

Преимущества бета-адреноблокаторов с вазодилатирующими свойствами для лечения артериальной гипертензии

Мычка В. Б.

Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ Российского кардиологического научно-производственного комплекса Минздрава России. Москва, Россия

Антигипертензивные препараты, относящиеся к одной группе, могут отличаться по своим фармакодинамическим свойствам, что существенно влияет на отдаленные результаты лечения. Небиволол – один из современных высокоселективных β-адреноблокаторов (β-АБ). Особенностью его действия является не только высокая β1-селективность, но и дополнительный вазодилатирующий эффект, обусловленный способностью стимулировать синтез оксида азота, и в связи с этим оказывать позитивные метаболические эффекты. В проведенных собственных исследованиях и при анализе результатов работ других авторов показана метаболическая нейтральность небиволола, отсутствие существенных изменений в уровне гормонов

щитовидной железы, увеличение показателя вариабельности ритма сердца, положительное влияние на электрофизиологические свойства миокарда и длительность интервала QT, улучшение состояния перфузии головного мозга. Небиволол является эффективным и безопасным β-АБ даже при применении у пациентов группы повышенного риска с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, сахарный диабет, бета-адреноблокаторы, небиволол.

Поступила 23/04-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(3): 87-92

Benefits of vasodilating beta-adrenoblockers for arterial hypertension treatment

Mychka V. B.

A. L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

Antihypertensive medications of the same class could differ by their pharmacodynamic parameters, which substantially affects the long-term treatment results. Nebivolol is one of the modern, highly selective β-adrenoblockers (β-AB). It is characterised not only by high β1-selectivity, but also by additional vasodilating activity, due to increased nitric oxide synthesis and, hence, beneficial metabolic effects. The results of the original studies and the external evidence demonstrate metabolic neutrality of nebivolol, absence of substantial changes in

thyroid hormone levels, and improvement in heart rate variability, electrophysiological myocardial parameters, QT interval duration, and cerebral perfusion. Nebivolol is effective and safe even in higher-risk patients with metabolic syndrome and Type 2 diabetes mellitus.

Key words: arterial hypertension, metabolic syndrome, diabetes mellitus, beta-adrenoblockers, nebivolol.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(3): 87-92

β-адреноблокаторы (β-АБ) относятся к одному из пяти основных классов препаратов, применяемых для лечения артериальной гипертензии (АГ). Результаты достаточно большого числа исследований доказали способность β-АБ улучшать прогноз жизни больных АГ, ишемической болезнью сердца (ИБС), сердечной недостаточностью (СН).

Однако результаты ряда экспериментальных и клинических работ установили неблагоприятное влияние неселективных, а также некоторых селективных β-АБ, которые в терапевтических дозах утрачивают свою селективность, на углеводный и липидный обмен. Это проявлялось в удлинении гипогликемических состояний, гипергликемии, гипергликемической коме, повышении уровня триглицеридов (ТГ) и снижении липопротеидов высокой плотности (ЛВП) [1,2]. В связи с этим, применение этих препаратов у больных с метаболическим синдромом (МС) и сахарным диабетом (СД) ограничено.

Однако к настоящему времени уже достаточно хорошо известно, что важную роль в патогенезе АГ при МС и СД 2 типа (СД-2) играет повышение активности

симпатической нервной системы (СНС), которая вызвана гиперинсулинемией (ГИ) и гиперлептинемией. Инсулин и лептин, действуя на уровне гипоталамических ядер, вызывают активацию ряда симпатических нервов (почечных, надпочечниковых, висцеральных) и повышение концентрации катехоламинов в плазме [3]. Участие в патогенезе АГ при МС и СД-2 повышенной активности СНС диктует необходимость применения β-АБ в лечении АГ у этих категорий больных. Тем более что у больных СД-2, АГ с МС гораздо ранее формируется гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ), которая является важным фактором риска (ФР) внезапной смерти (ВС) вследствие асистолии и развития тяжелых нарушений ритма сердца (НРС). НРС у больных СД-2 встречаются в 37,7%. β-АБ в таком случае могут служить средством не только антиаритмической терапии, но и профилактики развития НРС и асистолии.

