

Современные возможности применения суперселективного β_1 -адреноблокатора небиволола

В.И. Маколкин, Д.А. Напалков

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова. Москва, Россия

Modern therapeutic potential of super-selective β_1 -adrenoblocker nebivolol

V.I. Makolkin, D.A. Napalkov

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia.

β -адреноблокаторы, без которых в настоящее время нельзя представить себе практически ни один стандарт лечения сердечно-сосудистой патологии, вошли в клиническую практику лишь в последнюю четверть XX века. Небиволол представляет собой высокоселективный β_1 -адреноблокатор, обладающий модулирующим действием в отношении высвобождения оксида азота эндотелием сосудов с последующей физиологической вазодилатацией. Небиволол обладает широким спектром клинического применения, включающим ишемическую болезнь сердца, артериальную гипертензию, хроническую сердечную недостаточность, а также за счет своей суперселективности имеет дополнительные возможности использования у пациентов с сахарным диабетом, хроническими бронхообструктивными заболеваниями легких и эректильной дисфункцией.

Ключевые слова: β -адреноблокаторы, небиволол, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность.

Beta-adrenoblockers, included in any cardiovascular disease treatment standard, became a key part of clinical practice only in late XX century. Nebivolol is a highly selective beta-1-adrenoblocker, modulating endothelial NO release and subsequent physiological vasodilatation. Nebivolol has multiple clinical indications, including coronary heart disease, arterial hypertension, and chronic heart failure. Due to its super-selectivity, it can also be beneficial in patients with diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, and erectile dysfunction.

Key words: β -adrenoblockers, nebivolol, coronary heart disease, arterial hypertension, heart failure.

В 1980г Fuchgott RF и Zawadzki JV в своих работах впервые показали, что при отсутствии эндотелиальных клеток в ответ на введение ацетилхолина развивался сосудистый спазм или отсутствовала релаксация сосудов, в то время как при их наличии увеличение дозы ацетилхолина сопровождалось вазодилатацией [1]. В результате, через некоторое время, мир узнал об открытии оксида азота (NO), как эндотелий-релаксирующего фактора [2]. В дальнейшем было показано, что эндотелий-релаксирующий фактор является не только мощным вазодилататором, но и тормозит процессы ремоделирования сосудистой стенки, предотв-

ращает адгезию и агрегацию тромбоцитов, адгезию моноцитов и, следовательно, защищает сосудистую стенку от развития атеросклероза и атеротромбоза, т.е. является антиатерогенным фактором [3].

NO образуется из аминокислоты L-аргинина под действием фермента NO-синтазы. При целом ряде сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) способность эндотелиальных клеток высвободить NO снижается, а параллельно с этим увеличивается образование сосудосуживающих факторов и формируется эндотелиальная дисфункция (ЭД). Согласно теории Dzau VJ и Gibbons GH [4] такие

