

Christiane Brockes, Paul Erne

Medizinische Klinik, Kardiologische Abteilung,
Kantonsspital Luzern

Nebivolol: selektiver β_1 -Rezeptorenblocker mit NO-modulierender Vasodilatation

Summary

Nebivolol: selective β_1 -receptor antagonist with NO-mediated vasorelaxation

Nebivolol is a selective cardiac receptor antagonist, which mediates the release of endothelial nitric oxide (NO) and provides protection for the arteries and organs. Nebivolol improves the endothelial dysfunction and reduces the heart rate: owing to the combined dual mechanism of action, a high number of hypertensives reach the desirable blood pressure values. Additionally, the overall heart function is positively influenced by nebivolol: actual results from the SENIORS study demonstrate, that nebivolol powerfully increases the prognosis in elderly heart failure patients. The high-selective beta-blocker significantly reduces the composite primary endpoint of all-cause mortality or cardiovascular hospital admission. Nebivolol has an excellent tolerability and a high safety profile: therefore nebivolol may be recommended as a useful first-line treatment option for the management of patients with essential hypertension.

Key words: nebivolol; arterial hypertension; heart failure; tolerability

Zusammenfassung

Nebivolol ist ein selektiver kardialer Beta-rezeptorenblocker, der zusätzlich die Freisetzung von endotheliale Stickoxid (NO) fördert und eine protektive Wirkung auf das Gefässsystem und Organe ausübt. Nebivolol verbessert die endotheliale Dysfunktion und senkt die Herzfrequenz: aufgrund des dualen Wirkungsmechanismus werden bei einer grossen Zahl von Patienten die Zieldruckwerte erreicht. Zusätzlich wird die Herzfunktion positiv beeinflusst: mit der aktuellen SENIORS-Studie hat Nebivolol seine Prognose-verbessernde Potenz auch bei älteren herzinsuffizienten Patienten gezeigt. Die Häufigkeit des

primären kombinierten Endpunktes – Tod jeder Ursache oder kardiovaskulär bedingter Klinikaufenthalt – wurde durch den hochselektiven β_1 -Blocker signifikant vermindert. Nebivolol ist gut verträglich und hat ein hohes Sicherheitsprofil: somit kann Nebivolol bei Patienten mit essentieller Hypertonie als ein Medikament der ersten Wahl empfohlen werden.

Key words: Nebivolol; arterielle Hypertonie; Herzinsuffizienz; Verträglichkeit

Einleitung

Die arterielle Hypertonie ist eine Volkskrankheit und dominierender Risikofaktor für die Arteriosklerose [1]. Hauptsächlich ältere Menschen sind betroffen: ab dem 40. Lebensjahr leidet jeder vierte, ab dem 60. Lebensjahr sogar jeder zweite an Bluthochdruck. Schon geringfügige Blutdrucksteigerungen begünstigen Herz-Kreislauf-Erkrankungen: koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, zerebrovaskulärer Insult, Niereninsuffizienz und periphere arterielle Verschlusskrankheit treten bei Hypertonikern gehäuft auf und reduzieren die Lebensqualität.

Die arterielle Hypertonie wird nach wie vor häufig nicht oder nur unzureichend behandelt: ca. ein Drittel der Hypertoniker haben eine unbekannte Hypertonie, ein Drittel sind ungenügend und ein weiteres Drittel sind gut behandelt [2]. Es bleibt eine Herausforderung mit einer modernen antihypertensiven Therapie dauerhaft normotone Blutdruckwerte und somit eine Senkung der Mortalität und Steigerung der Lebensqualität zu erreichen. Antihypertensive Medikamente bewirken auf unterschiedliche Art und Weise eine Blutdrucksen-

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Paul Erne
Kantonsspital
Medizinische Klinik
Kardiologische Abteilung
CH-6000 Luzern 16
E-Mail: Paul.Erne@ksl.ch

kung. Die verschiedenen Wirkungsmechanismen und deren Kombinationen erlauben bei über 90% der Patienten mit arterieller Hypertonie eine individuelle medikamentöse Anpassung bei nahezu jedem Patienten [3]. Bei der Auswahl der geeigneten Therapie spielen folgende Faktoren eine Rolle: (1.) zuverlässige Blutdrucksenkung über möglichst vierundzwanzig Stunden, (2.) Plazebo-ähnliche Verträglichkeit verbunden mit besserer Lebensqualität und guter Compliance des Patienten und (3.) sinnvolles Kosten-Nutzen-Verhältnis.

1964 wurden die Betarezeptorenblocker in die klinische Therapie eingeführt: sie gelten als Firstline-Präparate in der Behandlung der Hypertonie. Sie senken die Herzfrequenz, reduzieren die Renin-Freisetzung der Niere, steigern die Empfindlichkeit der Barorezeptoren und senken somit den Blutdruck und das kardio- und zerebrovaskuläre Risiko. Auch wenn Betablocker meistens gut verträglich sind, gehören Müdigkeit und Leistungsabfall zu den häufigsten Nebenwirkungen. Unter Betablocker-Therapie kann eine Bradykardie zunehmen und ein AV-Block ausgelöst werden; bei schneller Etablierung grösserer Dosen kann eine Herzinsuffizienz verursacht bzw. verschlimmert werden. Weitere unerwünschte Nebenwirkungen, die durch eine Hemmung der β_2 -Rezeptoren verursacht werden, sind mögliche Vaso- und Bronchokonstriktion sowie die reduzierte Wahrnehmung von Hypoglykämien unter Insulin-Therapie.

Neue Erkenntnisse über die adrenergen Rezeptoren führten immer wieder zu Weiter- und Neuentwicklungen. Seit Mitte der 1970er Jahre gibt es sogenannte selektive β_1 -Blocker die hauptsächlich die Betarezeptoren im Herzen hemmen. Sie verursachen seltener die β_2 -typischen unangenehmen Nebenwirkungen, sind somit besser verträglich. Im Laufe der Zeit wurden Beta-Adrenozeptor-Antagonisten mit zusätzlich vasodilatierender Komponente entwickelt wie z.B. Carvedilol, Celiprolol und auch Nebivolol. Der gefässerweiternde Effekt von Carvedilol beruht auf einer zusätzlichen

Blockade vaskulärer α_1 -Adrenozeptoren, Celiprolol wirkt vasodilatierend infolge einer partiell agonistischen Aktivität an β_2 -Rezeptoren.

Nebivolol, ein Betablocker der dritten Generation, repräsentiert eine neue Klasse der Antihypertensiva. Das Racemat aus D- und L-Nebivolol unterscheidet sich chemisch erheblich von den typischen Betablockern. Es besteht aus vier asymmetrischen Kohlenstoffatomen (Abb. 1) und verfügt über einen einzigartigen dualen Wirkungsmechanismus: zum einen wirkt es als selektiver β_1 -Antagonist, zum anderen steigert es die Freisetzung von Stickoxid (NO) aus dem Gefäßendothel und bewirkt eine periphere Gefässdilatation.

Hauptwirkungsmechanismen von Nebivolol

Selektive β_1 -Blockade

Zunächst haben Tierversuche gezeigt, dass Nebivolol kompetitiv und selektiv β_1 -Rezeptoren blockiert und β_2 -Rezeptoren kaum beeinflusst. Dieser Effekt wird hauptsächlich dem D-Enantiomer zugeschrieben, da L-Nebivolol hundertfach schwächer antagonistisch am β_1 -Rezeptor wirkt. Das relative Verhältnis der β_1 - zur β_2 -Blockade an isolierten Gewebeproben vom rechten Vorhof am Herzen bzw. der Trachea von Meerschweinchen betrug für Nebivolol 288, Bisoprolol 26, Metoprolol 25, Artenolol 15 und Celiprolol 4,8 [4, 5].

Eine Plazebo-kontrollierte Studie mit 343 Patienten zeigte, dass 5 mg Nebivolol innerhalb von 2 Wochen den Puls um durchschnittlich 8,6 Schläge pro Minute reduzierte [6]. Im weiteren Verlauf blieben die Werte stabil, Bradykardien traten nur vereinzelt auf. Nebivolol senkt dosisabhängig die Herzfrequenz: selbst bei niedriger Dosierung mit geringer Beta-blockade ist schon eine Blutdrucksenkung nachweisbar. Nebivolol beeinflusst weder α -Rezeptoren, d.h. orthostatische Hypotonien oder Tachyphylaxie kommen so gut wie nicht vor, noch übt es intrinsische sympathomimetische oder Membran-stabilisierende Aktivitäten aus [7, 8].

NO-Modulation

Die Endothelzellen von arteriellen Blutgefäßen setzen verschiedene Faktoren frei, die eine gefässverengende oder -erweiternde Wirkung haben und daher den Gefässtonus modulieren. Eine der potentesten körpereigenen Vasodilatationen bewirkt der endotheliale relaxierende Faktor (EDRF), der erstmalig 1980 von Furchgott und Zawadzki beschrieben

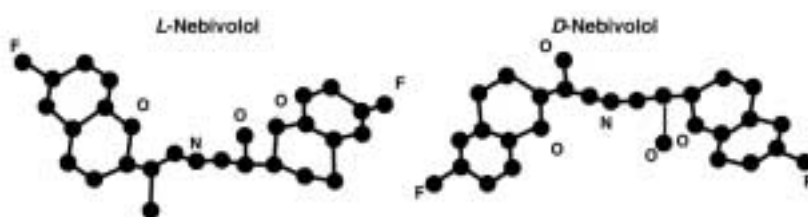


Abbildung 1

Chemische Struktur der beiden Enantiomere von Nebivolol. Man beachte, dass das Molekül keine NO-Gruppe besitzt.

wurde. Das identifizierte Stickstoffoxid (NO) verursacht über eine Aktivierung der Guanylat-Zyklase einen Anstieg der cGMP-Gehaltes in den Muskelzellen: die zytoplasmatische Kalzium-Konzentration sinkt, welche für die Gefäßkontraktion notwendig ist und es resultiert eine potente Vasodilatation. Somit spielt NO in der Regulation des Gefäßwiderstandes eine entscheidende Rolle, ein Mangel gilt als Schlüsseldefekt bei einer Reihe von Erkrankungen.

