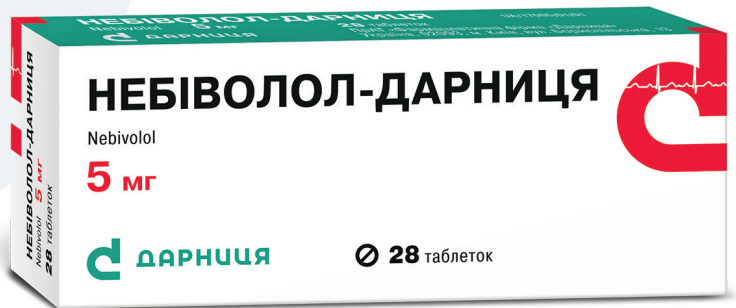


НЕБІВОЛОЛ-ДАРНИЦЯ

Nebivolol



КАРДІОСЕЛЕКТИВНИЙ БЛОКАТОР β-АДРЕНорецепторів для лікування:

- **есенціальної артеріальної гіпертензії**
- **хронічної серцевої недостатності легкого або середнього ступеня тяжкості***

ДОВЕДЕНА БІОЕКВІВАЛЕНТНІСТЬ**

*Інструкція для медичного застосування лікарського засобу.

**Рандомізоване клінічне дослідження, наказ МОЗ від 25.09.2017 р. № 1167.

Інформація призначена виключно для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.

Коротка інструкція препарату Небіволіл-Дарниця. Склад: діюча речовина: nebigolol; 1 таблетка містить небіволілу гідрохлорид, у перерахунку на небіволіл 5 мг; допоміжні речовини: гіпромелоза, полісорбат 80, лактоза моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат. **Лікарська форма.** Таблетки. Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого або майже білого кольору, двоопуклі, з двома перпендикулярними рисками для поділу. **Фармакотерапевтична група.** Селективні блокатори β-адренорецепторів. Код АТХ C07AB12. **Фармакологічні властивості.** Фармакодинаміка. Небіволіл являє собою рацемат, який складається з двох енантіомерів: SRAR-небіволілу (D-небіволіл) та RSSS-небіволілу (L-небіволіл). Він поєднує дві фармакологічні властивості завдяки D-енантіомеру небіволілу є конкурентним і селективним блокує β-адренорецепторів, завдяки L-енантіомеру він має м'які вазодилатуючі властивості внаслідок метаболічної взаємодії з L-аргініном/оксидом азоту (NO). При одоразовому і повторному застосуванні небіволілу знижується частота серцевих скорочень і артеріальний тиск у стані спокою і при навантаженні як в осіб з нормальним артеріальним тиском, так і в осіб з артеріальною гіпертензією. Антигіпертензивний ефект при довготривалому лікуванні зберігається. У терапевтичних дозах α-адренергічний антагонізм не спостерігається. Під час короткочасного або тривалого лікування небіволілом у пацієнтів з артеріальною гіпертензією знижується системний судинний опір. Незважаючи на зниження частоти серцевих скорочень, зменшення серцевого викиду у стані спокою та при навантаженні обмежене через збільшення ударного об'єму. Клінічне значення цієї гемодинамічної різниці, порівняно з іншими блокаторами β-адренорецепторів, ще недостатньо вивчене. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією небіволіл підвищує реакцію судин на ацетилхолін, опосередковану монооксидом азоту; у пацієнтів із дисфункцією ендотелію ця реакція знижена. Згідно з доступними доклінічними та клінічними даними, небіволіл не має негативного впливу на еректильну функцію у хворих з гіпертонічною хворобою.

