

# Бета-адреноблокаторы в лечении стабильной стенокардии: фокус на небиволол

В.И. Маколкин

Первый Московский государственный  
медицинский университет  
им. И.М.Сеченова

В статье приводятся современные сведения об эффективности β-адреноблокаторов в лечении стабильной стенокардии. Приводятся данные клинических исследований небиволола. По их результатам небивололу следует отдавать предпочтение в случаях сочетания у пациентов стенокардии напряжения с артериальной гипертензией, с сопутствующими нарушениями бронхиальной проходимости, в случаях поражения периферических артерий нижних конечностей.

**Ключевые слова:** стабильная стенокардия, бета-адреноблокаторы, небиволол.

## Beta-blockers in treatment of stable angina pectoris: focus on nebivolol

V.I. Makolkin

The First Moscow Medical University named  
by I.M. Sechenov

This article review current evidence on efficacy of beta-blockers in treatment of stable angina pectoris. Clinical data on nebivolol use are summarized. According to current evidence nebivolol should be preferred in patient with stable angina pectoris and concomitant arterial hypertension, bronchial obstruction as well as peripheral artery disease.

**Key words:** stable angina pectoris, beta-blockers, nebivolol.

Как известно, ишемическая болезнь сердца (ИБС) в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний занимает первое место. По данным ГНИЦ ПМ, почти 10 млн трудоспособного населения в Российской Федерации имеют стабильную стенокардию – наиболее часто встречаемую форму ИБС [1]. В странах с высокой и средней распространенностью ИБС частота стабильной стенокардии (СС) зависит от пола и возраста пациентов. Так среди лиц среднего возраста СС наблюдается в 2,5 раза чаще у мужчин, при этом ее распространенность

возрастает с 2–5% в возрасте 45–54 лет до 11–25% в возрастной группе 65–75 лет. В то же время СС у женщин в пременопаузе встречается всего лишь в 0,5–1%, но после наступления менопаузы частота СС резко увеличивается и к 75 годам сравнивается с показателями заболеваемости мужчин. Смертность больных СС составляет около 2%, при этом у 2–3% больных ежегодно возникает нефатальный инфаркт миокарда (ИМ). Наличие СС сокращает длительность жизни на 7–8 лет. Существенно, что только 40–50% больных знает о наличии у них СС и получает лечение (к сожалению, не всегда адекватное). Стабильная стенокардия в «чистом» виде встречается существенно реже, нежели в сочетаниях с другой патологией сердечно-сосудистой системы. Подобное сочетание наблюдается весьма часто – 82% [2]. В частности, СС в 70% сочетается с артериальной гипертензией [3], хронической сердечной недостаточностью [4] – 46% женщин и 22% мужчин, нарушениями ритма сердца – 63% [5], 43% пациентов с СС имеют в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда [6]. Кроме того, СС может наблюдаться у больных сахарным диабетом 2 типа (СД 2), с поражением периферических артерий атеросклеротического происхождения, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Все это может накладывать отпечаток на тактику лечения и выбор лечения.

Лечение ИБС, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов [7] и Всероссийского общества кардиологов [8] представляется следующим образом.

Предупреждение осложнений/улучшение прогноза болезни:

- антитромбоцитарные препараты (аспирин/клопидогрель);
- липидснижающие препараты (статины);
- β-адреноблокаторы (после перенесенного инфаркта миокарда);
- препарат, замедляющий ритм (ивабрадин);
- ингибиторы АПФ;
- реваскуляризация миокарда.

Устранение/уменьшение стенокардии и/или ишемии миокарда/улучшение качества жизни:

- антиангинальные/антиишемические препараты: β-адреноблокаторы, антагонисты кальция, нитраты (пролонгированные) и нитратоподобные, открыватели калиевых каналов (никорандил), миокардиальные цитопротекторы;
- ритм замедляющий препарат (ивабрадин);
- реваскуляризация миокарда (АКШ, ангиопластика).

Если же отдельно говорить о стабильной стенокардии, то цели ее лечения представляются следующими:

- улучшение качества жизни за счет уменьшения частоты и интенсивности ангинозных приступов и повышения толерантности к физической нагрузке;
- уменьшение частоты возникновения выраженности и продолжительности эпизодов ишемии миокарда;
- предотвращение развития острых коронарных синдромов, нарушений ритма сердца, острой и хронической сердечной недостаточности.