Исследование UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) показало, что селективные β-АБ и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) были одинаково эффективны как в отношении снижения

Соотношение β_1/β_2 блокирующей активности различных β -блокаторов	
Препарат	Соотношение β_1/β_2
Небиволол	288
Бисопролол	26
Целипролол	4,8
Метопролол	25
Атенолол	15
Буциндолол	3,5
Пропранолол	1,9
Пиндолол	1,9

Cleophas T., 1994

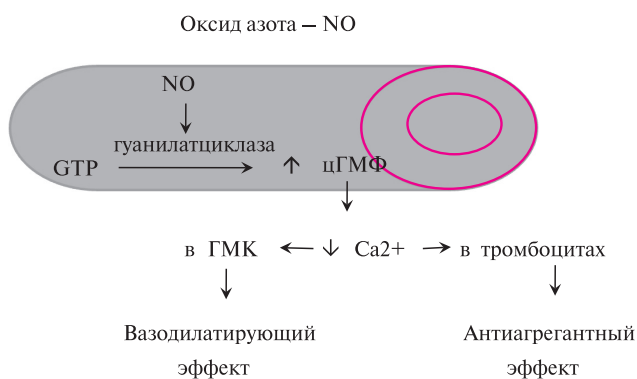
Рис. 1 Невиволол высокоселективный β_1 -АБ.

Рис. 3 Механизм действия NO на уровень цГМФ.

уровня артериального давления (АД), так и в отношении снижения риска развития микро- и макрососудистых осложнений СД, снижения смертности от осложнений СД, препятствуя развитию СН и прогрессированию ретинопатии [4]. Таким образом, высокоселективные β -АБ способствуют снижению риска развития сердечно-сосудистых (СС) осложнений у больных СД-2.

Результаты многочисленных исследований по изучению применения высокоселективных β -АБ для вторичной профилактики повторных инфарктов миокарда (ИМ) и постинфарктной стенокардии показали снижение смертности на 25% и на 29% снижение случаев повторных ИМ. Причем у больных СД-2 отмечалось почти в 3 раза большее снижение смертности по сравнению с больными без СД – 37% и 13%, соответственно, в результате приема селективных β -АБ [5].

Достоверное снижение смертности среди перенесших ИМ больных СД отмечалось в исследовании ISIS-1 (The First International Study of Infarct Survival) [6], MIAMI (The Metoprolol In Acute Myocardial Infarction) [7] и The Goteborg Metoprolol Trial [8]. В исследовании VIP (The Bezafibrate Infarction Prevention Study) терапия β -АБ сопровождалась достоверным снижением общей смертности (ОС) и смертности от СС осложнений (ССО) у больных СД, в первую очередь у лиц, перенесших ИМ [5].

Антигипертензивные препараты (АГП), даже относящиеся к одной группе, могут отличаться по своим фармакодинамическим свойствам, что может существенно влиять

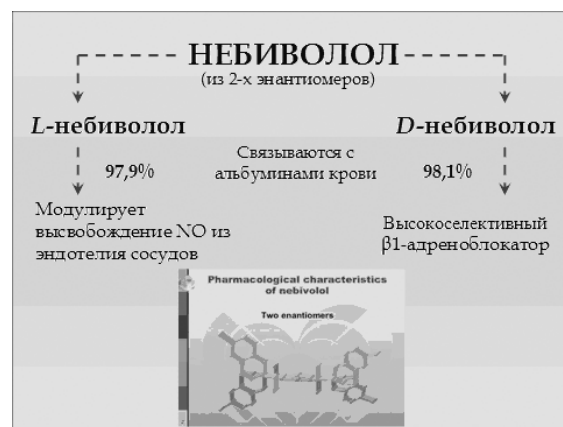


Рис. 2 Модуляция высвобождения NO из эндотелия сосудов под действием небиволола.



Рис. 4 Механизмы действия NO на органы и системы человека.

на отдаленные результаты лечения. В рекомендациях ЕОК/ЕОГ 2007 эксперты допускают применение у больных МС и СД β -АБ с вазодилатирующими свойствами, к которым относится небиволол.

Небиволол является одним из современных высокоселективных препаратов. Особенностью его служит не только исключительно высокая β_1 -селективность, но и вазодилатирующий эффект [9-12]. Эффективность и безопасность терапии небивололом была продемонстрирована в исследовании SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with heart failure) [11]. В результате экспериментальных исследований было установлено, что соотношение β_1 и β_2 -блокирующего эффекта у небиволола составляет 228, в то время как у бисопролола 26, целипролола 4,8, метопролола 25, атенолола 15, буциндолола 1,9, пиндолола также 1,9 (рисунок 1). Поэтому даже назначаемый в относительно больших дозах препарат не утрачивает свою β_1 -селективность [13,14].

