

Nebiwołol w terapii pacjentów z przewlekłymi zespołami wieńcowymi

Krzysztof Ozierański, Marcin Grabowski

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

STRESZCZENIE

Beta-adrenolityki stanowią kluczową grupę leków w terapii pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym (CCS). Wyróżniającym się przedstawicielem tej grupy jest nebiwołol. Charakteryzuje się on m.in. licznymi właściwościami plejotropowymi, najwyższą kardioselektywnością (selektywna blokada receptorów β -1) i wpływem na poprawę funkcji śródbłonna poprzez zwiększenie syntezy tlenu azotu. Nebiwołol skutecznie poprawia funkcję skurczową i rozkurczową miokardium, co sprawia, że jest lekiem preferowanym u pacjentów z towarzyszącą niewydolnością serca. Nebiwołol umożliwia także adekwatną kontrolę powszechnych u pacjentów z CCS czynników ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak podwyższone ciśnienie tętnicze i zwiększona częstość rytmu serca.

W niniejszym opracowaniu przedstawiono dowody naukowe potwierdzające skuteczność nebiwołolu w terapii pacjentów z CCS.

Słowa kluczowe: przewlekły zespół wieńcowy; β -adrenolityk; MINOKA; właściwości plejotropowe; kardioselektywność; dławica

Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce 2021, tom 7, nr 2, strony: 63-70

Wstęp

Beta-adrenolityki to leki wykorzystywane w kardiologii od lat 50. XX wieku. Znajdują zastosowanie w leczeniu nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca (HF, *heart failure*) oraz przewlekłych zespołów wieńcowych (CCS, *chronic coronary syndrome*). Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) wymieniają je jako leczenie pierwszego rzutu w CCS, nie wskazując konkretnej substancji jako preferowanego terapeutycznego. Może dać to złudne przeświadczenie o możliwości wymiennego stosowania leków z tej grupy bez konsekwencji dla rokowania pacjentów, znane pod nazwą „efektu klasy”. W istocie leki β -adrenolityczne to niezwykle heterogenna grupa, a wybór właściwego

preparatu powinien uwzględniać: cele terapeutyczne, wyjściowy stan pacjenta, parametry hemodynamiczne oraz ocenę jakości życia. Biorąc pod uwagę wszystkie wymienione czynniki, obecnie obserwuje się odejście od starej generacji leków na rzecz preparatów o złożonym, plejotropowym mechanizmie działania i wysokiej kardioselektywności, znanych jako β -adrenolityki trzeciej generacji.

Właściwości leków β -adrenolitycznych

Głównym mechanizmem działania leków β -adrenolitycznych jest blokada receptorów adrenergicznych β , skutkująca:

- obniżeniem częstości rytmu serca (HR, *heart rate*);

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. med. Marcin Grabowski, I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny;
e-mail: marcin.grabowski@wum.edu.pl

- poprawą kurczliwości mięśnia sercowego;
- poprawą funkcji rozkurczowej serca;
- obniżeniem ciśnienia tętniczego.

Leki β -adrenolityczne charakteryzują się różną lipofilnością. Ma to znaczenie kliniczne, ponieważ u pacjentów przyjmujących preparaty lipofilne (np. metoprolol, propranolol), przechodzące w większym stopniu do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), częściej występują objawy, takie jak: zmęczenie, spowolnienie, ból głowy, zaburzenia snu, bezsenność i żywe sny, depresja. Leki hydrofilne (np. atenolol, esmolol) nie przedostają się do OUN i są usuwane poprzez nerki. Lipofilność nie ma wpływu na śmiertelność wśród większości pacjentów, jednak warto pamiętać, że u chorych po przebytych zawale serca (MI, *myocardial infarction*) stosowanie preparatów lipofilnych wiąże się z lepszym rokowaniem [1–4].

