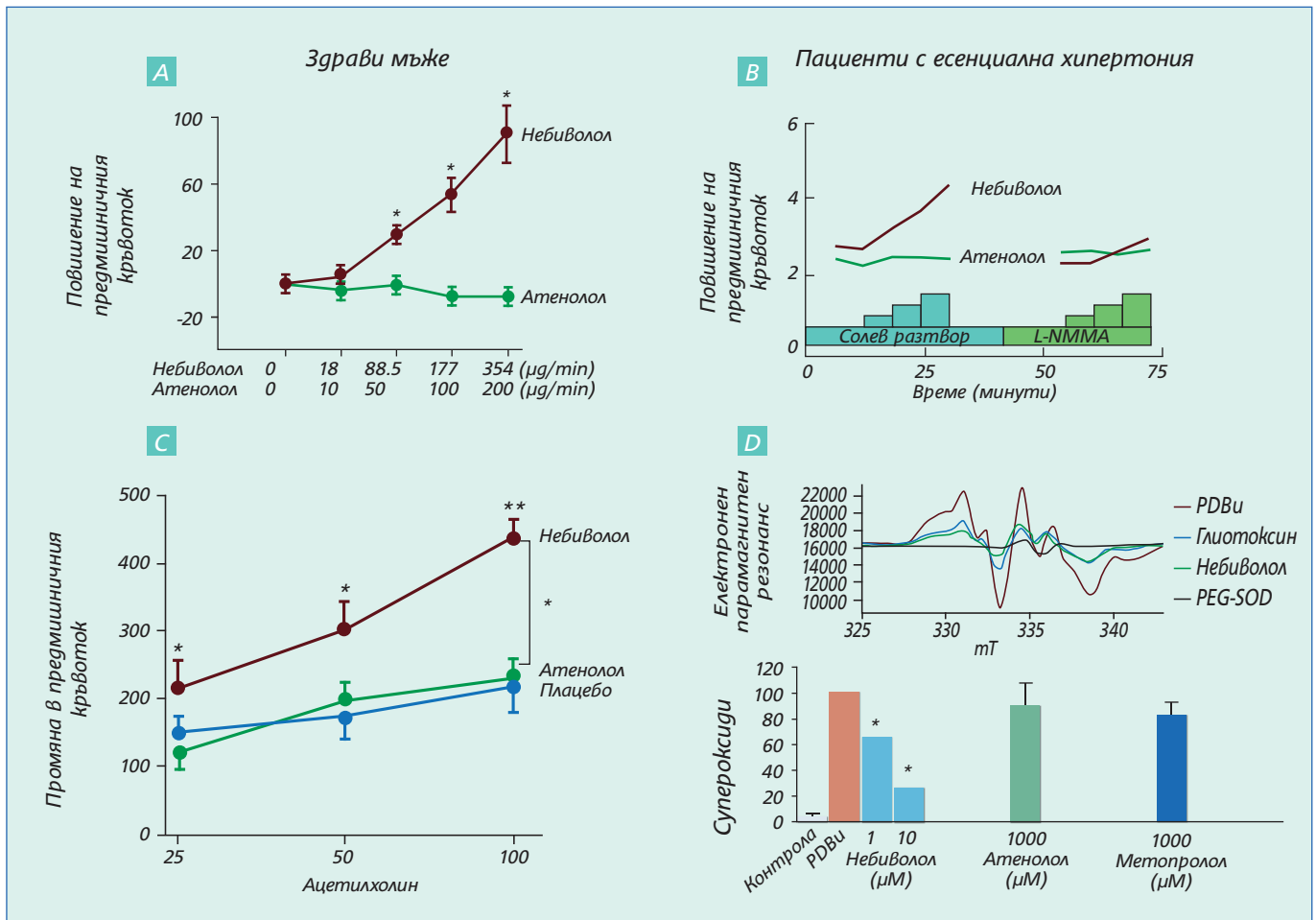
Електрофизиологични свойства

Както останалите бета-блокери, небиволол има важни електрофизиологични свойства – повишава прага на камерно мъждене, понижава честотата на камерните аритмии при животински модели на исхемична или медикаментозно-индуцирана кардиомиопатия⁴⁵ и намалява QT-дисперсията – маркер за риска за настъпване на аритмия⁴⁶. Освен това небиволол намалява дисперсията на Р-вълната на елек-

трокардиограма и понижава риска от предсърдно мъждене⁴⁷.