Показання. Есенціальна артеріальна гіпертензія. Хронічна серцева недостатність легкого або середнього ступеня тяжкості, як доповнення до стандартних методів лікування пацієнтів віком від 70 років. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів лікарського засобу; печінкова недостатність або обмеження функції печінки; гостра серцева недостатність; кардіогенний шок або епізоди декомпенсації серцевої недостатності, що вимагають внутрішньовенного введення діючої речовини з позитивним інотропним ефектом. Крім того, як і інші блокатори β-адренорецепторів, препарат протипоказаний при таких захворюваннях: синдром слабкості синусного вузла, у тому числі синоаурикулярна блокада, атріовентрикулярна блокада (АВ-блокада) II-III ступеня (без штучного водія ритму), бронхоспазм та бронхіальна астма в анамнезі; нелікована феохромоцитома, метаболічний ацидоз, брадикардія (до початку лікування частота серцевих скорочень менше 60 уд./хв); артеріальна гіпотензія (сistolічний артеріальний тиск — менше 90 мм рт. ст.); тяжкі порушення периферичного кровообігу. Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності: Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

Обираємо блокатор β -адренорецепторів відповідно до потреб пацієнта

Д.С. Полякова

Редакція журналу «Український медичний часопис»

Активізація симпатичної нервової системи є патогенетичним фактором багатьох серцево-судинних захворювань, включаючи артеріальну гіпертензію, хронічну серцеву недостатність та порушення серцевого ритму. З огляду на це, пригнічення симпатичних впливів на міокард та провідну систему серця — незамінний терапевтичний захід, здатний загальмувати та навіть повернути назад багато патологічних процесів. При виборі оптимального препарату слід зважати як на те, що блокатори β -адренорецепторів є різномірним фармакологічним класом, так і на індивідуальні потреби пацієнта.

Отже, чи є блокатори β -адренорецепторів препаратами першого вибору в лікуванні артеріальної гіпертензії (АГ)? Чи слід поступово підвищувати (титрувати) дозу кожного антигіпертензивного засобу окремо, чи відразу призначати фіксовані комбінації? Сучасні клінічні настанови з більшою чи меншою категоричністю пропонують свої «варіанти з найбільшою користю». Між тим, ставлення під сумнів простих рішень на зразок «один розмір для всіх», — це, швидше за все, хороша ознака, бо свідчить про налаштованість краще розрізняти та розпізнавати предмети інтересу.

Один із актуальних прикладів стосується універсальної шкоди надмірної маси тіла як фактора ризику багатьох проблем зі здоров'ям. Свідченням про неповноту загальноприйнятих уявлень тривалий час залишався «парадокс ожиріння» (поки товстий сохне...) — краще самопочуття і менша ймовірність померти на тлі серцево-судинного розладу в осіб з підвищеним індексом маси тіла (ІМТ). Тільки 22.03.2023 р. у «European Heart Journal» опубліковано результати дослідження, що розставило всі крапки над «і» [1]. Виявилось, що диференційна діагностика ожиріння неможлива без інших антропометричних вимірювань, таких як співвідношення між зростом та окружністю талії та стегон, а при визначенні індивідуального ризику краще зважати на додаткові показники, наприклад, рівень натрійуретичного пептиду при хронічній серцевій недостатності (ХСН).

Так само чекає на пояснення інший феномен. Так, незважаючи на нижчий ІМТ та меншу кількість супутніх захворювань, пацієнти без модифікованих факторів ризику (цукровий діабет, гіперліпідемія, АГ та тютюнопаління) мали підвищену внутрішньолікарняну смертність та частоту кардіогенного шоку за даними нещодавно опублікованого метааналізу даних 1,3 млн пацієнтів [2].

Подібне стосується й фармакотерапії АГ. Дехто із полегшенням сприймає звуження вибору препаратів 1-ї лінії до 3 класів (4, якщо окремо виділяти блокатори рецепторів ангіотензину) з 4 (5) та застосування комбінованої терапії в якості початкової у більшості пацієнтів [3]. Інші критично ставляться до такого навмисного спрощення [4]. Вдумливий клініцист швидше шукатиме оптимальний варіант для кожного з багатьох хворих, аніж той, який найбільше підходить, — для більшості.

