

lipid transport in Spanish subjects with premature coronary artery disease // Clin Sci (Lond). 2001; 100: 2: 183–190.

24. Olivieri O., Stranieri C., Bassi A., Zaia B., Girelli D., Pizzolo F., Trabetti E., Cheng S., Grow M.A., Pignatti P.F., Corrocher R. ApoC-III gene polymorphisms and risk of coronary artery disease // J Lipid Res. 2002; 43: 9: 1450–1457.

25. Mustafina O.E., Shagisultanova E.I., Tuktarova I.A., Khusnutdinova E.K. Polymorphism of the apolipoprotein E gene and the risk of myocardial infarction // Mol Biol (Mosk). 2002; Nov-Dec; 36: 6: 978–84.

26. Goldenberg I., Moss A.J., Block R., Ryan D., Corsetti J.P., McNitt S., Eberly S.W., Zareba W. Polymorphism in the cholesteryl ester transfer protein gene and the risk of early onset myocardial infarction among cigarette smokers // Ann Noninvasive Electrocardiol. 2007; 12: 4: 364–374.

27. Humphries S.E., Whittall R.A., Hubbard C.S., Maplebeck S., Cooper J.A., Soutar A.K., Naoumova R., Thompson G.R., Seed M., Durrington P.N., Miller J.P., Betteridge D.J., Neil H.A. Genetic causes of familial hypercholesterolaemia in patients in the UK: relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk // J Med Genet. 2006; 43: 12: 943–949.

28. St-Pierre J., Miller-Felix I., Paradis M.E., Bergeron J., Lamarche B., Despres J.P., Gaudet D., Vohl M.C. Visceral obesity attenuates the effect of the hepatic lipase -514C > T polymorphism on plasma HDL-cholesterol levels in French-Canadian men // Mol Genet Metab. 2003; 78: 1: 31–36.

29. Shimizu M., Kanazawa K., Hirata K., Ishida T., Hiraoka E., Matsuda Y., Iwai C., Miyamoto Y., Hashimoto M., Kajiji T., Akita H., Yokoyama M. Endothelial lipase gene polymorphism is associated with acute myocardial infarction, independently of high-density lipoprotein-cholesterol levels // Circ J. 2007; 71: 6: 842–846.

30. Tatsuguchi M., Furutani M., Hinagata J., Tanaka T., Furutani Y., Imamura S., Kawana M., Masaki T., Kasanuki H., Sawamura T., Matsuoka R. Oxidized

LDL receptor gene (OLR1) is associated with the risk of myocardial infarction // Biochem Biophys Res Commun. 2003; 303: 1: 247–250.

31. Trommsdorff M., Kochl S., Lingenhel A., Kronenberg F., Delport R., Vermaak H., Lemming L., Klausen I.C., Faergeman O., Utermann G. et al. A pentanucleotide repeat polymorphism in the 5' control region of the apolipoprotein(a) gene is associated with lipoprotein(a) plasma concentrations in Caucasians // J Clin Invest. 1995; 96: 1: 150–157.

32. Wittrup H.H., Tybjaerg-Hansen A., Abildgaard S., Steffensen R., Schnohr P., Nordestgaard B.G. A common substitution (Asn291Ser) in lipoprotein lipase is associated with increased risk of ischemic heart disease // J Clin Invest. 1997; 99: 7: 1606–1613.

33. Sanchez-Guerra M., Combarros O., Infante J., Llorca J., Berciano J., Fontalba A., Fernandez-Luna J.L., Pena N., Fernandez-Viadero C. Case-control study and meta-analysis of low density lipoprotein receptor-related protein gene exon 3 polymorphism in Alzheimer's disease // Neurosci Lett. 2001; 316: 1: 17–20.

34. Kershaw E.E., Flier J.S. Adipose tissue as an endocrine organ // J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89: 6: 2548–2556.

35. Miyaki K., Sutani S., Kikuchi H., Takei I., Murata M., Watanabe K., Omae K. Increased risk of obesity resulting from the interaction between high energy intake and the Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene in healthy Japanese men // J Epidemiol. 2005; 15: 6: 203–210.

36. van der Vleuten G.M., Kluijtmans L.A., Hijmans A., Blom HJ, Stalenhoef AF, de Graaf J. The Gln223Arg polymorphism in the leptin receptor is associated with familial combined hyperlipidemia // Int J Obes (Lond). 2006; 30: 6: 892–898.

37. Wang X.L., Oosterhof J, Duarte N. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma C161-T polymorphism and coronary artery disease // Cardiovasc Res. 1999; 44: 3: 588–594.

Небиволол – суперселективный β-адреноблокатор третьего поколения: клиническая фармакология и опыт в лечении сердечно-сосудистых заболеваний

Д.В. Преображенский

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

Первые блокаторы β-адренергических рецепторов были созданы в конце 50-х годов прошлого века, но большинство из них не прошло испытания

временем. Первый β-адреноблокатор дихлоризопроterenол оказался непригодным для клинического применения из-за выраженной внутренней симпатомиметической активности (ВСА). Два других β-адреноблокатора пропранолол и неталид были отозваны с фармацевтического рынка из-за возможного канцерогенного действия у мышей. В 1964 г. опубликованы первые сообщения о применении β-адреноблокатора без ВСА пропранолола при лечении стенокардии напряжения и артериальной гипертензии (АГ). Руководителем исследований, которые привели в начале 60-х годов прошлого века к созданию первых β-адреноблокаторов, был J. Black, удостоенный в 1988 г. за свои работы Нобелевской премии.

Первые β-адреноблокаторы (пропранолол и др.) были неселективными, т. е. блокировали как β₁-адренорецепторы сердца, так и β₂-адренорецепторы сосудов и бронхов. В 70-е годы прошлого века появились кардиоселективные, или, по современной терминологии, β₁-селективные блокаторы – атенолол, бисопролол и метопролол, которые гораздо лучше переносились, чем пропранолол, и потому получили название β-адреноблокаторов второго поколения. Позже были синтезированы β-адреноблокаторы с особыми полезными свойствами, которых не было у препаратов первого и второго поколений. Эти препараты были названы М. Bristow и соавт. [1, 2] β-адреноблокаторами третьего поколения (табл. 1).