Таким образом, как в улучшении прогноза ИБС, так и устранении приступов стенокардии (ишемии миокарда) принимают участие β-адреноблокаторы

(БАБ), которые влияют на один из патогенетических компонентов ИБС – дисфункцию эндотелия (ДЭ). В настоящее время дисфункция эндотелия придается весьма большое значение в формировании ИБС. В развитии дисфункции эндотелия существенное значение имеет нарушение соотношения «ангиотензин II/оксид азота». Ангиотензин II (АТ-II) приводит к ряду неблагоприятных процессов, каждый из которых является как составным компонентом ДЭ, так и ее следствием: К этим процессам можно отнести:

- продукцию мощного прессорного фактора (эндотелина-1);
- рост (пролиферацию и гипертрофию) гладкомышечных клеток сосудистой стенки;
- миграцию гладкомышечных клеток в очаг атеросклеротического поражения;
- образование супероксидного радикала;
- активацию молекул адгезии и медиаторов воспаления;
- активацию моноцитов/макрофагов;
- активацию тромбоцитов;
- стимуляцию выработки ингибитора активатора плазминогена.

В свете сказанного вполне логично было бы при лечении ИБС воздействовать на дисфункцию эндотелия, что оказывается возможным при использовании  $\beta$ -адреноблокаторов.

Как известно,  $\beta$ -адреноблокаторы представляют собой весьма неоднородную по своим фармакологическим и фармакокинетическим эффектам группу лекарственных препаратов, при этом свойства какого либо одного из них (например, широко распространённого в нашей стране атенолола) ни в коем случае нельзя переносить на все остальные препараты (к сожалению, такая тенденция просматривается как во многих отечественных, так и зарубежных публикациях). Единственным общим свойством всей группы препаратов является конкурентный антагонизм в отношении  $\beta_1$ -адренергических рецепторов. Наряду с блокадой  $\beta_1$ -адренергических рецепторов БАБ могут блокировать или же не блокировать  $\beta_2$ - и  $\beta_3$ -адренорецепторы. Способность различных БАБ блокировать  $\beta_3$ -адренорецепторы недостаточно изучена.

Механизм действия этой группы препаратов, действующих преимущественно на  $\beta_1$ -рецепторы сердца, достаточно разнообразен:

- уменьшается автоматизм синусового узла, что обуславливает снижение ЧСС;
- замедляется атриовентрикулярная проводимость;
- снижается сократимость и возбудимость миокарда;
- снижается сердечный выброс;
- снижается потребность миокарда в кислороде;
- подавляется стимулирующий эффект катехоламинов при физической и психоэмоциональной нагрузке.

Таким образом,  $\beta$ -адреноблокаторы относятся к антиангинальным препаратам гемодинамического действия.

Совершенствование БАБ шло по нескольким направлениям:

- 1) получение кардиоселективных препаратов, действующих преимущественно на  $\beta_1$ -рецепторы, но никак не на  $\beta_2$ -рецепторы;
- 2) получение препаратов пролонгированного действия (препараты 2–3-го поколений, которые можно было принимать 1–2 раза в сутки);
- 3) получение БАБ, обладающих вазодилатирующим эффектом (препараты 3-го поколения).

# Небилет

Небиволол 5 мг № 14, 28



## Преимущество Небилета перед «традиционными» $\beta$ -адреноблокаторами – ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

- НЕБИЛЕТ –  $\beta_1$ -адреноблокатор с дополнительными вазодилатирующими свойствами**
- Рекомендован как препарат первой линии для лечения АГ\***
- Рекомендован для пациентов с АГ с метаболическим синдромом и высоким риском развития СД\***
- Улучшает метаболические параметры у пациентов с СД типа 2\*\***
- Не вызывает развития новых случаев СД типа 2\*\*\***



\* Рекомендации по лечению артериальной гипертензии (ESH/ESC), 2007.  
 \*\* Schmidt A. C. et al. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. The YESTON0 study. Clin Drug Invest. 2007; 27: 841–849.  
 \*\*\* Flather M. D. 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: 215–225.