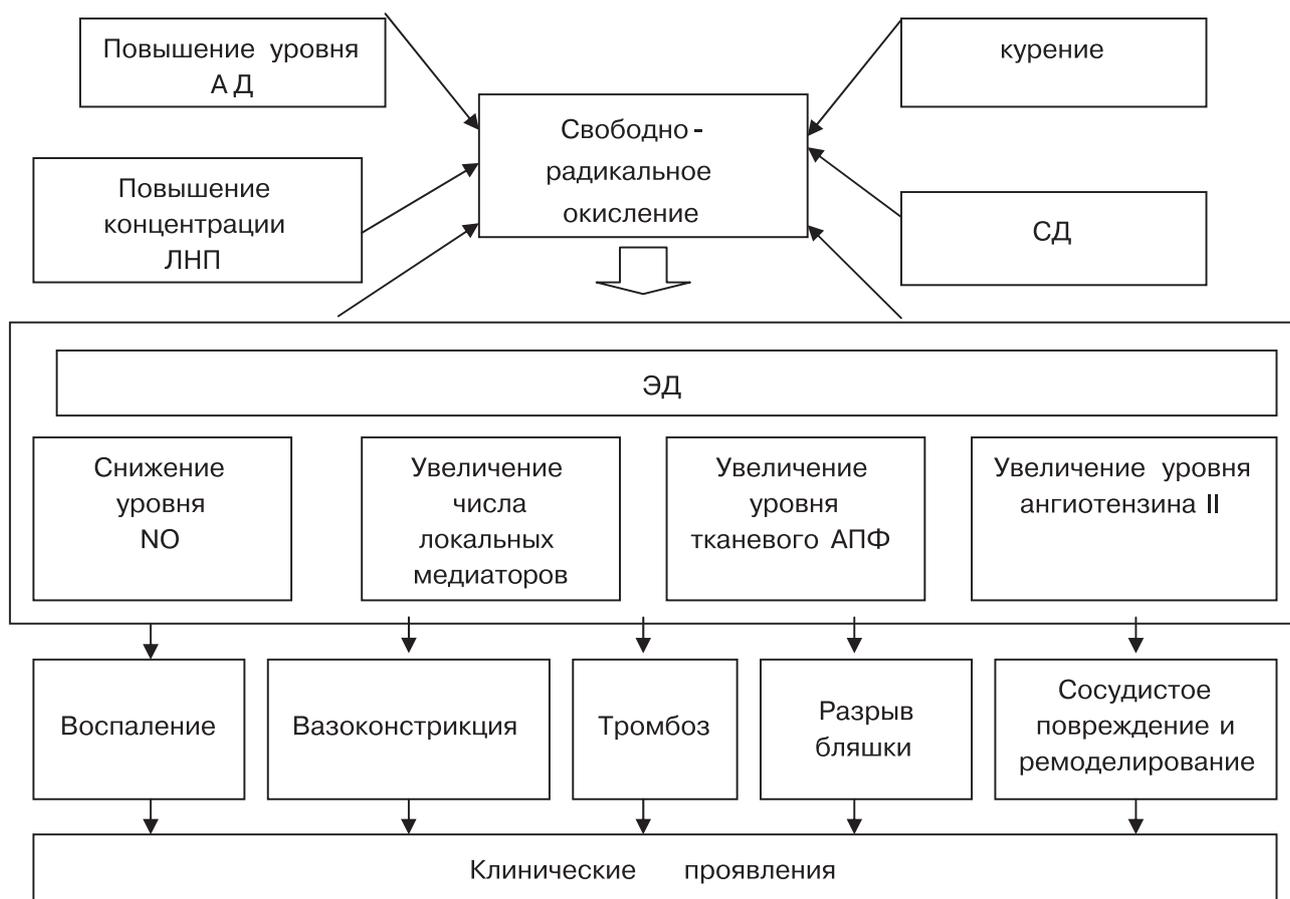


Рис. 1 ЭД и факторы, ведущие к атеротромбозу [37].

факторы риска (ФР), как артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия (ГХС), сахарный диабет (СД), курение, ведут к повреждению эндотелия сосудов и запуску целого каскада явлений, способствующих развитию атеросклероза, атеротромбоза и их осложнений (рисунок 1).

β -адреноблокаторы (БАБ), без которых в настоящее время нельзя представить себе практически ни один стандарт лечения ССЗ, вошли в клиническую практику лишь в последнюю четверть XX века. После того, как Ahlquist A 1948 описал два типа адренергических рецепторов (α и β) началась активная разработка препаратов с как можно большей селективностью действия, а также с большой продолжительностью оказываемого эффекта. Ограничение клинического применения данной группы препаратов было связано с периферической вазоконстрикцией, которая наблюдалась вне зависимости от их большей или меньшей селективности. В конце концов, научные разработки позволили получить БАБ с сосудорасширяющим действием – карведилол. Несмотря на свою неселективность, карведилол вызывает вазодилатацию благодаря наличию α_1 -блокирующего действия. Другим β_1 -адреноблокатором с сосудорасширяющими свойствами стал небиволол (Небилет®, фармацевтическая компания «Берлин-Хеми», концерн «Менарини», Германия).

Небиволол не только представляет собой высокоселективный блокатор β_1 -адренорецепторов (таблица 1), но и обладает модулирующим действием в отношении высвобождения NO эндотелием сосудов с последующей физиологической вазодилатацией. Небиволол увеличивает продукцию NO как крупными (емкостными), так и мелкими (резистивными) артериями при участии кальций-зависимого механизма [5]. В экспериментальных работах на собаках небиволол также оказывал вазодилатирующий эффект на венозный компонент сосудистого русла [6].

Препарат, с одной стороны, увеличивает активность NO-синтазы, а, с другой стороны, снижает разрушение NO супероксидными радикалами [7].