Активное вещество небиволола представляет собой рацемат, состоящий из двух энантиомеров: D-небиволола и L-небиволола. D-небиволол является конкурентным и высокоселективным блоком β -адренорецепторов, а L-небиволол оказывает мягкое вазодилатирующее действие за счет модуляции высвобождения релаксирующего фактора оксида азота (NO) из эндотелия сосудов (рисунок 2).

За последние годы возрос научный и практический интерес к роли эндотелия и NO в развитии

и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В настоящее время дефициту содержания NO придается большое значение при многих распространенных патологических состояниях, в частности, при ИБС, АГ, атеросклерозе, СН. В 1998г трем американским ученым была присуждена Нобелевская премия в области медицины за работы, посвященные роли NO.

NO является, пожалуй, одной из самых простых межклеточных сигнальных молекул. Он образуется в эндотелиальных клетках сосудистой системы. NO активизирует фермент гуанилатциклазу, которая, в свою очередь, катализирует реакцию-образования циклического гуанозинмонофосфата (сGMP) из гуанозинфосфата. При нарушении функций СС системы NO повышает уровень сGMP, что ведет к расширению кровеносных сосудов, т.е. вазодилатации, регулируя тем самым уровень АД (рисунок 3). То, что вазодилатирующее действие небиволола опосредуется его влиянием на обмен NO, было установлено на животных моделях. Клинические исследования подтвердили это [12].

NO проникая в тромбоциты, препятствует их агрегации, т.е. препятствует образованию тромбов. При поврежденной эндотелиальной стенке сосуда, NO препятствует развитию здесь воспаления, таким образом, замедляя прогрессирование атеросклероза; снижает рост гладкомышечных клеток (ГМК), тем самым уменьшая прогрессирование хронической СН (ХСН). NO обладает также множественными физиологическими эффектами. Являясь нейромедиатором в центральной нервной системе (ЦНС), NO способен улучшать память, возможно, тем самым предотвращая прогрессирование болезни Альцгеймера. Нейтрализуя свободные радикалы, NO обладает свойствами антиоксиданта. В дыхательной системе он является вазо- и бронходилататором, в гастроинтестинальной стимулирует нормальную перистальтику кишечника, в урогенитальной системе NO участвует в регуляции функций мочевого пузыря. Являясь важным медиатором, NO участвует в эректильных механизмах у мужчин. NO улучшает кровообращение скелетных мышц, тем самым увеличивая приток питательных веществ и кислорода к ним и удаляя избыток молочной кислоты (рисунок 4). Это особенно важно для больных СД-2 и ожирением (Ож).

Небиволол обладает хорошим профилем эффективности и безопасности. Препарат эффективен в качестве монотерапии у 70 % больных, он снижает как систолическое, так и диастолическое АД (САД и ДАД), не нарушая его суточный ритм. Невиволол обладает пролонгированным действием, что подтверждается высоким значением показателя Т/Р—90%приоднократномприеме[15]. Антигипертензивное действие небиволола сохраняется даже при его длительном применении. Отмена препарата не приводит к развитию «ребаунд — синдрома» [17,18]. Его назначение не требует титрации дозы, т.к. 5 мг небиволола в сут. по данным ряда клинических исследований является наиболее оптимальным. Исключение составляют пациенты в возрасте > 65 лет с поражением почек. У этой категории пациентов стартовая доза препарата — 2,5 мг. Прием пищи не влияет на его абсорбцию и, таким образом, небиволол можно принимать во время, до и после еды. Невиволол эффективен как у молодых пациентов, так и у лиц старшего возраста [18]. В серии контролируемых исследований было показано, что частота побочных эффектов (ПЭ) при назначении небиволола сопоставима с таковой в группе плацебо [19].

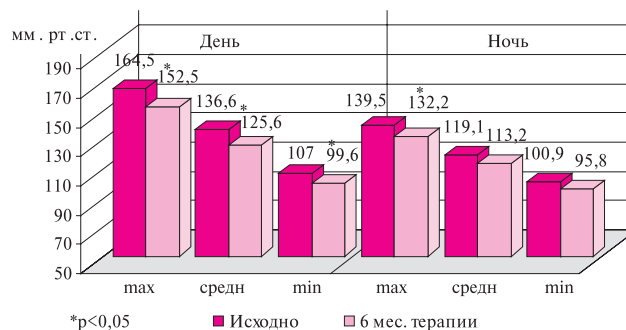


Рис. 5 Динамика показателей САД на фоне терапии небивололом (24 нед.).