К препаратам 3-го поколения относится небиволол (Небилет, Берлин-Хеми АГ/ Менарини Групп). Небиволол не только представляет собой высокоселективный  $\beta_1$ -адреноблокатор, но и обладает модулирующим действием в отношении высвобождения оксида азота эндотелием сосудов с последующей физиологической вазодилатацией. Небиволол увеличивает продукцию NO как крупными (емкостными), так и мелкими (резистивными) артериями при участии кальций-зависимого механизма [9]. В экспериментальных работах на собаках небиволол также оказывал вазодилатирующий эффект на венозный компонент сосудистого русла [10]. Препарат, с одной стороны, увеличивает активность NO-синтазы, а, с другой стороны, снижает разрушение NO супероксидными радикалами [11]. Недавно был высказан целый ряд новых предположений относительно механизмов действия небиволола. Так, в экспериментальной работе C. Dessy и соавт. после идентификации  $\beta_3$ -адренорецепторов в коронарных микрососудах человека, при активации которых происходит эндотелий-зависимая и NO-зависимая вазодилатация, было сделано предположение о том, что небиволол влияет именно на эти рецепторы. Небиволол действительно расширял коронарные микрососуды, данный эффект зависел от функциональной способности эндотелия и активности NO-синтазы и не устранялся при блокаде  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ -адренорецепторов. Кроме того, назначение небиволола стимулировало неоангиогенез [12]. В другом исследовании было показано, что эндотелий-зависимый ответ сосудов на небиволол частично связан с его взаимодействием с эстрогеновыми рецепторами, посредством связывания с которыми эстрадиола также реализуется быстрый сосудорасширяющий эффект [13]. Было продемонстрировано, что небиволол, также как и карведилол, расширяет клубочковые капилляры опосредованно через снижение внеклеточного уровня АТФ с последующей стимуляцией P2Y-пуринорецептора, который приводит к высвобождению NO из эндотелия почечных клубочков [14]. Небиволол, в отличие от других  $\beta$ -адреноблокаторов, ингибирует пролиферацию гладкомышечных эндотелиальных клеток коронарных сосудов и способствует уме-

ренному апоптозу клеток. Более того, 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 сердечно-сосудистых заболеваний [15].

Можно без преувеличения утверждать, что появление  $\beta$ -адреноблокаторов сделало «революцию» в лечении ИБС и, в частности, стабильной стенокардии, которую стало возможным лечить более эффективно, нежели это было возможно при использовании нитратов (как короткодействующих, так и пролонгированных).

При лечении стенокардии предпочтение отдается кардиоселективным БАБ (то есть препаратам, блокирующим  $\beta_1$ -рецепторы). Наиболее широко применяются такие препараты, как метопролол 50–300 мг/сут, бетаксол 10–40 мг/сут, бисопролол 5–10 мг/сут и др. При назначении  $\beta$ -адреноблокаторов следует добиваться снижения частоты пульса в покое до 50–60 уд/мин. Это обстоятельство исключительно важно, так как антиишемический эффект препарата наиболее проявляется при такой ЧСС.

В практике не столь уж и редко используется неселективный БАБ пропранолол в дозе 40–200 мг/сут, однако он обычно хуже переносится, требует 3–4-разового приема, что снижает приверженность больных к лечению. Кроме того, его не следует применять при некоторых сопутствующих заболеваниях (сахарном диабете, обструктивных заболеваниях легких, заболеваниях периферических артерий). Хотя в ряде подобных случаев возможно применение высокоселективных БАБ, таких как метопролол, бисопролол, но это следует делать с особой осторожностью. Из всех препаратов 2-го поколения (метопролол, бисопролол, бетаксол, атенолол) наименее предпочтительным следует признать атенолол (в исследовании HAPPY и MRC-OA при лечении больных АГ кардиопротективный эффект у атенолола отсутствовал), хотя непосредственный клинический эффект и присутствовал.

Появление небиволола стало знаковым явлением, так как спектр патологии, сопутствующей СС,

#### Информация о препарате

#### НЕБИЛЕТ (Берлин-Хеми/Менарини Групп, Германия) Небиволол. Таблетки 5 мг

##### ХАРАКТЕРИСТИКА

Кардиоселективный  $\beta_1$ -адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами, без внутренней симпатомиметической активности.