Bei Patienten mit arterieller Hypertonie ist fast immer eine endotheliale Dysfunktion mit verminderter Synthese bzw. Freisetzung von EDRF nachweisbar: eine verminderte Aktivität der endothelialen NO-Synthase und ein erhöhter NO-Metabolismus infolge einer vermehrten Bildung freier Radikale spielen wohl eine entscheidende Rolle [9]. Folgen sind Vasokonstriktion und eine Steigerung der Blutdruckwerte mit Zunahme der atherosklerotischen Veränderungen der Gefäßwände und Folgeerkrankungen wie Herzinfarkt oder Schlaganfall.

Die menschlichen Körperzellen enthalten drei NO-Synthasen (Isoenzyme), die die Aminosäure L-Arginin in NO und L-Citrullin überführen. Von diesen drei Enzymen stellt eines NO in der Endothelzelle des Menschen in ausreichender Menge zur Verfügung. Nebivolol führt bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Hypertonie, koronarer Herzkrankheit und/oder Herzinsuffizienz zu einer Senkung des peripheren Gefäßwiderstandes. Viele Studien haben gezeigt, dass diese Wirkung weder auf betablockierende Eigenschaften noch auf Alphablockaden zurückzuführen sind. L-Nebivolol beeinflusst die Endothelfunktion, indem es die Kalzium-abhängige NO-Synthase stimuliert: somit wird vermehrt NO freigesetzt und eine Vasorelaxation erzielt [10]. Durch die gesteigerte endotheliale NO-Freisetzung bietet Nebivolol eine therapeutische Zusatzeigenschaft, die für die Organprotektion von wichtiger Bedeutung ist. Da Nebivolol nicht direkt die NO-Wirkung, sondern die NO-Produktion beeinflusst, wird die Wirkung von NO im Laufe der Zeit nicht desensibilisiert. Auch erhöht Nebivolol nicht die exogene NO-Zufuhr, die oftmals mit einer Steigerung der gefässinflammatorischen Prozesse bei Atherosklerose verbunden ist.

Acht Probanden wurde Nebivolol in steigender Dosierung in die Arteria brachialis im Zeitabstand von sechs Minuten infundiert [11]. Die plethysmographisch nachweisbare dosisabhängige Zunahme der Durchblutung war auf eine Senkung des peripheren Gefäß-

widerstandes zurückzuführen, der Blutfluss im kontralateralen Arm blieb unverändert. Die intraarterielle Applikation von Atenolol war ohne Einfluss auf die Durchblutung. Eine weitere Studie mit Hypertonikern, die vier Wochen mit Nebivolol behandelt wurden, bestätigte die deutliche Reduzierung des arteriellen Widerstandes mit ausgeprägter Gefässerweiterung [12]. Auch beeinflusst Nebivolol den venösen peripheren Widerstand: die lokale Applikation von Nebivolol in eine vorher durch Phenylephrin verengte Handvene führte zu einer Steigerung der venösen Durchblutung [13]. Die Abnahme des arteriellen und venösen Widerstandes ist mit einer Senkung der Vor- und Nachlast des Herzens verbunden: diese Effekte scheinen die linksventrikuläre Pumpfunktion positiv zu beeinflussen.

Die Nebivolol-induzierte Vasodilatation kann auch durch die Stimulation des ATP-Ausstroms erklärt werden, der zu einer Stimulation der P2Y-Rezeptoren führt [64].

Pharmakokinetisches Profil

Metabolismus und Elimination

Nebivolol wird nach oraler Einnahme rasch, d.h. meistens innerhalb von 0,5–2 Stunden resorbiert. Das Essen beeinflusst die Resorption nicht. Im Plasma ist es überwiegend an Albumin gebunden. Aufgrund des genetischen Polymorphismus wird Nebivolol in der Leber unterschiedlich schnell verändert: die orale Bioverfügbarkeit variiert zwischen 12% bei schnell metabolisierenden und 96% bei langsam metabolisierenden Patienten. Bei den schnell metabolisierenden Europäern (ca. 90% der Bevölkerung) werden lipophile Betablocker wie z.B. Nebivolol, Metoprolol und Carvedilol rasch metabolisiert. Nebivolol wird hauptsächlich durch die aromatische Hydroxylierung modifiziert, die entstandenen Metabolite haben die gleiche Wirkung wie Nebivolol. Bei den langsam Metabolisierenden (10%) besteht der Hauptschritt in der Glukuronidierung: diese haben jedoch so gut wie keine Wirkung mehr auf die Rezeptoren. Somit sind die pharmakodynamischen und therapeutischen Effekte bei den langsam und schnell Metabolisierenden ähnlich und es ist eine Dosisanpassung selten erforderlich. Eine Woche nach der Einnahme werden 38% im Urin und 48% im Stuhl ausgeschieden.

Einflussgrößen

Auch wenn letztlich die pharmakokinetischen und -dynamischen Eigenschaften nicht durch

das Alter verändert werden, wird eine Dosisanpassung bei Patienten über 65 Jahre mit Therapiebeginn von 2,5 mg Nebivolol empfohlen [14]. Ebenso wird bei Patienten mit Niereninsuffizienz eine Dosisanpassung empfohlen, da Nebivolol und die hydroxylierten Metabolite bei nierengeschädigten Patienten im Plasma erhöht sind. Bei Patienten mit Leberinsuffizienz gibt es noch keine entscheidenden Daten, daher ist die Verwendung bei diesem Krankheitsbild zunächst kontraindiziert.

Interaktionen

Die gleichzeitige Einnahme von Nebivolol und Digoxin, nichtsteroidalen Antirheumatika, Warfarin, Furosemid, Hydrochlorothiazid oder Alkohol führt zu keiner Veränderung der Pharmakokinetik dieser Substanzen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von 5 mg Nebivolol und 30 mg Nicardipin kommt es zu einer leichten Erhöhung der Plasmaspiegel beider Substanzen ohne relevante Veränderungen der klinischen Wirkungen [15]. Bei Kombination mit Kalziumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ ist wegen ihrer negativen Wirkung auf die Kontraktilität und die atrioventrikuläre Erregungsleitung Vorsicht geboten.

Ranitidin hat keinen Einfluss auf die Nebivolol-Wirkung, Cimetidin, ein Enzymhemmer des Cytochroms P-450, führt zu einem Anstieg der Plasmaspiegel von Nebivolol [16].

Allgemein können Sympathomimetika der Wirkung von Betarezeptorenblockern mit der Gefahr einer Hypertonie, Bradykardie und Herzblock entgegenwirken.

Die gleichzeitige Gabe von trizyklischen Antidepressiva, Barbituraten und Phenothiazinen kann die blutdrucksenkende Wirkung verstärken. Da das CYP2D6-Isoenzym am Metabolismus von Nebivolol beteiligt ist, kann die Begleitmedikation mit Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern oder anderen vorwiegend über diesen Stoffwechselweg metabolisierten Verbindungen den Abbau von Nebivolol verlangsamen.

Auch nach längerer Anwendung von Nebivolol entwickelt sich keine Nitrat-Toleranz. Untersuchungen mit venöser Okklusionsplethysmographie ergaben, dass nach 5 mg Nebivolol täglich über acht Tage keine Nitrat-Toleranz auftrat [17]. Ganz im Gegenteil: Nebivolol steigert sogar die vasodilatierende Wirkung von Nitroglyzerin.

Toxikologie

Nebivolol besitzt eine grosse therapeutische Breite [18]. Tierexperimente haben gezeigt,

dass Dosen, die dem 800–25 600fachen der therapeutischen Dosis entsprechen, noch verträglich sind. Selbst nach einer Einzeldosis von 160 mg/kg des Körpergewichtes verstarb kein einziges Versuchstier. Bei einer 50 kg schweren Person würde dieses einer Dosis von 1600 Tabletten entsprechen. Die Resultate von chronischen Tierstudien ergaben, dass die toxiologischen Endpunkte nicht für klinisch erwähnenswert erachtet werden. Ebenso ergaben experimentelle Tieruntersuchungen keine Hinweise für Missbildungen oder mutagene und kanzerogene Veränderungen.