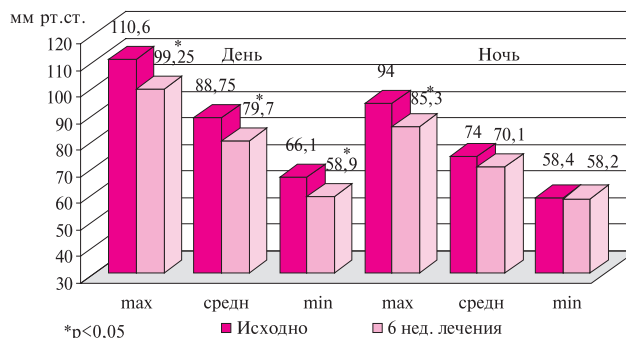


Рис. 6 Динамика показателей ДАД на фоне терапии небивололом (24 нед.).

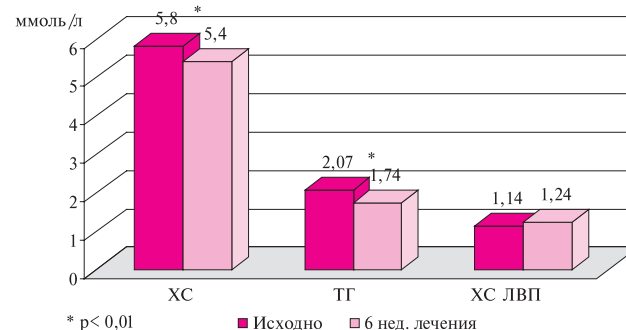


Рис. 7 Динамика показателей липидного обмена на фоне терапии небивололом.

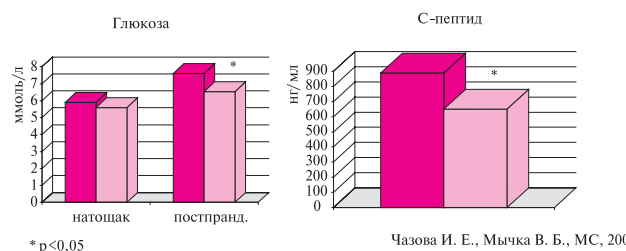


Рис. 8 Динамика глюкозы и С-пептида крови на фоне терапии небивололом у больных с МС (24 нед.), n=30.

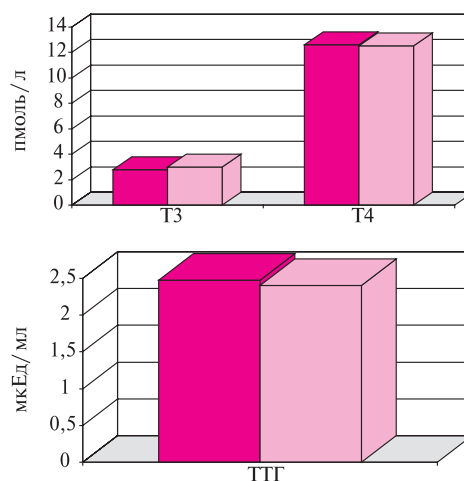
Антигипертензивная эффективность и переносимость небиволола сравнивались с эффективностью и переносимостью антагонистов кальция (АК), ИАПФ и других β-АБ, при этом было показано, что он, как минимум, также эффективен, а профиль его переносимости даже несколько лучше, чем у других АГП [20,21].

Опыт автора в применении небиволола у больных АГ и с МС, т.е. с нарушениями углеводного, липидного обменов и Ож убедительно доказал превосходство этого

препарата для данной категории больных. За все время приема пациентами небиволола не было зарегистрировано нежелательных явлений и ПЭ.

Лечение АГ у больных с МС небивололом привело к хорошему мягкому гипотензивному эффекту с улучшением суточного профиля АД (рисунок 5, рисунок 6). Эффективно снижалась частота сердечных сокращений (ЧСС). При этом не было отмечено чрезмерной брадикардии и нарушения проводимости при анализе электрокардиограммы (ЭКГ) [22]. Хороший антигипертензивный эффект небиволола сопровождался позитивным влиянием на показатели углеводного и липидного обменов (рисунок 7,8). Лучшего, что можно ожидать от высоко-селективного β -АБ, это его нейтральное действие на метаболические показатели. А в случае с небивололом эти показатели даже достоверно улучшались. На фоне его приема достоверно уменьшился уровень ТГ – на 12%. В настоящем исследовании получено достоверное снижение уровня глюкозы в крови через 2 ч после приема пищи на 14% и выявлена тенденция к повышению чувствительности к инсулину [23]. Такие позитивные метаболические эффекты небиволола можно объяснить с одной стороны его высокой селективностью, превышающей все другие известные препараты этой группы, и с другой стороны его дополнительным механизмом действия, способным стимулировать синтез мощного сосудорасширяющего вещества – NO.