Совсем недавно появился целый ряд новых предположений относительно механизмов действия небиволола. В экспериментальной работе после идентификации β_3 -адренорецепторов в коронарных микрососудах человека, при активации которых происходит эндотелий-зависимая (ЭЗВД) и NO-зависимая вазодилатация, высказана

Таблица 1

Фармакологическая классификация БАБ [38]			
β -адреноблокатор	Симпатомиметическая активность	Липофильность	Периферическая вазодилатация
I. Неселективные ($\beta_1 + \beta_2$)-блокаторы			
Пропранолол	0	Высокая	0
Соталол	0	Низкая	0
Тимолол	0	Высокая	0
Картеолол	+	Низкая	0
Надолол	0	Низкая	0
Пенбутолол	+	Умеренная	0
Пиндолол	++	Высокая	0
II. Селективные β_1-блокаторы			
Атенолол	0	Низкая	0
Бетаксолол	0	Умеренная	0
Биспролол	0	Умеренная	0
Целипролол	+	Умеренная	+
Эсмолол	0	Низкая	0
Метопролол	0	Высокая	0
Небиволол	0	Низкая	+
Ацебутолол	+	Умеренная	0
III. α_1- и β-адреноблокаторы			
Буциндолол	+	Умеренная	+
Карведилол	0	Умеренная	+
Лабеталол	+	Низкая	+

но предположение, что небиволол оказывает влияние именно на эти рецепторы. Небиволол, действительно, расширял коронарные микрососуды, его эффект зависел от функциональной способности эндотелия и активности NO-синтазы и не исчезал при блокаде β_1, β_2 -адренорецепторов. Назначение небиволола стимулировало неоангиогенез [8]. В другом исследовании было показано, что эндотелий-зависимая реакция сосудов на небиволол частично связана с его взаимодействием с эстрогеновыми рецепторами, посредством связывания с которыми эстрадиола также реализуется быстрый сосудорасширяющий эффект [9]. Впервые было продемонстрировано, что небиволол, как и карведилол, расширяет клубочковые капилляры опосредованно через снижение внеклеточного уровня аденозинтрифосфата (АТФ) с последующей стимуляцией метаболического Р2У-пуринорецептора, который приводит к высвобождению NO из эндотелия почечных клубочков [10]. Небиволол, в отличие от других БАБ, ингибирует пролиферацию гладкомышечных и эндотелиальных клеток коронарных сосудов и способствует умеренному апоптозу клеток. Небиволол усиливает продукцию NO и снижает секрецию мощного вазоконстриктора эндотелина-1 эндотелиальными клетками сосудов сердца, что может открыть новые горизонты использования данного препарата в лечении ССЗ [11].

Хроническая сердечная недостаточность. Еще совсем недавно было известно, что только три БАБ достоверно улучшают выживаемость пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) различной степени тяжести: биспролол – исследование CIBIS-II (Cardiac Insufficiency BIsoprolol Study II), 2600 больных, снижение риска смерти на 34%; метопролол замедленного высвобождения – исследование MERIT-HF (MEtoprolol-CR/XL Randomised Intervention Trial in Heart Failure), 4000 больных, снижение риска смерти на 34%; карведилол – исследование COPERNICUS (Carvedilol ProspEctive RaNdomIseD CUmulative Survival trial), 2200 больных, снижение риска смерти на 35%.

В 2004г к этому важному списку добавили небиволол, когда впервые были обнародованы результаты исследования SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on OUtcomes and Rehospitalization in Seniors with heart failure). Исследование SENIORS было первым, в котором акцент был сделан именно на пожилой популяции больных с ХСН; средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 76 лет. И это представляется вполне логичным, поскольку именно в пожилом возрасте частота распространения ХСН наибольшая. Больше трети пациентов в исследовании составили женщины, и это существенно отличает обследованную популяцию от ана-

логичных в упомянутых исследованиях по ХСН, где подавляющее большинство больных были мужчины. SENIORS стало первым крупным исследованием по СН, в котором пациенты имели относительно сохраненную функцию левого желудочка (ЛЖ). Таким образом, организаторы исследования планировали ответить на вопрос, часто задаваемый клиницистами, нужно ли назначать БАБ пожилым пациентам с ХСН.