β-Адреноблокаторы третьего поколения отличались от препаратов первого и второго поколений особыми фармакодинамическими и (или) фармакокинетическими свойствами, в частности, сосудорасширяющим действием, полезным у больных с артериальной гипертензией (АГ) или с хрониче-

Таблица 1. Три поколения β-адреноблокаторов

Тип β-адреноблокатора	Определение	Типичные представители
Первое поколение	Неселективные β ₁ + β ₂ -адреноблокаторы без дополнительных свойств	Пропранолол, тимолол, надолол
Второе поколение	Селективные β ₁ -адреноблокаторы без дополнительных свойств	Метопролол, атенолол, бисопролол
Третье поколение	Неселективные или селективные β-адреноблокаторы с потенциально полезными дополнительными свойствами, например, с сосудорасширяющим действием	Неселективные: карведилол, лабетолол, буциндолол Селективные: небиволол, целипролол

Таблица 2. Локализация трёх подтипов β -адренорецепторов и эффекты их блокады

Органная локализация	Подтип β -рецепторов	Эффекты блокады
Сердце	β_1	Уменьшение частоты и силы сокращений миокарда (отрицательное хроно- и инотропное действие) ($\beta_1 > \beta_2$)
		Замедление проведения импульса через АВ-узел (отрицательное дромоторное действие)
		Снижение возбудимости миокарда (отрицательное батмотропное или антифибрилляторное действие) ($\beta_1 + \beta_2$)
		Уменьшение скорости расслабления ЛЖ в диастолу (отрицательное люзитропное действие) ($\beta_1 > \beta_2$)
		Удлинение диастолы, а значит, времени перфузии миокарда
Системные артерии	β_1	Констрикция коронарных артерий, а значит, уменьшение коронарного кровотока
		Увеличение синтеза простагличина в эндотелиальных клетках (и косвенным образом вазодилатация и торможение агрегации тромбоцитов)
	β_2	Уменьшение высвобождения ингибитора тканевого активатора плазминогена 1 типа (усиление фибринолитической активности крови)
		Системная вазоконстрикция с увеличением ОПСС и посленагрузки на ЛЖ, что нежелательно для больных с АГ и ХСН
	β_3	Вазоконстрикция с уменьшением кровотока по артериям нижних конечностей (слабость в ногах, похолодание конечностей), что нежелательно для больных с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей и перемежающейся хромотой
Бронхи	β_1	Увеличение высвобождения тканевого активатора плазминогена (усиление фибринолитической активности крови)
	β_2	Уменьшение высвобождения оксида азота из эндотелиальных клеток и, как следствие, торможение опосредованной циклическим гуанозинмонофосфатом вазодилатации
Почки	β_1	?
	β_2	Бронхоконстрикция (вплоть до бронхоспазма), что нежелательно у больных с сопутствующим обструктивным заболеванием лёгких ($\beta_2 > \beta_1$)
Печень	β_1	Уменьшение секреции ренина ($\beta_1 > \beta_2$)
	β_2	Констрикция почечных артерий, а значит, уменьшение почечного кровотока ($\beta_1 + \beta_2$)
Жировая ткань и липиды крови	β_1	Констрикция печёночных артерий (и косвенным образом снижение давления в воротной вене), что полезно при портальной гипертензии у больных циррозом печени ($\beta_1 + \beta_2$)
	β_2	Торможение гликогенолиза и глюконеогенеза, а значит, уменьшение высвобождения глюкозы в ответ на гипогликемию (повышенный риск развития гипогликемии при введении инсулина или назначении пероральных сахароснижающих препаратов при СД)
Сексуальная функция у мужчин	β_1	Торможение активности липопротеидлипазы, которая катализирует расщепление триглицеридов до свободных жирных кислот, а значит, повышение уровней триглицеридов в крови ($\beta_1 + \beta_2$)
	β_2	?
	β_3	Торможение липолиза и термогенеза в адипоцитах коричневой жировой ткани
	β_1	?
	β_2	?
	β_3	Торможение опосредованной циклическим гуанозинмонофосфатом вазодилатации в кавернозной ткани полового члена (эректильная дисфункция)

ской сердечной недостаточностью (ХСН). Однако в клинических испытаниях всего два из β -адреноблокаторов третьего поколения доказали свое несомненное превосходство над препаратами первого и второго поколений. Одним из двух препаратов третьего поколения, выдержавших испытание временем, является липофильный суперселективный β -адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами небиволол (Небилет).

Классификация β -адреноблокаторов

β -Адреноблокаторы представляют собой весьма неоднородную по своим фармакологическим эффектам группу лекарственных препаратов, единственным общим свойством которых является конкурентный антагонизм в отношении β_1 -адренергических рецепторов.

Наряду с блокадой β_1 -адренергических рецепторов, β -адреноблокаторы могут блокировать или не блокировать β_2 -адренорецепторы. В первом случае говорят о **неселективных** β -адреноблокаторах, во втором – о **β_1 -селективных** препаратах.

Строго говоря, в настоящее время различают не два, а по меньшей мере, три подтипа β -адренергических рецепторов – β_1 , β_2 и β_3 . β_3 -Адренорецепторы обнаружены в миокарде, эндотелиальных клетках сосудов и коричневой жировой ткани (табл. 2). В миокарде β_3 -адренорецепторы опосредуют отрицательное инотропное действие катехоламинов. В сосудистой стенке β_3 -адренорецепторы опосредуют сосудорасширяющее действие катехоламинов, опосредованное высвобождением из эндотелия оксидом азота и циклическим гуанозинмонофосфатом в гладкомышечных клетках.

β_3 -Адренорецепторы, которые располагаются на мембранах адипоцитов (жировых клеток), опосредуют стимулирующее действие катехоламинов на липолиз и термогенез. По некоторым данным, гипопункция β_3 -адренорецепторов, связанная с мутацией гена, ответственного за их синтез, сочетается с патологическим ожирением и ранним развитием сахарного диабета (СД) 2 типа. В эксперименте продемонстрирована высокая эффективность агонистов β_3 -адренергических рецепторов при лечении ожирения.

β -Адреноблокаторы, помимо β_1 -селективности (или кардиоселективности, как называли это свойство раньше), различаются наличием или отсутствием ВСА, липофильности, вазодилатирующего, мембраностабилизирующего, антиагрегантного действия и т. д.