Эксперты ЕОК ограничивают применение комбинации β -АБ с диуретиками (Д), т.к. вторые также обладают диабетогенным эффектом, который может усилиться при их сочетании. В связи с чем представляют интерес результаты научного исследования, проведенного на базе ЦКБ № 2 им. Н.А.Семашко, ОАО «РЖД». Это было открытое, перекрестное, сравнительное, рандомизированное, проспективное исследование, в котором участвовали 60 пациентов с АГ [24]. Все пациенты методом конвертов были рандомизированы на 2 группы (гр.), одна из которых получала генерический небиволол (Небиватор) в дозе 5 мг в комбинации с генерическим индапамидом ретард (препарат Лорвас® СР) 1,5 мг, и вторая – небиволол (Небилет) 5 мг с Арифоном ретард 1,5 мг. Через 14 сут. пациентам I гр. были отменены Небиватор и Лорвас® СР и были назначены Небилет с Арифоном ретард. В свою очередь, пациентам II гр. терапия Небилетом и Арифоном ретард была заменена на терапию препаратами Небиватор и Лорвас® СР. Таким образом, все пациенты поочередно перекрестно принимали, как генерики, так и оригинальные препараты. После чего был выполнен парный анализ результатов. Всем пациентам исходно, через 14 и 28 сут. терапии проводили измерения АД, ЧСС, ЭКГ, а также оценивали показатели углеводного и липидного обменов. Результаты исследования продемонстрировали хорошую переносимость обоих видов терапии, сопоставимое улучшение клинического статуса, сходное снижение АД и ЧСС, как по показателям офисного, так и суточного мониторинга (СМ) АД и ЭКГ. Ни у одного пациента не было отмечено отрицательной динамики показателей углеводного, липидного и пуринового обменов. Это исследование еще раз подтвердило метаболическую нейтральность небиволола и индапамида ретард, причем не только оригинальных, но и генерических препаратов Небиватор и Лорвас® СР, и безопасность данной комбинации в отношении углеводного и липидного обменов.



Мычка В.В., 2008

Рис. 9 Динамика уровня тиреоидных гормонов на фоне терапии небивололом.

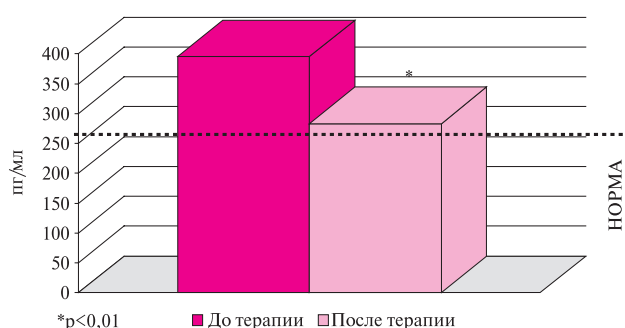


Рис. 10 Динамика уровня альдостерона на фоне терапии небивололом у больных с МС.

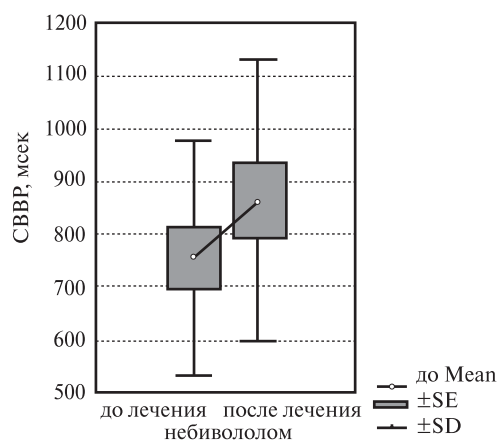


Рис. 11 Среднегрупповые значения СВБР на фоне терапии небивололом в течение 24 нед. (n=20).