##### ПОКАЗАНИЯ

АГ, ИБС, ХСН.

##### ПРОТИВПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, синусовая брадикардия (менее 45–50 уд/мин), артериальная гипотензия, кардиогенный шок, синдром слабости синусового узла; AV-блокада II–III степени, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; нарушение периферического кровообращения, синоатриальная блокада, тяжелые нарушения функции печени, бронхиальная астма, детский возраст.

##### СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Таблетки принимают внутрь, независимо от времени приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости, и желателно всегда в одно и то же время суток.

Средняя суточная доза составляет 2,5–5 мг небиволола (1/2–1 таб.) 1 раз в сутки. Оптимальный эффект становится выраженным через 1–2 нед лечения, а в ряде случаев – через 4 нед. Небилет можно применять для монотерапии или в сочетании с другими средствами, снижающими кровяное давление.

У больных с почечной недостаточностью, а также у пациентов старше 65 лет, рекомендованная начальная доза составляет 1/2 таблетки (2,5 мг небиволола) в сутки. При необходимости суточную дозу можно увеличивать до 10 мг (2 таблетки в один прием).

Лечение хронической сердечной недостаточности должно начинаться с постепенного увеличения дозы до достижения индивидуальной оптимальной поддерживающей дозы. Максимальная рекомендованная доза составляет 10 мг 1 раз в сутки. Пациент должен находиться под контролем врача в течение 2 ч после приема первой дозы препарата, а также после каждого последующего увеличения дозы.

**Разделы:** Фармакологическое действие, Фармакокинетика, Применение при беременности и кормлении грудью, Побочные действия, Передозировка – см. в инструкции по применению препарата.

для его применения значительно расширился благодаря уникальным свойствам этого  $\beta$ -адреноблокатора. Как уже упоминалось, что кроме  $\beta$ -блокирующих свойств, небиволол обладает способностью к периферической вазодилатации за счет модуляции высвобождения NO – мощнейшего вазодилататора. Именно это свойство позволило применять небиволол при СС, сочетающейся с бронхиальной обструкцией [16–18], сахарным диабетом [19–23]. Необходимо обратить внимание на применение БАБ у больных стенокардией и сопутствующей хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В такой ситуации рекомендуется использовать небиволол [24–28]. Небиволол включен в последнюю версию Европейских рекомендаций по диагностике и лечению ХСН. Лечение БАБ больных стенокардией на фоне ХСН должно начинаться с малых доз (2,5 мг) и только на фоне адекватной терапии ИАПФ и диуретиками, причем в первое время закономерно ожидать некоторого усугубления симптомов ХСН, которые затем исчезают.

Небиволол высокоэффективен в профилактике приступов стенокардии, его прием сопровождается повышением толерантности к физической нагрузке. Особенно важным его свойством является уменьшение количества безболевых эпизодов ишемии миокарда, которые обычно выявляются при Холтеровском мониторинге ЭКГ.

$\beta$ -Адреноблокаторы (в том числе и небиволол), по существу, являются основой так называемой «пульсурежающей терапии», поэтому опасения некоторых врачей, что эти препараты вызывают брадикардию, совершенно безосновательны. Более того, при лечении СС следует стремиться именно к 50–60 уд/мин (при условии хорошей переносимости ее больным).

Лечение стабильной стенокардии – практически пожизненный процесс, изменение доз (в сторону их снижения) возможно лишь при спонтанном уменьшении количества приступов. При лечении СС  $\beta$ -адреноблокаторами врача ожидает своеобразный «подводный камень» в виде так называемой «субоптимальной» терапии, заключающейся в следующем: пациент получает нужный препарат, количество приступов снижается, но полной их ликвидации не наблюдается. Между тем в известном исследовании TIBBS [29] показано, что при полной ликвидации ишемических эпизодов выживаемость пациентов до так называемого первого «сердечно-сосудистого события» в 1,5 раза выше, нежели при неполном устранении ишемических приступов. Поэтому большой ошибкой врача является использование малых доз  $\beta$ -адреноблокаторов, назначение их реже, чем нужно и их отмена при ЧСС в покое менее 60 мин.