Общепринятой классификации β -адреноблокаторов не существует. Препараты, применяемые для длительной терапии АГ, удобно разделить на следующие группы в зависимости от наличия или отсутствия вазодилатирующих свойств и β_1 -адреноселективности:

- β -Адреноблокаторы без вазодилатирующих свойств:**
 - неселективные (пропранолол, надолол, окспренолол, соталол, тимолол и др.);
 - β_1 -селективные (атенолол, бетаксолол, бисопролол, метопролол и др.).
- β -Адреноблокаторы с вазодилатирующими свойствами:**
 - неселективные (карведилол, лабетолол, пиндолол, буциндолол и др.);
 - β_1 -селективные (небиволол, целипролол и др.) [3–6].

Клиническое значение вазодилатирующих свойств и липофильности β -адреноблокаторов

У большинства больных с АГ общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), как известно, повышено. ОПСС повышено также у многих больных с ХСН, обусловленной систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ). Поэтому при прочих равных условиях для длительной терапии этих заболеваний явно предпочтительнее применение β -адреноблокаторов с вазодилатирующими свойствами. Следует, правда, учитывать, что механизмы сосудорасширяющего действия различных «вазодилатирующих» β -адреноблокаторов неодинаковы.

Вазодилатация может быть обусловлена четырьмя основными механизмами (по отдельности и в комбинации друг с другом): 1) выраженной ВСА в отношении β_2 -адренорецепторов сосудов (как, например, у пиндолола и целипролола); 2) α_1 - (или) α_2 -адренорецепторов (как у карведилола и лабетолола); 3) высвобождением из эндотелиальных клеток оксида азота, обладающего вазодилатирующими свойствами (как у небиволола); 4) прямым сосудорасширяющим действием [4, 5].

У некоторых «вазодилатирующих» β -адреноблокаторов механизм сосудорасширяющего действия, как правило, сложный. Так, предполагают, что в основе вазодилатации, вызываемой лабетололом, лежит не только блокада α_1 -адренорецепторов, но и некоторая ВСА в отношении β_2 -адренорецепторов. Вазодилатирующее действие буциндолола связывают с α_1 -адреноблокадой, прямым сосудорасширяющим действием и отчасти ВСА.

Установлено, что сосудорасширяющее действие суперселективного β -адреноблокатора небиволола, речь о котором пойдет ниже, связано с влиянием препарата на систему L-аргинин–оксид азота в эндотелии сосудов. В исследованиях на животных, здоровых лицах и больных с АГ показано, что небиволол увеличивает экспрессию гена, ответственного за синтез нитрооксид-синтазы, что ведёт к увеличению образования и высвобождения оксида азота из эндотелиальных клеток. Клеточные механизмы сосудорасширяющего действия небиволола, однако, не до конца изучены. 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 типа 5-HT_{1A} или через взаимодействие с механизмами, опосредуемыми эстрогеновыми рецепторами [7–10].

Небиволол как вещество с антиоксидантными свойствами, по-видимому, также уменьшает инактивацию оксида азота свободными радикалами. В результате уменьшения деградации оксида азота увеличивается его доступность [9–11].

Механизм сосудорасширяющего действия «вазодилатирующих» β -адреноблокаторов имеет клиническое значение. Так, есть основания предполагать, что «вазодилатирующие» β -адреноблокаторы с выраженной ВСА в отношении β_2 -адренорецепторов (пиндолол, целипролол и др.) не оказывают кардиопротективного действия. Поэтому их применение менее предпочтительно или даже опасно у больных с высоким риском, например, у больных с ХСН или больных, перенесших инфаркт миокарда.

Опыт применения пиндолола у больных, перенесших инфаркт миокарда, даёт основание усомниться в наличии кардиопротективного действия у «вазодилатирующих» β -адреноблокаторов, сосудорасширяющее действие которых связано с ВСА в отношении β_2 -адренорецепторов, т. е. у пиндолола, буциндолола и целипролола. Это объясняют тем, что β -адреноблокаторы с ВСА могут оказы-

вать стимулирующее действие на сердце, поскольку в условиях пониженной активности симпатико-адреналовой системы (например, ночью) они действуют как агонисты β -адренорецепторов. У больных ИБС увеличение ЧСС, вызываемое β -блокаторами с ВСА в ночное время, может спровоцировать развитие приступа стенокардии. Поэтому β -блокаторы с ВСА не рекомендуется использовать для длительной терапии у больных, перенесших инфаркт миокарда [12].

Из «вазодилатирующих» β -адреноблокаторов без ВСА в отношении β_2 -адренорецепторов наиболее хорошо изучена эффективность и безопасность лишь карведилола и небиволола, а также буциндолола и целипролола. В нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях оценивалось влияние этих β -адреноблокаторов с вазодилатирующими свойствами на течение и исходы ХСН. По сводным данным трёх рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, добавление карведилола снижает смертность больных с ХСН в среднем на 41 %.

С другой стороны, третий «вазодилатирующий» β -адреноблокатор буциндолол оказался неэффективным при ХСН. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании BEST была обнаружена недостаточная эффективность буциндолола у больных с тяжёлой ХСН (IY функционального класса или с фракцией выброса ЛЖ меньше 20 %) и повышенная смертность в подгруппе негров с ХСН (в среднем на 17 %; $p > 0,05$). В небольшом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании CELICARD четвёртый «вазодилатирующий» β -адреноблокатор целипролол не оказывал существенного влияния на функциональных класс больных с ХСН и показатели, а также не улучшал выживаемости [13–15]. Эти данные дают основание сомневаться как в наличии у буциндолола и целипролола кардиопротективного действия, так и в том, что все β -адреноблокаторы могут в одинаковой мере использоваться при лечении больных с ХСН, а возможно, также и больных с АГ.

Кардиопротективный эффект небиволола у больных с ХСН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ, был продемонстрирован в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании SENIORS (см. ниже).

Общими свойствами β -адреноблокаторов с кардиопротективным действием, таких как пропранолол, метопролол, карведилол и небиволол, являются липофильность и отсутствие ВСА независимо от β_1 -селективности. Учитывая, что в отличие от «кардиопротективных» β -адреноблокаторов, буциндолол и целипролол обладают гидрофильными свойствами и ВСА, можно предполагать, что для лечения не только инфаркта миокарда и ХСН, но и АГ следует использовать лишь липофильные β -адреноблокаторы, не обладающие ВСА.

Данные о степени липофильности отдельных β -адреноблокаторов противоречивы. Но небиволол, вне всякого сомнения, входит в число β -адреноблокаторов с наибольшей липофильностью, с которой связывают кардиопротективное действие β -адреноблокаторов [3, 6, 17–19].