Weitere Wirkkomponenten

Verbesserung der linksventrikulären Funktion

Die Verwendung von Betablockern bei herzinsuffizienten Patienten war über viele Jahre hinweg kontraindiziert, da sie aufgrund ihrer negativ-inotropen Wirkung das Herzminutenvolumen reduzieren können. Man ging lange Zeit davon aus, dass die verminderte Kontraktilität mit positiv-inotrop wirkenden Substanzen behandelt werden sollte. Heutzutage ist bekannt, dass vielmehr die sympathoadrenerge Stimulation vermindert werden muss bzw. die sympathische Aktivität ein negativer Prädiktor der chronischen Herzinsuffizienz darstellt. Aufgrund wegweisender Studien der letzten Zeit ist davon auszugehen, dass herzinsuffiziente Patienten vom Einsatz der Betablocker zusätzlich zur Standardtherapie in allen Stadien der chronischen Herzinsuffizienz profitieren können: bestimmte Betablocker, wie z.B. Carvedilol, verbessern dosisabhängig die linksventrikuläre Funktion und senken die Mortalitätsrate.

Bei Patienten mit essentieller Hypertonie führte Nebivolol zu einer signifikanten Senkung des arteriellen Blutdruckes, ohne die Funktion der linken Herzkammer zu beeinträchtigen, das Herzminutenvolumen blieb stabil oder nahm sogar zu [19]. Die Abnahme der Herzfrequenz wird durch Zunahme des Schlagvolumens kompensiert. Nebivolol verbesserte, im Gegensatz zu Atenolol, signifikant die maximale Füllungsrate des linken Ventrikels: eine Verschlechterung der Füllungsrate ist ein sehr frühzeitiger Befund bei der arteriellen Hypertonie, die echokardiographisch noch vor den Zeichen einer Hypertrophie festzustellen ist [20]. Vielfach konnten die Patienten unter Nebivolol in eine niedrigere NYHA-Klasse eingestuft werden. Die Verbesserung der hämodynamischen Verhältnisse

unter einer Therapie mit Nebivolol dürfte klinisch bedeutsam sein, da Hypertoniker oftmals vor Bildung einer Herzhypertrophie aufgrund Elastizitätsverlust der Herzwand und reduzierter diastolischer Füllung eine verschlechterte linksventrikuläre Compliance aufweisen. Auch ist der Hypertoniker mit manifesten kardialen Begleiterkrankungen prädestiniert für eine kontinuierliche Verschlechterung seiner kardialen Pumpfunktion mit der Ausbildung einer fortschreitenden Herzinsuffizienz. Zusätzlich kann Nebivolol aufgrund seiner antioxidativen Eigenschaften die durch Hydroxyl-Radikale induzierte systolische und diastolische kontraktile Dysfunktion verhindern [21].

Obwohl Nebivolol keine direkte positiv-inotrope Wirkung ausübt, zeigte eine randomisierte, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Studie mit 24 normotonen Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz (NYHA II–III) eine Verbesserung der Herzfunktion [22]. Bei den im Durchschnitt 50jährigen betrug zu Beginn der Studie die Ejektionsfraktion 25% oder weniger und sie befanden sich im Stadium NYHA II oder III. Ursache der Herzinsuffizienz war bei 22 Patienten eine dilatative idiopathische Kardiomyopathie und bei 2 Patienten eine ischämische Herzerkrankung. Nach 3monatiger Behandlung mit 5 mg Nebivolol sank der Blutdruck um 5% und die Herzfrequenz um ca. 20%. Mittels der invasiven kardialen Funktionsdiagnostik konnte sowohl eine deutliche Zunahme von Schlag- und Herzminutenvolumen und Auswurfraction als auch eine ausgeprägte Abnahme des linksventrikulären enddiastolischen Druckes und zusätzlich des peripheren Gefäßwiderstandes festgestellt werden. Die Ökonomie der Herzarbeit wurde deutlich verbessert.

Auch die Ergebnisse der ENECA (Efficacy of Nebivolol in the treatment of Elderly patients with chronic Cardiac failure NYHA class

II–IV as an Add-on therapy to ACE inhibitors or Angiotensin-II antagonist, diuretics and/or digitalis)-Studie zeigten, dass Nebivolol bei Patienten über 65 Jahre mit Herzinsuffizienz die linksventrikuläre Pumpfunktion signifikant verbessert [23]. 50 Patienten mit einer Auswurfraction unter 35% erhielten zu ihrer Standardtherapie Plazebo-kontrolliert bis zu 10 mg Nebivolol. Nach 40 Therapiewochen stieg in der Nebivolol-Gruppe die Auswurfraction signifikant von 23 auf 33%, hingegen unter Plazebo nur von 26 auf 30%. Die ENECA-Studie ist ein Beleg dafür, dass auch ältere herzinsuffiziente Patienten von der selektiven Betarezeptorblockade durch Nebivolol profitieren. Allerdings liefert diese Studie noch keine Informationen zur Beeinflussung der Morbidität und Letalität.

Diese Parameter wurden in der SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with heart failure)-Studie bei Patienten von mindestens 70 Jahren mit chronischer symptomatischer Herzinsuffizienz geprüft [24]. Bei der älteren Patientengruppe lag das Durchschnittsalter zu Studienbeginn bei 76 Jahren und die mittlere Auswurfraction bei 36%; der Frauenanteil war mit 37% relativ hoch (Tab. 1). Diese Patienten waren in den bisherigen Betablocker-Studien wie z.B. COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Trial), MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure) und CIBIS II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II) unterrepräsentiert: hier lag das Durchschnittsalter bei 63 Jahren und die mittlere Auswurfraction bei 25% [25–27].

Einschlusskriterien der Multizenter-Studie waren herzinsuffiziente Patienten mit einer linksventrikulären Auswurfraction von nur 35% und weniger oder ein Klinikaufenthalt aufgrund einer dekompensierten Herzinsuffizienz im letzten Jahr. Eine Besonderheit der Studie ist die Einbeziehung von Patienten mit diastolischer Dysfunktion und weitgehend erhaltener systolischer Pumpfunktion. Die Randomisierung erfolgte doppelblind zu Nebivolol (n = 1067) oder Plazebo (n = 1061); die Medikation wurde während der Studienlaufzeit, beginnend mit 1,25 mg/Tag, über einen Zeitraum von bis zu 16 Wochen, bis auf maximal 10 mg/Tag auftitriert. Der kombinierte Endpunkt bestand aus dem Tod jeglicher Ursache oder einer Klinikeinweisung zur kardiovaskulären Behandlung. Die meisten Patienten konnten den NYHA-Klassen II und III zugeordnet werden (NYHA II: 56%; NYHA III:

Tabelle 1
SENIORS: Beschreibung der Patienten.

	Nebivolol	Plazebo
Alter (Jahren)	76	76
Anzahl Frauen (%)	410 (38,4)	375 (35,3)
Anzahl Patienten mit LV-EF \leq 35 (%)	683 (64,3)	686 (64,8)
LV-EF (%)	36	36
NYHA-Klasse		
Anzahl Patienten NYHA I (%)	32 (3,0)	29 (2,7)
Anzahl Patienten NYHA II (%)	603 (56,5)	597 (56,3)
Anzahl Patienten NYHA III (%)	413 (38,7)	411 (38,7)
Anzahl Patienten NYHA VI (%)	19 (1,8)	24 (2,3)
LV-EF = linksventrikuläre Auswurfraction		

Abbildung 2

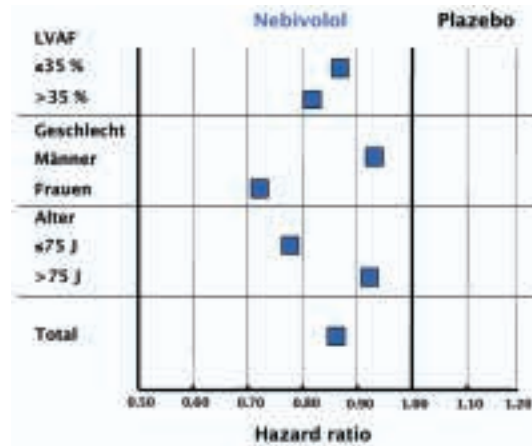
SENIORS-Studie: Wirkung von Nebivolol auf den primären kombinierten Endpunkt (Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Hospitalisation): Hazard ratio; Werte <1,0 stellen eine Überlegenheit von Nebivolol gegenüber Placebo dar. Weder das Ausmass der eingeschränkten Auswurfraction noch Geschlecht oder Alter beeinflussten signifikant dieses Resultat:

LV-EF $p = 0,42$;

Geschlecht $p = 0,11$;

Alter $p = 0,51$.

LV-EF = linksventrikuläre Auswurfraction



39%). Viele wurden bereits mit ACE-Hemmern und Diuretika behandelt.

Nebivolol reduzierte signifikant die Todesfälle und Klinik-Einweisungen: im durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 20 Monaten waren weniger Nebivolol-Patienten gestorben bzw. wurden in einer Klinik behandelt (Nebivolol 31% versus Placebo 35%; $p = 0,039$): somit führte Nebivolol zur einer signifikanten Senkung des relativen Risikos um 14%. Eine detaillierte Analyse der Untersuchungsergebnisse ergab, dass weder das Ausmass der eingeschränkten Auswurfraction noch Alter oder Geschlecht dieses Resultat signifikant beeinflussten (Abb. 2). Die statistischen Berechnungen bezüglich der Gesamtmortalität zeigen, dass Nebivolol im Vergleich zu Placebo die Todesrate tendenziell stärker senkte (verstorbene Patienten: Nebivolol 169 (15,8%), Placebo 192 (18,1%), jedoch war hierfür kein signifikanter Unterschied festzustellen ($p = 0,21$). Ursachen für die fehlende Signifikanz sind wahrscheinlich das hohe Alter der Patienten, das in vielen Ländern die allgemeine Lebenserwartung übersteigt, und der Einschluss von Patienten mit einer Auswurfraction von über 35% (diastolische Herzinsuffizienz bei erhaltener Pumpfunktion). Eine genaue Analyse der Mortalitätsparameter steht noch aus.

