

Бета-адреноблокатор небиволол: фармакологические особенности и практическое значение

Поступила в редакцию 7.05.2010 г.

----- Резюме -----

В обзоре обобщены результаты экспериментальных и клинических исследований, доказывающие сложный механизм действия и преимущества клинического применения небиволола. Сочетание селективного β_1 -блокирующего действия и сосудорасширяющих свойств, опосредованных стимуляцией синтеза оксида азота, делает небиволол пригодным для профилактики и лечения разнообразных сердечно-сосудистых заболеваний (в частности, небиволол является препаратом выбора для лечения артериальной гипертензии).

Ключевые слова: небиволол, β -адреноблокаторы, оксид азота, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия.

1. Бета адреноблокаторы: практическое значение, классификация

Небиволол - это один из самых новых представителей класса β -адреноблокаторов (БАБ) [4, 5, 7, 45]. Общеизвестно, что БАБ уже почти полвека являются одной из основных фармакотерапевтических групп в кардиологии [7, 49]. Помимо этого, БАБ применяются и для лечения иных заболеваний, например глаукомы, для профилактики мигрени и др. [7]. В настоящее время широкое применение в кардиологической практике имеет примерно десяток БАБ [7, 49]. Прототип группы, пропранолол и сходные по свойствам с ним вещества первого поколения блокируют как β_1 -рецепторы сердца, так и β_2 -рецепторы бронхов и сосудов. Блокада β_2 -рецепторов бронхов и периферических сосудов создает, соответственно, высокий риск бронхоспазма у больных с бронхиальной астмой или хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и нарушений периферического кровообращения. В 70-е годы прошлого века появились кардиоселективные (β_1 -селективные) БАБ второго поколения (табл. 1). У этих веществ риск вышеуказанных осложнений был значительно меньшим. Кроме того, у них, в сравнении с первым поко-

лением БАБ, относительно невелик риск гипогликемии на фоне одновременного приема пероральных противодиабетических средств или инсулина у больных сахарным диабетом [7]. Это объясняется тем, что мобилизация глюкозы из гликогена печени в ответ на гипогликемию опосредуется в основном через β_2 -адренорецепторы. Наконец, не так давно в клиническую практику введены БАБ, имеющие дополнительные клинически значимые фармакологические свойства. Их выделяют в БАБ третьего поколения [1, 2, 5, 6, 11,12,17]. Ниже приведен один из вариантов классификации основных представителей БАБ (табл. 1).

Известно, что преимуществами БАБ являются кардиоселективность и сосудорасширяющие свойства [7]. Кардиоселективность снижает риск ряда побочных эффектов, а сосудорасширяющие свойства способствуют снижению общего периферического сопротивления сосудов (ОПС) и усилению антигипертензивного эффекта БАБ. Как следует из таблицы 1, полностью отвечают этим качествам «идеального» БАБ только два вещества - целипролол и небиволол. Однако не все, даже «идеальные» БАБ, пригодны для применения при такой нередкой патологии, как ХСН. Так, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании CELICARD целипролол не оказывал существенного влияния на течение ХСН и смертность больных, что суживает применение целипролола только до лечения АГ [7, 48]. Следует учитывать также разочаровывающие данные контролируемых клинических испытаний, приведшие к прекращению или сужению показаний к применению некоторых БАБ первого (окспренолол, пиндолол) и второго поколений (буциндолол). Так, окспренолол и пиндолол, вещества с выраженной частичной агонистической активностью к β_1 , и β_2 -адренорецепторам, как обнаружилось, не оказывают кардиопротективного действия у больных, перенесших инфаркт миокарда. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании BEST доказано, что буциндолол не улучшает показатель общей смертности при ХСН. Это открытие привело к полному исчезновению буциндолола с фармацевтического рынка [7]. Поэтому выбор кардиолога, несмотря на кажущееся изобилие препаратов БАБ, не так уж велик. Не удивительно, что в связи с этим особые надежды клиницистов связаны с самым новым БАБ третьего поколения, а именно небивололом.

Таблица 1
Классификация основных БАБ [7]

Тип БАБ	Определение	Представители
Первое поколение	Неселективные (β_1 , β_2)	Пропранолол, надолол, тимолол
Второе поколение	Селективные (β_1)	Атенолол, метопролол, бисопролол
Третье поколение	БАБ с дополнительными полезными свойствами (например, сосудорасширяющими)	Неселективные: лабеталол, карведилол; Селективные: целипролол, небиволол

2. Фармакологические особенности небиволола

Небиволол имеет два основных отличия от всех остальных БАБ. Этими отличиями являются, во-первых, рекордная кардиоселективность (β_1 -селективность) и, во-вторых, опосредованный оксидом азота (NO) механизм сосудорасширяющего действия.