В исследование SENIORS в общей сложности были включены 2135 пациентов, только 64,3% из которых имели фракцию выброса (ФВ) ЛЖ $\leq 35\%$. Больше половины (56%) больных имели II функциональный класс (ФК) ХСН согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) и 38% – III ФК. Пациенты получали стандартную терапию ХСН: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), диуретики, сердечные гликозиды, антагонисты альдостерона, антиаритмические препараты, за исключением БАБ. Пациенты были рандомизированы в группу небиволола, который добавляли к проводимой терапии в дозе 1,25–10 мг/сут., и в группу плацебо. Лечение продолжалось 40 месяцев. Была отмечена хорошая переносимость небиволола в целом; средняя достигнутая в процессе титрования доза препарата составила 7,7 мг/сут. Досрочный выход из исследования реже отмечался в группе небиволола и, в основном, был связан со снижением у больных частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД) ниже желаемого уровня. Результаты исследования SENIORS показали, что добавление к терапии небиволола позволяет дополнительно снизить общую смертность и госпитализацию вследствие развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в данной популяции больных на 14%. Таким образом, были получены данные, что БАБ, в частности небиволол, целесообразно назначать всем пациентам с ХСН, имеющим систолическую дисфункцию [12]. В рамках исследования SENIORS было проведено эхокардиографическое (ЭхоКГ) субисследование, в котором оценивали влияние небиволола на систолическую и диастолическую функции ЛЖ у пациентов в зависимости от наличия или отсутствия его дисфункции. У пациентов с ФВ $> 35\%$ не было отмечено никакого достоверного изменения исследуемых показателей, а у пациентов с резко сниженной ФВ небиволол значительно уменьшал конечный систолический объем и улучшал ФВ [13].

Еще в одном крупном исследовании ENECA (Efficacy of Nebivolol in the treatment of Elderly patients with Chronic heart failure as Add-on therapy) было показано, что небиволол достоверно улучшает ФВ и хорошо переносится пожилыми пациентами с ХСН и нарушенной функцией ЛЖ [14].

Ишемическая болезнь сердца (ИБС). БАБ традиционно используются в лечении ИБС. При сравнении эффективности небиволола и метопролола тартрата в составе комплексной терапии больных ИБС с ХСН через 4 месяца отмечалось как в группе небиволола, так и метопролола, которые добавляли к стандартной терапии этих больных, улучшение клинического состояния пациентов, увеличение толерантности к физической нагрузке (ТФН), уменьшение количества и продолжительности эпизодов безболевого ишемии миокарда, улучшение основных показателей центральной гемодинамики и параметров ремоделирования миокарда ЛЖ, исходно нарушенных показателей липидного спектра, реологических свойств крови и тромбоцитарного гомеостаза. При этом позитивные изменения в группе небиволола были более выражены, по сравнению с метопрололом тартратом [15].

В исследовании авторов [16] сравнивали действие небиволола в дозе 5–7,5 мг/сут. и метопролола в дозе 50–100 мг/сут. на клинические проявления и метаболические параметры у больных ИБС, сочетающейся с АГ и СД 2 типа (СД-2). Оба препарата достоверно снижали АД и ЧСС, однако более достоверное уменьшение частоты приступов стенокардии и потребности в дополнительном приеме нитроглицерина было продемонстрировано в группе небиволола. Оба препарата не оказывали негативного влияния на углеводный и липидный обмен, но в группе небиволола было отмечено достоверное снижение уровня триглицеридов (ТГ) на 19,2%.

Небиволол продемонстрировал свою эффективность при лечении больных стабильной стенокардией напряжения в виде увеличения интервалов между возникновением ангинозных приступов и/или появлением депрессии сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) > 1 мм [17].

Артериальная гипертензия. Большинство дискуссий по применению БАБ при лечении АГ связано с тем, какие представители данной группы препаратов более эффективно снижают уровень АД и дают дополнительные преимущества. Например, небиволол, в отличие от других антигипертензивных средств, не вызывает привыкания к терапии при длительном применении. При увеличении срока лечения количество пациентов, реагирующих на лечение и нормализовавших цифры АД, возрастает с 63,9% (через 2 недели с момента начала лечения) до 76,5% (через 3 месяца лечения) [18].

Аналогично с возрастным составом популяции в исследовании SENIORS проводилось масштабное исследование (n=6376) эффективности небиволола в дозе 2,5–5 мг/сут. у пациентов

с АГ, средний возраст которых > 65 лет. Через 6 недель монотерапии небивололом было отмечено снижение систолического АД (САД) в среднем на 29 мм рт.ст., диастолического (ДАД) – на 16 мм рт.ст., ЧСС – на 11 уд/мин. Небиволол также позитивно влиял на липидный и углеводный обмены. На фоне терапии произошло снижение уровня ТГ на 13%, общего холестерина (ОХС) – на 8%, причем у пациентов с сопутствующим СД это снижение было еще более впечатляющим: ТГ – на 18% и ОХС – на 9%; у пациентов с СД было отмечено снижение показателя тощачковой глюкозы на 16% [19].