In einer Subgruppenanalyse wurden separat die Untersuchungsbefunde der 75jährigen und jüngeren Patienten mit einer linksventrikulären Auswurfraction von 35% und weniger ausgewertet: Diese Patienten entsprechen hinsichtlich Alter und Pumpfunktion weitestgehend den älteren Kohorten in anderen bisher durchgeführten Betablocker-Studien [25–27]. Bei diesem Patientenkollektiv führte Nebivolol zu einer signifikanten Reduktion der alleinigen Gesamtmortalität, die den primären Endpunkt der anderen Studien darstellte. Die Senkung der Todesrate um 38% entspricht

dem positiven Einfluss von anderen Betablockern bei herzinsuffizienten Patienten.

Die SENIORS-Studie beweist, dass der Einsatz von Nebivolol bei herzinsuffizienten Patienten, insbesondere mit einer Auswurfraction unter 45%, sinnvoll ist und das fortgeschrittenes Alter keineswegs eine Kontraindikation für eine Metabolisierenden Betablockade darstellt. Offen bleibt noch die Frage inwieweit Betablocker bei herzinsuffizienten Patienten mit normaler Auswurfraction das Krankheitsbild positiv beeinflussen können.

18 Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK) und einer mittleren Auswurfraction von 45% erhielten intravenös Nebivolol oder Atenolol in ansteigenden Dosen [28]. Beide Medikamente senkten signifikant die Herzfrequenz im ähnlichen Ausmass, allerdings bewirkte nur Nebivolol eine Steigerung der Auswurfraction und der maximalen Füllungsrate. Atenolol hingegen reduzierte die systolischen und diastolischen Funktionsparameter.

Abnahme der linksventrikulären Hypertrophie

48 Patienten mit mittelschwerer Hypertonie (diastolische Blutdruckwerte ≥ 95 mm Hg) und linksventrikulärer Hypertrophie mit normaler Auswurfraction erhielten im Rahmen einer randomisierten Doppelblind-Studie über sechs Monate entweder 5 mg Nebivolol oder 100 mg Atenolol einmal pro Tag [29]. Beide Medikamente führten in ähnlicher Weise zu einer Senkung des Blutdruckes und zu einer Abnahme der systolischen und diastolischen Wanddicke bzw. des Septums. Eine weitere Studie bestätigte diesen Effekt – Atenolol und Nebivolol verminderten signifikant bei Hypertonie-Patienten nach sechs Monaten den linksventrikulären Massen-Index (g/m^2): Atenolol: von 158 ± 24 auf 149 ± 19 , $p < 0,01$; Nebivolol: von 144 ± 16 auf 129 ± 18 , $p < 0,001$ [30].

Antianginöse und antiischämische Eigenschaften

Eine Placebo-kontrollierte Studie mit 16 KHK-Patienten (koronarangiographisch gesicherten mindestens 75% Stenosen und stabiler Angina pectoris) verdeutlicht die antianginöse und antiischämische Wirkung von Nebivolol, die Patienten litten deutlich seltener unter Angina-pectoris-Anfällen [31]. Bei der ergometrischen Belastung traten ST-Streckensenkungen um 0,1 mV und pektanginöse Beschwerden signifikant später auf: die Zeit bis zum Auftreten von EKG-Veränderungen nahm um 4–8 Stunden nach oraler Gabe von

5 mg Nebivolol gegenüber Plazebo zu. Die Belastungsfähigkeit wurde gesteigert und bei ergometrischer Ausbelastung konnte eine signifikante Abnahme der ST-Streckensenkung festgestellt werden. Diese Phänomene sind auf die hochselektive betablockierende Wirkung bzw. auf die Abnahme des myokardialen Sauerstoffverbrauches bei Belastung zurückzuführen. Die linksventrikuläre Funktion wird nicht beeinträchtigt, sondern sogar positiv beeinflusst.

Diese Ergebnisse wurden durch eine Vergleichsstudie mit Nebivolol und Atenolol bei KHK-Patienten mit belastungsabhängiger Angina pectoris bestätigt [32]. 5 mg Nebivolol reduzierten im Vergleich zu 100 mg Atenolol bei weniger stark ausgeprägter Betablockade den Blutdruck in ähnlicher Weise: dies ist wahrscheinlich auf die NO-Modulation von Nebivolol zurückzuführen. Beide Medikamente zeigten eine antianginöse Wirkung: während 25% der mit Atenolol behandelten Patienten über leichte bis mittelschwere Angina-pectoris-Beschwerden klagten, verspürten nur 15% der mit Nebivolol behandelten Patienten Angina-pectoris-Schmerzen. Die schmerzfreie Zeitspanne war bei beiden Medikamenten in gleichem Ausmass verlängert. Die Verminderung der ST-Strecke war unter Nebivolol im Vergleich zu Atenolol ausgeprägter.

Positiver Einfluss auf die Vasomotion

Bei etwa 8–15% der Patienten mit Angina pectoris, die invasiv abgeklärt werden, kann keine koronare Herzkrankheit nachgewiesen werden. Differential-diagnostisch können die Beschwerden auf eine hypertensive Herzkrankheit, eine hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie, eine pulmonal-arterielle Hypertonie mit Angina-Äquivalent, auf eine vasospastische Herzkrankheit oder «small vessel disease» zurückgeführt werden. Die zwar noch nicht vollständige, aber erste wegweisende Analyse der Daten von über 600 Patienten mit Angina pectoris eines einzelnen Herzzentrums ergab, dass bei etwa einem Drittel der Patienten die Beschwerden durch ein Vasospasmus der epikardialen Kranzgefäße oder eine «small vessel disease», eine verminderte Sauerstoffversorgung im kapillären Gebiet durch Hypertrophie der Media oder kapilläre Spasmen, verursacht werden. Konventionelle Betablocker sind zur Behandlung dieser Ursachen nur wenig effektiv; geeigneter sind Kalziumantagonisten oder wahrscheinlich auch Nebivolol als Monotherapie [33]. Bei ungenügender Wirkung kann ebenfalls eine Kombina-

tion, z.B. Amlodipin und Nebivolol, in Erwägung gezogen werden.

Steigerung der Nierenfunktion

Durch die von Nebivolol gesteigerte NO-Freisetzung wird auch die Funktion der Niere günstig verbessert. Nebivolol hat eine renal-vasodilatierende Wirkung und erhöht die glomeruläre Filtrationsrate, den Harnfluss sowie die Ausscheidung von Natrium und Chlorid über die Niere [34]. Es wird spekuliert, ob ein zusätzlicher NO-unabhängiger Mechanismus an der tubulären Wirkung des Medikaments beteiligt ist: z.B. vermindert Nebivolol die Renin-Freisetzung in der Niere durch eine Interaktion mit dem β_1 -Rezeptor der juxtaglomerulären Zellen der afferenten Nierenarterie.

Effekt auf die Atherosklerose

Die Pulswellengeschwindigkeit, ein Mass für die elastischen Zustände des Gefässsystems, ist um so grösser, je starrer die Gefässwand ist. Bei 24 hypertensiven Patienten wurde nachgewiesen, dass 5 mg Nebivolol über 6 Wochen im Vergleich zu 100 mg Atenolol die Pulswellengeschwindigkeit in der Arteria carotis communis signifikant senkt und die Elastizität der Gefässe zunimmt [35]. Die Zunahme der arteriellen Dehnbarkeit und Compliance beeinflusst positiv auch das Endothel und die NO-vermittelte Relaxation. Aufgrund der Abnahme von Turbulenzen im Blut wird das Endothel vor Verletzungen geschützt und atherosklerotische Komplikationen treten seltener auf.

Weitere gefässprotektive Eigenschaften von Nebivolol sind auf eine Hemmung der Proliferation bzw. Migration der glatten Muskelzelle und Optimierung der Thrombozytenaggregation zurückzuführen [36]. Nebivolol beeinflusst positiv die Atherosklerose und senkt somit das kardiovaskuläre Risiko [37].

Blutzucker- und Lipidstoffwechsel

Viele Betablocker hemmen zusätzlich β_2 -Rezeptoren. Die in der Folge möglichen Hypoglykämien können sich negativ, insbesondere bei Diabetikern, auf den Stoffwechsel auswirken, die auf eine ungestörte Glykogenolyse angewiesen sind. Nebivolol ist ein Betablocker mit hoher β_1 -Selektivität, der, wie Atenolol, nicht in den Kohlenhydratstoffwechsel eingreift: 30 hypertensive Patienten mit nicht-insulinpflichtigen Diabetes mellitus erhielten randomisiert entweder 5 mg Nebivolol oder 50 mg Atenolol einmal täglich über 24 Wochen [38]. 10 von 15 Nebivolol-Patienten und 8 von 15 Atenolol-Patienten wurden zusätzlich mit

oralen Antidiabetika behandelt. Beide Substanzen senkten den Blutdruck ähnlich und ließen die HbA_{1c}-Serumglukosespiegel unbeeinflusst. Auch wenn Nebivolol für Diabetiker geeignet ist, sollte trotzdem beachtet werden, dass eine Betablockade die für eine Hypoglykämie typischen Symptome wie Tachykardie und Palpitation überlagern kann.

