

Nebivolol a hipertonia és a szívelégtelenség kezelésében

Jermendy György

A béta-receptor-blokkolók az antihipertenzív szerek és a szívelégtelenségben használt készítmények egyik jól körülhatárolt hatástani csoportját képezik. A nebulol hazánkban viszonylag új, harmadik generációs béta-receptor-blokkoló szer. Markáns béta-1-receptor-szelektivitás mellett vasodilatatót elősegítő és antioxidáns tulajdonságával tűnik ki. Vasodilatatót eredményező hatása háttérben az endothelialis nitrogén-monoxid-felszabadulás elősegítése áll. Anyagcsere-semlegessége miatt jól használható társuló szénhidrát- vagy lipidanyagcsere-zavar esetén is. Hatékony és jól tolerálható antihipertenzív szer. A legújabb klinikai tanulmányok eredményei alapján a nebulolnak a szívelégtelenségben szenvedők kezelésében is helye van.

**hypertonia, szívelégtelenség,
béta-receptor-blokkoló szerek, nebulol**

NEBIVOLOL FOR THE TREATMENT OF HYPERTENSION AND CARDIAC FAILURE

Beta-receptor blocking agents are considered a well defined class of drugs for treating hypertension and heart failure. Nebivolol, a third-generation beta-blocker that combines marked beta-1-receptor selectivity with a vasodilator and antioxidant effect, has relatively recently become available in Hungary. The vasodilator effect of nebulol has proved to be mediated by the endothelial NO pathway. Due to its neutral metabolic effect, nebulol can safely be used in patients with glucose intolerance or lipid disorder. Nebivolol is a safe and well tolerated antihypertensive agent. Based on the results of recent clinical trials, nebulol is also indicated for the treatment of heart failure.

**hypertension, heart failure,
beta-receptor blocking agents, nebulol**

dr. Jermendy György (levelezési cím/correspondence): Fővárosi Bajcsy-Zsilinszky Kórház, III. Belgyógyászati Osztály/Bajcsy-Zsilinszky Teaching Hospital, 3rd Medical Department; H-1106 Budapest, Maglódi út 89–91. E-mail: gyjermendy@mail.datanet.hu

Érkezett: 2006. október 10. Elfogadva: 2006. november 15.

A béta-receptor-blokkolók az antihipertenzív szerek és a szívelégtelenségben használt készítmények jól körülhatárolt hatástani csoportját képezik (1). Hypertóniában általában kombinált kezelési rendszerben használatosak, első szerként történő alkalmazásuk az utóbbi időben megrendülni látszik (2). A hatástani csoporttól – az antihipertenzív hatáson túl – főleg myocardialis infarctus utáni állapotban, angina pectoris, illetve tachycardiahajlam esetén várhatunk jó eredményt. Bizonyos béta-receptor-blokkoló szerek meggyőző eredményességgel használatosak a szívelégtelenség kezelésében is (3).

A béta-receptor-blokkolók tulajdonságai

A béta-receptor-blokkoló szerek klinikai alkalmazásával kapcsolatban a receptorszelektivitás, az intrinsic sympathomimeticus aktivitás és a lipofil-hidrophil tulajdonság a legfontosabb (4).

A béta-adrenoreceptorok különböző típusainak felismerését követően, a receptorok tulajdonságainak jellemzésével összefüggésben indult meg a kutatók a szelektív farmakológiai befolyásolhatóság feltárása érdekében. A kezdeti, nem szelektív (béta-1- és béta-2-)

1. TÁBLÁZAT

A béta-receptor-blokkoló szerek kardioszelektivitása (7)	
Készítmény	Béta-1-receptor-szelektivitás
Nebivolol	288
Metoprolol	25
Atenolol	15
Practolol	>3,5
Bucindolol	3,5
Pindolol	1,9
Propranolol	1,9
Bunolol	0,17

A béta-1-receptor-szelektivitást a béta-2/béta-1 hányados jellemzi. A nagyobb számérték nagyobb béta-1-szelektivitásra utal.

receptorblokkolókat ma első generációs készítményeknek nevezzük. A később forgalomba került szelektív béta-1-receptor-blokkoló szereket a második generációs, kardioszelektív készítmények közé soroljuk. Néhány éve jelentek meg az úgynevezett harmadik generációs béta-receptor-blokkoló szerek, amelyek már vasodilatatív hatással is rendelkeznek. Ez utóbbi hatás a carvedilol a béta-receptor-blokkolás mellett alfa-adrenoreceptor-blokkoló hatással, a nebivolol pedig a nitrogén-monoxid-felszabadulás elősegítésével hozza létre.