Известно, что у больных с МС гиперлептинемия и гиперинсулинемия (ГИ) приводят к повышению секреции тиреотропин-релизинг гормона в гипоталамусе, что, в свою очередь, вызывает нарушение секреции тиреотропного гормона (ТТГ) и пролактина в гипофизе, и, как следствие, вызывает снижение функции щитовидной железы (ЩЖ) и повышение продукции альдостерона в надпочечниках. С другой стороны, известно, что β -АБ могут подавлять функцию ЩЖ, в связи с чем было проведено исследование по изучению влияния небиволола

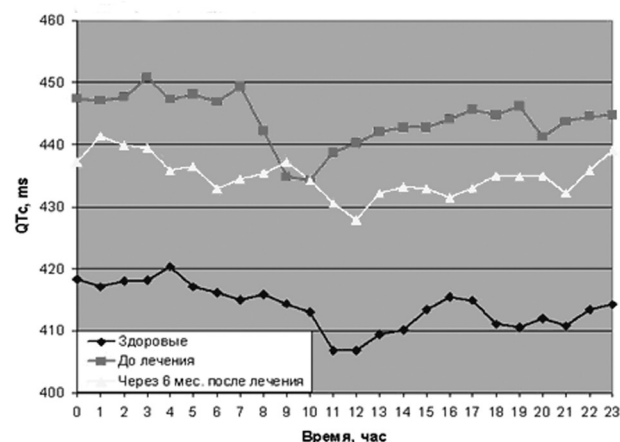


Рис. 12 Динамика QTc на фоне лечения небивололом (5 мг) больных с мягкой АГ и МС.

на показатели гормонов ЩЖ: Т3, Т4, ТТГ, а также альдостерона. Терапия небивололом существенно не изменяла уровень гормонов ЩЖ (рисунок 9). В то время как содержание альдостерона, исходно повышенное у больных с МС и АГ, достоверно снижалось с $355,82 \pm 176,17$ до $176,17 \pm 118,06$ ($p < 0,005$) (рисунок 10) [23].

Однако прогноз у больных АГ и с МС зависит не только от эффективности антигипертензивной терапии (АГТ), но и от степени поражения органов-мишеней (ПОМ). За последние три десятилетия получено много доказательств о связи между снижением вариабельности ритма сердца (ВРС) и повышением вероятности летального исхода при ИБС, прежде всего — при ИМ [20]. Результаты ряда исследований демонстрируют, что у больных СД также имеется снижение ВРС [25]. Одним из наиболее изученных ФР внезапной сердечной смерти (ВСС) и желудочковых аритмий, в т.ч. фатальных, является удлинение интервала QT. Существуют исследования, свидетельствующие о связи между нейропатическим удлинением интервала QT у больных СД и ВСС [26]. Однако у больных МС и АГ таких исследований не проводилось.

В связи с чем было выполнено исследование влияния небиволола на динамику QT и ВРС у больных АГ с МС. 18 больных с МС и АГ получали небиволол в дозе 5 мг/сут. в течение 24 нед. Всем больным осуществлялось бифункциональное мониторирование ЭКГ и АД с программой автоматической обработки интервала QT до и через 24 нед. лечения небивололом. При исследовании ВРС и мониторинговании АД использовалась система «Союз» фирмы «ДМС Передовые технологии». Главной особенностью используемого метода анализа ВРС на длительных промежутках времени являлось исследование функции, характеризующей зависимость синусовой аритмии от величины среднего значения ЧСС.

У больных МС и АГ **1 ст. показатели средневзвешенной вариации ритма (СВВР)** были существенно ниже, чем в гр. «нормы». На фоне терапии небивололом, через 24 нед. лечения отмечалось увеличение СВВР у 90 % больных, у 10 % — СВВР оставалась без динамики (рисунок 11). Увеличение ВРС сопровождалось хорошим антигипертензивным эффектом, снижением ЧСС и улучшением клинического статуса больных.

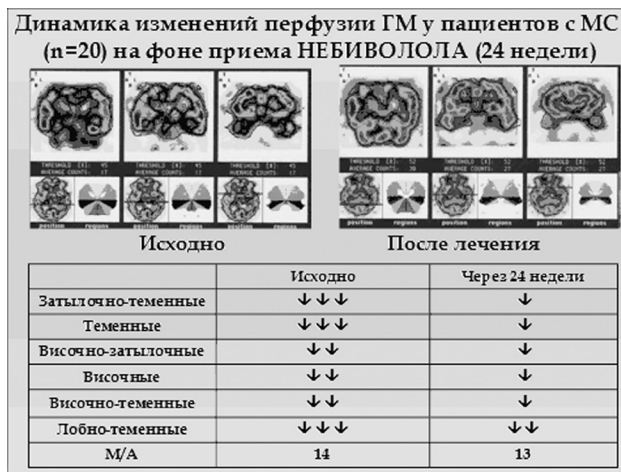


Рис. 13 Динамика изменений перфузии ГМ у пациентов с МС (n=20) на фоне приема небиволола (24 нед.).