АГ на тлі симпатикотонії

Блокатори β -адренорецепторів знижують артеріальний тиск (АТ) так само ефективно, як і інші основні антигіпертензивні препарати, таким чином повністю викорис-

товуючи задокументований захисний ефект зниження АТ «сам по собі». Вони запобігають ускладненням при АГ порівняно з плацебо в рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД), за двома винятками, а їх ефекти подібні до ефектів інших класів антигіпертензивних препаратів з однаковою або лише трохи менш очевидною загальною користю в метааналізах великої кількості досліджень [5]. Вищезгадані два винятки стосуються атенололу — блокатора β -адренорецепторів з коротким періодом напіввиведення, який менш ефективно знижує центральний тиск, не маючи здатності безпосередньо розширювати судини.

Також важливо, що ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС) та симпатoadреналова системи дуже тісно пов'язані між собою та активно взаємодіють. Відповідно, наступні тези протирічають одна одній тільки на перший погляд. Так, з одного боку, клінічно значуща активація симпатичної нервової системи (АСНС) відмічається у >50% хворих з АГ [5]. З іншого, у близько 80% пацієнтів можна досягнути клінічної відповіді при застосуванні ліків, що діють на РААС, та діуретиків [6]. Але чи можна адекватно подолати «серцево-судинну токсичність» АСНС, не впливаючи на неї безпосередньо, — питання, яке в більшості випадків має негативну відповідь [7]. Тож чи не краще приділяти пропорціональну увагу характерним клінічним проявам АСНС та відповідним чином коригувати фармакотерапію АГ?

По-перше, клініцистам-початківцям слід нагадати про характерний тип «гіперкінетичного» пацієнта [8] — це, як правило, молода напружена особа з підвищенням частоти серцевих скорочень (ЧСС) і серцевого викиду; цей тип пацієнтів часто відповідає на монотерапію блокаторами β -адренорецепторів (рис. 1). Додатково, за відсутності надійних лабораторно-інструментальних методів визначення АСНС, можна орієнтуватися на характерні фенотипові та анамнестичні ознаки (таблиця). При цьому найдоступнішим біомаркером АСНС при АГ може служити ЧСС >80 уд./хв.

АСНС є несприятливим прогностичним фактором при хронічній хворобі нирок, постінсультному стані, ХСН зі зниженою, а також збереженою фракцією викиду (ФВ) [10, 11]. Блокатори β -адренорецепторів можна застосовувати на будь-якому етапі алгоритму лікування, якщо є конкретні показання. Так, згідно з європейськими рекомендаціями блокатори β -адренорецепторів особливо корисні при АГ в конкретних ситуаціях, таких як симптоматична стенокардія, тахікардія, після інфаркту міокарда, ХСН зі зниженою ФВ, а також як альтернатива засобам, що впливають на РААС у молодих жінок з АГ, які планують вагітність або можуть завагітніти [3].

Таблиця Клінічні ознаки, що вказують на АСНС (нейрогенну АГ) [6, 9]

| Супутні захворювання, пов'язані з АСНС | Характеристики АГ | Інші психологічні та фізіологічні ознаки |
|--|---|--|
| Інсульт | Лабільна або пароксизмальна | Гіперчутливість до стресу |
| Зловживання алкоголем або абстиненція | Стійка до комбінованої терапії інгібіторами | Пригнічення емоцій |
| Хронічна хвороба нирок | ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ)/ | Дратівливість |
| Апноє уві сні | діуретиками | Порушення барорецепторних рефлексів (зворотного зв'язку між АГ та ЧСС) |
| Пароксизмальна АГ (феохромочитома?) | Тяжка | Тахікардія |
| Інфаркт міокарда | Нез'ясованого походження | |
| | Резистентна | |
| | Початок у молодому віці | |

Рисунок 1 Головні особливості призначення блокаторів β -адренорецепторів при ХСН [26]