Клиническое значение β_1 -селективности β -адреноблокаторов

Из β -адреноблокаторов без вазодилатирующих свойств и ВСА для длительной терапии АГ и ХСН наиболее подходят β_1 -селективные препараты.

β_1 -Селективные препараты, по определению, оказывают минимальное влияние на β_2 -адренорецепторы, опосредующие в основном полезные эффекты катехоламинов на сосуды (вазодилатация), бронхи (бронходилатация), печень (усиление гли-

Таблица 3. Кардиоселективность некоторых β-адреноблокаторов [21]	
β-Адреноблокаторы	Индекс β ₁ -селективности (отношение β ₁ : β ₂)
Небиволол	1 : 288
Бисопролол	1 : 26
Метопролол	1 : 25
Атенолол	1 : 15
Практолол	1 : >3,5
Буциндолол	1 : 3,5
Пиндолол	1 : 1,9
Пропранолол	1 : 1,9
Бунолол	1 : 0,17

когенолиза и глюконеогенеза), поджелудочную железу (секреция инсулина) и липиды (расщепление триглицеридов до свободных жирных кислот) [3, 5, 6, 10] (см. табл. 2). В частности, β₁-селективные препараты в меньшей степени, чем неселективные β-адреноблокаторы, влияют на ОПСС, поскольку не блокируют β₂-адренорецепторы, которые опосредуют дилатацию артерий и артериол. Между тем, известно, что ОПСС повышено у большинства больных с АГ и ХСН и потому дальнейшее его повышение под влиянием β-адреноблокаторов особенно нежелательно, так как создаёт дополнительную посленагрузку на ЛЖ.

β₁-Селективные адреноблокаторы более безопасны у больных с хроническим обструктивным заболеванием лёгких (ХОБЛ) и в меньшей степени ухудшают метаболизм глюкозы и липидный состав крови, чем неселективные β-адреноблокаторы. К тому же, есть мнение, что антигипертензивное действие β₁-селективных препаратов несколько более выражено, чем действие неселективных β-адреноблокаторов [3].

β-Адреноблокаторы, блокируя β₂-адренорецепторы бета-клеток поджелудочной железы, уменьшают секрецию инсулина, что сопровождается повышением базальных уровней глюкозы. По некоторым наблюдениям, β-адреноблокаторы, как и тиазидные диуретики, увеличивают риск развития СД у предрасположенных больных [5, 6, 20]. Поэтому β-адреноблокаторы (в особенности неселективные) не рекомендуются использовать в качестве антигипертензивных препаратов первого ряда у больных с предрасположением к развитию СД.

Мобилизация глюкозы из печени в ответ на гипогликемию опосредуется в основном β₂-адренорецепторами. Поэтому гипогликемические реакции на введение инсулина или приём пероральных антидиабетических средств у больных СД при лечении β₁-селективными блокаторами встречаются гораздо реже, чем при лечении неселективными препаратами.

Таким образом, применение β₁-селективных адреноблокаторов более безопасно при лечении АГ и ХСН у больных с ХОБЛ, облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, СД 1 и 2 типов и гипертриглицеридемией.

Чем выше β₁-селективность β-блокатора, тем незначительнее его влияние на эффекты катехоламинов, опосредуемые β₂-адренорецепторами. Поэтому такое важное клиническое значение имеет степень β₁-селективности β-адреноблокатора. Исследования *in vitro* с тканями животных показали, что из имеющих в настоящее время β-адреноблокаторов наибольшей β₁-селективностью (в сравнении с β₂-адренорецепторами) обладает небиволол (табл. 3).

В опытах с тканями животных β₁-селективность небиволола превышала 1 : 300 и была значительно больше, чем у бисопролола (1 : 120), не говоря уже о таких препаратах, как атенолол, бетаксолол, метопролол или целипролол [10].

Недавно опубликованы результаты исследования β₁-селективности небиволола, бисопролола и

карведилола *in vitro* с тканями сердца человека. В общем они согласуются с результатами, полученными на тканях животных, и свидетельствуют о том, что небиволол – наиболее β₁-селективный из доступных в настоящее время β-адреноблокаторов. Его β₁-селективность составляет 1 : 22–46, что примерно в 3,5 раз выше, чем у бисопролола (1 : 6–16) [22, 23].

Таким образом, по β₁-селективности небиволол значительно превосходит все другие доступные β₁-адреноблокаторы, и потому его иногда называют суперселективным β-адреноблокатором.

Небиволол как суперселективный β₁-адреноблокатор оказывает наименьшее влияние на бронхи, сосуды и печень, а также на метаболизм глюкозы и липидов по сравнению с менее β₁-селективными препаратами, такими, например, как атенолол и метопролол. По этой причине он гораздо лучше переносится при длительном применении, чем другие β₁-адреноблокаторы [6, 7, 25–27].

Суперселективный β₁-адреноблокатор, каким является небиволол, оказывает минимальное влияние не только на β₂-адренорецепторы, но и на β₃-адренорецепторы, опосредующие, в частности, эндотелий-зависимую вазодилатацию (в т. ч. в кавернозных телах полового члена), а также липолиз и термогенез в коричневой жировой ткани [5, 28] (см. табл. 2). В результате небиволол (в отличие от атенолола и метопролола) не вызывает эректильной дисфункции у мужчин с АГ и не способствует увеличению массы тела. Поэтому он может считаться β-адреноблокатором первого ряда для длительного лечения сексуально активных мужчин, а также больных с метаболическим синдромом и СД 2 типа, не говоря уже о больных с ХОБЛ. Следовательно, небиволол является липофильным суперселективным β₁-адреноблокатором без ВСА, который оказывает минимальное влияние на функциональную активность не только на β₂-, но и на β₃-адренорецепторы.

Таким образом, небиволол обладает пятью клинически значимыми свойствами, которые выделяют его среди доступных в настоящее время β-адреноблокаторов, – сосудорасширяющее действие, сверхвысокая β₁-селективность, высокая липофильность, отсутствие ВСА и, по-видимому, отсутствие влияния на β₃-адренорецепторы. Кроме того, он обладает антиоксидантным действием и тормозит агрегацию тромбоцитов. Ни один другой β-адреноблокатор в совокупности не обладает всеми этими свойствами [7–10].