До лечения среднесуточное значение длительности интервала QTc у всех пациентов с МС было достоверно больше, чем в гр. здоровых добровольцев — 445 ± 26 мс и 425 ± 34 мс соответственно ($p < 0,05$). После 24 нед. лечения небивололом длительность интервала QT достоверно уменьшилась с 445 ± 26 мс до 433 ± 17 мс ($p < 0,05$) (рисунок 12). Таким образом, исследование продемонстрировало положительное влияние небиволола также на электрофизиологические свойства миокарда [27].

Противоречивы сообщения в литературе о влиянии β-АБ на состояние перфузии головного мозга (ГМ) у пациентов, страдающих АГ. В одних исследованиях было показано, что кратковременная терапия β-АБ приводила к снижению перфузии ГМ с развитием ишемической симптоматики [28,29], в других — длительная терапия вызывала увеличение мозгового кровотока, уменьшению асимметрии и восстановлению реактивности церебральных сосудов [32].

Это послужило причиной для проведения автором исследований, посвященных изучению перфузии ГМ методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) у пациентов с МС исходно и на фоне приема небиволола в течение 24 нед. У всех больных с МС исходно наблюдалось нарушение перфузии ГМ. Наиболее выраженные изменения обнаружены в затылочно-теменных, теменных и лобно-теменных отделах. По частоте первое место занимали затылочно-теменные, затем лобно-теменные отделы ГМ [22]. В связи с большей или меньшей степенью выраженности поражений в одном из полушарий ГМ, наблюдалась патологическая межполушарная асимметрия, составлявшая в среднем по гр. $21,3 \pm 5,6$ %.

Повторное исследование перфузии ГМ, выполненное после 24-недельной терапии небивололом, выявило следующую динамику показателей мозгового кровотока. 7 человек по показателям перфузии ГМ достигли физиологической нормы. Достоверно, в среднем по гр. улучшилось кровоснабжение затылочно-теменных, теменных и височных областей как слева, так и справа. По остальным областям не получено достоверной динамики изменения перфузии. Отмечена лишь тенденция повышения мозгового кровотока в височно-затылочных, височно-теменных и лобно-теменных областях (рисунок 13).

Достоверное улучшение состояния перфузии ГМ на фоне терапии небивололом, возможно, обусловлено несколькими факторами. Вероятно, повышение продукции NO, как **дополнительное свойство небиволола**, привело к повышению способности сосудов микроциркуляторного русла ГМ к вазодилатации. Наряду с этим, достоверное снижение уровня ТГ и постпрандиального уровня глюкозы на фоне применения небиволола, возможно, способствовало улучшению реологических свойств крови и снижению

повышенной способности к тромбообразованию. Небиволол не снижает сердечный выброс. Все эти эффекты небиволола, вероятно, привели к улучшению кровотока в сосудах микроциркуляторного русла ГМ [22].

Таким образом, проведенные исследования и данные работ других авторов свидетельствуют об эффективности и безопасности применения небиволола, в т.ч. препарата Небиватор даже у пациентов гр. повышенного риска с МС и СД-2.