Hypertensive Patienten haben oftmals einen erhöhten Lipid-Spiegel und benötigen daher häufig zusätzlich zur antihypertensiven Therapie eine lipidsenkende Behandlung. Viele Betablocker verursachen leider eine zusätzliche Steigerung der Plasmatriglyzeride und eine Abnahme des HDL-Cholesterins. Nebivolol hingegen führt zu keiner signifikanten Veränderung im Lipidstoffwechsel [39]. Bei 30 Männern und Frauen mit Hypertonie und Hyperlipidämie wurde die Wirkung von alleiniger Behandlung mit 50 mg Atenolol oder 5 mg Nebivolol mit der zusätzlichen Therapie mit Pravastatin verglichen, d.h. nach 12wöchiger alleiniger Betablocker-Therapie wurde über weitere 12 Wochen zusätzlich 40 mg Pravastatin eingesetzt [40]. Bei alleiniger Betablockade war nur bei den Triglyzerid-Werten ein signifikanter Unterschied festzustellen: Atenolol bewirkte eine Steigerung und Nebivolol eine Senkung des Laborwertes. Die zusätzliche Einnahme von Pravastatin führte bei allen Patienten zu einer signifikanten Senkung des Gesamtcholesterins, LDL-Cholesterins und Apolipoprotein E und B.

Effekt auf die körperlichen Aktivitäten

Viele Patienten, die mit den klassischen Betablockern behandelt werden, klagen über eine Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit.

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass Nebivolol bei hypertensiven Patienten die Belastungsdauer während einer Fahrradergometrie allenfalls geringfügig beeinflusst [41]. Eine Vergleichsstudie bzw. Abnahme der Ausdauer bei verschiedenen Antihypertensiva ergab, dass die höchste Senkung bei den nicht selektiven Betablockern festzustellen war (bis 40%), unter der Therapie mit Nebivolol betrug die Abnahme nur 6% [42]. Im Rahmen einer weiteren randomisierten Untersuchung erhielten 41 herzinsuffiziente Patienten (NYHA I und II) mit Zustand nach Myokardinfarkt über 8–10 Wochen 2,5–5 mg Nebivolol oder 50 mg Atenolol [43]. Beide Medikamente senkten die Herzfrequenz sowie die mittlere systolische Wandspannung und verbesserten die Auswurffraktion. Allerdings verbesserte nur Nebivolol signifikant die frühe maximale Füllungsrate und verlängerte die symptomlimi-

tierte Belastungszeit. Somit wird bei Herzpatienten die Belastungstoleranz positiv und bei Blutdruckpatienten kaum beeinflusst.

Lungenfunktion

Allgemein können Obstruktionen der Atemwege unter einer Behandlung mit Betablockern zunehmen, d.h. bisher war der Einsatz von Betablockern bei Asthma bronchiale kontraindiziert und bei obstruktiven Lungenerkrankungen nur mit erhöhter Vorsicht anwendbar. Aufgrund der Ultraselektivität hat Nebivolol einen Plazebo-ähnlichen geringen Einfluss auf die β_2 -rezeptor kontrollierten Bronchien [44, 45]. Die Ergebnisse einer Cross-over-Studie mit 24 Hypertonikern mit bronchialer Hyperreagibilität, die Plazebo kontrolliert mit 5 mg Nebivolol einmal täglich behandelt wurden, zeigen, dass Nebivolol bei Asthma wie auch bei chronisch obstruktiver Bronchitis so sicher ist wie Plazebo [46]. Vor der Medikamenten-Einnahme erfolgte eine Provokation mit Carbachol, das in aufsteigenden Dosen inhalativ verabreicht wurde. Stündlich wurden Ganzkörper-plethysmographische Messungen zur Erfassung der Atemwegsweite sowie Messungen der Sauerstoffsättigung, des Pulses und des Blutdruckes durchgeführt. Bei den mit Nebivolol behandelten Patienten waren die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte sowie Pulsfrequenz signifikant niedriger als unter Plazebo, gleichzeitig waren keine Veränderungen der bronchialen Hyperreagibilität oder eine verstärkte Atemwegsobstruktion festzustellen. Somit vertragen Patienten mit leichten bis mittelschweren Atemwegserkrankungen Nebivolol wahrscheinlich besser als die herkömmlichen Betablocker.

Klinische Wirksamkeit bei arterieller Hypertonie

Die Blockade der kardialen Adrenorezeptoren verbunden mit der Steigerung von Stickoxid und Gefäßdilatation führen zu einer Abnahme der Blutdruckwerte. Bei 6376 Patienten sank nach einer sechswöchigen Behandlung mit Nebivolol der Blutdruck hochsignifikant von $173 \pm 17,6 / 101 \pm 9,2$ mm Hg auf $144 \pm 14,1 / 85 \pm 8,1$ mm Hg [47]. Die Responder-Rate, definiert als die Abnahme des diastolischen Blutdruckwertes im Liegen auf 90 mmHg bzw. darunter oder bei Werten über 90 mm Hg als eine Reduktion um mindestens 10 mm Hg, liegt bei einer einmaligen Dosis von 5 mg Nebivolol über 70%. Der Blutdruck senkt

sich signifikant 2–8 Stunden nach erstmaliger Anwendung von Nebivolol. Die volle antihypertensive Wirkung stellt sich bei den meisten Patienten nach einer 2wöchigen Behandlung ein. Bei der ersten Anwendung kommt es zu keiner orthostatischen Gegenregulation. Die ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung zeigt, dass Nebivolol kontinuierlich den systolischen und diastolischen Blutdruck über 24 Stunden hinweg deutlich senkt und das zirkadiane Blutdruckprofil erhalten bleibt [48].

Der antihypertensive Effekt von Nebivolol ist nicht altersabhängig: eine Auswertung mit 834 Patienten belegt, dass hinsichtlich des Alters keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Blutdruck, Herzfrequenz und Responder-Rate besteht [49]. Bei adipösen Patienten ist die blutdrucksenkende Wirkung reduziert: die Abnahme der Wirkung beträgt ca. 0,6 mm Hg pro 10 kg Übergewicht. Bei Patienten mit Alkoholkonsum ist die Senkung des diastolischen Blutdruckes um 1,8 mm Hg geringfügig grösser. Rauchen hat wohl keinen Einfluss auf die Wirkung von Nebivolol.

Dosierungsempfehlung

Die empfohlene Dosis beträgt 5 mg, die möglichst immer zur gleichen Zeit eingenommen werden sollte. Eine Dosissteigerung führt zu keiner Zunahme der Wirkung. Eine einschleichende Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Nebivolol kann zu oder ausserhalb der Mahlzeiten eingenommen werden.

Through-to-peak-Ratio

Es ist bekannt, dass Schlaganfall und Herzinfarkt bei medikamentös behandelten Hypertonikern oftmals bei Erreichen der minimalen Plasmaspiegel der antihypertensiven Therapie auftreten. Ein ideales Antihypertensivum sollte den Blutdruck bei den niedrigsten und maximal erreichten Plasmaspiegeln in gleichem Ausmasse senken. Ein hoher Trough-to-peak-Quotient (Wirksamkeit von Tal- und Spitzenwerte im Plasmaspiegel) vergewissert, dass der Blutdruck konstant über 24 Stunden gesenkt wird. Der Index beträgt für Nebivolol bei täglicher einmaliger Einnahme 90%, was bedeutet, dass bei der niedrigsten Plasmakonzentration immer noch 90% der vollen blutdrucksenkenden Wirkung vorhanden sind [50]. Auch bei langfristiger Behandlung bleibt die konstante blutdrucksenkende Wirkung erhalten. Ein plötzliches Absetzen führt zu keinen Rebound-Effekten, es folgt ein langsames Abklingen der Wirkung [49].

Kombinationstherapie

Nebivolol kann als Monotherapie oder auch in Kombination mit einigen anderen Antihypertensiva eingesetzt werden. Wie eine Plazebo-kontrollierte Vergleichstudie zeigte, addieren sich z.B. die Wirkungen von Nebivolol und Hydrochlorothiazid; eine Dosisanpassung ist nicht notwendig [51]. Hingegen führt die zusätzliche Einnahme von Enalapril bei bereits mit Nebivolol therapierten Patienten zu keiner weiteren Blutdrucksenkung: die Kombination ist nicht wirksamer als Nebivolol allein [52].

Kontraindikationen

Nebivolol darf bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff nicht angewendet werden. Nebivolol ist kontraindiziert bei kardiogenem Schock, unbehandelter Herzinsuffizienz, Sick-Sinus-Syndrom einschliesslich SA-Block, AV-Block zweiten und dritten Grades, Bronchospasmen, Asthma bronchiale, unbehandeltem Phäochromozytom, metabolischer Azidose, Bradykardie, Hypotonie und schweren peripheren Durchblutungsstörungen.

Da keine Untersuchungen mit Kindern durchgeführt worden sind, wird die Anwendung bei Kindern nicht empfohlen. Untersuchungen von Nebivolol in der Schwangerschaft und während des Stillens liefern bisher keine konkreten Ergebnisse, daher ist Nebivolol derzeit in der Schwangerschaft und während des Stillens kontraindiziert.