Побочные действия  $\beta$ -адреноблокаторов выражаются в выраженной синусовой брадикардии, артериальной гипотонии, синоатриальной и атриоventрикулярной блокадах, усугублении признаков ХСН. Кроме того, у больных со склонностью к нарушению периферического кровообращения (пережимающаяся хромота, синдром Рейно) или бронхоспазму (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких) прием некоторых  $\beta$ -адреноблокаторов (в особенности пропранолола, а также атенолола) может усугубить симптоматику. Эти препараты также вызывают эректильную дисфункцию. В этом отношении небиволол выгодно отличается от других БАБ.

При недостаточном антиангинальном эффекте  $\beta$ -адреноблокаторов возможна комбинация их с антагонистами кальция (дигидропиридиновыми, но от-

нюдь не с верапамилом или дилтиаземом), а также пролонгированными нитратами. Доказанной является комбинация  $\beta$ -адреноблокатора и цитопрогективного препарата. При непереносимости  $\beta$ -адреноблокатора или же если положительный эффект очевиден, но побочные явления мешают продолжать терапию, следует назначить брадикардитирующие антагонисты кальция – пролонгированные дилтиазем или верапамил. Монотерапия короткодействующими нитратами не оправдана, так как эти препараты, давая сиюминутный эффект, не влияют на так называемые «первичные» точки (общая смертность, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, возникновение фатального или нефатального инфарктов миокарда, внезапная смерть с успешной реанимацией).

По нашим данным [30], небиволол в средней дозе 7,5 мг/сут не вызывал изменений биохимических показателей крови после 8 нед применения у 50 больных (38 мужчин и 12 женщин), страдающих стабильной стенокардией напряжения II–III класса, согласно Канадской классификации. На фоне терапии не происходило значимого изменения уровня печеночных трансаминаз, уровня креатинина крови и азота мочевины. Показатели липидного обмена в течение 8 нед практически не изменялись: не отмечено достоверного изменения уровня общего холестерина, липопротеидов низкой и очень низкой плотности. Более того, на фоне терапии небивололом достоверно снижался уровень триглицеридов.

Таким образом, при комплексной оценке полученных результатов можно сделать вывод, что небиволол в средней суточной дозе 7,5 мг является эффективным препаратом для лечения стабильной стенокардии напряжения. На фоне терапии небивололом достоверно (в среднем на 2,5 мин или на 50%) увеличивались время продолжительности нагрузки до появления загрудинных болей (антиангинальное действие) и продолжительность нагрузки до появления депрессии сегмента ST.

Выраженное снижение количества эпизодов «немой» ишемии миокарда на фоне терапии небивололом в рамках проведенного нами исследования не получило однозначной трактовки. Нельзя исключить, что это объясняется наличием у небиволола функции модулятора синтеза NO, благодаря которой препарат может регулировать местную сосудодвигательную функцию эндотелия на уровне коронарного русла. Кроме того, NO приписывается антиагрегантная и антиоксидантная функции, что также могло вносить свой вклад в антиишемическое действие небиволола.

В заключение стоит еще раз подчеркнуть высокую антиангинальную и антиишемическую активность небиволола, а сочетание его высокой кардиоселективности, способности к вазодилатации, а так же регуляции сосудистого гомеостаза делает применение небиволола для терапии ИБС весьма перспективным. Небивололу, вероятно, следует отдавать предпочтение в случаях сочетания у пациентов стенокардии напряжения с артериальной гипертензией, с сопутствующими нарушениями бронхиальной проходимости, в случаях поражения периферических артерий нижних конечностей.

#### Литература

1. Оганов Р.Г., Поздняков Ю.М., Волков В.С. Ишемическая болезнь сердца. М.:2002; 305.
2. Беленков Ю.Н. Лечение ишемической болезни сердца, старые традиции и новые тенденции. Тер. Архив. 2005; 9: 5–8.