Leki β -adrenolityczne różnią się między sobą także wewnętrzną aktywnością sympatykomimetyczną (ISA, *intrinsic sympathomimetic activity*). Mianem tym określa się zdolność leku do jednoczesnego hamowania i stymulowania receptora β -adrenergicznego. Skutkiem tego jest fakt, że całkowita blokada receptora nie jest osiągalna, nawet przy zwiększeniu dawki terapeutycznego i często niemożliwe jest uzyskanie docelowych wartości HR czy optymalizacji pracy serca. Najmniejszą ISA charakteryzują się: nebiwolol, karwedilol, bisoprolol, betaksolol i atenolol [5].

W kontekście możliwych skutków ubocznych istotna jest kwestia kardioselektywności. Mianem tym określa się zdolność β -adrenolityków do selektywnej blokady receptorów β -1, zlokalizowanych w obrębie serca, bez jednoczesnego oddziaływania na receptory β -2, znajdujące się w innych układach i wpływających na wiele procesów. W przypadku kardioselektywnych β -adrenolityków (np. nebiwololu) nie dochodzi do oddziaływania na receptory β -2 i nie obserwuje się działań niepożądanych, takich jak: niekorzystny wpływ na gospodarkę lipidową, zwiększenie oporu w drogach oddechowych, zmniejszenie ukrwienia obwodowych części kończyn dolnych, często występujących przy terapii z zastosowaniem leków β -adrenolitycznych o umiarkowanej kardioselektywności (np. metoprolol) [6, 7]. Jest to szczególnie ważne dla zachowania jakości życia pacjenta na poziomie zadowalającym go, a także dla optymalnej terapii pacjentów z wieloma chorobami współ-

istniejącymi, których liczba wraz z przesunięciem struktury wiekowej systematycznie się zwiększa.

Leki β -adrenolityczne różnią się także właściwościami farmakokinetycznymi: czasem półtrwania, efektem pierwszego przejścia, rodzajem metabolizowania. Warto decydować się na leki charakteryzujące się wysokim czasem półtrwania, możliwe do podania w jednej dawce dobowej, ponieważ poprawiają one adherencję oraz jakość życia pacjentów. W tym kontekście także powinno się preferować nebiwolol.

Właściwości nebiwololu

Nebiwolol jest mieszaniną racemiczną enancjomerów: d-nebiwololu (SRRR) oraz l-nebiwololu (RSSS). Jest to przedstawiciel najnowocześniejszej generacji leków β -adrenolitycznych. Charakteryzuje się właściwościami plejotropowymi, nieobserwowanymi w grupie starszych leków, oraz zmniejszonym spektrum działań niepożądanych.