Кардиоселективность небиволола настолько велика, что некоторые авторы применительно к небивололу используют термин «суперселективность» [7,41]. Исследования *in vitro* на тканях животных показали, что из всех существующих БАБ рекордно высоким соотношением β_1/β_2 селективности по отношению к адренорецепторам обладает именно небиволол. Он составляет 1:300. У других β_1 селективных БАБ (биспрола, целипролола, бетаксолола, метопролола, атенолола), селективность колеблется от 1: 75 (биспролол) до 1: 15-1: 35 (атенолол) [7, 13,16, 20, 26]. Сходные данные получены и при изучении селективности *in vitro* на ткани сердца человека. Так, у небиволола соотношение β_1/β_2 по отношению к адренорецепторам (1:22-46) в 3,5 раза выше, чем у ближайшего к нему по селективности биспролола (1:6-16) [16]. Именно поэтому небиволол и удостоился термина «суперселективность» [7]. Логично предположить, что такая рекордная кардиоселективность небиволола создает наименьшую из всех БАБ вероятность риска побочных реакций со стороны β_2 -адренорецепторов. Как указывалось выше, именно с блокадой β_2 -адренорецепторов связаны такие побочные реакции БАБ, как провокация бронхоспазма у больных с бронхиальной астмой, спазм периферических сосудов, нарушения обмена глюкозы (сахарным диабетом) и липидов (гипертриглицеридемией) [3, 7,17]. Следует отметить также отсутствие блокады β_3 -адренорецепторов, опосредующих, в частности, эндотелий-зависимую вазодилатацию в ответ на катехоламины (в том числе в кавернозных телах полового члена), а также липолиз и термогенез в коричневой жировой ткани [7]. Важным последствием этого является то, что небиволол (в отличие от атенолола и метопролола) не вызывает эректильной дисфункции у мужчин с АГ и не способствует увеличению веса. Поэтому он может считаться БАБ первого ряда для длительного лечения сексуально активных мужчин, а также больных с сопутствующим ХОБЛ, метаболическим синдромом, сахарным диабетом II типа [7]. В целом, ряд сравнительных исследований доказал меньшее число побочных эффектов и (или) большую эффективность по сравнению с другими БАБ (табл. 2).

В настоящее время общепринято мнение, что механизм сосудорасширяющего действия небиволола связан с его влиянием на систему L-аргинин-оксид азота в эндотелии сосудов [21]. В исследованиях на животных, здоровых добровольцах и больных с АГ показано, что небиволол увеличивает экспрессию гена, ответственного за синтез нитрооксид-синтазы, что ведет к увеличению образования и высвобождения оксида азота из эндотелиальных клеток [15]. Предполагается несколько механизмов активации небивололом системы L-аргинин-оксид азота в эндотелии сосудов - через стимуляцию β_2 -или β_3 -адренорецепторов сосудов, через стимуляцию серотониновых рецепторов (5-НТ_{1А}) или через взаимодействие с механизмами, опосредуемыми эстрогеновыми рецепторами [21, 34]. Небиволол

Таблица 2
Сравнительные контролируемые исследования небиволола и других антигипертензивных веществ