Vergleich mit anderen Antihypertensiva

Betarezeptorenblocker

Eine Untersuchung mit 366 hypertensiven Patienten, die entweder einmal täglich 5 mg Nebivolol, 50 mg Atenolol oder Plazebo erhielten, zeigte, dass beide Betablocker den Blutdruck hochsignifikant und in ähnlicher Ausprägung senken (diastolische Blutdrucksenkung: Nebivolol –12,4% versus Atenolol –11,8%) [53]. Die Herzfrequenz wurde nur leicht reduziert und orthostatische Hypotonien kamen nicht vor. Die Verträglichkeit beider Substanzen wurde mit gut beurteilt: die Häufigkeit unerwünschter Nebenwirkungen war unter Nebivolol 25%, unter Atenolol 29% und unter Plazebo 23%.

Die Blutdruckwirkung von 5 mg Nebivolol einmal pro Tag ist im Vergleich zu 100 mg Metoprolol zweimal täglich signifikant stärker: in der Nebivolol-Gruppe war bei den niedrigsten Plasmakonzentration die Blutdrucksenkung

deutlich ausgeprägter und der Anteil von Respondern erheblich grösser (96 vs 86%) [54].

Diuretika

Die Resultate einer doppelblinden, randomisierten und Plazebo-kontrollierten Vergleichsstudie mit 12,5–25 mg Hydrochlorothiazid über 12 Wochen belegen, dass Nebivolol den Blutdruck signifikant stärker reduziert als Hydrochlorothiazid [51].

Kalziumantagonisten

In einem Parallelgruppenvergleich erhielten 48 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 72 Jahren über 8 Wochen entweder 5 mg Nebivolol oder 5 mg Amlodipin einmal täglich [55]. Beide Medikamente führten zu einer ähnlich wirksamen Senkung des systolischen und diastolischen Blutdruckes. Allerdings fehlte bei Einnahme von Nebivolol der für Kalziumantagonisten typische initiale Blutdruckabfall.

Auch ist die Wirkung von Nebivolol mit der von Nifedipin vergleichbar: 420 hypertensive Patienten wurden entweder mit 5 mg Nebivolol einmal täglich oder mit 20 mg retardiertem Nifedipin zweimal täglich über 3 Monate behandelt [56]. Eine Senkung der Blutdruckwerte gleichen Ausmasses war bei beiden Substanzen festzustellen. Allerdings war der Wirkungseintritt von Nebivolol deutlich früher: nach 2 Wochen hatten 66% der mit Nebivolol behandelten und nur 50% der mit Nifedipin behandelten auf die Therapie angesprochen. Zusätzlich hatten signifikant mehr Nebivolol-Patienten einen normalen diastolischen Blutdruck (77 vs 62%). Darüber hinaus war bei den Nebivolol-Patienten der Through-to-peak-Quotient wesentlich höher und das Medikament wurde besser vertragen.

ACE-Hemmer

In einer doppelblinden Multizenter-Studie wurde die Wirkung von 5 mg Nebivolol mit 10 mg Enalapril einmal täglich bei 419 Patienten mit diastolischen Werten von 95 mm Hg und mehr verglichen [57]. Innerhalb des Studienzeitraumes von 3 Monaten war die Responder-Rate unter Nebivolol (70 vs 55%) signifikant höher. Nebivolol zeigte eine deutlich bessere Wirkung als Enalapril sowie einen besseren Through-to-peak-Quotienten (86 vs 57%) und eine bessere Verträglichkeit. Eine weitere Vergleichsstudie konnte die bessere Wirksamkeit von Nebivolol gegenüber Enalapril bestätigen: 5 mg Nebivolol senkten über einen vierwöchigen Behandlungszeitraum den Blutdruck signifikant stärker als 10 mg Enalapril [52].

Die Ergebnisse einer doppelblinden, randomisierten Cross-over-Studie mit 33 hypertensiven Patienten, die entweder Nebivolol oder Lisinopril über 8 Wochen einnahmen, zeigten, dass beide Medikamente die Blutdruckwerte signifikant reduzieren [58]. Bezüglich der blutdrucksenkenden Eigenschaften war kein Unterschied festzustellen, allerdings wurde unter Nebivolol die Herzfrequenz stärker gesenkt und die Anzahl von unerwünschten Nebenwirkungen war um die Hälfte geringer (24 vs 48%).

Angiotensin-II-Antagonisten

Vor kurzem wurde die Wirkung von Nebivolol im Vergleich zu Losartan untersucht: 147 hypertensive Patienten erhielten einmal pro Tag 5 mg Nebivolol und 151 Patienten 50 mg Losartan [59]. Nach 6wöchiger Behandlungsdauer wurden alle Patienten zusätzlich mit 12,5 mg Hydrochlorothiazid über weitere 6 Wochen behandelt. Nebivolol senkte nach 6 und 12 Wochen den diastolischen Blutdruck signifikant stärker als Losartan. Weiterhin war die Responder-Rate bei den Patienten, die mit Nebivolol behandelt wurden, nach 6 Wochen signifikant höher als bei den Patienten mit Losartan (63 vs 45%): die Kombinationstherapie mit Hydrochlorothiazid führte diesbezüglich zu keiner wesentlichen Veränderung.

Verträglichkeit, Lebensqualität und Nebenwirkungen

Der Erfolg einer medikamentösen Behandlung ist nicht nur von der Wirksamkeit eines Medikamentes abhängig, sondern auch von der Compliance. Nebenwirkungen führen häufig zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität und zum Abbruch der Behandlung. Bei der Therapie mit herkömmlichen Betablockern treten öfters unerwünschte Nebenwirkungen auf, die von den Patienten oft nicht toleriert werden.

Nebivolol zeichnet sich durch eine Plazebo-ähnliche Verträglichkeit in einem breiten Dosisbereich aus: diverse Studien zeigten, dass das Auftreten von Nebenwirkungen bei Patienten, die über 3 Monate mit Nebivolol oder Plazebo behandelt wurden, ähnlich war [49]. Die häufigsten Nebenwirkungen bei der Nebivolol-Behandlung waren Kopfschmerzen mit 6%, die aber gegenüber der Plazebo-Gruppe (11%) seltener auftraten. Dann folgten Schwindel mit 4,8 vs 2,3% und Parästhesien mit 2,6 vs 0,3%. Bei weniger als 2% kam es zu Übelkeit, Obstipation, Dyspnoe, Diarrhoe und

Schlafstörungen. Bei weniger als 1% konnten gastrointestinale Beschwerden, Bradykardien, langsame AV-Überleitungen, Hypotensionen, Herzinsuffizienz, Claudicatio intermittens, Sehstörungen, Impotenz, Depressionen und Alpträume, Bronchospasmen und Hautausschläge festgestellt werden. Halluzinationen, Psychosen, Verwirrtheit, Alpträume, zyanotische Extremitäten und Raynaud-Phänomene, die bei einigen anderen Betablockern auftreten, kommen bei der Nebivolol-Therapie praktisch nicht vor. Ältere Leute haben im Vergleich zu jüngeren nicht mehr Nebenwirkungen.

Bei Antihypertensiva mit gefässerweiternden Eigenschaften wie z.B. Alpha- und Betablocker und auch Kalziumantagonisten, besteht grundsätzlich die Gefahr der orthostatischen Hypotonie, unter Nebivolol kommt es selten zu einer Hypotonie.

Die Behandlung mit Nebivolol scheint keinesfalls die Potenz negativ zu beeinflussen. Interaktion zwischen Nebivolol und Sildenafil oder anderen neu auf dem Markt zu kaufenden Typ-V-Phosphodiesteraseinhibitoren ist nicht bekannt [60, 61]. Nebivolol ist kein NO-Donator wie z.B. Nitroglyzerin-Kaukapseln, die sehr hohe Nitrat-Mengen dem Körper zuführen, sondern es fördert die Freisetzung aus der Gefäßwand. Ebenso ist die exogene NO-Zufuhr durch einen Donator von der NO-modulierenden Wirkung auch auf zellulärer Ebene klar abzugrenzen. Die gleichzeitige Anwendung von Sildenafil und Nebivolol wurde in Postmarketing-Überwachung überprüft und nach derzeitigem Wissen spricht nichts gegen eine kombinierte Therapie.

Bezüglich Fahrtüchtigkeit wurden keine Studien durchgeführt, allerdings wurde nachgewiesen, dass Nebivolol die Psychomotorik nicht beeinflusst. Jedoch sollten Patienten, die Fahrzeuge oder Maschinen bedienen, über möglicherweise auftretenden Schwindel oder Müdigkeit informiert werden.

Die Lebensqualität von Hypertonikern wird von der Grunderkrankung, den Komplikationen und den Nebenwirkungen der diversen Antihypertensiva beeinflusst. Das Wohlbefinden wurde bei 114 Hypertonikern untersucht, die doppelblind über 8 Wochen entweder 5 mg Nebivolol oder Plazebo erhielten [62]. Die Anzahl der Nebenwirkungen war bei Nebivolol und Plazebo ähnlich. Die Lebensqualität wurde durch Nebivolol nicht eingeschränkt, insbesondere traten kaum zentralnervöse und psychomotorische Nebenwirkungen auf.

Diese Resultate werden durch eine kürzlich veröffentlichte Studie bestätigt: Nebivolol führte bei 367 Patienten mit milder und moderater Hypertonie zu einer Steigerung der allgemeinen Lebensqualität mit einer signifikanten Steigerung der Lungenfunktion und auch der Libido [60].