Блокатори β -адренорецепторів — гетерогенний клас антигіпертензивних препаратів щодо їх відносної β_1 -селективності, періоду напіввиведення, ліпофільності та механізмів дії. Наприклад, завдяки внутрішній симпатоміметичній активності піндолол можна застосовувати, якщо блокада β -адренорецепторів викликає брадикардію або феномен Рейно [5]. Ліпофільний пропранолол легко долає гематоенцефалічний бар'єр і має афінність до багатьох макромолекул, а тому знижує тривожність та застосовується при посттравматичному стресовому розладі [12].

Серед блокаторів β -адренорецепторів також виділяють ті, що виявляють судинорозширювальний ефект, зокрема, карведилол, лабеталол і небіволлол [13]. Тільки перші два досягають цього завдяки блокаді α_1 -рецепторів, а небіволлол — стимуляції утворення оксиду азоту внаслідок підвищення активності NO-синтази шляхом активації β_3 -адренорецепторів. Він є представником III покоління блокаторів β -адренорецепторів, високоселективних до β_1 -адренорецепторів. Небіволлол є блокатором β -адренорецепторів з найвищою селективністю до β_1 -рецепторів порівняно з попередніми поколіннями та не виявляє внутрішньої симпатоміметичної або мембраностабілізуючої активності [14]. Судинорозширювальна, антиоксидантна та антиішемічна активність цього блокатора β -адренорецепторів становить особливий інтерес для певних груп пацієнтів, у яких його хороша переносимість також може покращити прихильність до лікування.

Зокрема, згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів/Європейського товариства з артері-

альної гіпертензії (European Society of Cardiology/ European Society of Hypertension — ESC/ESH) у пацієнтів із АГ та ішемічною хворобою серця (інфарктом міокарда в анамнезі) рекомендовані блокатори β -адренорецепторів та засоби, що діють на РААС (клас рекомендацій I, рівень доказовості A). Також як частину лікування АГ слід розглядати блокатори β -адренорецепторів або недигідропіридинний антагоніст кальцію, якщо необхідний контроль ЧСС (клас рекомендацій IIa, рівень доказовості B).

У пацієнтів із АГ та респіраторними обструктивними захворюваннями небіволлол не викликав посилення бронхіальної обструкції та суттєвих змін бронхіальної проникності, водночас значно зменшуючи вираженість ендотеліальної дисфункції [15].

Виявлено, що небіволлол, на відміну від інших блокаторів β -адренорецепторів, покращує чутливість до інсуліну та зменшує вираженість оксидативного стресу з нейтральним або сприятливим впливом на метаболічні параметри у хворих на АГ та цукровий діабет [16]. Більше того, небіволлол та карведилол (блокатор β -адренорецепторів III покоління) у пацієнтів з ожирінням на фоні дієтотерапії після закінчення 2-річного спостереження продемонстрували найкращі результати щодо зменшення маси тіла [17]. Встановлено, що небіволлол також чинить сприятливий вплив на ліпідний профіль, що робить його розумним вибором для пацієнтів із метаболічним синдромом [18].

Оскільки судинорозширювальні властивості небіволлолу, опосередковані ендотеліальним вивільненням NO, можуть сприяти ерекції, небіволлол може мати перевагу перед іншими блокаторами β -адренорецепторів у пацієнтів з АГ та еректильною дисфункцією [19, 20].

Серцева недостатність

ESC/ESH рекомендує пацієнтам із ХСН зі зниженою ФВ засіб, що діє на РААС, блокатори β -адренорецепторів, діуретик та/або антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів за необхідності (клас рекомендації I, рівень доказовості A) [21]. Існує також консенсус, що при ХСН зі зниженою ФВ прийом інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) і блокаторів β -адренорецепторів можна розпочинати разом, як тільки встановлено діагноз. Немає доказів на користь блокаторів β -адренорецепторів перед іАПФ і навпаки на початку терапії, зазначено в рекомендаціях ESC/ESH.