Дизайн исследования/ источник (указан в скобках)	Контингент участников	Лекарство/ длительность	Результат/ примечания
Рандомизированное, двойное слепое с параллельными группами [43]	364 пациента с АГ (диастолическое АД 95-116 мм рт. ст.)	Небиволол 5 мг в день (n=119), атенолол 50 мг в день (n=121), плацебо (n=124) в течение 4 недель	Примерно равная антигипертензивная эффективность обоих препаратов.
Рандомизированное, двойное слепое с параллельными группами [25]	30 пациентов с АГ (диастолическое АД 95-116 мм рт. ст.) и стабильным инсулиннезависимым сахарным диабетом	Небиволол 5 мг в день (n=15), атенолол 50 мг в день (n=15) в течение 24 недель	Примерно равная антигипертензивная эффективность обоих препаратов. Не было отмечено отрицательного влияния на липидный профиль и изменений чувствительности к инсулину.
Двойное слепое, мультицентровое с параллельными группами [38]	155 пациентов с АН-II	Небиволол 5 мг в день (n=73), метопролол 100 мг в день (n=67) в течение 12 недель	Небиволол был более эффективен (у 79.5% пациентов), чем метопролол (65.6%) к 12 неделе.
Рандомизированное, двойное слепое мультицентровое [42]	419 пациентов с АГ (диастолическое АД > 94 мм. рт. ст.)	Небиволол 5 мг в день (n=208), эналаприл 10 мг в день (n=211) в течение 12 недель	Небиволол по антигипертензивному эффекту превосходил эналаприл к 12 неделе (соответственно, 70% и 55%). Величина антигипертензивного эффекта была также достоверно больше у небиволола, чем у эналаприла.
Рандомизированное, двойное слепое, плацебо контролируемое с параллельными группами [44]	420 пациентов с АГ разной степени тяжести	Небиволол 5 мг в день (n=211), нифедипин ретард 20 мг 2 раза в день (n=209)	Примерно равная антигипертензивная эффективность обеих веществ.
Рандомизированное, слепое, мультицентровое, плацебо контролируемое с параллельными группами [28]	240 пациентов со средним амбулаторным дневным АД > 90 мм. рт. ст.	Плацебо, небиволол, 1, 5 или 10 мг, гидрохлортиазид 12.5 мг или 25 мг, или одна из 6 возможных комбинаций этих двух веществ в течение 12 недель (каждая группа n=20)	Только 5 или 10 мг небиволола и 25 мг гидрохлортиазида вызвали существенное уменьшение диастолического АД. При этом величина снижения АД под действием небиволола была больше, чем под действие гидрохлортиазида.

Рандомизированное, слепое, мультицентровое, плацебо контролируемое с параллельными группами [19]	273 пациента с АГ диастолическим 95-110 мм. рт. ст.)	Плацебо, небиволол 5 мг или бисопролол 5 мг в течение 12 недель	Одинаковая эффективность в снижении АД, у небиволола обнаружена тенденция вызывать меньше побочных эффектов, чем бисопролол (5.8% против 8.9%)
Рандомизированное, мультицентровое, двойное слепое исследование у пожилых пациентов с параллельными группами [31]	168 пациентов ≥ 65 лет с АГ I-II	Небиволол 2.5-5 мг (n=81). амлодипин 5-10мг(n=87)в течение 12 недель	Одинаковая антигипертензивная активность обоих веществ. Побочные эффекты (отек лодыжек и головная боль) статистически достоверно чаще отмечены у амлодипина.
Рандомизированное, двойное слепое, мультицентровое, плацебо контролируемое с параллельными группами [39]	298 пациентов с АГ I-II	Небиволол 5 мг (n=147), лозартан (n=151) в течение 12 недель	Сходная антигипертензивная активность обоих веществ, но с тенденцией к большей эффективности небиволола (65.3% пациентов), в сравнении с лозартаном (58.3%).

как вещество с антиоксидантными свойствами, по-видимому, также уменьшает инактивацию оксида азота свободными радикалами, что способствует повышению его концентрацию в эндотелии [27, 37]. Комбинация β1-адреноблокирующего действия и сосудорасширяющей активности, вызванной освобождением NO, не только усиливает антигипертензивную активность, но и создает более благоприятный в сравнении с другими БАБ гемодинамический профиль. В частности, в ходе шести клинических исследований сосудорасширяющих свойств небиволола доказано что: 1) его антигипертензивный эффект сопровождается вазодилатацией, которая присутствует даже после однократного назначения 5 мг - обычной дозы для лечения АГ; 2) вазодилатация одновременно носит как системный, так и регионарный характер, а также сопровождается улучшением микроциркуляции в коже и повышением гибкости стенки мелких артерий; 3) зависимость вазодилатирующего действия от эндотелиального NO продемонстрировано путем использования L-NMMA (блокатора аргинин - NO каскада) и на модели кожной реакции на ацетилхолин [21]. Доказана также способность небиволола повышать концентрацию NO не только за счет повышения его синтеза, но и путем защиты его от окислительного распада [37]. Наконец, два исследования продемонстрировали благоприятные гемодинамические эффекты небиволола, как на систолическую, так и на диастолическую функцию сердца. Это проявляется, в частности, в повышении ударного объема крови на фоне снижения общего периферического сопротивления сосудов (ОПС), результатом чего является, несмотря на снижение числа сердечных сокращений (ЧСС), сохраненный минутный объем сердца. Эти качества коренным образом отличают небиволол от других БАБ, использованных для сравнения (бисопролол, метопролол, атенолол), которые не расши-