A nebivolol antioxidáns, antiatherogen tulajdonságát is leírták.

Az első generációs béta-receptor-blokkolók között a propranolol állították elsőként elő, ez közel azonos mértékben gátolta a béta-1- és a béta-2-receptorokat (nem szelektív béta-receptor-blokkoló). Essentialis hypertoniában ma nem választjuk, de helye maradt a hyperthyreosist kísérő, fokozott szimpatikus aktivitással és maga-

sabb vérnyomással járó állapot kezelésében. A nem szelektív béta-receptor-blokkolók közé tartozó oxprenolol, pindolol és bopindolol régebben népszerűek voltak, mára azonban alkalmazásuk jelentősen háttérbe szorult. A sotalol használatára ritmuszavarok esetén szokott sor kerülni.

A második generációs, kardioszelektív béta-1-receptor-blokkoló szerek közül a metoprolol széles körben használatos. Több klinikai tanulmányt végeztek szívelégtelenségben – kedvező kicsengéssel – bisoprolollal. Az e csoportba tartozó atenolol az összehasonlító jellegű hypertoniatanulmányok referenciaszere, vele szemben általában csak előnyt szoktak dokumentálni más hatástani csoportba tartozó szerekkel összehasonlítva. A betaxolol jól alkalmazható a hypertonia kezelésére, az esmolol – rövid hatástartama miatt – tartós kezelésre nem jön szóba.

A harmadik generációs béta-receptor-blokkoló készítmények alaptípusa a carvedilol, ez ugyan nem szelektív béta-receptor-blokkoló, de alfa-1-blokkoló hatása is van. Hatékonysága mellett anyagszere-semlegeségét és antioxidáns tulajdonságát szokás említeni, aminek diabéteses beteg kezelésekor előnye lehet. A

nebivolol új, nagyfokban béta-1-szelektív blokkoló készítmény. Jellegetes egyedi tulajdonsága, hogy stimulálja az endothelialis nitrogén-monoxid-szintézist, s ezáltal vasodilatatív, illetve – az oxidatív stressz csökkentése révén – antioxidáns hatású is.

Az intrinsic sympathomimeticus aktivitás jelentőségét a pindolollal kapcsolatban vizsgálták a legtöbbit. Az intrinsic sympathomimeticus aktivitás azt jelenti, hogy az adott készítmény antagonistá hatása mellett részleges stimulálóhatással is rendelkezik. Az intrinsic sympathomimeticus aktivitású béta-receptor-blokkoló szerek ezen tulajdonsága ugyan csökkentheti a béta-adrenerg gátlást, de e körülmény folytán csökken a béta-receptor-blokkoló szer nemkívánatos mellékhatásának (negatív inotrop, chronotrop hatás) kockázata is, s ez előnyt jelenthet a klinikumban.

A béta-receptor-blokkoló szerek lipofil, illetve hidrofíli tulajdonsága fontos körülmény lehet. A lipofil szerek könnyebben szívódnak fel a gyomor-bél traktusból, átjutnak az agy-liquor gáton, s döntően a májban metabolizálódnak. A hidrofíli szerek viszonylag lassabban szívódnak fel, de metabolizmusuk gyorsabb. A készítmények lipofil-hidrofíli tulajdonsága befolyásolja a gyógyszer napi alkalmazásának gyakoriságát is.

Nebivolol

Farmakológiai hatás, farmakodinamikai tulajdonságok

A nebivolol két enantiomer, a d-nebivolol és az l-nebivolol egyenlő arányú, racem keveréke. A d-nebivolol a béta-1-receptor szelektív blokkolásáért, az l-nebivolol pedig a nitrogén-monoxid-dependens vasodilatatio biztosításáért felelős. A nebivolol lipofil tulajdonságú (5, 6).