Наприклад, у дослідженні SENIORS, проведеному для оцінки ефектів небіволлолу у пацієнтів віком ≥ 70 років із ХСН (60% із супутньою АГ), сукупний ризик смерті від усіх причин або госпіталізації з серцево-судинними захворюваннями порівняно з плацебо знизився (відношення ризиків (hazard ratio) 0,86; 95% довірчий інтервал 0,74–0,99; $p=0,039$) [22]. Сприятливий ефект виявлено через 6 міс ліку-

Рисунок 2 Алгоритм обрання блокатора β -адренорецепторів з урахуванням порушень газообміну у пацієнтів із ХСН (помаранчевим кольором позначено препарати, серед яких обирають у першу чергу) [4]



вання, а зниження ризику продовжувало зростати з більш тривалим лікуванням, без істотного впливу віку, статі чи ФВ. З урахуванням сприятливих результатів застосування небіволулу у пацієнтів похилого віку автори одного з алгоритмів надали перевагу зазначеному препарату в цій віковій категорії (рис. 2). В якості ключового функціонального тесту використали легеневу дифузійну здатність для монооксиду вуглецю (ЛДМВ) — показник аналізу газів крові, що знижується при хронічній ХСН і є незалежним предиктором пікового поглинання кисню під час фізичного навантаження.

Понад 1000 пацієнтів (віком $60,3 \pm 11,5$ року, 50,4% — чоловіки) із АГ та ішемічною хворобою серця брали участь у когортному багатоцентровому дослідженні (Nebivolol-TR Study), результати якого опубліковано минулого року [23]. Небіволол добре переносився та був безпечним для досягнення контролю АТ та ЧСС у пацієнтів із ХСН зі збереженою або незначно зниженою ФВ ($\geq 40\%$).

Точні механізми, що лежать в основі переваг небіволулу у пацієнтів із ХСН, невідомі, але вони можуть бути пов'язані зі здатністю препарату модулювати вивільнення NO, таким чином знижуючи периферичний опір і навантаження на стінку лівого шлуночка та несприятливу нейрогормональну стимуляцію, не зменшуючи ударний об'єм серця, що вигідно відрізняє його від інших блокаторів β -адренорецепторів, за винятком карведилолу. Хороша переносимість, яку виявлено в дослідженні, також може бути частково пов'язана з судинорозширювальними властивостями небіволулу, тому результати не можна узагальнити для інших блокаторів β -адренорецепторів при застосуванні у пацієнтів літнього віку із ХСН [21]. При цьому небіволол показаний для лікування ХСН легкого або середнього ступеня тяжкості, як доповнення до стандартних методів лікування пацієнтів віком від 70 років.

ESC/ESH рекомендують для лікування ХСН кардіо-селективні блокатори β -адренорецепторів (зокрема небіволол), починаючи з низьких доз, у поєднанні з ретельним моніторингом ознак обструкції дихальних шляхів, особливо в осіб літнього віку із ХСН, причому бронхіальна астма не є протипоказанням [21]. Дійсно, блокатори β -адренорецепторів III покоління характеризуються значно вищою селективністю

та спорідненістю з β_1 -адренорецепторами, ніж препарати попередніх поколінь, і тому більш імовірно зберігають дихальну функцію, що підтверджено результатами клінічних досліджень [24, 25].

Серцева аритмія

Блокатори β -адренорецепторів належать до 2-ї групи антиаритмічних препаратів за класифікацією Вільямса. Їх антиаритмічний ефект зумовлений зниженням активності та швидкості серцевої провідності, автоматизму і скорочувальної здатності серцевого м'яза [27]. ESC рекомендує блокатори β -адренорецепторів, зокрема небіволол, для підтримувальної терапії фібриляції передсердь [28]. Крім того, небіволол настільки ж ефективний, як і атенолол, у покращанні дисперсії зубця P у пацієнтів із легкою та помірною АГ, що свідчить про можливий профілактичний вплив на фібриляцію передсердь [29].