Химическая структура и особенности фармакокинетики

С точки зрения химической структуры, небиволол отличается от других β-адреноблокаторов. В молекуле небиволола имеется 4 асимметричных атома углерода, благодаря чему могут существовать 10 различных конфигураций молекулы. Небиволол как лекарственное средство представляет рацемическую смесь двух из возможных стереоизомеров – d-небиволола (правовращающего изомера) и l-небиволола (левовращающего изомера). Такая смесь называется d,l-небивололом.

Входящие в состав небиволола d- и l-энантиомеры имеют различные свойства. С d-небивололом связывают высокую β₁-селективность и длительность действия β-адреноблокатора. l-Небиволол не обладает β-адреноблокирующей активностью, даже в высокой концентрации, но его влиянием на синтез и высвобождение оксида азота обуславливается сосудорасширяющее действие препарата.

При приёме внутрь d,l-небиволол быстро и почти полностью всасывается в тонкой кишке. Совместный приём пищи не оказывает существен-

ного влияния на его всасываемость. В течение 0,5–2,0 час после приёма внутрь плазменные концентрации небиволола достигают максимума.

Как высоколипофильное вещество небиволол имеет очень большой объём распределения, который колеблется от 700 до 2750 л (или от 10 до 39 л/кг массы тела).

Небиволол метаболизируется в печени, причём его метаболизм в значительной степени зависит от полиморфизма генов, ответственных за активность печёночных ферментов, которые участвуют в его гидроксилировании. Поэтому скорость биотрансформации небиволола в печени различается у «быстрых» и «медленных» метаболизаторов.

Биодоступность небиволола после приёма внутрь у «быстрых» метаболизаторов значительно ниже, чем у «медленных» метаболизаторов (12 и 96 %). Несмотря на эти различия в метаболизме, площадь под кривой концентрация–время небиволола за 24 часа у «быстрых» и «медленных» метаболизаторов различается незначительно, поскольку у «медленных» метаболизаторов запускаются обходные пути трансформации небиволола.

Период полувыведения небиволола составляет 10–11 часов у «быстрых» метаболизаторов и 30–32 часа у «медленных» метаболизаторов за счёт более медленного клиренса препарата у вторых. Учитывая метаболизм небиволола в печени, требуется уменьшение его дозы у больных с циррозом печени. При значительной почечной недостаточности также требуется коррекция дозы препарата, поскольку часть активных метаболитов препаратов выводится почками.

Не обнаружено существенных взаимодействий небиволола с гидрохлортиазидом, фуросемидом, спиронолактоном, лозартаном, рамиприлом, варфарином, дигоксидом, аторвастатином или симвастатином [7–10].

Терапевтическое применение небиволола

Благодаря своим разнообразным фармакологическим свойствам β-адреноблокаторы широко используются при лечении АГ, стабильной стенокардии напряжения, а также в качестве средства для вторичной профилактики после инфаркта миокарда. Некоторые из β-адреноблокаторов, наряду с ингибиторами АПФ, в настоящее время составляют основу медикаментозной терапии ХСН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ. По всем этим показаниям применяется и небиволол (Небилет). Липофильный суперселективный β₁-адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами, но без ВСА, небиволол имеет ряд клинически важных преимуществ перед другими β-адреноблокаторами. Он переносится гораздо лучше, чем другие β₁-адреноблокаторы, поскольку в меньшей степени вызывает нежелательные гемодинамические и метаболические нарушения, а также не оказывает существенного влияния на бронхиальную проходимость и эректильную функцию. Кроме того, он – один из немногих β-адреноблокаторов, применение которых не только безопасно, но и полезно у больных систолической дисфункцией ЛЖ (фракция выброса меньше 35–40 %). В результате небиволол имеет значительно меньше ограничений для клинического использования, чем многие другие β-адреноблокаторы.

Небиволол в лечении артериальной гипертензии

Длительное лечение АГ – основное показание для назначения β-адреноблокаторов вообще и небиволола (Небилета), в частности. В современных рекомендациях по лечению АГ β-адреноблокаторы (наряду с диуретиками, ингибиторами АПФ,

антагонистами кальция и блокаторами АТ₁-ангиотензиновых рецепторов) рассматриваются как один из основных классов антигипертензивных средств, которые пригодны как для длительного лечения в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами. Блокаторы β-адренорецепторов являются препаратами выбора для длительного лечения АГ у больных ИБС, особенно после перенесённого инфаркта миокарда.

Среди современных β-адреноблокаторов небиволол выделяется тем, что сочетает высокую антигипертензивную эффективность, благоприятное влияние на нарушения центральной и внутрисердечной гемодинамики и превосходную переносимость.

Антигипертензивная эффективность и безопасность небиволола при мягкой и умеренной формах гипертонической болезни изучалась в нескольких контролируемых исследованиях в сравнении с плацебо и другими антигипертензивными препаратами [8, 9].

Так, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании показано, что антигипертензивный эффект небиволола увеличивается в диапазоне от 2,5 до 10 мг/сут, причём не было существенных различий в антигипертензивной эффективности 5 мг и 10 мг небиволола в день [8, 28, 29]. Это позволило считать оптимальной дозой небиволола – 5 мг/сут. В суточной дозе от 5 до 10 мг/сут небиволол снижает систолическое АД в среднем на 11–27 мм рт. ст. и диастолическое АД – 12–18 мм рт. ст. Лишь у пожилых людей и больных с почечной недостаточностью начальная доза препарата составляет 2,5 мг/сут и в дальнейшем может быть повышена до 5 мг/сут, при изучении эффективности и безопасности небиволола использовались дозы препарата до 30–40 мг/сут. Антигипертензивная эффективность небиволола при этом несколько возрастала, однако частота побочных эффектов не увеличивалась [29].

В многоцентровых рандомизированных исследованиях показано, что монотерапия небивололом (5 мг/сут) позволяет получить хороший клинический эффект (снижение диастолического АД ниже 90 мм рт. ст.) у 59–100 % больных с мягкой и умеренной формами гипертонической болезни. Антигипертензивный эффект препарата обнаруживается уже через 2 недели после начала терапии и нарастает к концу 4-й недели терапии. Антигипертензивный эффект небиволола не ослабевает после 12 месяцев терапии, т. е. при длительном применении толерантности к препарату не развивается. Внезапная отмена небиволола не приводит к возникновению рикошетной гипертензии. В течение 1 месяца после прекращения терапии небивололом АД постепенно повышается, однако не достигает исходных значений [8, 9, 28, 29].