Литература

- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham Study. *Circulation* 1979; 59: 8-13.
- Haffner S, Lehto S, Ronnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subject with type 2 diabetes and nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-34.
- Pickup JC, Crook MA. Is Type II diabetes mellitus a disease of innate immune system? *Diabetologia*. 1998; 41: 1241-8.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in Type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998; 317: 703-13.
- Jonas M, Reicher-Reiss H, Royko V, et al. Usefulness of beta-blocker therapy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1273-7.
- ISIS-1. First International Study of Infarct survival Collaborative Group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 2: 57-66.
- The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomized placebo-controlled international trial. *Eur Heart J* 1985; 6: 199-226.
- Hjalmarson A, Esmefeldt D, Helritz J, et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. A double blind randomized trial. *Lancet* 1981; 2: 823-7.
- Cleophas Ton J. Experimental evidence of selective antagonistic action of Nebivolol on β_1 -adrenergic receptors. *J Clin Med* 1998; 11: 1-8.
- Van Nueten JM, Schuurkes JA, Van den Brink HW, et al. *In vitro* pharmacological profile of R065824, a potent and selective β_1 -adrenergic antagonist. *JRF Preclinical Research Report R065834/8*. November 1985.
- Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patient with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26: 215-25.
- Cockcroft JR, Chowenczyk PHJ, Brett SE, et al. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence of L-arginine/NO-dependent mechanism. *J Pharmacol Experim Therap* 1995; 274: 1067-71.
- Van De Water A, Janssens W, Van Neuten J, et al. Pharmacological and hemodynamic profile of Nebivolol, a chemically novel, potent, and selective β_1 -adrenergic antagonist. *J Cardiovasc Pharm* 1988; 11: 552-63.
- Janssens WJ, Geyskens D, Proost F. Comparison of the β -adrenergic antagonistic effects of Nebivolol, carvedilol, celiprolol and bisoprolol on isolated right atria and trachea of the guinea-pig. *Preclinical Research Report*. June 1996.
- De Cree J, Geukens H, Verhaegen H, et al. Double blind placebo-controlled cross-over study evaluating the acute haemodynamic effects of dl-Nebivolol 5 mg, d-Nebivolol 2,5 mg an l-Nebivolol 2,5 mg in healthy volunteers. *JRF Clinical Research Report on R67555 NO-35*. February 1989.
- Blankestijn P.J, Van Den Meiracker AH, Man In't Veld AJ, et al. Nebivolol. An acute and long term study in essential hypertension. *Drug Invest* 1991; 3 (Suppl. 1): 152-4.
- Jennings G, Esler M, Dart A, et al. Effects of Nebivolol on haemodynamics, cardiac dimensions and function, cardiovascular reflexes and biochemical measures of sympathetic activity in normal human subjects. *Drug Invest*. 1991; 3 (suppl. 1): 51-9.
- Louis WJ, McNeil JJ, Drummer OH, et al. A study to establish the acute effects of Nebivolol on blood pressure and whether or not there are first dose postural effects in middle aged and elderly patients. Unpublished report on NEB-AUS-3, March 1995.
- Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ and the Multicenter Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-62.
- Zanchetti A. Trough: peak ratio of the blood pressure response to dihydropyridine calcium antagonists. *J Hypertens* 1994; 12(8): S97-106.
- Van Nueten L, Lacourciere Y, Vyssoulis G, et al. Nebivolol versus nifedipine in treatment of essential hypertension: a double-blind, randomized, comparative trial. *Am J Therapeutics* 1998; 5: 237-43.
- Chazova IE, Mychka VB Metabolic syndrome. M.: Media Medica 2008; p. 324. Russian (Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. – М.: Медиа Медика 2008; 324 с).
- Mychka VB, Zhernakova JV, Zjuzina NE. The effectiveness of nebivolol in patients with diabetes mellitus and metabolic syndrome. *CONSILIUM MEDICUM* 2008; 10(5):86-90. Russian (Мычка В.Б., Жернакова Ю.В., Зюзина Н.Е. и др. Эффективность небиволола у больных сахарным диабетом и метаболическим синдромом. *CONSILIUM MEDICUM* 2008, том 10 №5, 86-90).
- Cheremushkin SV, Kucherjavij JA, Oganessian TS. The effectiveness and safety of two regimens of combined hypotensive therapy in patients with mild and moderate hypertension. *Russ J Cardiol* 2011; 3(89): 40-5. Russian Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Эффективность и безопасность двух режимов комбинированной гипотензивной терапии у больных с мягкой и умеренной формой артериальной гипертензии. *Российский кардиологический журнал* 2011; 3 (89): 40-5.
- Dowicin VL. Sudden cardiac death. *Clinical medicine* 1992; 9-10:30-4. Russian (Доцицин В.Л. Внезапная аритмическая смерть. *Клин мед* 1992; 9-10; 30-4).
- Ptosing P, Breum L, Major-Pedersen A, et al. Prolonged QTc interval predicts mortality in patients with I type diabetes mellitus. *Diabetic Med* 2001; 18: 199-205.
- Shishova TA, Mychka VB, Laptev DN. The influence of nebivolol on the BP level, QT interval duration and HRV indicators in patients with mild hypertension and metabolic syndrome during bifunctional ECG and BP monitoring. *Vestnik aritmologii* 2009. Supplement A, p.41. Russian (Шишова Т.А., Мычка В. Б., Лаптев Д.Н. и др. Влияние небиволола на уровень АД, длительность интервала QT и показатели ВРС у больных с мягкой артериальной гипертензией и метаболическим синдромом при бифункциональном мониторировании ЭКГ и АД. *Вест аритмол* 2009; Приложение А: 41).
- Bertel O, Marx B, Conen D. Effects of antihypertensive treatment on cerebral perfusion. *Am J Med* 1987; 82-92.
- Meyer JS, Rogers RL, Mortel RF. Prospective analysis of long-term control of mild hypertension in cerebral blood flow. *Stroke* 1985; 16(6): 985-90.
- Hares P, James IM, Griffith D. Effect of acebutolol on cerebral circulation of a man. *Br J Clin Pharmacol* 1977; 4: 373-5.