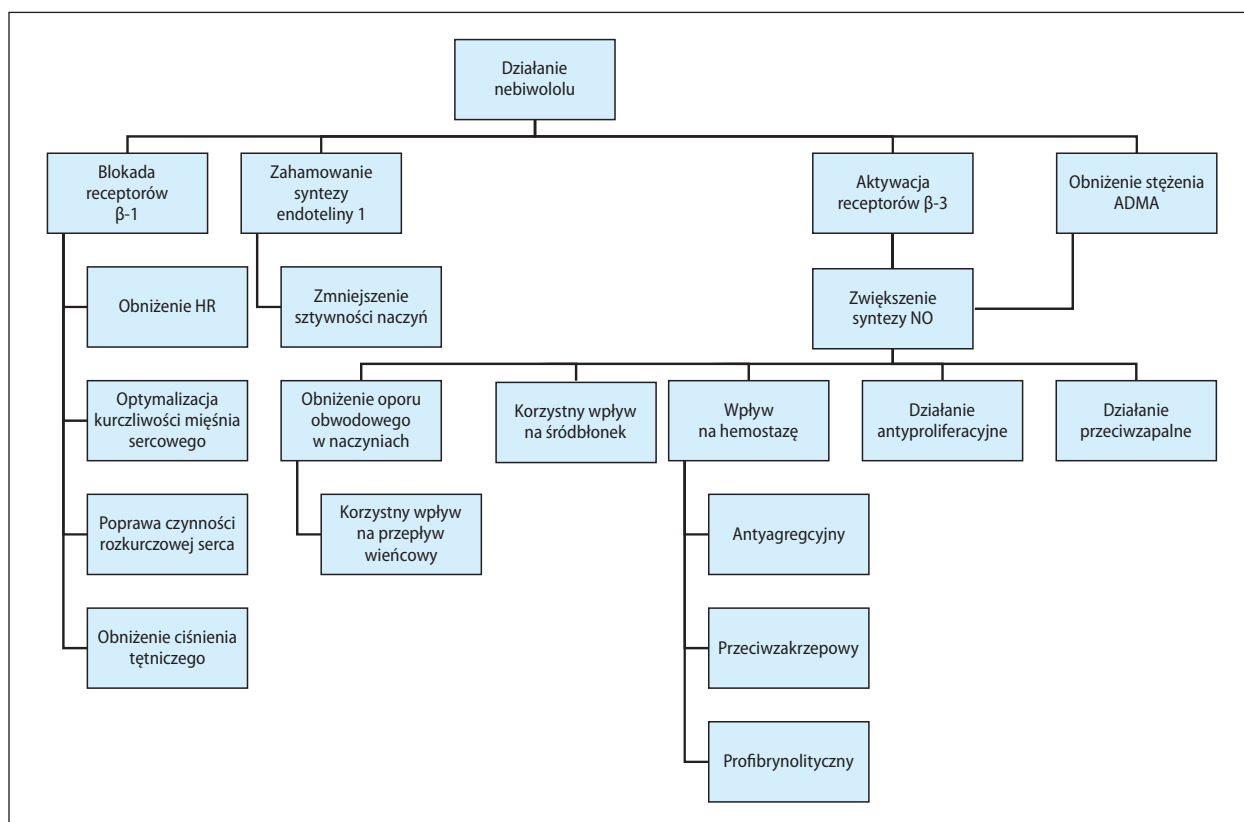
Mechanizm działania tego terapeutycznego opiera się na:

- blokadzie receptorów β -adrenergicznych (głównie β -1);
- stymulacji receptorów β -3, co prowadzi do oddziaływania na szlak przemian metabolicznych L-argininy/tlenku azotu (NO, *nitric oxide*).

O ile pierwszy mechanizm, prowadzący do licznych korzystnych dla układu sercowo-naczyniowego zjawisk, jest wspólny dla całej grupy leków β -adrenolitycznych (ryc. 1), o tyle drugi stanowi unikatową zaletę nebiwololu.

Stymulacja receptorów β -3 sprzężonych z białkiem G_i hamuje produkcję cAMP i prowadzi do wzrostu stężenia śródbłonkowej syntazy NO. Tlenek azotu poszerza naczynia, ułatwiając przepływ krwi zarówno w naczyniach systemowych, jak i, co szczególnie istotne, w krążeniu wieńcowym. Oprócz tego działa on antyagregacyjnie, antyproliferacyjnie, przeciw płytkowo, przeciwzakrzepowo, profibrynolitycznie, przeciwzapalnie, prowadząc do zahamowania progresji miażdżycy i zmniejszając ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych [1].

Dodatkowym mechanizmem działania jest blokada receptora dla endoteliny 1, endogennego inhibitora produkcji NO, odpowiedzialnego za wazokonstrykcję, nieobserwowana wśród innych β -adrenolityków, potencjalnie wzmacniająca efekt wazodylatacyjny [8].