Проучвания при хора

Резултатите за eNOS-зависимите вазодилаторни ефекти на небиволол са възпроизведени и в артериалната и венозната циркулация на хора; има съобщения за директна ендотел-зависима вазодилатация и повишен отговор към други специфични стимули като хиперемия. Степента на този ефект е подобна при пациенти с хипертония и здрави доброволци (фиг. 4), което показва, че наличието на съдова болест не ограничава ендотел-зависимия вазодилаторен капацитет и хемодинамичните благоприятни ефекти, постигнати медикаментозно. Подобни данни има и за целипролол, който предизвиква директна коронарна вазодилатация⁴⁸. В двойно-сляпо рандомизирано проучване с хипертоници Tzemos et al.⁴⁹ показаха, че въпреки антихипертензивния ефект, сходен с този на атенолол, небиволол подобрява сигнификантно NO-медираната ендотелна функция (фиг. 4). Благоприятни ефекти на небиволол са потвърдени и при пушачи, както и при пациенти с хипертония и коронарна болест на сърцето⁵⁰. Предвид факта, че L- и D-изомерите на небиволол притежават различни фармакологични качества, може да се има предвид приложението само на едната изомерна форма при пациенти, които биха имали полза от това.



Фиг. 4. Ефект на небиволол върху ендотелния отговор и продукцията на свободните радикали^{5, 49} Ефект на интраартериалната инфузия на небиволол в предмишничния кръвоток при здрави хора (А) и при пациенти с есенциална хипертония (В). И в двете групи небиволол, за разлика от атенолол, предизвиква вазодилатация, ефект, който е антагонизиран от инхибицията на ендотелната синтеза на азотен оксид (eNOS). (С) Процентна промяна в предмишничния кръвоток в отговор на ендотел-зависимия вазодилататор ацетилхолин след терапия съответно с атенолол и небиволол. Небиволол подобрява значимо ендотелната функция при пациенти с хипертония⁴⁹. (D) Небиволол, за разлика от останалите бета-блокери, инхибира форболестер (PDBu)-индуцираната продукция на супероксиди в неутрофилите при зайци с хиперхолестеролемия⁵¹

Регресия на ендотелната дисфункция при животински модели на оксидативен стрес

Важен фактор, определящ полуживота на NO, е едновременната продукция на реактивни кислородни радикали в съдовия ендотел и гладкомускулните клетки. Следователно подобрието на ендотелната (съдовата) дисфункция *in vivo* може да се дължи вторично на инхибицията на супероксид-продуциращите ензими, като НАДФ.Н-оксидазата или цикло-оксигеназата, или на рекуплиране на eNOS (фиг. 3).

Доказано е, че небиволол, но не и други бета-блокери, подобрява ендотелната функция, понижава съдовата продукция на супероксиди чрез предотвратяване на декуплирането на eNOS, понижава съдовата инфилтрация на макрофази и инхибира НАДФ.Н-оксидаза-зависимата продукция на супероксиди в

неутрофили, изолирани от зайци с хиперлипидемия (фиг. 4)⁵¹. По подобен начин в модел на ангиотензин II-индуциран оксидативен стрес⁵² е наблюдавано нормализиране на ендотелната функция, редуция на супероксидната продукция, повишена бионаличност на NO и инхибиция на активацията и експресията на съдовата НАДФ.Н-оксидаза⁵², което води до предотвратяване на декуплирането на eNOS при терапия с небиволол, но не и при метопролол.