A vegyület béta-1-receptor iránti szelektivitása nagyfokú, experimentális körülmények között a többi készítménnyel összehasonlítva e tekintetben a legjobbnak bizonyult (1. táblázat). Nincs alfa-1-receptort blokkoló tulajdonsága, illetve intrinsic sympathomimeticus aktivitása (7).

Vasodilatatiót okozó hatása – experimentális vizsgálatok alapján – endotheliumdependens és az L-arginin-nitrogén-monoxid út stimulálásával áll összefüggésben (8). A fokozott nitrogén-monoxid-felszabadulást humán coronariaerek endothelsejtjeiben, illetve klinikai körülmények között is igazolták. A nebivolol további előnyeként antioxidáns, illetve antiatherogen (thrombocytáaggregációt csökkentő és simaizomsejt-proliferációt gátló) tulajdonságát is leírták (9–12).

Per os alkalmazás során gyorsan felszívódik, a plazmakoncentráció csúcsa 0,5–2,0 óra múlva észlelhető. A plazmakoncentráció 5–30 mg dózis között lineáris. Ismételt adagolást követően a steady state állapot általában egy nap alatt beáll. Eliminációs félféletideje 20 óra körül van, ennek következtében a készítmény naponta egyszer adható. A szervezetből részben vizelettel, részben széklettel ürül ki (13).

A nebivolol farmakokinetikai jellemzői függetlenek az életkortól, az étkezéstől, a testsúlytól és a vérnyomástól. Idősebb korban (>65 év) a kezdő dózist érdemesebb a szokásos dózis felében megállapítani. Ugyancsak a szokásos dózis felével célszerű folytatni a kezelést akkor, ha mérsékelt fokú renalis elégtelenség észlelhető (14).

Klinikai hatékonyság

A nebivolol alapvető hemodinamikai hatását a szisztolés és diasztolés vérnyomás, illetve a perifériás vasculáris rezisztencia csökkenése, a megtartott perc-térfogat, az előnyösen változó diasztolés telődés és a kissé megnövekedett verőtérfogat jellemzi. A szívfrekvenciát csökkenti, de más béta-receptor-blokkolóhoz (atenolol) viszonyítva kevésbé kifejezetten (15).

Hypertóniában a dóziskereső vizsgálatok kapcsán végül a nebivolol napi 5 mg-os dózisát találták a legmegfelelőbbnek. A maradék-/csúcshatás aránya 90%, azaz napi egyszeri bevételt követően a vérnyomás-csökkentő effektus még 24 óra után is jelentősnek mondható. A nebivolol jól illeszkedik a cirkadián vérnyomásváltozásokhoz. A kezelésre reagálók aránya – placeboval kontrollált vizsgálatok alapján – 58–80%-nak bizonyult. Fontos körülmény, hogy a gyógyszer-szedés felfüggesztésekor rebound jelenséggel nem kell számolni (16, 17).

A nebivolol egy vizsgálatban – a szisztolés és diasztolés vérnyomás-csökkentéssel párhuzamosan – mérsékelte a balkamra-hypertrophiát (18). A fizikai teljesítőképességet nem befolyásolja hátrányosan (19).

Alkalmazás hypertóniában

A nebivololt alapvetően a hypertonia kezelésére regisztrálták, a hivatalos indikációs terület közel egy éve bővült a szívelégtelenséggel (20). Hypertonia kezelésében a nebivololt monoterápiaként alkalmazhatjuk, szükség esetén a készítmény jól kombinálható kis dózisú diuretikummal (21).

Antihipertenzív hatását számos összehasonlító vizsgálatban tesztelték (14). Napi 5 mg nebivolol diasztolés vérnyomást csökkentő hatása megegyezik 50–100 mg atenolol, 2×100 mg metoprolol, 2×20 mg nifedipin, illetve 10 mg lisinopril hatásával. A szisztolés vérnyomás-csökkenés mértéke hasonló az atenolol, az enalapril és a nifedipin hatásához. Nebivolol mellett a kezelésre reagálók aránya nagyobb volt, mint a napi 10 mg enalaprilal kezelték között. A NEBIS vizsgálatban a napi 5 mg nebivolol és a napi 5 mg bisoprolol vérnyomás-csökkentő hatása között nem mutatkozott érdemi különbség, s a kezelésre reagálók aránya is hasonló volt mindkét csoportban (22).