Одно из основных требований к современному антигипертензивному препарату заключается в том, чтобы он одинаково снижал уровень АД в минимальной и пиковой концентрации в плазме. Считается, что минимальное соотношение эффективности препарата в минимальной дозе к его эффективности к максимальной должно быть не менее 0,5. Данный показатель для небиволола составляет 0,9, что, в частности, превосходит имеющиеся данные по нифедипину (0,83) и эналаприлу (0,51) [20,21].

При сравнении эффективности небиволола и бисопролола у 45 больных АГ I-II степеней в течение 6 месяцев лечения, помимо оценки собственно влияния препаратов на индекс массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ), состояние периферических артерий при помощи метода дуплексного УЗ-сканирования, а также ЭЗВД и эндотелий-независимую вазодилатацию (ЭНЗВД) при проведении проб с реактивной гиперемией и нитроглицерином. Несмотря на то, что, по данным суточного мониторирования (СМ) АД степень снижения АД была одинаковой на обоих препаратах, небиволол приводил к более выраженному снижению скорости утреннего подъема АД. Небиволол и бисопролол достоверно снижали ИММ ЛЖ к 6-му месяцу терапии, но уменьшение толщины интима-медиа в сонной и плечевой артериях и повышение степени ЭЗВД было зарегистрировано только в группе пациентов, лечившихся небивололом [22].

В другом, сходном по дизайну, зарубежном исследовании изучалось влияние небиволола и бисопролола на величину такого важного показателя у больных АГ как общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС). В двойное слепое, рандомизированное исследование с перекрестным дизайном были включены 15 пациентов с мягкой неосложненной АГ. В течение 2 недель группа А получала небиволол (5 мг/сут.), группа Б – бисопролол (10 мг/сут.), а затем после 2 недель «отмывочного периода» пациенты из группы А еще 2 недели получали бисопролол, а пациенты из

группы Б – небиволол в тех же дозах. Оба препарата в одинаковой степени снижали уровень САД и ДАД, однако ОПСС достоверно снизилось только на лечении небивололом, в то время как в группе бисопролола статистически значимых изменений данного показателя не произошло [23].

Сравнение влияния небиволола и метопролола на ЭД у пациентов с АГ также завершилось в пользу более селективного препарата с вазодилатирующим эффектом. Небиволол повышал активность эндотелиальной NO-синтазы и улучшал вазомоторные показатели эндотелия, в то время как применение метопролола не вызывало подобных эффектов. Таким образом, позитивное влияние небиволола у больных АГ с ЭД было показано уже не в эксперименте, а в клиническом исследовании [24].

В связи с тем, что дезактивация свободными радикалами NO считается основной причиной снижения активности NO, проводили исследование, целью которого было изучение влияния небиволола на некоторые окислительные показатели. В сравнении с атенололом, небиволол увеличивал концентрации гидропероксидов в липопротеидах низкой плотности (ЛНП) и плазме, 8-изопростанов, окисленных ЛНП, повышал чувствительность ЛНП к окислению. Более того, в группе лечения небивололом снижение продукции базального и стимулированного NO в культуре эндотелиальных клеток, подверженных окислительному стрессу, было достоверно ниже, чем в группе атенолола. Таким образом, в данной работе убедительно продемонстрированы антиокислительные свойства небиволола [25].

Изучалась эффективность длительной терапии небивололом и атенололом у пациентов с АГ и диастолической СН [26]. В отличие от предыдущих краткосрочных исследований, длительность лечения в последнем составила 6 месяцев. На фоне сопоставимых показателей антиадренергической активности, хронотропного эффекта, антигипертензивного действия и снижения ИММ ЛЖ, небиволол, в отличие от атенолола, улучшал переносимость ФН, снижал давление в легочной артерии, правом предсердии, увеличивал ударный объем сердца, как в покое, так и во время нагрузочного теста. Таким образом, гемодинамические эффекты небиволола могут играть существенную роль в клинической эффективности препарата при нарушении систолической и/или диастолической функции ЛЖ, которая является частым осложнением АГ.