Ефектите на небиволол върху освобождаването на NO, супероксиди и пероксинитрити от ендотела е изследвано в ендотелни клетки от човешка пълна вена и ендотелни клетки от илиачна артерия при двойки от кавказката и африканската раса на сходна възраст³⁸. Освобождаването на NO е 5 пъти по-бавно при африканците в сравнение с хората от кавказката раса, а освобождаването на супероксиди е 2 пъти по-бързо, а на пероксинитри-

тите – 4 пъти по-бързо. Предварителното приложение на небиволол възстановява наличността на NO в ендотелните клетки от донори от африканската раса със съпътстващо понижено ниво на супероксидите и пероксинитритите, сходно по степен на това при хората от кавказката раса. Ефектите на небиволол са дозозависими и не се наблюдават при атенолол. Подобни ефекти са наблюдавани и при апоцинин – инхибитор на НАДФ.Н-оксигеназа³⁸, което показва, че активацията на НАДФ.Н-оксигеназа може да отключи декуплиране на eNOS, както и при животински модели^{51, 52}. Терапията с небиволол инхибира индуцираната от окислените LDL-частици инактивация на NO⁵³ и редуцира нивото на инхибитора на eNOS асиметричен диметиларгинин, който вероятно води до повишение на съдовата бионаличност на NO⁵⁴.

Небиволол и оксидативен стрес

Небиволол повишава активността на NO и оказва вазодилататорното си действие отчасти чрез инхибиция на оксидативния стрес и съдовото възпаление, което е основна причина за понижено биоактивността на NO⁵⁵. Оксидативният стрес, асоцииран със сърдечно-съдовите рискови фактори или сърдечно-съдовата болест, може да доведе до декуплиране на NO-синтазата (NOS), при което NOS се пренасочва от продукция на NO към продукция на пероксинитрит, а реактивните кислородни радикали са особено токсични за съдовете⁵⁵. Няколко проучвания *in vitro* и *in vivo* потвърдиха, че небиволол подобрява ендотелната функция, понижава съдовата продукция на супероксиди, предотвратява декуплирането на NOS и нормализира продукцията на NO, вероятно чрез директно елиминиране на кислородните радикали^{51, 56}. Както бе отбелязано по-горе, небиволол понижава активността на реактивните кислородни радикали в човешки ендотелни клетки и подобрява активността на NO³⁸.

Антиоксидантните ефекти на небиволол са изследвани в много клинични проучвания. Терапията с небиволол 5 mg веднъж дневно сигнификантно понижава уринарната екскреция на 8-iso-PGF₂α – изопростан, продуциран при пероксидацията на арахидонова киселина, катализирана от кислородните радикали, в сравнение с плацебо при 12 здрави доброволци⁵⁷. Двойно-сляпо, рандомизирано проучване при 20 пациенти с хипертония и 20 контроли показва, че небиволол сигнификантно понижава нивото на реактивните кислородни радикали и нивото на супероксидите в плазмата и ендотелните клетки при пациенти с хипертония и атенюира редуциранта на NO, индуцирана от оксидативния стрес след 4-седмична терапия, в сравнение с атенолол²⁰. Тези данни показват, че вазодилататорното действие

на небиволол се дължи основно на стимулация на ендотелния NO. Точният механизъм, по който небиволол стимулира NO, не е известен, но вероятно има отношение към редуциранта на активността на реактивните кислородни радикали, които понижават бионаличността на NO. Комбинацията от повишена активност на NO и понижена активност на кислородните радикали показва, че небиволол може да има кардиопротективен ефект.

Тромбоцитна агрегация и тромбообразуване

In vitro небиволол, пропранолол и карведилол инхибират АДФ- и колаген-индуцираната тромбоцитна агрегация; ефектът на небиволол е сигнификантно по-изразен и се губи след инхибиция на eNOS⁵⁸. Терапията с небиволол води до сигнификантно понижено ниво на средния тромбоцитен обем и плазменото ниво на sP-селектин и е асоциирана с благоприятни промени на хемостазата и фибринолизата^{59, 60}, включително с понижено ниво на инхибитор 1 на плазменния активатор на фибриногена, хомоцистеин и ендотелин-1^{60, 61}.