ряют сосуды. Такие наблюдения, что небиволол усиливает или восстанавливает опосредованную NO-вазодилатацию у больных с АГ имеют важное практическое значение, т.к. доказана защитная роль NO при имеющихся сердечно-сосудистых факторах риска, и особенно в профилактике атеросклероза [46]. Известно, что снижение эластичности артерий играет ключевую роль в патофизиологии сердечнососудистой системы. Оно очень важно на ранних стадиях развития атеросклеротического процесса, ухудшает исход этих заболеваний и повышает показатели смертности. Ее снижают различные факторы, в частности, она снижается с возрастом и при наличии АГ, сахарного диабета и нарушениях липидного обмена. Результаты специальных исследований показали, что БАБ по способности предотвращать снижение эластичности артерий уступают антагонистам кальция, диуретикам, ингибиторам АПФ. Единственным исключением в этом плане из всех БАБ был небиволол, который не уступал вышеупомянутым классам веществ [9]. Это опять-таки связано со способностью небиволола улучшать эндотелиальную функцию за счет освобождения из эндотелия оксида азота, благоприятного воздействия на обмен углеводов, липидов и показатели окислительного стресса. Исходя из вышеуказанного механизма действия, не удивительно, что в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании SENIORS был продемонстрирован кардиопротективный эффект небиволола у больных ХСН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ [24].

3. Клиническое использование и преимущества небиволола 3.1.

Применение при артериальной гипертензии

В проведенных 12 контролируемых клинических испытаниях, причем, в 9 из них небиволол сравнивался с другими антигипертензивными препаратами) отмечено, что по эффективности при АГ небиволол не уступает другим БАБ [18]. Так, в сравнительных клинических исследованиях доказано, что в рекомендуемой дозе (5 мг один раз в день) небиволол снижает диастолическое давление не в меньшей степени, чем другие БАБ (атенолол, бисопролол, метопролол) в стандартных дозировках [19, 25, 38, 43]. Кроме того, по антигипертензивной эффективности небиволол в дневной дозе 5 мг сравним с ингибиторами АПФ эналаприлом (10 мг) и лизиноприлом (20 мг), антагонистами кальция: амлодипином (5-10 мг) и нифедипином-ретард (40 мг) и блокатором рецепторов ангиотензина II - лозартаном (50 мг) [7, 29, 31, 39, 44]. Гидрохлортиазид усиливает действие небиволола, как и иных антигипертензивных средств [28]. Выяснено, что небиволол был более эффективен, чем нифедипин, в предупреждении повышения АД по утрам [44]. Небиволол хорошо переносится: при мета-анализе его побочные эффекты статистически достоверно не отличались от плацебо (в скобках приведены проценты плацебо): головная боль: 5,6% (4,1); головокружение 3,6% (0); артралгия 3,6% (2,0); диарея 3,2% (2,0); астения 2,8% (0); назофарингит 2,4% (0); инфекции мочевыводящих путей 2,4% (0) [10]. При этом никто из пациентов, принимавших небиволол, в отличие от пациентов, принимавших атенолол или эналаприл, не жаловался на снижение либидо или импотенцию. Кроме того, отмечено, что при АГ небиволол способен препятствовать воз-

никновению гипертрофии левого желудочка [30]. Таким образом, небиволол может использоваться, как препарат первого ряда для лечения АГ у пациентов, которые плохо переносят традиционные БАБ (т. е. при сопутствующих заболеваниях, таких как бронхиальная астма, ХОБЛ, эректильная дисфункция). Несомненное практическое значение имеет тот факт, что антигипертензивный эффект небиволола не уменьшается после 12 месяцев терапии, т. е. отсутствует привыкание (толерантность). При этом резкая отмена небиволола не приводит к возникновению рикошетной гипертензии [7, 32]. В течение 1 месяца после прекращения терапии небивололом АД постепенно повышается, однако не достигает исходных значений [7, 32, 33]. Известно, что значительная часть пациентов с АГ страдает ожирением. Поэтому представляет значительный интерес, что в трех 12-недельных контролируемых исследованиях НЕВ (878 пациентов) антигипертензивная активность небиволола у пациентов без ожирения и с ожирением была одинакова [18]. При этом известно, что в отличие от других БАБ небиволол улучшает чувствительность тканей к инсулину и не влияет на уровень липидов и глюкозы [14]. В обзоре отмечено, что небиволол обладает протективным (защитным) действием на функцию левого желудочка [32].