АГ у беременных. Некоторые авторы полагают, что БАБ при назначении на ранних сроках беременности (в частности, атенолол) могут вызвать задержку роста плода [27]. Однако выполненный

позже мета-анализ нескольких клинических исследований по БАБ показал, что задержка внутриутробного развития плода связана со снижением АД в результате антигипертензивной терапии с использованием любого препарата, а не с класс-специфическим эффектом [28]. У данной группы пациентов также весьма перспективным представляется применение высокоселективных БАБ с вазодилатирующими свойствами, воздействующих на общее ключевое звено развития гестоза и АГ — синтез NO сосудистым эндотелием [29].

СД. Применение суперселективного БАБ небиволола при ССЗ, сочетающейся с СД, оправдано с патогенетической точки зрения. Индукция небивололом NO обуславливает периферическую вазодилатацию и повышение утилизации глюкозы периферическими мышцами [30].

В исследовании с участием 20 больных СД-2 с мягкой АГ лечение небивололом не ухудшило компенсацию углеводного обмена; произошло достоверное снижение уровня ТГ — ключевого компонента диабетической дислипидемии [31].

В другом исследовании оценивалось влияние 6-месячной терапии небивололом на уровень гликемии и показатели липидного спектра у больных СД-2 с мягкой и умеренной АГ. На фоне лечения был отмечен достоверный рост уровня как антиатерогенных липопротеидов высокой плотности (ЛВП), так и проатерогенных ЛНП. Последний феномен можно объяснить снижением общей антиокислительной защиты [32].

В последнее время в европейских рекомендациях по проведению антигипертензивной терапии часто делается акцент на нежелательности использования БАБ (в т.ч. селективных) при лечении несложной АГ у пациентов с СД или отягощенным анамнезом по СД. В этом году завершилось 12-недельное рандомизированное, двойное слепое исследование с перекрестным дизайном, в ходе которого изучалось влияние небиволола и эналаприла на метаболические параметры и эластичность артериальной стенки у больных АГ с СД-2. Оба препарата были сопоставимы как по степени выраженности антигипертензивного действия, так и по отсутствию негативного влияния на углеводный и липидный обмен. Если полученные данные будут подтверждены в ходе больших многоцентровых исследований, то возражения против использования БАБ в качестве препаратов первого ряда лечения АГ при наличии СД могут сойти на нет [33].

Лечение сердечно-сосудистой патологии при бронхообструктивном синдроме. Заболевания, проявляющиеся бронхообструктивным синдромом, довольно часто сочетаются с различными ССЗ. И хотя, с точки зрения доказательной медицины,

применение БАБ при лечении ИБС, АГ и ХСН может приносить им однозначные выгоды, при наличии бронхообструкции применение БАБ традиционно рассматривается как нежелательное или даже противопоказанное из-за возможности ее ухудшения. Несмотря на то, что развитие данного эффекта, в основном, относится к неселективным или к большим дозам кардиоселективных БАБ, у клиницистов зачастую складывается предвзятое отношение к данному классу препаратов, и при наличии сопутствующей хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) или бронхиальной астмы (БА) БАБ стараются не назначать. В этой связи назначение более совершенных препаратов данной группы, отличающихся высокой селективностью к β_1 -адренорецепторам может быть перспективным направлением лечения данной категории больных.

17 пациентам, имеющим бронхообструктивный синдром на фоне ХОБЛ и БА в сочетании с ИБС и АГ, назначали небиволол в дополнение к получаемой комплексной бронхолитической терапии, а также антиангинальному и/или антигипертензивному лечению. Результаты показали, что на фоне приема небиволола не было отмечено достоверного снижения показателей бронхиальной проходимости, а параллельно с этим снизилась частота и выраженность приступов стенокардии, стабилизировался уровень АД, произошло уменьшение средней ЧСС и количества наджелудочковых и желудочковых экстрасистол [34]. Аналогичные результаты были получены и в исследовании, в ходе которого также не было выявлено негативного влияния на бронхиальную проходимость на фоне приема небиволола в дозе 5 мг/сут. [35].