3. Фуфаев Е.Н. К вопросу о методике клиническо-социальных исследований по изучению потребности в кардиохирургической помощи. *Качественная клиническая практика*. 2003; 2: 108–113.
4. Отчет АНА по сердечно-сосудистым заболеваниям. 2004; 10.
5. Haiat R., Leroy G. *Cardiovascular therapeutics*. Ed. Frison-Roche, Paris. 1999; 346.
6. Кардиология (национальное руководство). М.: «Гэотар-Медиа». 2007; 1232.
7. Guidelines on management of stable angina pectoris: executive summary. Taskforce of the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 1334–1381.
8. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Рекомендации ВНОК. 2008.
9. Maffei A., Vecchione C., Aretini A. et al. Characterization of nitric oxide release by nebivolol and its metabolites. *Am J Hypertens* 2006; 19 (6): 579–586.
10. Ignarro L.J. Experimental evidences of nitric oxide-dependent vasodilatory activity of nebivolol, a third-generation  $\beta$ -blocker. *Blood Press Suppl.* 2004; 1: 2–16.
11. 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): 1198–1205.
12. Garban H.J., Buga G.M., Ignarro L.J. Estrogen-receptor mediated vascular responsiveness to nebivolol: a novel endothelium-related mechanism of therapeutic vasorelaxation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 43 (5): 638–644.
13. Kalinowski L., Dobrucki L.W., 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): 2747–2752.
14. Brehm B.R., Wolf S.C., 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): 430–439.
15. Симонова Ж.Г., Тарловская Е.И., Тарловский А.К. Оценка безопасности применения кардиоселективного  $\beta$ -адреноблокатора небиволола в комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом. *Бюллетень СО РАМН*. 2003; 3 (109): 36–41.
16. Cazzola M, Noschese P, Damato G et al. The pharmacologic treatment of uncomplicated arterial hypertension in patients with airway dysfunction. *Chest*. 2002; 121:230–241.
17. Litvinova I, Gavrilo I, Ovcharenko S, Sulimov V, Makolkin V. Using cardioselective beta-blockers in patients with cardiovascular diseases and COPD. *Eur Respiratory J.* 2005 September; 26: Suppl 49.
18. Ахмедова О.О., Гаврилов Ю.В., Маколкин В.И. и соавт. Антигипертензивная эффективность бета-блокаторов метопролола и небиволола при монотерапии у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2003; 2: 43–47.
19. Чазова И.Е., Мычка В.Б. *Метаболический синдром*. М.: ИД «Медиа Медика», 2004.
20. Аметов А.С. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004; 3 (6): 1: 52–59.
21. Оганов Р.Г., Небиеридзе Д.В. *Метаболические и сосудистые эффекты антигипертензивной терапии*. М.: Универсум Паблишинг, 2005.
22. Александров А.А.  $\beta$ -блокаторы и сахарный диабет: август 2004. *Русский медицинский журнал*. 2004; 15: 953–956.
23. Nicklas J.M. et al. Nebivolol in congestive heart failure: A placebo-controlled, double-blind, dose-titration, pilot study. *JRF Clin. Res. Report on NEB-USA-6*. August 1994.
24. Uhlir O. et al. Nebivolol in the treatment of cardiac failure: a double-blind controlled clinical trial. *J.Card.Failure*. 1997; 3 (4): 271–276.
25. Lechat P.H. et al. Pilot study of cardiovascular effects of Nebivolol in congestive heart failure. *Drug Invest.* 1991; 3 (Suppl. 1): 69–81.8.
26. Brune S. et al. Haemodynamic effects of nebivolol in patients with coronary artery disease. *Drug Invest.*, 1991; 3 (Suppl. 1): 6: 4–68.
27. Edes I, Gasior Z, Wita K. Effect of nebivolol on left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure: results of the ENECA study. *Eur J Heart Fail.* 2005; 7: 631–639.
28. Flather MD, Shibata MC, Coasts AJ et al. Randomized trial to determine effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J.* 2005 Feb; 26: 215–225.
29. Von Armin. Prognostic significance of transient ischemic episodes: response to treatment shows improved prognosis. Results of the Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS) follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 28:20–4.
30. Маколкин В. И., Сулимов В. А., Бувальцев В. И. и др. Оценка эффективности и безопасности применения  $\beta$ -адреноблокатора третьего поколения небиволола у больных со стабильной стенокардией напряжения. *Кардиология*. 2002; 2: 24–27.