3.2. Применение при ХСН

В последнее десятилетие прошлого века в нескольких контролируемых исследованиях было доказано, что из БАБ лишь три представителя (биспролол, карведилол и метопролол) способны улучшать выживаемость больных ХСН, обусловленной систолической дисфункцией левого желудочка, а также уменьшать их потребность в госпитализации [14]. Отмечено, что общими свойствами этих трех БАБ являются липофильность и отсутствие внутренней симпатомиметической активности, что полностью соответствует свойствам также и небиволола [12, 35, 47]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании ENECA показано, что у пожилых больных ХСН, обусловленной систолической дисфункцией левого желудочка, после 8 месяцев лечения небивололом (до 10 мг в день) фракция выброса левого желудочка достоверно увеличивается с 25,4 до 31,9% [7, 23]. В крупном (2128 пациентов) рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании SENIORS изучалась эффективность небиволола в различных дозах при ХСН у пожилых (> 70 лет) больных с различной фракцией выброса левого желудочка. Систолическая дисфункция левого желудочка (фракция выброса 35% или меньше) была выявлена у 65% больных [24]. Результаты исследования SENIORS свидетельствуют о том, что небиволол достоверно (в среднем, на 14% по сравнению с плацебо) уменьшает общее число случаев смерти или госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми причинами. Общая смертность статистически достоверно снизилась под влиянием небиволола в среднем на 12%, а сердечно-сосудистая смертность - на 16%. Анализ результатов SENIORS показал, что небиволол, как и другие БАБ (карведилол, биспролол, метопролол) был наиболее эффективным у больных моложе 75 лет. Обнаружено также, что исходы ХСН были более благоприятными при назначении пациентам высоких (10 мг) дневных доз небиво-

лола [9]. Так, в подгруппе больных, у которых поддерживающая доза небиволола составляла 10 мг в день смертность больных от сердечнососудистых причин снижалась на 27 % по сравнению с плацебо. При этом риск внезапной смерти у больных ХСН снижался под влиянием небиволола на 38%. По показателям уменьшения общего числа случаев смерти или госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми причинами небиволол был аналогичен вышеперечисленным БАБ. Суммируя полученные результаты, можно утверждать, что основными тремя факторами, положительно влияющими на эффективность небиволола являются: 1) возраст больного не старше 75 лет; 2) достаточно большая (10 мг) поддерживающая доза небиволола; 3) фракция выброса левого желудочка не более 35%. Таким образом, наряду с бисопрололом, карведилолом и метопрололом, небиволол может считаться БАБ выбора для длительного лечения ХСН у больных с систолической дисфункцией левого желудочка.

3.3. Применение при ишемической болезни сердца

В нескольких работах небиволол изучался в качестве антиангинального средства, т.е. для лечения ИБС [7, 8, 36]. В частности, при изучении эффективности применения небиволола у больных со стабильной стенокардией напряжения показано, что на фоне приема небиволола в течение 8 недель в стандартной дозе (5 мг в день) снизилась частота приступов стенокардии, улучшилась переносимость физической нагрузки при проведении теста с дозированной нагрузкой на тредмиле, снизилось число эпизодов «малой» ишемии миокарда, уменьшилось количество приемов нитроглицерина, потребляемого пациентами в сутки, по сравнению с таковыми величинами до начала лечения препаратом [8]. Следует подчеркнуть, что при фармакологической коррекции ИБС небиволол эффективен и в качестве монотерапии, и в комплексном лечении у пациентов, имеющих сопутствующую недостаточность кровообращения, умеренные изменения бронхиальной проходимости и поражения периферических артерий (Украина). У больных с ИБС в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом снижается частота дыхания на 20,8% с последующим исчезновением одышки у больных в покое. Применение небиволола позволяет повысить бронхиальную проходимость, опосредуемую дилатацией крупных бронхов [3].

3.4. Применение при тахикардиях

Известно, что другие БАБ назначаются также и при различных тахикардиях. Небиволол обладает также выраженным противоритмическим действием. В пилотном исследовании (62 пациента) выяснилось, что, если симптомы тахикардий присутствовали в начале лечения у 47% пациентов, то спустя 67 дней лечения - только у 3%. Эти данные указывают, что небиволол может быть препаратом выбора у пациентов, имеющих симптомы тахикардий на фоне АГ [22].