Sicherheitsprofil: Vergleich mit anderen Antihypertensiva

Vergleichende Studien mit verschiedenen Antihypertensiva haben erwiesen, dass Nebivolol ein günstiges Sicherheitsprofil aufweist.

Betarezeptorenblocker

50 mg Atenolol (n = 121) verursachten im Vergleich zu Plazebo deutlich mehr unerwünschte Wirkungen als 5 mg Nebivolol (n = 119): die prozentuale Zunahme betrug für Atenolol-Patienten 14% gegenüber 7% bei den Nebivolol-Patienten [53]. In der Atenolol-Gruppe litten 5,8% unter Müdigkeit (*vs* 0%) und 3,3% unter Dyspnoe (*vs* 0,8%). Ebenso kam es bei den Nebivolol-Patienten zu weniger Depressionen und zu einer geringeren Einschränkung der Vitalität.

Die Ergebnisse wurden durch eine Multi-zenter-Studie mit Nebivolol und Bisoprolol bestätigt: 5,8% der Nebivolol-Patienten und 8,9% der Bisoprolol-Patienten gaben unerwünschte Nebenwirkungen an; allerdings konnte diesbezüglich zwischen den zwei Gruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden [63]. Die hohe Sicherheit von Nebivolol ist wahrscheinlich auf die hohe Selektivität von Nebivolol zurückzuführen, die bereits bei geringer Betablockade eine eindrucksvolle Blutdrucksenkung bewirkt.

Kalziumantagonisten

Eine Studie mit 420 Patienten zeigte, dass Nebivolol deutlich besser als Nifedipin vertragen wird [56]. Die Anzahl der Patienten, die Nebenwirkungen angaben, war im Vergleich zu Nifedipin signifikant geringer (39 *vs* 57%). Kopfschmerzen und Ödeme traten unter dem Kalziumantagonisten deutlich häufiger auf. 5% der Nifedipin-Patienten verspürten Herzklopfen bzw. 2% tachykarde Veränderungen; Nebivolol-Patienten gaben keinerlei derartige Symptome an. Nebenwirkungen, die oftmals mit Betablockern in Verbindung gebracht werden, wie z.B. Müdigkeit, Parästhesien und Impotenz traten bei der Behandlung mit Nebivolol nicht häufiger auf.

ACE-Hemmer

Auch im Vergleich zu ACE-Hemmern hat Nebivolol ein günstiges Sicherheitsprofil. Eine Untersuchung mit 419 Patienten über 3 Monate ergab, dass 49% der Nebivolol-Patienten im Vergleich zu 55% der Enalapril-Patienten (10 mg) einmal täglich Nebenwirkungen angaben [57]. Wie erwartet kam es unter Enalapril deutlich häufiger zu chronischem Husten (10 vs 3%). Impotenz und Libidoverlust war unter Nebivolol erstaunlicherweise auffällig seltener (3,4 vs 1%), hingegen wurden Parästhesien unter Nebivolol öfters angegeben (6 vs 3%).

Angiotensin-II-Antagonisten

Eine Analyse der Lebensqualität bei Patienten mit 5 mg Nebivolol versus 50 mg Losartan ergab, dass beide Medikamente das Wohlbefinden in ähnlicher Weise beeinflussen, auch wenn Nebivolol signifikant besser Kopfschmerzen lindert [59]. Untersuchungen zur erektilen Dysfunktion zeigten, dass beide Antihypertensiva zu keiner Potenzstörung führen: hingegen gaben 13,9% der mit Carvedilol und 0,9% der mit Valsartan behandelten Patienten sexuelle Probleme an.

Schlussfolgerung

Nebivolol ist ein wirksames Antihypertensivum und kann bei Patienten mit essentieller Hypertonie als ein Medikament der ersten Wahl eingestuft werden. Das doppelt fluorierte, lipophile Molekül unterscheidet sich in seiner Struktur deutlich von anderen Betablockern: das D-Enantiomer hemmt hauptsächlich die kardialen Betarezeptoren, die L-Form kann den endothelabhängigen Relaxationsmechanismus, der über das NO-System vermittelt wird, potenzieren. Die kombinierte duale Wirkung von Nebivolol als kompetitiver und hochselektiver β_1 -Adrenorezeptorenblocker und Modulator der NO-Freisetzung führt zu einer wirkungsvollen Senkung des arteriellen Blutdruckes mit Verbesserung der linksventrikulären systolischen und diastolischen Pumpfunktion. Hiervon profitieren hauptsächlich Hypertoniker mit eingeschränkter Herzfunktion und herzinsuffiziente Patienten: aktuelle Ergebnisse der SENIORS-Studie zeigen, dass Nebivolol die Häufigkeit des primären kombinierten Endpunktes – Tod jeder Ursache oder kardiovaskulär bedingter Klinikaufenthalt – bei älteren herzinsuffizienten Patienten, unabhängig vom Ausmass der Herzinsuffizienz, Alter und Geschlecht, signifikant reduzierte. Der sekundäre Endpunkt,

die Gesamtsterblichkeit als Einzelparameter, war um 12% verringert, allerdings war für diesen Wert keine statistische Signifikanz nachweisbar. Ursachen für den fehlenden signifikanten Unterschied sind wahrscheinlich das hohe Alter der Patienten, das in vielen Ländern die allgemeine Lebenserwartung übersteigt und der Einschluss von Patienten mit erhaltener systolischer Pumpfunktion. Die Studie hat jene Altersgruppen erreicht, die auch in der praktischen Versorgung dominieren und zeigt, dass der Einsatz von Betablockern bei 70jährigen und älteren Herzinsuffizienten sinnvoll sein kann. Eine separate Analyse der Untersuchungsbefunde der 75jährigen und jüngeren Patienten mit einer linksventrikulären Auswurffraktion von 35% und weniger ergab, dass Nebivolol, im selben Ausmass wie andere Betablocker (z.B. Bisoprolol und Metoprolol), signifikant die Todesrate senkte.

Da Nebivolol auch eine antianginöse Wirkung ausübt, eignet sich das Medikament auch für Patienten mit koronarer Herzerkrankung und stabiler belastungsabhängiger Angina pectoris. Die β_2 -Rezeptoren werden von Nebivolol wesentlich weniger stark gehemmt als von anderen kardioselektiven Betablockern. Aufgrund der hohen β_1 -Selektivität und des positiven Einflusses auf die NO-Freisetzung ist Nebivolol nicht nur gut verträglich, sondern kann besonders bei komorbiden Patienten wie Diabetikern, Menschen mit Fettstoffwechselstörungen und Personen mit obstruktiven Lungenerkrankungen eingesetzt werden. Betablocker-typische Nebenwirkungen wie z.B. Hypotonien, Abnahme der Belastungskapazität und erektile Dysfunktion, sind unter Nebivolol deutlich weniger zu erwarten. In Vergleichsstudien mit anderen Antihypertonika wie Atenolol, Nifedipin und Enalapril hatte Nebivolol ein günstigeres Verträglichkeitsprofil.

Vorteile von Nebivolol im Vergleich mit vielen anderen antihypertensiven Medikamenten sind die einzigartige Steigerung von NO, die positive Beeinflussung der Herzfunktion und die gute Verträglichkeit verbunden mit einem günstigen Nebenwirkungs- bzw. hohen Sicherheitsprofil.

Literatur

- Whitworth JA. World Health Organization International Society of Hypertension Writing Group: World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1983–92.