Лечение эректильной дисфункции. Эректильная дисфункция, часто имеющая место у пациентов с АГ, может усугубляться побочным действием антигипертензивных препаратов различных классов, в первую очередь БАБ и диуретиков. С целью выяснения влияния различных препаратов и их комбинаций на эректильную функцию (ЭФ) было проведено 12-недельное, многоцентровое, рандомизированное исследование в параллельных группах, в которое был включен 131 женатый мужчина с АГ. Все пациенты были распределены на 3 группы: в I группе проводилась антигипертензивная терапия небивололом 5 мг/сут., во II группе — ателололом 50 мг/сут. и в III группе — ателололом 50 мг/сут. + хлорталидом 12,5 мг/сут. ЭФ (число успешных половых сношений в течение месяца) оценивалась на основе вопросника, заполнявшегося пациентами. По результатам 12 недель дифференцированного антигипертензивного лечения количество успешных половых сношений достоверно снизилось на

фоне терапии атенололом с 7,0 до 3,7 ($p < 0,01$) и комбинированного лечения атенололом и хлорталидоном с 6,4 до 2,8 ($p < 0,01$). В группе небиволола снижение данного показателя было статистически недостоверным — с 6,4 до 6,0. Таким образом, показано, что в отличие от селективного БАБ атенолола, суперселективный небиволол с вазодилатирующим

эффектом не оказывал угнетающего действия на сексуальную функцию [36].

В заключении следует отметить, что с каждым годом спектр реального и потенциального применения небиволола расширяется благодаря его вазодилатирующим, антиокислительным, нейтральным метаболическим свойствам и высокой кардиоселективности.

Литература

1. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-6.
2. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-6.
3. Ignarro LJ. Wei Lun Visiting Professional Lecture: Nitric oxide in the regulation of vascular function: an historical overview. *J Card Surg* 2002; 17 (4): 301-6.
4. Dzau VJ, Gibbons GH. Endothelium and growth factor in vascular remodeling in hypertension. *Hypertension* 1991; 18(Suppl. III): 115-21.
5. Maffei A, Vecchione C, Aretini A, et al. Characterization of nitric oxide release by nebivolol and its metabolites. *Am J Hypertens* 2006; 19(6): 579-86.
6. Ritter JM. Nebivolol: endothelium-mediated vasodilating effect. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 38(Suppl 3): S13-6.
7. Ignarro LJ. Experimental evidences of nitric oxide-dependent vasodilatory activity of nebivolol, a third-generation beta-blocker. *Blood Press Suppl* 2004; 1: 2-16.
8. Dessy C, Saliez J, Ghisdal P, et al. Endothelial beta-3-adrenoreceptors mediate nitric oxide-dependent vasorelaxation of coronary microvessels in response to the third-generation beta-blocker nebivolol. *Circulation* 2005; 112(8): 1198-205.
9. Garban HJ, Buga GM, Ignarro LJ. Estrogen-receptor mediated vascular responsiveness to nebivolol: a novel endothelium-related mechanism of therapeutic vasorelaxation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 43(5): 638-44.
10. Kalinowski L, Dobrucki LW, Szczepanska-Konkel M, et al. Third-generation beta-blockers stimulate nitric oxide release from endothelial cells through ATP efflux: a novel mechanism for antihypertensive action. *Circulation* 2003; 107(21): 2747-52.
11. Brehm BR, Wolf SC, Bertsch D, et al. Effects of nebivolol on proliferation and apoptosis of human coronary artery smooth muscle and endothelial cells. *Cardiovasc Res* 2001; 49(2): 430-9.
12. Coats AJC. SENIORS: Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with heart failure. Program and abstracts from the European Society of Cardiology Congress 2004; August 28 – September 1, 2004; Munich, Germany.
13. Ghio S, Magrini G, Serio A, et al. Effects of nebivolol in elderly heart failure with and without systolic left ventricular dysfunction: results of the SENIORS echocardiographic substudy. *Eur Heart J* 2006; 27(5): 562-8.
14. 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. *Eur J Heart Fail* 2005; 7(4): 631-9.
15. Евдокимова А.Г., Радзевич А.Э., Терещенко О.И., Коваленко Е.В. Оценка клинической эффективности включения небиволола и метопролола в комплексную терапию больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью II-III функциональных классов. *Кардиоваск тер профил* 2005; 4(2): 52-9.
16. Маколкин В.И., Ахмедова О.О., Бувальцев В.И. и др. Клинические и метаболические эффекты кардиоселективных бета-адреноблокаторов небиволола и метопролола у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, сочетающейся с сахарным диабетом 2 типа. *Кардиология* 2003; 43(2): 40-3.
17. Маколкин В.И., Сулимов В.А., Гаврилов Ю.В. и др. Оценка эффективности и безопасности небиволола у пациентов со стабильной стенокардией напряжения. *Кардиология* 2002; 42(2): 24-7.
18. Van Nueten L. Overview of therapeutic efficacy and safety of nebivolol in the treatment of hypertension. JRF Clinical Research Report on R67555. December 1994.
19. Von Fallois J, Faulhaber HD. Nebivolol, a beta-blocker of the 3rd generation: modern therapy of arterial hypertension. Results of a multicenter observation study. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2001; 90(11): 435-41.
20. Van Nueten L, Lacourciere Y, Vyssoulis G, et al. Nebivolol versus nifedipine in the treatment of essential hypertension: a double-blind, randomized, comparative trial. *Am J Ther* 1998; 5(4): 237-43.
21. Van Nueten L, Schelling A, Vertommen C, et al. Nebivolol vs enalapril in the treatment of essential hypertension: a double-blind, randomized, comparative trial. *J Human Hypertens* 1997; 11(12): 813-9.
22. Глезер М.Г., Бойко Н.В., Абильдинова А.Ж., Соболев К.Э. Сравнительная эффективность лечения небивололом и бисопрололом больных артериальной гипертензией. *Кардиоваск тер профил* 2004; 3(5):43-50.
23. Brett SE, Forte P, Chowienczyk PJ, et al. Comparison of the effects of nebivolol and bisoprolol on systematic vascular resistance in patients with essential hypertension. *Clin Drug Invest* 2002; 22(6): 355-9.
24. Бувальцев В.И., Спасская М.Б., Небиеридзе Д.В. и др. Фармакологическая модуляция синтеза NO у пациентов с артериальной гипертензией и эндотелиальной дисфункцией. *Клин мед* 2003; 81(7): 51-5.
25. Fratta Passini A, Garbin U, Nava MC, et al. Nebivolol decreases oxidative stress in essential hypertensive patients and increases nitric oxide by reducing its oxidative inactivation. *J Hypertens* 2005; 23(3): 589-96.
26. Nodari S, Metra M, Dei Cas L. Beta-blocker treatment of the patients with diastolic heart failure and arterial hypertension. A prospective, randomized comparison of the long-term effects of atenolol versus nebivolol. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 621-7.
27. Easterling TR, Brateng D, Schmuker B, et al. Prevention of preeclampsia: a randomized trial of atenolol in hyperdynamic patients before onset of hypertension. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 725-33.
28. Von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, et al. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2000; 355: 87-92.
29. Ткачева О.Н., Мурашко Л.Е., Верткин А.Л., Тумбаев И.В.