3.5. Влияние на качество жизни

В клиническом исследовании на 367 пациентах с АГ II исследовались изменения качества жизни при применении небиволола в течение

Бета-адреноблокатор небиволол: фармакологические особенности и практическое значение

12 недель в качестве монотерапии или комбинированной фармакотерапии. Оценка проводилась после 4-й и 12-й недели лечения. Обнаружено, что показатели внешнего дыхания статистически достоверно улучшились уже после четырех недель приема небиволола в качестве монотерапии ($p < 0,01$). Также значительно снизились диастолическое АД ($p < 0,01$), систолическое АД ($p < 0,01$) и частота сердечных сокращений ($p < 0,01$). Кроме того, лечение небивололом (моно- или комбинированная фармакотерапия) статистически достоверно улучшали либидо, устраняли одышку и симптомы астении ($p < 0,05$) [50]. При сравнительном изучении небиволола и лозартана, первый не уступал второму во влиянии на параметры качества жизни. Так, после 6 недель монотерапии в группе небиволола отмечено меньше случаев побочного действия - головной боли - и одинаковое влияние на сексуальную функцию [39].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, небиволол представляет собой оптимальный для широкой кардиологической практики БАБ: его рекордно высокая кардиоселективность обеспечивает минимум побочных эффектов, присущих фармакологическому классу БАБ, а уникальный по механизму развития сосудорасширяющий эффект, опосредованный увеличением концентрации NO в эндотелии сосудов, обеспечивает оптимальные параметры центральной и периферической гемодинамики. Таким образом, небиволол можно считать препаратом выбора при всех кардиологических показаниях БАБ (АГ, ХСН, ИБС, тахиаритмии). Кроме того, небиволол препятствует начальным стадиям атерогенеза, что позволяет при назначении небиволола говорить также и о профилактике всей сосудистой патологии, связанной с развитием атеросклероза.

Resume

V. P.Vdovichenko, G. M. Bronskaya, V.V. Goncharuk, T. A. Korshak, A.V. Liskovich

Beta-blocker nebilet (neбиволол): pharmacological peculiarities and practical value

Results of experimental and clinical research proving the multisided mechanisms of action and the benefits of clinical application of nebivolol are summarized in the review. Combining β_1 -blocking and vasodilatation properties based upon the modulation of synthesis of nitric oxide, nebivolol is drug of choice for prevention and treatment of broad spectrum of cardiovascular diseases.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Клиническая эффективность нового β -адреноблокатора небиволола у больных артериальной гипертензией (результаты многоцентрового исследования) // Кардиология. - 2000. - Т. 40, № 9. - С. 27-32.
2. Бувальцев В.И., Кальтвассер М. Восточноевропейское исследование эффективности и безопасности небиволола у больных с артериальной гипертензией // Междунар. мед. журн. - 2001.-№6.-С. 501-505.
3. Коломиец В.В., Тюрина С.Н. Использование блокатора β -адренорецепторов небилета (небиволола) в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом // Укр. мед. часопис. - 2002. - № 1 (27). - С. 126-129.
4. Леонова М.В., Левичев Ф.А., Палатова Л.Ю. и др. Клиническая эффективность и переносимость небиволола у больных артериальной гипертензией // Кардиология. - 2000. - Т. 40, № 5. - С. 24-29.
5. Маколкин В.И. Небиволол - представитель нового поколения β -адреноблокаторов // Кардиология. - 2000. -Т. 40, № 1. - С. 69-71.
6. Маколкин В.И., Сулимов В.А., Гаврилов Ю.В. и др. Оценка эффективности и безопасности применения β -адреноблокатора третьего поколения небиволола у больных со стабильной стенокардией напряжения // Кардиология. - 2002. - Т. 42, № 2. - С. 24-27.
7. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Патарая С.А., Некрасова Н.И. Небиволол β -адреноблокатор третьего поколения в лечении сердечно-сосудистых заболеваний// РМЖ. - 2008. - Т.1 б, № 5, - С. 35-42.
8. Пшеницын А.И., Чигинева В.В., Золозова Е.А. и др. Клинико-гемодинамическая и противоишемическая эффективность небиволола у больных с мягкой и умеренной формами артериальной гипертензии // Кардиология. - 2001. - Т. 41. - № 3. - С. 36-40.
9. Agabiti-Rosei E., Porteri E., Rizzoni D. Arterial stiffness, hypertension, and rational use of nebivolol//Vase Health Risk Manag. - 2009. - 5(1). - P. 353-60.
10. Ambrosioni E., Borghi C Tolerability of nebivolol in head-to-head clinical trials versus other cardioselective B-blockers in the treatment of hypertension. A meta-analysis//High Blood Press. - 2002.-12(1).-P. 27-35.
11. Boydak B., Nalbantgil S., Fici F. et al. A randomized comparison of the effects of nebivolol and atenolol with and without chlorthalidone on the sexual function of hypertensive men. - Clin. Drug. Invest. - 2005. - Vol.25 (6). - P. 409-416.
12. Bristow M. R., Roden R. L., Loews B. D. et al. The role of third-generation beta-blocking agents in chronic heart failure. - Clin. Cardiol., 1998; 21 (suppl. I): 1-3-1-13.
13. Brixius K., Bundkirchen A., Bolck B. et al. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. - Brit. J. Pharmacol. - 2001. -Vol. 133.- P. 1330-1338.
14. Bristow M., Port J. D. B-Adrenergic blockade in chronic heart failure// Scand. Cardiovasc. J. -1998. - 32 (suppl. 47). - P. 45-55.
15. Broeders M.A., Doevendans P.A., Bekkers B.C. 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. - Vol. 102, № 6. - P. 677-684.
16. Bundkirchen A., Brixius K., Bolck B. et al. β_1 -adrenoceptor selectivity of nebivolol and bisoprolol. A comparison of [3H] CGP 12.177 and [1251] iodocyanopindolol binding studies. - Europ. J. Pharmacol. - 2003. -Vol. 460. - P. 19-26.
17. Cheng JW. Nebivolol: a third-generation beta-blocker for hypertension//Clin Ther. - 2009. -Vol.31 (3).-P. 447-62.
18. Cheymol G., Woestenborghs R., Snoeck E. et al. Pharmacokinetic study and cardiovascular monitoring of nebivolol in normal and obese subjects // Europ. J. Clin. Pharmacol. - 1997. - 51. - P. 493-498.