Небиволол одинаково эффективен у больных как среднего, так и пожилого возраста, у белых и негров. Его антигипертензивная эффективность не зависит от наличия или отсутствия СД или гипертрофии ЛЖ, а также массы тела больного, курения и злоупотребления алкоголем [8, 10, 29–31].

При недостаточной антигипертензивной эффективности небиволол, как и другие β-адреноблокаторы, комбинируют с антагонистами кальция дигидропиридинового ряда. Установлена также аддитивность антигипертензивных эффектов небиволола и тиазидного диуретика гидрохлортиазида. В то же время не обнаружено усиления антигипертензивного действия небиволола при добавлении ингибитора АПФ эналаприла [9].

Важным достоинством небиволола является его способность при приёме один раз в день эффективно и равномерно снижать АД на протяжении 24 часов, не изменяя естественного суточного рит-

ма колебаний АД и предотвращая подъем АД в ранние утренние часы [32–34].

Как известно, для объективной оценки длительности и равномерности антигипертензивного эффекта лекарственных препаратов длительного действия в 1988 г. Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drugs Administration; FDA) был использован особый показатель – отношение остаточного (конечного) эффекта к наибольшему (пиковому) эффекту. Остаточный эффект (ОЭ) – это степень снижения АД в конце междозового интервала (т. е. через 24 ч после приема препарата – при назначении антигипертензивных препаратов, предназначенных для приема 1 раз в сутки). Наибольший эффект (НЭ) – это степень снижения АД на максимуме действия данного препарата. Величина как ОЭ, так и НЭ рассчитывается с поправкой на эффект плацебо. Считается, что величина отношения ОЭ/НЭ для новых антигипертензивных препаратов должна быть не менее 50 % (или 0,50).

Средние значения отношения ОЭ/НЭ для диастолического АД у небиволола в дозе 5 мг/сут составляют 84–89 % [29, 34, 35]. Это означает, что через 24 часа после приема небиволола сохраняется до 90 % его антигипертензивной эффективности и свидетельствует об отсутствии существенных колебаний в антигипертензивной эффективности препарата на протяжении суток. Отношение ОЭ/НЭ у небиволола – одно из самых высоких среди современных антигипертензивных препаратов.

Следовательно, небиволол вполне удовлетворяет требованиям, которые FDA предъявляет к современным антигипертензивным препаратам длительного действия.

Антигипертензивная эффективность и переносимость небиволола сравнивались с таковыми других β₁-адреноблокаторов, такими как атенолол, бисопролол и метопролол [9, 10]. Выраженность антигипертензивного действия небиволола, судя по степени снижения систолического и диастолического АД и доле больных, ответивших на терапию, не отличалась от других изучавшихся β₁-адреноблокаторов.

Другое дело, что переносимость небиволола было значительно лучше, чем у других селективных β₁-адреноблокаторов. В среднем при лечении небивололом побочные эффекты отмечались в 1,5 раза реже, а побочные эффекты, связанные с препаратом, почти в 3 раза реже, чем при лечении атено-

лолом, бисопрололом и метопрололом (8,2 и 20,4 % соответственно).

В частности, такие наиболее частые побочные эффекты β-адреноблокаторов, как слабость/сонливость/астения, головокружение, брадикардия/стенокардия/сердцебиение и одышка встречались соответственно у 8,5; 3,4 и 2,7 % больных, получавших один из β₁-адреноблокаторов без вазодилатирующих свойств, но лишь соответственно у 3,3; 0,3 и 1,3 % больных, получавших небиволол. Об импотенции не сообщил ни один из больных, леченных небивололом, и 0,3 % больных, получавших другие β₁-адреноблокаторы.

Превосходная переносимость небиволола при АГ объясняется как его β₁-суперселективностью, так и дополнительным сосудорасширяющим действием, опосредуемым оксидом азота.

В нескольких рандомизированных исследованиях двойным слепым методом показано, что по антигипертензивной эффективности небиволол вполне сравним с ингибиторами АПФ эналаприлом и лизиноприлом, антагонистами кальция амлодипином и нифедипином-ретард и блокатором АТ₁-ангиотензиновых рецепторов лозартаном. Нормализация АД с одинаковой частотой достигалась среди больных, леченных небивололом, и больных, получавших другие антигипертензивные препараты (37–91 % против 42–87 %) [8, 9, 27, 31, 36, 37].

При длительном назначении небиволол вызывает обратное развитие гипертрофии ЛЖ у больных с АГ, причём в этом отношении он не уступает блокатору АТ₁-ангиотензиновых рецепторов телмизартану. У больных с АГ небиволол улучшает диастолическую функцию ЛЖ и увеличивает ударный объем сердца, не вызывая при этом (в отличие от атенолола) уменьшения сердечного выброса [9, 27, 32, 36].

У больных с АГ небиволол значительно уменьшает ОПСС, причём это уменьшение значительно больше, чем вызываемое бисопрололом, несмотря на одинаковую степень снижения АД. Небиволол, по-видимому, вызывает обратное развитие эндотелиальной дисфункции, которая встречается не только при АГ, но и при СД и гиперхолестеринемии. Кроме того, он уменьшает податливость стенки аорты и крупных артерий, которая, по современным представлениям, сочетается с неблагоприятным прогнозом у больных с АГ [8, 9, 36].

У больных с АГ и нарушенной толерантностью к глюкозе чувствительность тканей к инсулину значительно снижается при лечении атенололом, но

Информация о препарате

ХАРАКТЕРИСТИКА

Кардиоселективный β₁-адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами, без внутренней симпатомиметической активности.

ПОКАЗАНИЯ

АГ, ИБС, ХСН.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

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

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

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

НЕБИЛЕТ (Berlin-Chemie AG/Menarini Group) Небиволол. Таблетки 5 мг

Средняя суточная доза составляет 2,5 – 5 мг небиволола (1/2 – 1 таб.) 1 раз в сутки. Оптимальный эффект становится выраженным через 1–2 недели лечения, а в ряде случаев – через 4 недели. 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 приём).

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-х часов 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.