- 2 Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560–72.
- 3 Kolck UW, Kolck CE, Erne P. Pharmakologische Grundlagen der medikamentösen antihypertensiven Therapie. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2004;93:847–56.
- 4 Cleophas TJ. Experimental evidence of selective antagonistic action of nebivolol on β_1 -adrenergic receptors. *J Clin Med II* 1998;2:1–8.
- 5 Van de Water A. Pharmacological and haemodynamics profile of nebivolol, a chemically, novel, potent and selective β_1 -adrenergic antagonist. *J Cardiovasc Pharm* 1988;11:552–63.
- 6 Sieben D, van Nueten L, Symoens J. Nebivolol in hypertension. *Drug Invest* 1991;3(suppl.):190–2.
- 7 Van Bortel LM, de Hoon JN, Kool MJ, et al. Pharmacological properties of nebivolol in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;51:379–84.
- 8 Janssens WJ, van de Water A, Xhonneux R, et al. Nebivolol is devoid of intrinsic sympathomimetic activity. *Eur J Pharmacol* 1989;159:89–95.
- 9 Panza JA, Casino PR, Kilcoyne CM, et al. Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. *Circulation* 1993;87:1468–74.
- 10 Gao YS, Nagao T, Bond RA, et al. Nebivolol induces endothelium-dependent relaxations of canine coronary arteries. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;17:964–9.
- 11 Cockcroft JR, Chowienyck P, Brett SE, et al. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an L-arginine/NO-dependent mechanism. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;274:1067–71.
- 12 Himmelmann A, Hedner T, Snoeck E, et al. Haemodynamics effects and pharmacokinetics of oral d- and l-nebivolol in hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;51:259–64.
- 13 Bowman AJ, Chen CPL-H, Ford GA. Nitric oxide-mediated venodilators effects of nebivolol. *Br J Clin Pharm* 1994;38:199–204.
- 14 Snoeck E, Van de Velde V, Lundgen B, et al. Pharmacokinetics of nebivolol in hypertensive patients with and without renal insufficiency. Janssen Research Foundation, Clinical research on NEB-SWE-8, 1994.
- 15 Snoeck E, et al. Assessment of the possible pharmacokinetics and pharmacodynamic interactions of nebivolol with nicardipine in healthy subjects. *Nebivolol-Dokumentation* 1994c.
- 16 Rawlins M, Wooding S. A study of the pharmacokinetics and pharmacodynamic interactions of nebivolol with H_2 -receptor antagonists. *Nebivolol-Dokumentation* 1994.
- 17 Koshucharova G, Stoschitzky K, Klein W. Long-term therapy with nebivolol does not cause nitrate tolerance. *ACC* 2003;41.
- 18 Van Cauteren H, et al. Expert report referring to part III of the dossier: toxicology, pharmacodynamics and pharmacokinetics. *Nebivolol-Dokumentation* 1994.
- 19 De Cree J. Open long-term treatment with 5 mg nebivolol in patients with essential hypertension. *JRF Synoptic Clinical research report on NEB-BEL-11*, 1991.
- 20 Fouad F, Ouyang SP. Evaluation of left ventricular function assessed with doppler echocardiography and radionuclide ventriculography in hypertensive patients after chronic treatment with nebivolol and atenolol. *JFR Clinical Research on NEB-USA-2*, 1994.
- 21 Troost R, Schwedhelm E, Rojczyk S, et al. Nebivolol decreases systemic oxidative stress in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50:377–9.
- 22 Wisenbaugh T, Katz I, Davis J, et al. Long-term (3 months) effects of a new beta-blocker (nebivolol) on cardiac performance in dilated cardiomyopathy. *Am Coll Cardiol* 1993;21:1094–100.
- 23 Brockmüller J, Schlüter G, Vohnhof S, et al. Ergebnisse der ENECA-Studie. Symposium in Mannheim: Genetic susceptibility to heart failure and predictors of therapeutic response; 2003.
- 24 Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, 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.
- 25 Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651–8.
- 26 Deedwania PC, Gottlieb S, Ghali JK, et al. Efficacy, safety and tolerability of β -adrenergic blockade with metoprolol CR/XL in elderly patients with heart failure. *Eur Heart J* 2004;25:1300–09.
- 27 Erdmann E, Lechat P, Verkenne P, et al. Results form post-hoc analysis of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. *Eur J of Heart Fail* 2001;3:469–79.
- 28 Stoleru L, Wijns W, van Eyll C, et al. Effects of d-nebivolol and l-nebivolol on left ventricular systolic and diastolic function: Comparison with d-l-nebivolol and atenolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22:183–90.
- 29 Coto V, et al. Left ventricular hypertrophy and systolic function in hypertensive patients during long term treatment with nebivolol. A randomised, double-blind trial versus atenolol. *Nebivolol-Dokumentation* 1993.
- 30 Nodari S, Metra M, dei Cas L. β -Blocker treatment of patients with diastolic heart failure and arterial hypertension. A prospective, randomised, comparison of the long-term effects of atenolol vs. nebivolol. *Eur J of Heart Fail* 2003;5:621–7.
- 31 Cherchi A, et al. Antianginal and anti-ischemic activity of nebivolol in stable angina of effort. *Drug Invest* 1991;3:86–98.
- 32 Ruf G, Trenk D, Jähnchen E, et al. Determination of the anti-ischemic activity of nebivolol in comparison with atenolol. *Int J Cardiol* 1994;43:279–85.
- 33 Felber S, Chatterjee T, Erne P. Outcome of patient with angina in the absence of stenotic lesions. *Kardiovaskuläre Medizin* 2003;6(Suppl.5):34.
- 34 Van de Borne P. Hypertension and renal function. 2nd international Meeting on Nitric oxide, Istanbul, 2004. p 10.
- 35 Simon A. Study of the effects of nebivolol on the hemodynamics and arterial compliance in patients with moderate arterial hypertension. *Nebivolol Dokumentation* 1994.
- 36 Falciani M, Rinaldi B, D'Agostino B, et al. Effects of nebivolol on human platelet aggregation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;38:922–9.
- 37 Cockcroft J. Nebivolol: a review. *Expert Opin Pharmacother* 2004;8:93–9.
- 38 Fogari R, Van Nueten L. Efficacy and tolerance of nebivolol compared to atenolol in non-insulin dependent diabetics with essential hypertension. *Nebivolol-Dokumentation* 1994.
- 39 Lacourciere Y, Poirier L, Lefebvre, et al. Comparative effects of a new cardioselective betablocker nebivolol and nifedipine sustained-release on 24-hour ambulatory blood pressure and plasma lipoproteins. *J Clin Pharmacol* 1992;32:660–6.
- 40 Rizos E, Basiraktari 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 hypertensive patients with dyslipidemia: a pilot study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2003;8:127–34.
- 41 Derman EW, Dunbar F, Haus M, et al. Chronic beta-blockade does not influence muscle power output during high-intensity exercise of short duration. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1993;67:415–9.
- 42 Van Bortel LM, van Baak MA. Exercise tolerance with nebivolol and atenolol. *Cardiovasc Drug Ther* 1992;6:239–47.
- 43 Rousseau MF, Chapelle F, van Eyll C, et al. Medium-term effects of beta-blockade on left ventricular mechanics: a double-blind, placebo-controlled comparison of nebivolol and atenolol in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Card Fail* 1996;2:15–23.
- 44 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.

- 45 Mohammed AF, Hulks G, Thomson NC, et al. Effects of nebivolol, atenolol and propranolol airways beta-adrenergic responsiveness in normal subjects. *Drug Invest* 1991;3(suppl 1):196–8.
- 46 Matthys H, Giebelhaus V, von Fallois J Nebivolol (Nebilet) – ein sicherer Betablocker der 3. Generation – auch für Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen? *Z Kardiol* 2001;90:760–5.
- 47 Van Fallois J, Faulhaber HD. Vasodilatierender Betablocker als wirksames Antihypertensivum. *MMW-Fortschr Med* 2000;24:45.
- 48 Lacourciere Y, Poirier L, Lefebvre J, et al. Comparative effects of a new cardioselective beta-blocker nebivolol and nifedipine sustained-release on 24-hour ambulatory blood pressure and plasma lipoproteins. *J Clin Pharmacol* 1992; 32:660–6.
- 49 Van Nueten, et al. Overview of therapeutic efficacy and safety of nebivolol in the treatment of hypertension. *Nebivolol-Dokumentation* 1994.
- 50 Cases A. Clinical pharmacology of nebivolol. *Drugs Today (Barc)* 1999;35:685–99.
- 51 Lacourciere Y, Lefebvre J, Poirier L, et al. Placebo-controlled comparison of the effects of nebivolol and low-dose hydrochlorothiazide as monotherapies and in combination on blood pressure and lipid profile in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 1994;8:283–8.
- 52 Chalmers JP. Effect of single and combination therapy with nebivolol and enalapril and comparison with placebo in the treatment of essential hypertension. *JFR Clinical Research Report on NEB-AUS-5*, 1994
- 53 Van Nueten L, Taylor FR, Robertson JL. Nebivolol vs atenolol and placebo in essential hypertension: a double-blind randomised trial. *J Hum Hypertens* 1998;12:135–40.
- 54 Uhlir O, Feifusa K, Havranek K, et al. Nebivolol versus metoprolol in the treatment of hypertension. *Drug Investigation* 1991;3(Suppl.1):107–10.
- 55 Stumpe K, et al. Clinical evaluation of the antihypertensive efficacy and safety of nebivolol versus amlodipine in elderly patients with confirmed mild to moderate essential hypertension. *Nebivolol Dokumentation* 1995.
- 56 Van Nueten L, Lacourciere Y, Vyssoulis G, et al. Nebivolol versus nifedipine in the treatment of essential hypertension: a double-blind, randomised, comparative trial. *Am J Ther* 1998;5:237–43.
- 57 Van Nueten L, Schelling A, Vertommen C, et al. Nebivolol versus enalapril in the treatment of essential hypertension: a double-blind randomised trial. *J Human Hypert* 1997;11: 813–9.
- 58 Lacourciere Y, Lefebvre J, Poirier L, et al. A double-blind crossover comparison of nebivolol and lisinopril in the treatment of ambulatory hypertension. *Am J Ther* 1994;1:74–80.
- 59 Van Bortel LM. Antihypertensive treatment and quality of life. 1st international meeting on nitric oxide, Barcelona, 2003. p. 29–31.
- 60 Zuber M, Erne P. Changes in peak respiratory flow and quality of life during nebivolol therapy. *Heart Drug* 2004;4: 103–8.
- 61 Talibov OB, Tkacheva ON, Vertkin AL. Safety of tadalafil in men receiving antihypertensive therapy with nebivolol. *Journal of Hypert* 2004;22:S245.
- 62 Van Bortel LM, Breed JG, Joosten J, et al. Nebivolol in hypertension: a double-blind placebo-controlled multicenter study assessing its antihypertensive efficacy and impact on quality of life. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;21:856–62.
- 63 Czuriga I, Riecansky I, Bodnar J. Comparison of the new cardioselective beta-blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: the Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS). *Cardiovasc Drugs Ther* 2003;17:257–63.
- 64 Kalinowski L, Dobrucki LW, Szczepanska-Konkel M, Janowski M, Martyniec L, Angielski S, et al. Third generation betablockers stimulate nitric oxide release from endothelial cells through ATP efflux: a novel mechanism for antihypertensive action. *Circulation* 2003;107:2747–52.