Egy közelmúltban közölt multicentrikus, kettős vak vizsgálatban (n=314) a nebivolol és a losartan hatékonyságát és tolerabilitását hasonlították össze (23). Ennek azért van jelentősége, mert közismert módon a

béta-receptor-blokkoló-kezelés járhat mellékhatásokkal, míg az angiotenzinreceptor-blokkoló szerek mellékhatásprofilja a placeboval azonos. A vizsgálat azt igazolta, hogy – kellő hatékonyság mellett – a két vizsgálati ág a regisztrált életminőségi paraméterek és a mellékhatás-gyakoriság tekintetében értékelhetően nem különbözött egymástól. A tolerálhatóságot más béta-receptor-blokkolókkal (bisoprolol, metoprolol, atenolol) szemben is vizsgálták. A közölt metaanalízis eredménye szerint a mellékhatások gyakoriságát illetően a nebivolol bizonyult a legkedvezőbbnek (24).

Alkalmazás szívelégtelenségben

Szívelégtelenségben fokozódik a szimpatikus tónus, ez kedvezőtlen hatású a myocardiumra. Növekszik az afterload, fokozódik az arrhythmiahajlam. A plazmanoradrenalin-szint negatív összefüggésben áll a prognosztikai mutatókkal. A béta-receptor-blokkolók csökkentik a szívfrekvenciát, a myocardium oxigénigényét, ellensúlyozzák a catecholaminok toxicitását, mindezek révén csökkentik az ischaemiát és az arrhythmiahajlamot. Az utóbbi évek kardiológiai újdonsága, hogy több béta-receptor-blokkoló szert (metoprolol, bisoprolol, carvedilol) teszteltek randomizált, kontrollált követéses vizsgálatokban, s ezek eredménye egyértelműen kedvezőnek bizonyult. Igazolták ugyanis, hogy az adott készítmények növelik a túlélési időt, csökkentik a kórházi kezelés szükségességét és javítják a balkamrafunkciót is. A vizsgálatok nyomán a béta-receptor-blokkoló kezelés a szívelégtelenség terápiájának egyik kulcs-eleme lett (3).

A nebivolollal kapcsolatban a közelmúltban fejeződött be két nagyobb szabású követéses vizsgálat, mindkettőt idősebb betegek körében végezték. Ennek nyomán törzskönyvezték szívelégtelenség indikációval is.

Az ENECA vizsgálatba NYHA II-IV. stádiumú (ejekciós frakció $\leq 35\%$), stabil állapotban lévő, 65 év feletti betegeket (n=260) vontak be (25). A kettős vak, placebokontrollos, multicentrikus, a véletlen besorolás elvét követő vizsgálatban 70 centrum vett részt. A betegek az útmutatókban rögzített kezelésen túl (add-on) nebivololt vagy placebót kaptak. A nebivolol kezdő dózisa napi 1,25 mg volt, a dózist maximum napi 10 mg-ig emelheték. A betegeket 12 hónapig követték. A vizsgálat elsődleges végpontjaként a bal kamrai ejekciós frakció változását tűzték ki. Alaphelyzetben a két vizsgálati ágon szereplő betegek paraméterei összehasonlíthatók voltak. A vizsgálat zárásakor a bal kamrai ejekciós frakció a nebivololt szedők között jobban javult, mint a placeboval kapók között ($6,51 \pm 9,15\%$ versus $3,97 \pm 9,2\%$; $p=0,027$). Az ejekciós frakció százalékos (alaphelyzethez viszonyított) relatív javulása

A béta-receptor-blokkoló kezelés a szívelégtelenség terápiájának egyik kulcs-eleme. A nebivololt a közelmúltban törzskönyvezték a szívelégtelenség indikációjával is.