Таблица 4. Post hoc анализ результатов исследования SENIORS в подгруппе больных, которые получали небиволол в дозе 10 мг/сут

Конечная точка (время до первого события)	Отношение шансов (95 % доверительный интервал)	p
Общая смертность или госпитализация в связи с сердечно-сосудистыми причинами	0,73 (0,61–0,87)	< 0,001
Общая смертность	0,76 (0,59–0,97)	0,027
Смертность от сердечно-сосудистых причин	0,71 (0,53–0,95)	0,020
Госпитализация в связи с сердечно-сосудистыми причинами	0,74 (0,60–0,90)	0,003
Смертность от сердечно-сосудистых причин или госпитализация в связи с сердечно-сосудистыми причинами	0,70 (0,58–0,84)	< 0,001
Госпитализация в связи с любыми причинами	0,79 (0,67–0,94)	0,008
Общая смертность или госпитализация в связи с любыми причинами	0,75 (0,64–0,88)	< 0,001

не изменяется при лечении небивололом по сравнению с плацебо. В другом исследовании у больных с АГ, но без резистентности к инсулину, небиволол (но не метопролол) значительно повышал чувствительность к инсулину. У больных с СД 2 типа не влияет на контроль за гликемией, но уменьшает экскрецию альбуминов с мочой. Небиволол не оказывает существенного влияния на липидный состав крови [9, 27, 33, 35]. Все это позволяет использовать небиволол для лечения АГ у гораздо большего числа больных с сопутствующими заболеваниями, чем многие другие β -адреноблокаторы.

Небиволол в лечении хронической сердечной недостаточности

ХСН, обусловленная систолической дисфункцией ЛЖ, долгое время считалась противопоказанием для назначения β -адреноблокаторов. В 70-е годы прошлого века появились первые сообщения о том, что β -адреноблокаторы не только безопасны при ХСН, но и могут улучшать её течение и исходы. В настоящее время ясно, что, по меньшей мере, четыре липофильных β -адреноблокатора могут улучшать отдалённый прогноз у больных с ХСН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ, а также уменьшать их потребность в госпитализации. Одним из таких β -адреноблокаторов с доказанной эффективностью является небиволол (Небилет) [10, 14].

Высокая липофильность небиволола, его сосудорасширяющее действие и отсутствие ВСА делает перспективным его применении при лечении больных с ХСН. Кроме того, данные небольших исследований указывают на то, что небиволол улучшает показатели систолической и диастолической функций ЛЖ у больных с дилатационной кардиомиопатией и, в частности, достоверно увеличивает его фракцию выброса. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании ENECA [37] показано, что у пожилых больных с ХСН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ, после 8 месяцев лечения небивололом (до 10 мг/сут) фракция выброса ЛЖ достоверно увеличивается с 25,4 до 31,9 %. Частота побочных эффектов при назначении небиволола и плацебо была практически одинаковой, что свидетельствует о превосходной переносимости β -адреноблокатора у пожилых больных с ХСН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ.

Недавно было завершено крупное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в котором оценивались эффективность и безопасность небиволола при ХСН у пожилых больных с различной фракцией выброса ЛЖ. Это – исследование SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors heart failure), в котором участвовали 2128 больных в возрасте 70 лет и старше [38, 39]. Первичными изучавшимися исходами были общее число случаев смерти или госпитализации в связи с сердечно-сосудистыми причинами. Начальная доза небиволола составляла 1,25 мг/сут; при переносимости её повышали до 10 мг/сут. Средняя доза небиволола со-

ставляла 7,7 мг/сут. Длительность наблюдения составила в среднем 21 мес.

Полученные в исследовании SENIORS данные свидетельствуют о том, что небиволол достоверно уменьшает общее число случаев смерти или госпитализации в связи с сердечно-сосудистыми причинами (в среднем на 14 % по сравнению с плацебо). Общая смертность снизилась под влиянием небиволола в среднем на 12 % ($p = 0,21$), а сердечно-сосудистая смертность – на 16 % ($p = 0,17$).

Дальнейший анализ результатов исследования SENIORS показал, что небиволол был особенно эффективным в подгруппе больных моложе 75 лет и с фракцией выброса ЛЖ не более 35 % – уменьшение общего числа случаев смерти или госпитализации в связи с сердечно-сосудистыми причинами в среднем на 27 %. В этой подгруппе общая смертность снизилась под влиянием небиволола в среднем на 38 %, т. е. небиволол был сравним по эффективности с бисопрололом, карведилолом и метопрололом, эффективность и безопасность которых были установлены именно у больных с систолической дисфункцией ЛЖ преимущественно не старше 60–65 лет.

Таким образом, небиволол может считаться β -адреноблокатором первого ряда для длительного лечения ХСН у больных с систолической дисфункцией ЛЖ наряду с бисопрололом, карведилолом и метопрололом.

При дальнейшем анализе результатов исследования SENIORS обнаружено, что поддерживающая доза небиволола имеет важное значение в его влиянии на исходы ХСН [9]. Так, в подгруппе больных, у которых поддерживающая доза небиволола составляла 10 мг/сут (а это 68 % получавших небиволол и 80 % получавших плацебо), β -адреноблокатор уменьшал общее число случаев смерти или госпитализации в связи с сердечно-сосудистыми причинами в среднем на 27 % (по сравнению с плацебо; $p < 0,001$), а общую смертность – на 24 % ($p = 0,027$) (табл. 4).

Внезапная сердечная смерть не считалась конечной точкой в исследовании SENIORS. Тем не менее, как показал анализ полученных данных, у больных с ХСН, получавших небиволол в дозе 10 мг/сут, риск внезапной сердечной смерти уменьшился под влиянием небиволола на 38 % ($p = 0,014$).

Таким образом, в исследовании SENIORS установлены три основных фактора, влияющие на эффективность небиволола и, возможно, других β -адреноблокаторов: фракция выброса ЛЖ не более 35 %; возраст больного не старше 75 лет и величина поддерживающей дозы препарата.

В рамках исследования SENIORS [39] изучалось влияние небиволола на показатели эхокардиографии. В группе больных, получавших плацебо, основные показатели, характеризующие систолическую и диастолическую функцию ЛЖ не изменились. Напротив, в подгруппе больных с фракцией выброса ЛЖ не более 35 % небиволол вызывал значительное, но статистически недостоверное улучшение систолической и диастолической функций ЛЖ. В частности, фракция выброса ЛЖ увеличи-

лась с 27,0 % до 31,6 %, время замедления волны E – с 172 с до 207 с при уменьшении отношения E/A с 1,7 до 1,1. В подгруппе больных с фракцией выброса ЛЖ больше 35 % небиволол не вызывал существенных изменений показателей систолической и диастолической функции ЛЖ.