Антипролиферативни ефекти

Небиволол предизвиква инхибиция на някои гени, включени в процеса на възпалението, оксидативния стрес и гладкомускулната пролиферация⁶²⁻⁶⁵. Тези антипролиферативни и проапоптоични ефекти имат практическо приложение в превенцията и терапията на атеросклерозата. Антипролиферативното действие на небиволол (както и на други донори на NO), въпреки че е NO-медирано, изглежда е независимо от цГМФ⁶⁶. Небиволол инхибира експресията на възпалителните протеини и фактори, участващи в съдовото ремоделиране, като металлопротеинази и протеазни инхибитори^{63, 64, 67}. При животни с хипертония повишената концентрация на NO с небиволол повишава стабилността на плаката⁵⁹. Небиволол инхибира неоптималната пролиферация при съдово увреждане в миши модел и предотвратява сърдечни и бъбречни изменения в модел на инсулинова резистентност на плъх⁶⁸. Небиволол инхибира развитието на атеросклерозата в плъховете на богата на холестерол диета⁶⁹.

Кардиопротекция

Антиоксидантните ефекти на небиволол надхвърлят неговия вазодилататорен ефект и могат да осигурят кардиопротекция. В експериментални проучвания небиволол подобрява миокардния контрактилитет и хемодинамичната функция при модели на сърдечно исхемично/реперфузионно увреждане или увреждане под действието на реактивни

кислородни радикали. Други резултати показват, че кардиопротекцията, осигурена от небиволол, се реализира чрез понижаване на калциевата чувствителност на сърдечните миофиламенти; за разлика от това, нито карведилол, нито пропранолол сигнификантно повлияват калциевата чувствителност⁷⁰. Небиволол не повлиява активността на eNOS при здрав миокард и реално понижава активността на eNOS при миокард с потиснатата функция⁷¹. Депресията на активността на eNOS може да има благоприятен ефект при сърдечна недостатъчност чрез понижаване на инхибиторните ефекти на NO върху миокардния контрактилитет и понижаване на риска от оксидативен стрес, асоцииран с декуплирането на eNOS, асоциирано с възпалението при сърдечна недостатъчност⁷¹. Небиволол сигнификантно редуцира гладкомускулния растеж в коронарна артерия на човек и плъх; това е наблюдавано и при атенолол, бизопролол, метопролол и пропранолол^{63, 66}. Небиволол инхибира и секрецията на ендотелин-1 – основен неврохормонален медиатор на оксидативния стрес и гладкомускулния растеж в човешки коронарни артерии⁶³.

Клинични проучвания

Основните индикации, за които е разработен и изследван небиволол, са системна хипертония и сърдечна недостатъчност.

Хипертония

Небиволол в доза 5 mg веднъж дневно сигнификантно понижава систолното артериално налягане, диастолното артериално налягане и средното артериално налягане в сравнение с плацебо при 15 пациенти с хипертония (6 жени и 9 мъже на средна възраст 58.5 години), което потвърждава клиничната ефективност на дозата 5 mg¹⁷. Ефектът на небиволол върху артериалното налягане е максимален на 6-ия час, с понижаване на средното артериално налягане със 17 mmHg (от 161 mmHg до 144 mmHg) и понижаване на средното диастолно налягане с 8 mmHg (от 97 mmHg до 89 mmHg). В двойно-сляпо, рандомизирано, мултицентрово, плацебо-контролирано проучване с 509 пациенти с хипертония небиволол в доза 2.5, 5 и 10 mg веднъж дневно за период от 4 седмици води до значима дозозависима редукция на диастолното артериално налягане в сравнение с плацебо. Небиволол 5 mg понижава и 24-часовото амбулаторно систолно и диастолно налягане ($P < 0.001$) в сходна степен с нифедипин в двойно-слепи, рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания. Отношението максимална/минимална концентрация на небиволол е около 90%, което позволява еднократното дневно дозиране⁶.