19. Czuriga I et al. Comparison of the new cardioselective beta-blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: The Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS) // Cardiovascular drugs and therapy. - 2003. - Vol. 17. - N3. - P. 257-263
20. Cleophas T. J., Niemeyer M. G., Kalmansohn R. B., van der Wall E. E. Drug therapy, nebivolol. - Cardiologie, 2000; 7:179-184.
21. Cockcroft J.R., Chowenczyk P.J., Brett S.E. et al. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence of L-arginine/NO-dependent mechanism // J. Pharmacol. Experim. Ther. - 1995. - Vol. 274.-P. 1067-1071.
22. Gasser R et al. Nebivolol reduces symptoms of cardiac arrhythmias in patients with arterial hypertension: an observational pilot study//Journal of Clinical and Basic Cardiology. - 2006. -Vol. 9. - P. 27-30
23. Edes I., Gasior Z., Wita K. Effects of nebivolol on left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure: results of the ENECA study//Europ. J. Heart Failure. - 2005. - 7 (4). - P. 631-639.
24. Flather M. D., Shibata M. C, Coats A. J. S. et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) // Europ. Heart J. - 2005. - 26 (3). - P. 215-225.
25. Fogari R., Zoppi A., Lazzari P., et al. Comparative effects of nebivolol and atenolol on blood pressure and insulin sensitivity in hypertensive subjects with type II diabetes// Human Hypertension. -1997. - N 11. - P. 753-757.
26. Janssens W.J., Geysens D., Proost F. Comparison of the β_{11} -adrenic antagonistic effects of nebivolol, carvedilol, celiprolol and bisoprolol on isolated right atria and trachea of guinea-pig // Preclinical Research Report. - 1996. - 8 p.
27. Kuroedov A., Cosentino F., Luscher T. F. Pharmacologic mechanisms of clinically favorable properties of a selective B1 -adrenoceptor antagonist, nebivolol//Cardiovasc. Drug. Rev. - 2004. - 22(3).-P. 155-168.
28. Lacourciere Y et al. Treatment of ambulatory hypertensives with nebivolol or hydrochlorothiazide alone and in combination// Am J Hypert. - 1994. - Vol.7. - P. 137-145.
29. Lacourciere Y., Lefebvre J., Poirier L. et al. A double-blind crossover comparison of nebivolol and lisinopril in the treatment of ambulatory hypertension//Amer. J. Therap. - 1994. - Vol. 1. -P. 74-80.
30. Liu G.S., Wang L.Y., Nueten L.V. et al. The effect of nebivolol on left ventricular hypertrophy in hypertension // Cardiovasc. Drugs Ther. - 1999. - Vol. 13. - № 6. - P. 549-551.
31. Mazza A. et al. Nebivolol vs amlodipine as first-line treatment of essential arterial hypertension in the elderly//Blood Pressure.-2002.-Volume 11.-P. 182-188
32. Mc Neely W., Goa K.L. Nebivolol in the management of essential hypertension: a review // Drugs. - 1999. -Vol. 57. - № 4. - P. 633-651.
33. Moen M. D., Wagstaff A. J. Nebivolol. A review of its use in the management of hypertension and chronic heart failure. - Drugs. - 2006. -Vol. 66 (10). - P. 1-21.
34. Parenti A., Filippi S., Amerini S. et al. Inositol phosphate metabolism and nitric-oxide synthase activity in endothelial cells are involved in the vasorelaxant activity of nebivolol // J. Pharmacol. Exp. Ther. - 2000. - Vol. 292. - № 2. - P. 698-703.
35. Roberson J. I. S. Nebivolol: therapeutic efficacy in hypertension and in cardiac failure// The Thorax Centre Journal. - 1998. - № 10 (3). - P. 121-128.
36. Ruf G. Determination of the antiischemic activity of nebivolol in comparison with atenolol // Int. J. Cardiology. - 1994. - № 43. - P. 279-285.
37. Troost R., Schwedhelm E., Rojczyk S. et al. Nebivolol decreases systemic oxidative stress in healthy volunteers // Brit. J. Clin. Pharmacology. - 2000. - Vol. 50, № 4. - P. 377-379.
38. Uhler O et al. Nebivolol versus metoprolol in the treatment of hypertension// Drug Invest. - 1991. - Vol.3 (suppl.1).-P. 107-110.