2. TÁBLÁZAT

A SENIORS vizsgálat és a béta-receptor-blokkolókkal végzett fontosabb tanulmányok elsődleges végpontjainak összehasonlítása (26, 27)

Vizsgálat	Béta-receptor-blokkoló	Esetszám	Életkor (év)	Ejekciós frakció	Elsődleges végpont	A relatív kockázat csökkenése
CIBIS-II	bisoprolol	2647	61	27,5%	összmortalitás	-34% (p=0,0005)
COPERNICUS	carvedilol	2289	63	<25%	összmortalitás	-35% (p=0,00014)
MERIT-HF	metoprolol	3991	64	28%	összmortalitás	-34% (p=0,00009)
SENIORS	nebivolol	2135	76	36% (1/3 >35%)	összmortalitás+ cardiovascularis okú hospitalizáció	-14% (p=0,039)
SENIORS utólagos elemzés	nebivolol	684	≤75	≤35%	összmortalitás	-38% (p<0,05)

előnyösebb volt a nebivololágon, mint a placeboágon ($35,7 \pm 57,6\%$ versus $19,19 \pm 40,96\%$; $p=0,008$). Előre elhatározott, különböző szempontokat (életkor, nem, szívfrekvencia, kórelőzményben infarktus, hipertónia, digitális adása) tekintetbe vevő alcsoport-analízist is végeztek, minden alcsoportban azonos módon igazolták a kedvező hatást. A tanulmány nem célozta a mortalitási mutatók követését.

A SENIORS vizsgálatban a morbiditási mutatókon túl már elemezték a mortalitás alakulását is (26). A tanulmányba 70 év feletti, NYHA II-III. stádiumú betegeket ($n=2128$) vontak be. Beválasztási kritériumként a 35%-nál kisebb ejekciós frakciót vagy a szív-elégtelenség miatti kórházi kezelés szükségességét (a beválasztást megelőző egy évben) szabták meg. A véletlen besorolás elvét követő, placebo-kontrollált, kettős vak vizsgálat során a betegek a szokásos terápián túl (add-on) nebivololt vagy placebót kaptak. A nebivolol kezdő dózisa napi 1,25 mg volt, a dózist maximum napi 10 mg-ig emelheték. A követés tartama 21 hó-

nap volt. A vizsgálat elsődleges végpontja az összhaltalozást és a cardiovascularis esemény miatti kórházi kezelést összevontan értékelte. A nebivolollal kezelt csoportjában az összetett elsődleges végpontot tekintve 14%-os relatív kockázat-csökkenést regisztráltak (esélyhányados 0,86; 95%-os megbízhatósági tartomány 0,74–0,99; $p=0,039$). Ez a hatás független volt az életkortól, a nemtől és az ejekciós frakció értékétől. Az összmortalitást tekintve a két csoport között nem mutatkozott értékelhető különbség (esélyhányados 0,88; 95%-os megbízhatósági tartomány: 0,71–1,08; $p=0,21$). A vizsgálat egy további, előre nem tervezett, így utólagosan elvégzett analízise azt igazolta, hogy az összmortalitás csökkenésének mértéke megfelelt a korábbi, más béta-receptor-blokkolókkal végzett vizsgá-

latok (bisoprolol, carvedilol, metoprolol; CIBIS-II, COPERNICUS, MERIT-HF) eredményének akkor, ha a SENIORS vizsgálat betegei közül csak azokat ($n=684$) értékelték, akiknek adatai a korábbi vizsgálatba bevont betegek adatainak leginkább megfeleltek (2. táblázat).

Anyagcserehatások

A béta-receptor-blokkoló készítmények általában előnytelenek lehetnek a szérumlipidek és a vércukorszint alakulása terén. Általánosságban igaz, hogy a nemkívánatos metabolikus mellékhatások legkevésbé a harmadik generációs készítmények alkalmazása esetén alakulnak ki, de e téren a második generációsok is jobbak, mint az első generációs készítmények. Ugyanakkor az a vélemény is megszívlelendő, amely szerint a béta-receptor-blokkoló szerek potenciális kedvezőtlen metabolikus mellékhatásait sokszorosán ellensúlyozza e szerek előnyös, a cardiovascularis események csökkentése terén megfigyelt hatása.