Следовательно, небиволол оказывает благоприятное влияние на систолическую и диастолическую функцию ЛЖ лишь у больных с ХСН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ.

Итак, небиволол является представителем третьего поколения β -адреноблокаторов. Он характеризуется уникальным механизмом сосудорасширяющего действия, а также супер- β_1 -селективностью, высокой липофильностью, антиоксидантными свойствами и отсутствием ВСА. Небиволол не только является эффективным антигипертензивным средством, но и отличается превосходной переносимостью по сравнению с другими β_1 -адреноблокаторами. Небиволол оказывает благоприятное влияние на течение и исходы ХСН у больных с систолической дисфункцией ЛЖ.

Литература

1. Bristow M.R., Roden R.L., Loewen 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.
2. Bristow M., Port J.D. β -Adrenergic blockade in chronic heart failure // Scand. Cardiovasc. J. 1998; 32: Suppl. 47: 45-55.
3. Cruickshank J.M., Prichard B.N.C. Beta-blockers in clinical practice. 2nd edition. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1994.
4. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Клиническое применение бета-адреноблокаторов. Москва, 1994.
5. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Бета-адреноблокаторы. Москва, 1996.
6. The Task Force on beta-blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers. // Europ. Heart J. 2004; 25: 1341-1362.
7. Kuroedov A., Cosentino F., Luscher T.F. Pharmacologic mechanisms of clinically favorable properties of a selective β_1 -adrenoceptor antagonist, nebivolol // Cardiovasc. Drug. Rev. 2004; 22: 3: 155-168.
8. McNeely W., Goa K.L. Nebivolol in the treatment of essential hypertension. A review // Drugs. 1999; 57: 4: 633-651.
9. Moen M.D., Wagstaff A.J. Nebivolol. A review of its use in the management of hypertension and chronic heart failure // Drugs. 2006; 66: 10: 1-21.
10. Prisant L.M. Nebivolol: pharmacologic profile of an ultrasensitive, vasodilating β_1 -blocker // J. Clin. Pharmacol. 2008; 47: 225-239.
11. Cominacini L., Pasini A.F., Garbin U. et al. Nebivolol and its 4-keto derivative increase nitric oxide in endothelial cells by reducing its oxidative inactivation // JACC. 2003; 42: 10: 1838-1844.
12. Freemantle N., Cleland J., Young P. et al. Beta blockade after myocardial infarction. Systemic review and meta regression analysis // Brit. Med. J. 1999; 318: 1730-1737.
13. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. М.: 1997; 192.
14. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Батыралиев Т.А. Медикаментозное лечение хронической сердечной недостаточности. Москва, 2004; 319.
15. Преображенский Д.В., Батыралиев Т.А., Шарошина И.А. Хроническая сердечная недостаточность у лиц пожилого и старческого возраста. Москва, 2005; 156.
16. 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; 85: 12: 1467-1471.
17. Christ M., Wehling M. β -Blocking agents in patients with coronary artery disease and myocardial infarction. In: M. Bohm, J.H. Laragh, M. Zehender (eds.) From hypertension to heart failure. – Berlin et al. (Springer), 1998; 91-126.
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: 493-498.
19. Cleophas T.J., Niemeyer M.G., Kalmansohn R.B., van der Wall E.E. Drug therapy, nebivolol // Cardiologie. 2000; 7: 179-184.
20. Gress T., Nieto F., Shahar E. et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. 2000; 342: 905-912.
21. Cleophas T.J. Experimental evidences of selective antagonistic action of nebivolol on β_1 -adrenergic receptors // J. Clin. Med. 1998; 2: 2-8.
22. 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; 133: 1330-1338.
23. Bundkirchen A., Brixius K., Bolck B. et al. β_1 -adrenoceptor selectivity of nebivolol and bisoprolol. A comparison of [3H] CGP 12.177 and [125I] iodocyanopindolol binding studies // Europ. J. Pharmacol. 2003; 460: 19-26.
24. Ambrosioni E., Borghi C. Tolerability of nebivolol in head-to-head clinical trials versus other cardioselective β -blockers in the treatment of hypertension. A meta-analysis // High Blood Press., 2002; 12: 1: 27-35.
25. Agabiti Rosei E., Rizzoni D. Metabolic profile of nebivolol, a β -adrenoceptor antagonist with unique characteristics // Drugs. 2007; 67: 8: 1-11.
26. 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 // J. Human Hypertension. 1997; 11: 753-757.
27. Маколкин В.И. Небиволол – представитель нового поколения β -адреноблокаторов // Кардиология. 2000; 1: 69-71.
28. 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: 409-416.
29. van Nueten L., Dupont A.G., Vertommen C. et al. A dose-response trial of nebivolol in essential hypertension // J. Hum. Hypertension. 1997; 11: 139-144.
30. Weiss R.J., Weber M.A., Carr A.A., Sullivan W.A. A randomized, double-blind, placebo-controlled parallel-group study to assess the efficacy and safety of nebivolol, a novel β -blocker, in patients with mild to moderate hypertension // J. Clin. Hypertension. 2007; 9: 667-676.
31. Saunders E., Smith W.B., DeSalvo K.B., Sullivan W.A. The efficacy and tolerability of nebivolol in hypertensive African American patients // J. Clin. Hypertension. 2007; 9: 866-875.
32. van Nueten L., Schelling A., Vertommen C. et al. Nebivolol versus enalapril in the treatment of essential hypertension: a double-blind randomised trial // J. Hum. Hypertension. 1997; 11: 813-819.
33. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Клиническая эффективность нового β -адреноблокатора небиволола у больных артериальной гипертензией (результаты многоцентрового исследования) // Кардиология. 2000; 9: 27-32.
34. Леонова М.В. Клиническая фармакология и клиническая эффективность небиволола при артериальной гипертензии // Росс. кардиол. журнал. 2000; 1: 48-53.
35. 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; 1: 74-80.
36. Roberson J.I.S. Nebivolol: therapeutic efficacy in hypertension and in cardiac failure // The Thorax Centre Journal. 1998; 10: 3: 121-128.
37. 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: 631-639.
38. 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: 215-225.
39. Ghio S., Magrini G., Serio A. Effect of nebivolol in elderly heart failure with and without systolic left ventricular dysfunction: results of the SENIORS echocardiographic substudy // Europ. Heart J. 2006; 27: 5: 562-568.