39. Van Bortel L, Bulpitt C, Fici F. Quality of life and antihypertensive effect with nebivolol and losartan // American Journal of Hypertension. - 2005. - Vol. 18 (8). - P. 1060-1066.
40. Van Bortel L, Joosten J., Breed J. et al. Nebivolol in hypertension: a double-blind placebo-controlled multicenter study assessing its antihypertensive efficacy and impact on quality life // J. Cardiovasc. Pharmacology. - 1993. - Vol. 21. - P. 856-862.
41. Van Bortel L, Kool M.J., Wijnen J. et al. b-adrenoreceptor blockade and b1-selectivity of nebivolol and atenolol // Drug. Invest. - 1991. - № 3. - P. 173.
42. Van Nueten L, Schelling A., Vertommen C et al. Nebivolol versus enalapril in the treatment of essential hypertension: a double-blind randomised trial // Hum. Hypertension. - 1997. - Vol. 11. - P. 813-819.
43. Van Neuten L et al. Nebivolol vs atenolol and placebo in essential hypertension a double-blind randomized trial // J Human Hypertens. - 1998. - №12. - P. 135-140.
44. Van Neuten L et al. Nebivolol vs nifedipine in the treatment of essential hypertension: a double-blind, randomised, comparative trial // Am J Ther. - 1998. - №5. - P. 237-243.
45. Van De Water A. Pharmacological and hemodynamic profile of nebivolol, a chemically novel, potent and selective- α_1 adrenergic antagonist // J. Cardiovasc. Pharmacology. - 1988. - № 11. - P. 552-563.
46. Vanhoutte P.M. Hypercholesterolemia, atherosclerosis and release of endothelium-derived relaxing factor by aggregating platelets // Eur. Heart. J. - 1991. - Vol. 12. - P. 25-32.
47. Voors, A. et al. Nebivolol: its role in the treatment of hypertension and chronic heart failure // Aging Health. - 2006. - Vol. 2. - № 5. - P. 721-729.
48. Witchitz S., Cohen-Solal A., Dartois N., et al. Treatment of heart failure with celiprolol, a cardioselective beta-2 agonist vasodilatory properties // Amer. J. Cardiol. - 2000. - Vol. 85 (12). - P. 1467-1471.
49. Wojciechowski D., Papademetriou V. Beta-blockers in the management of hypertension: Focus on nebivolol // Expert Rev Cardiovasc Ther. - 2008. - Vol. 6(4). - P. 471-479.
50. Zuber, M., Erne, P. Changes in peak respiratory flow and quality of life during nebivolol therapy // Heart Drug. - 2004. - № 4. - P. 103-108.