Az utóbbi években szinte mindegyik hypertoniatanulmányban regisztrálták az újonnan kialakuló diabetes előfordulását (28). Az adatok arra utalnak, hogy a béta-receptor-blokkoló inzulinerzékenységet rontó hatásának lehetnek klinikai következményei. Ezt a körülményt olyan hypertoniatanulmányokban figyelték meg, ahol az aktív ágon ACE-gátló, angiotenzinreceptor-antagonista vagy kalciumantagonista szer szerepelt, s az összehasonlító ágon végezték a kezelést béta-receptor-blokkolóval (leggyakrabban atenolollal). Természetesen egy ilyen összehasonlítás eredményének értékelésekor nehéz eldönteni, hogy az észlelt változás a béta-receptor-blokkoló hátrányának vagy az aktív ágon szereplő antihipertenzív szer előnyének, esetleg mindkét hatás eredőjének tudható-e be.

A nebivolol anyagcserehatásairól egyelőre csak kevés adat áll rendelkezésre. A nebivolol semlegesnek bizonyult a vércukor- és a szérumlipidértékek alakulását te-

Más béta-receptor-blokkolókkal összehasonlítva a mellékhatások gyakorisága a nebivolol-kezelésnél bizonyult a legkedvezőbbnek.

kintve (29, 30). Egy korai, hat hónapra terjedő vizsgálatban a nebivolol és az atenolol azonos módon semlegesnek bizonyult a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők vércukor-, HbA_{1c}- és szérumlipidértékeit tekintve (31). Egy későbbi vizsgálatban a nebivolol (*versus* metoprolol) javította az inzulinérzékenységet és növelte a plazma adiponektinszintjét (32). A közelmúltban publikált, kis esetszámú (n=10), 2-es típusú cukorbetegségben és hypertóniában szenvedő betegek körében végzett, 12 hétre terjedő vizsgálatban a nebivolol és az enalapril hatása nem különbözött egy-

mástól az inzulinérzékenység, az artériás érfalmerevség és a perifériás vérátáramlás terén (33).

Összegzés

A nebivolollal kapcsolatos rövid távú klinikai megfigyelések az anyagcserehatást tekintve semlegesek vagy kedvezőek. Természetesen a végső vélemény megformálásához nélkülözhetetlenek e téren a hosszabb időtartamú vizsgálatok.