Освен антихипертензивните си ефекти, небиволол има и благоприятен хемодинамичен профил. Клинично проучване със 7 здрави доброволци показва, че небиволол 5 mg подобрява левокамерната функция, оценена чрез понижаването на периода преди изтласкване и времето на изтласкване на лявата камера, скъсеното време на левокамерно изтласкване и понижаването на съдова резистентност на предмишницата в сравнение с плацебо¹⁷. В кръстосано проучване със седем здрави доброволци отношението на времето преди изтласкване спрямо времето на изтласкване на лявата камера прогресивно и сигнификантно е понижено при терапия с небиволол 5 mg веднъж дневно спрямо изходното ниво ($P = 0.03$). След 7-дневна терапия това отношение се повишава при терапия с атенолол 100 mg веднъж дневно и пропранолол с удължено освобождаване 160 mg веднъж дневно, но остава непроменено при терапия с пиндолол 5 mg три пъти дневно²⁰. Левокамерното време на изтласкване – показател за позитивния инотропен ефект на физическото натоварване, остава непроменено при небиволол, но е значимо понижено при атенолол, пиндолол и пропранолол. Двойно-сляпо, рандомизирано, проспективно проучване ($n = 25$) сравнява терапията с небиволол 5 mg и атенолол 100 mg в продължение на 2 седмици при пациенти с хипертония и отбелязва качествено различни хемодинамични профили⁷². Небиволол понижава артериалното налягане чрез понижаване на системната съдова резистентност и запазва сърдечния дебит, а атенолол понижава сърдечния дебит и повишава системната съдова резистентност⁷².

Няколко рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания изследват ефективността и поносимостта на терапията с небиволол 5 до 10 mg при пациенти с лека до умерена есенциална хипертония. Небиволол има относително умерен ефект върху диастолното артериално налягане⁷³. По отношение на ефективността върху систолното артериално налягане проучванията⁷⁴ показват, че небиволол е съпоставим с други бета-блокери и калциеви антагонисти и е малко по-мошен от ACE-инхибиторите⁷⁴. Максималното действие на антихипертензивния ефект на небиволол започва след 2- до 8-седмична терапия и този период е междинен между този на ACE-инхибиторите (по-бавен) и амлодипин (по-бърз). В нов мета-анализ⁷⁵ процентът на пациентите, които постигат прицелните нива на артериалното налягане, е по-голям за небиволол в сравнение с ACE-инхибитори и съпоставим с този при APB и калциеви антагонисти. Въпреки че тези предварителни наблюдения са обнадеждаващи, трябва да се подчертае, че понастоящем няма данни за изхода от големи проучвания на изолирана систолна хипертония.

Небиволол има протективен ефект в експериментални модели на исхемия и реперфузия⁷⁶.

Доказано е, че в дози на небиволол и атенолол, намаляващи съизмеримо артериалното налягане (и в покой, и при натоварване 100 W), небиволол не променя максималното натоварване и издръжливостта при усилие. Той запазва качеството на живот на физически активните пациенти.

Сърдечна недостатъчност

Големи рандомизирани проучвания и мета-анализи⁷⁷ показаха, че приложението на бета-блокери понижава 5-годишната заболяемост и смъртност с около 30% при пациенти със сърдечна недостатъчност чрез понижение на адренергичния тонус, модулиране на баланса между симпатиковата и парасимпатиковата система и вариабилитета на сърдечната честота и подобрението на сърдечната дейност. Терапията с бета-блокери е асоциирана със странични ефекти при тези пациенти, основно поради негативния инотропен и хронотропен ефект на тези медикаменти. От значение е фактът, че въпреки че останалите бета-блокери действат чрез понижение на ударния обем, небиволол и карведилол запазват левокамерната функция, предизвикват периферна вазодилатация, поддържат ударния обем и сърдечния дебит и запазват сърдечния хронотропизъм по време на физическо натоварване^{19, 72, 78, 79}. В сравнение с бизопролол, те не водят до повишение на (а подобряват)⁸⁰ белодробното артериално налягане и налягането на вклиняване⁸¹. Дали тези разлики са асоциирани с по-благоприятна прогноза, предстои да бъде установено.

Недостатък на проучванията с бета-блокери при сърдечна недостатъчност е включването на по-млади пациенти със сърдечна недостатъчност от тези в реални условия. Средната възраст на пациентите в тези проучвания е около 60 години, а само около 25% от пациентите са над 70-годишна възраст. Въпреки че благоприятни ефекти са наблюдавани и при по-възрастни и по-болни пациенти, тези големи проучвания не са проектирани така, че да установят статистическа сигнификантност. Изследователите от проучването SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure) са включили пациенти над 70 години и са показали 14% редукция на общата смъртност и хоспитализации по повод сърдечно-съдови заболявания⁸². Анализ на данни от пациенти под 75-годишна възраст и фракция на изтласкване <35% показва 38% в сравнение с други бета-блокери в други проучвания (RRR 0.62). Въпреки че точният им механизъм на действие при сърдечна недостатъчност остава неизвестен (понижение на стреса върху камерната стена, благоприятно