- Антигипертензивная терапия бета-адреноблокаторами при артериальной гипертензии беременных: за и против. Кардиоваск тер профил 2003; 2(6): 77-8.
30. Маколкин В.И. Возможно ли применение б-адреноблокаторов при артериальной гипертензии у больных метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа? РМЖ (кардиология) 2005; 13(11): 3-6.
 31. Дедов И.И., Бондаренко И.З., Соляник Ю.А., Александров Ан.А. Метаболические эффекты небиволола у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом. Кардиология 2001; 5: 35-7.
 32. Peter P, Martin U, Sharma A, Dunne F. Effect of treatment with nebivolol on parameters of oxydative stress in type 2 diabetics with mild to moderate hypertension. J Clin Pharm Ther 2006; 31(2): 153-9.
 33. Kaiser T, Heise T, Nosek L, et al. Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients. J Hypertens 2006; 24(7): 1397-403.
 34. Овчаренко С.И., Литвинова И.В., Маколкин В.И. Применение суперселективного бета-адреноблокатора небиволола у пациентов с сердечно-сосудистой патологией в сочетании с бронхообструктивным синдромом. РКЖ 2006; 2(58): 78-82.
 35. Matthys H, Giebelhaus V, Von Fallois J. Nebivolol (nebilet) a beta-blocker of the third generation – also for patients with obstructive lung diseases? Z Kardiol 2001; 90(10): 760-5.
 36. 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; 25(6): 409-15.
 37. Небиеридзе Д.В. Клиническое значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии. Consilium medicum 2005; (Прил. 1): 3-6.
 38. Карпов Ю.А., Шубина А.Т. Применение б-блокаторов в лечении больных артериальной гипертензией: новые возможности и перспективы. РМЖ (кардиология) 2005; 13(19): 3-7.

Поступила 19/10-2006