Таким чином, серед інших блокаторів β -адренорецепторів небіволол має специфічні фармакологічні властивості, зокрема судинорозширювальні, антиоксидантні та протиішемічні, які становлять особливий інтерес в комплексній терапії для певних груп пацієнтів, зокрема із АГ, ХСН, фібриляцією передсердь, із супутніми метаболічним синдромом, схильністю до бронхообструкції, еректильної дисфункції тощо, у яких його хороша переносимість також може поліпшити прихильність до лікування.

Препарат небіволулу високої якості відповідно до умов Належної виробничої практики (Good Manufacturing Practice — GMP) в Україні випускає провідний виробник — ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Небіволол-Дарниця, згідно з результатами дослідження, є біоеквівалентним препаратом німецького виробника [30]. Так, межі 90% довірчого інтервалу для відношення геометричних середніх значень максимальної концентрації (C_{max}) та площі під фармакокінетичною кривою (AUC_{0-t}) для досліджуваного та референтного препаратів небіволулу становили 95,37–110,30% та 92,70–102,75% відповідно. Доступність вітчизняного лікарського засобу із доведеною біоеквівалентністю розширює можливість вибору клінічно та економічно ефективної терапії.

□

Список використаної літератури

- Butt J.H., Petrie M.C., Jhund P.S. et al. (2023) Anthropometric measures and adverse outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: revisiting the obesity paradox. *Eur. Heart J.*, Mar. 22: ehad083. doi: 10.1093/eurheartj/ehad083.
- Kong G., Chin Y.H., Chong B. et al. (2023) Higher mortality in acute coronary syndrome patients without standard modifiable risk factors: Results from a global meta-analysis of 1,285,722 patients. *Int. J. Cardiol.*, 371: 432–440.
- Williams B., Mancia G., Spiering W. et al.; ESC Scientific Document Group (2018) 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.*, 39(33): 3021–3104.
- Sinagra G., Corrà U., Contini M. et al. (2020) Choosing among β -blockers in heart failure patients according to β -receptors' location and functions in the cardiopulmonary system. *Pharmacol. Res.*, 156: 104785.
- Esler M., Kjeldsen S.E., Pathak A. et al. (2022) Diverse pharmacological properties, trial results, comorbidity prescribing and neural pathophysiology suggest European hypertension guideline downgrading of beta-blockers is not justified. *Blood Press.*, 31(1): 210–224.
- Mann S.J. (2018) Neurogenic hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. *Clin. Auton. Res.*, 28(4): 363–374.
- Esler M. (2018) Sympathetic activation in essential hypertension: understanding the toxic trifecta. *Heart Lung Circ.*, 27(3): 271–273.
- Frishman W.H. (2016) Beta-Adrenergic Receptor Blockers in Hypertension: Alive and Well. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 59(3): 247–252.
- Mann S.J. (2017) Redefining beta-blocker use in hypertension: selecting the right beta-blocker and the right patient. *J. Am. Soc. Hypertens.*, 11(1): 54–65.
- Fox K., Ford I., Steg P.G. et al. (2008) Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*, 372(9641): 817–821.
- Kapoor J.R., Heidenreich P.A. (2010) Heart rate predicts mortality in patients with heart failure and preserved systolic function. *J. Heart Failure*, 16(10): 806–811.
- Szeleszczuk Ł., Frączkowski D. (2022) Propranolol versus Other Selected Drugs in the Treatment of Various Types of Anxiety or Stress, with Particular Reference to Stage Fright and Post-Traumatic Stress Disorder. *Int. J. Mol. Sci.*, 23(17): 10099.
- Fergus I.V., Connell K.L., Ferdinand K.C. (2015) A Comparison of Vasodilating and Non-vasodilating Beta-Blockers and Their Effects on Cardiometabolic Risk. *Curr. Cardiol. Rep.*, 17(6): 38.