повлияване на левокамерното ремоделиране, неврехормонална инхибиция, протекция от исхемични инциденти), бета-блокерите са незаменими в терапията на сърдечната недостатъчност. Понастоящем разполагаме с данни за благоприятния ефект на небиволол; предвид разликите в дизайна на отделните проучвания, не могат да бъдат изведени окончателни заключения по въпроса за сравнителната ефективност на бета-блокерите (селективни и неселективни) и са необходими допълнителни проучвания по тези въпроси.

Странични ефекти

Небиволол е контраиндициран при пациенти с тежка брадикардия, атриовентрикуларен нодален блок на I степен, кардиогенен шок, декомпенсирана сърдечна недостатъчност и тежко белодробно заболяване и др. Терапията с небиволол, подобно на другите бета-блокери, не бива да се прекъсва внезапно. При пациенти с хронична обструктивна белодробна болест по-високата селективност на небиволол към β_1 -рецепторите води до подобрение на поносимостта⁸³. След 2- до 4-седмична терапия при пациенти с хипертония терапията с небиволол води до повишение на пуковия експираторен обем и качеството на живот⁸⁴.

Небиволол има минимален или никакъв ефект върху либидото и сексуалната функция, което вероятно се дължи на компенсаторния ефект на повишеното освобождаване на азотен оксид⁸⁵. За разлика от метопролол, небиволол подобрява сексуалната активност и еректилната дисфункция – качество на медикамента, което подобрява съпричастността на пациентите към терапията⁸⁶.

Най-честите странични ефекти на небиволол в клиничните проучвания са уморяемост, главоболие, диспнея, безсъние, замаяване и парестезии; честотата на тези странични ефекти е сходна в лицата, приемащи плацебо (0–5%)⁸⁷. Небиволол не променя нивото на LDL-холестерола и общия холестерол и изглежда не повишава риска за развитие на диабет. Тъй като небиволол се метаболизира от CYP450-2D6, действието му се потенцира от инхибиторите на този ензим и съвместното му приложение с такива медикаменти трябва да се избягва.

Заклучение

Небиволол е бета-блокери от трето поколение с ендотел-зависим вазодилатиращ ефект. Наличните данни от клинични проучвания показват ефективност, сходна с тази на останалите представители на класа бета-блокери^{58, 80, 88-91}. Небиволол има директен стимулиращ ефект върху активността на eNOS, както и мощни антиоксидантни качества,

които могат да имат изразен ефект върху патофизиологията и прогресията на сърдечно-съдовата болест. Небиволол има много висока селективност към β_1 -рецепторите, което обяснява добрата му поносимост при пациенти с белодробни заболявания. Очакват се резултатите от сравнителни проучвания на ефективността на небиволол спрямо други бета-блокери и/или други антихипертензивни медикаменти.