IRODALOM

1. *A hypertoniabetegség kezelésének szakmai irányelvei*. A Magyar Hypertonia Társaság állásfoglalása és ajánlása. Hetedik, módosított és kiegészített kiadás, 2005. november. *Medicus Anonymus melléklet* 2006. február; 1-50.
2. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta-blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366:1545-53.
3. Czuriga I, Édes I. Béta-adrenerg-receptor-blokkolók a klinikai gyakorlatban. *Orv Hetil* 2004;145:1951-60.
4. Jermendy Gy. Diabetes és hypertónia. In: Winkler G (ed.). *Hatóanyagok – készítmények – terápia*. Fókuszban a diabetológia. Budapest: Melinda Kiadó; 2006. p. 195-224.
5. Leysen JE, Pauwels PJ, Gomeron W. The receptor binding profile of the new antihypertensive agent nebivolol and its stereoisomers compared with various beta-adrenergic blockers. *Drug Invest* 1991;3:120-21.
6. Janssens WJ. Pharmacology of nebivolol. *J Pharm Belg* 1992;47:323-7.
7. Cleophas JT. Experimental evidences of selective antagonistic action of nebivolol on beta-1-adrenergic receptors. *J Clin Med* 1998;2:2-8.
8. Altwegg LA, d'Uscio LV, Barandier C, Cosentino F, Yang Z, Luscher TF. Nebivolol induces NO-mediated relaxations of rat small resistance but not of large elastic arteries. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;36:316-320.
9. Ignarro LJ, Byrns RE, Trinh K, Sisodia M, Buga GM. Nebivolol: a selective beta-1-adrenergic receptor antagonist that relaxes vascular smooth muscle by nitric oxide- and cyclic GMP-dependent mechanisms. *Nitric Oxide* 2002;7:75-82.
10. Cosentino F, Bonetti S, Rehorik R, Eto M, Werner-Felmayer G, Volpe M, et al. Nitric oxide-mediated relaxations in salt-induced hypertension: effect of chronic beta-1-selective receptor blockade. *J Hypertens* 2002;20:421-8.
11. Brehm BR, Wolf SC, Bertsch D, Klausner M, Wesselborg S, Schuler S, et al. Effects of nebivolol on proliferation and apoptosis of human coronary artery smooth muscle and endothelial cells. *Cardiovasc Res* 2001;49:430-9.
12. Troost R, Schwedheim E, Rojczyk S, Tsikas D, Frolich JC. Nebivolol decreases systemic oxidative stress in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2000;50:377-9.
13. Gielen W, Cleophas TJ, Agrawal R. Nebivolol: a review of its clinical and pharmacological characteristics. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006;44:344-57.
14. Moen MD, Wagstaff AJ. Nebivolol. A review of its use in the management of hypertension and heart failure. *Drugs* 2006;66:1-19.
15. Van Peer A, Snoeck E, Woestenborghs R. Clinical pharmacokinetics of nebivolol. *Drug Invest* 1991;3:25-30.
16. Sieben G, Van Nueten L, Symoens J. Nebivolol in hypertension. *Drug Invest* 1991;3:190-192.
17. Van Nueten L, Dupont A, Vertommen GC. A dose response trial of nebivolol in essential hypertension. *J Human Hypert* 1997;11:139-44.
18. Liu GS, Wang LY, van Nueten L. The effect of nebivolol on left ventricular hypertrophy in hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999;13:549-51.
19. Predel HG, Mainka W, Schillings W, Knigge H, Montiel J, Fallois J, et al. Integrated effects of vasodilating beta-blocker nebivolol on exercise performance, energy metabolism, cardiovascular and neurohormonal parameters in physically active patients with arterial hypertension. *J Human Hypert* 2001;15:715-21.
20. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:1115-40.
21. Lacouciere Y, Arnott W. Placebo-controlled comparison of the effects of nebivolol and low-dose hydrochlorothiazide as monotherapies and in combination on blood pressure and lipid profile in hypertensive patients. *J Hum Hypert* 1994;8:283-8.
22. Czuriga I, Rieicansky I, Bodnar J, Fulop T, Kruzsicz V, Kristof E, et al. Comparison of the new cardioselective beta-blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: The Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS). *Cardiovasc Drugs Ther* 2003;17:257-63.
23. Van Bortel LM, Bulpitt CJ, Fici F. Quality of life and antihypertensive effect with nebivolol and losartan. *Am J Hypertens* 2005;18:1060-66.
24. Ambrosioni E, Borghi C. Tolerability of nebivolol in head-to-head clinical trials versus other cardioselective beta-blockers in the treatment of hypertension. A meta-analysis. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2005;12:27-35.
25. Edes I, Gaisor Z, Wita K. Effects of nebivolol on left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure: results of the ENECA study. *Eur J Heart Failure* 2005;7:631-9.
26. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215-25.
27. Czuriga I, Édes I. A nebivolol: a pleiotróp hatású béta-blokkoló – újabb klinikai adatok. *Cardiologia Hungarica* 2006;36:48-53.
28. Jermendy Gy. Antihypertensiv szerek antidiabetogén hatása. *Házi-Orvos Továbbképző Szemle* 2005;10:98-102.
29. Pesant Y, Marc-Aurèle J, Biemann P, Alaupovic P, Cartier P, Bichet D, et al. Metabolic and antihypertensive effect of nebivolol and atenolol in normometabolic patients with mild-to-moderate hypertension. *Am J Ther* 1999;6:137-47.
30. Poirier L, Cleroux J, Nadeau A, Lacouciere Y. Effects of nebivolol and atenolol on insulin sensitivity and haemodynamics in hypertensive patients. *J Hypertens* 2001;19:1429-35.
31. Fogari R, Zoppi A, Lazzari P, Mugellini A, Lusardi P, Preti P, et al. Comparative effects of nebivolol and atenolol on blood pressure and insulin sensitivity in hypertensive subjects with type 2 diabetes. *J Hum Hypert* 1997;11:753-7.
32. Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, Kardesoglu E, Kilic S, Turhan H, et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J Hypertens* 2006;24:591-6.
33. Kaiser T, Heise T, Nosek L, Eckers U, Sawicki PT. Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens* 2006;24:1397-403.