- Ferri C. (2021) The role of nebivolol in the management of hypertensive patients: from pharmacological profile to treatment guidelines. *Future Cardiol.*, 17(8): 1421–1433. doi: 10.2217/fca-2021-0048.
- Martiniuc C., Branishte T. (2012) The use of beta blocker nebivolol in patients with chronic obstructive pulmonary disease in association with arterial hypertension. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi*, 116(1): 218–221.
- Van Bortel L.M. (2010) Efficacy, tolerability and safety of nebivolol in patients with hypertension and diabetes: a post-marketing surveillance study. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 14(9): 749–758.
- Gammone M.A., Efthymakis K., D'Orazio N. (2021) Effect of Third-Generation Beta Blockers on Weight Loss in a Population of Overweight-Obese Subjects in a Controlled Dietary Regimen. *J. Nutr. Metab.*, 2021: 5767306.
- Tobli J.E., DiGennaro F., Giani J.F. et al. (2012) Nebivolol: impact on cardiac and endothelial function and clinical utility. *Vasc. Health Risk Manag.*, 8: 151–160.
- Boydak B., Nalbantgil S., Fici F. et al. (2005) A randomised comparison of the effects of nebivolol and atenolol with and without chlorthalidone on the sexual function of hypertensive men. *Clin. Drug Investig.*, 25(6): 409–416.
- Brixius K., Middeke M., Lichtenthal A. et al. (2007) Nitric oxide, erectile dysfunction and beta-blocker treatment (MR NOED study): benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 34(4): 327–331.
- McDonagh T.A., Metra M., Adamo M. et al.; ESC Scientific Document Group (2022) 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)*, 75(6): 523.
- Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J., SENIORS Investigators (2005) Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur. Heart J.*, 26(3): 215–225.
- Altın C., Okyay K., Kış M. et al. (2022) The Safety and Tolerability of Nebivolol in Hypertensive Patients with Coronary Artery Disease and Left Ventricular Ejection Fraction $\geq 40\%$: A Population-Based Cohort Study (Nebivolol-TR Study). *Turk. Kardiyol. Dern. Ars.*, 50(8): 568–575.
- Dal Negro R.W., Tognella S., Micheletto C. (2002) Pharmacokinetics of the effect of nebivolol 5 mg on airway patency in patients with mild to moderate bronchial asthma and arterial hypertension. A randomised, placebo-controlled study. *Clin. Drug Invest.*, 22(3): 197–204.
- Cazzola M., Matera M.G., Ruggeri P. et al. (2004) Comparative effects of a two-week treatment with nebivolol and nifedipine in hypertensive patients suffering from COPD. *Respiration*, 71(2): 159–164.
- Masarone D., Martucci M.L., Errigo V. et al. (2021) The Use of β -Blockers in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.*, 8(9): 101.
- Wołowicz Ł., Grzešek G., Osiak J. et al. (2023) Beta-blockers in cardiac arrhythmias—Clinical pharmacologist's point of view. *Front. Pharmacol.*, 13: 1043714.
- Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al. (2021). 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur. Heart J.*, 42: 373–498.
- Tuncer M., Fettser D.V., Gunes Y. et al. (2008) Comparison of effects of nebivolol and atenolol on P-wave dispersion in patients with hypertension. *Kardiologija*, 48(4): 42–45.
- Кравчук Ж.М., Артиш Б.І., Кубеш В. та ін. (2019) Підтвердження біоеквівалентності лікарського засобу Небіволіл-Дарниця, таблетки, лікарському засобу Небілет®, таблетки: результати рандомізованого перехресного клінічного дослідження за участю здорових добровольців. *Український медичний часопис*. 1(1) (129): 31–35.