Статията се публикува със съдействието на Берлин-Хемин Менарини

Литература

- Gauthier C, Tavernier G, Charpentier F, Langin D, Le Marec H. Functional beta3-adrenoceptor in the human heart. *J Clin Invest*. 1996;98:556-562.
- Toda N. Vasodilating β -adrenoceptor blockers as cardiovascular therapeutics. *Pharmacol Ther*. 2003;100:215-234.
- Kaplan NM. Treatment of hypertension. In: Kaplan NM, Lieberman E, eds; Neal W, consulting ed. *Kaplan's Clinical Hypertension*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002;237-338.
- Prichard BN, Cruickshank JM, Graham BR. Beta-adrenergic blocking drugs in the treatment of hypertension. *Blood Press*. 2001;10:366-386.
- Münzel T, Gori T. Nebivolol. The Somewhat-Different β -Adrenergic Receptor Blocker. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1491-9.
- Van Nueten L, De Cree J. Nebivolol: comparison of the effects of d-nebivolol, d-nebivolol, l-nebivolol, atenolol, and placebo on exercise-induced increases in heart rate and systolic blood pressure. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1998;12:339-344.
- Xhonneux R, Wouters L, Reneman RS, Janssens PA. The enantiomer of nebivolol potentiates the blood pressure lowering effect of the d-enantiomer. *Eur J Pharmacol*. 1990;181:261-265.
- 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;22:183-190.
- Brixius K, Bundkirchen A, Bulck B, Mehlhorn U, Schwinger RH. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. *Br J Pharmacol*. 2001;133:1330-1338.
- Bristow MR, Nelson P, Minobe W, Johnson C. Characterization of β_1 -adrenergic receptor selectivity of nebivolol and various other beta-blockers in human myocardium [abstract P-121]. *Am J Hypertens*. 2005;18(pt 2):51A-52A.
- van den Meiracker AH, Manin't Veld AJ, Boomsma F, Fischberg DJ, Molinoff PB, Schalekamp MA. Hemodynamic and β -adrenergic receptor adaptations during long-term β -adrenoceptor blockade: studies with acebutolol, atenolol, pindolol, and propranolol in hypertensive patients. *Circulation*. 1989;80:903-914.
- Janssens WJ, Van de Water A, Xhonneux R, Reneman RS, Van Nueten JM, Janssens PA. Nebivolol is devoid of intrinsic sympathomimetic activity. *Eur J Pharmacol*. 1989;159:89-95.
- 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.
- 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.
- D'Agostino B, Gallelli L, Falciani M, et al. Nebivolol and airway responsiveness in the rabbit. *Life Sci* 2001;68:2159-68.
- De Croe J, Cobo C, Geukens H, Verhaegen H. Comparison of the subacute hemodynamic effects of atenolol, propranolol, pindolol, and nebivolol. *Angiology*. 1990;41:95-105.
- Van de Water A, Janssens W, Van Neuten J, et al. Pharmacological and hemodynamic profile of nebivolol, a chemically novel, potent, and selective β_1 -adrenergic antagonist. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1988;11:552-563.
- Schneider J, Fruh C, Willfert B, Peters T. Effects of the selective β_1 -adrenoceptor antagonist, nebivolol, on cardiovascular parameters in the pithed normotensive rat. *Pharmacology*. 1990;40:33-41.
- 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.
- Pasini AF, Garbin U, Nava MC, et al. Nebivolol decreases oxidative stress in essential hypertensive patients and increases nitric oxide by reducing its oxidative inactivation. *J Hypertens*. 2005;23:589-96.
- Mason RP, Giles TD, Sowers JR. Evolving mechanisms of action of beta-blockers: focus on nebivolol. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2009;54:123-8.
- Manrique C, Giles TD, Ferdinand KC, Sowers JR. Realities of newer beta-blockers for the management of hypertension. *J Clin Hypertens*. 2009;11:369-75.
- Lacourcière Y, Lefebvre J, Poirier L, Archambault F, Arnott W. A double-blind crossover comparison of nebivolol and lisinopril in ambulatory hypertension. *Am J Ther*. 1994;1:74-80.
- Lacourcière Y, Poirier L, Arnott W. Comparative effects of nebivolol and nifedipine on ambulatory blood pressure and plasma lipids, lipoproteins and apolipoproteins. *J Clin Pharmacol*. 1992;32:660-6.
- Dessy C, Saliez J, Ghisda P, et al. Endothelial β_3 -adrenoceptors mediate nitric oxide-dependent vasorelaxation of coronary microvessels in response to the third-generation beta-blocker nebivolol. *Circulation*. 2005;112:1198-205.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Dessy C, Moniotte S, Ghisda 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.
- Kalinowski L, Dobrucki LW, Szczepanska-Konkel M, et al. Third-generation beta-blockers stimulate nitric oxide release from endothelial cells through ATP efflux: a novel mechanism for antihypertensive action. *Circulation*. 2003;107:2747-52.
- Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Münzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2001;104:2673-8.
- Forstermann U, Münzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. *Circulation*. 2006;113:1708-14.
- 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.
- Mason RP, Kalinowski L, Jacob RF, Jacoby AM, Malinski T. Nebivolol reduces nitrooxidative stress and restores nitric oxide bioavailability in endothelium of black Americans. *Circulation*. 2005;112:3795-3801.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.