Rycina 1. Działanie nebivololu. HR (*heart rate*) — częstość rytmu serca; NO (*nitric oxide*) — tlenek azotu; ADMA (*asymmetric dimethylarginine*) — arginina dimetylowa w osoczu

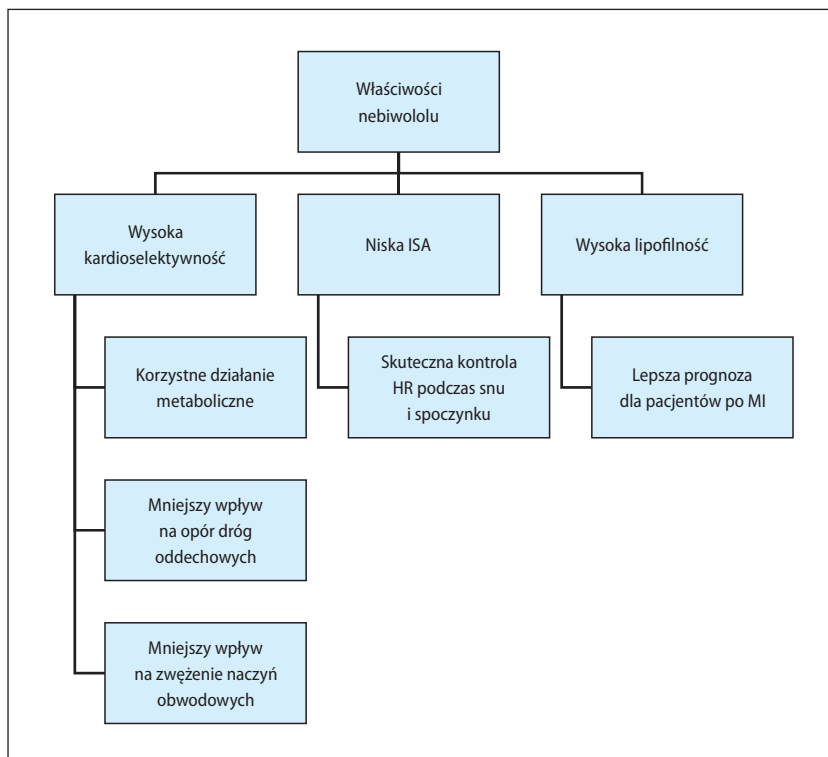
Mechanizm działania nebivololu polega więc zarówno na zmniejszeniu objawów dławicowych, jak i zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym, co stanowi dwa filary leczenia chorych z CCS.

Nebivolol charakteryzuje się najwyższym stopniem kardioselektywności spośród wszystkich dostępnych na rynku leków β -adrenolitycznych, osiągając wartości 320 razy większe dla receptorów β -1 w porównaniu z β -2 [9]. Ogranicza to działania niepożądane obserwowane w przypadku terapii pozostałymi lekami z tej grupy, takie jak: niekorzystny wpływ na gospodarkę lipidową, zwiększenie oporu w drogach oddechowych, zmniejszenie ukrwienia obwodowych części kończyn dolnych. Ze względu na wysoką kardioselektywność nebivololu oraz jego wpływ na uwalnianie NO zastosowanie tego leku może się okazać szczególnie korzystne u pacjentów z cukrzycą, depresją i zaburzeniami erekcji. Ponadto wysoka kardioselektywność nebivololu powoduje, że przeciwwskazaniem do jego stosowania nie jest również przewlekła choroba obturacyjna płuc.

Nebivolol, jako lek lipofilny, korzystnie działa w przypadku pacjentów po przebytych MI, charakteryzuje się także niską ISA. Wartość ta jest sterowana endogennym napięciem układu współczulnego. Im wyższe jest napięcie układu sympatycznego, tym słabsze działanie agonistyczne leku i odwrotnie — im niższa aktywność współczulna, tym agonistyczne działanie częściowego agonisty ujawnia się w większym stopniu. Ma to też szczególne znaczenie dla utrzymania parametrów, takich jak HR przy niskiej adrenergicznej stymulacji własnej, np. podczas snu. W takiej sytuacji preparaty o wysokiej ISA mogą w mniejszym stopniu obniżać HR lub nawet prowadzić do jego wzrostu. Zjawiska tego nie obserwuje się w przypadku nebivololu (ryc. 2) [10].

Leki β -adrenolityczne w leczeniu pacjentów z CCS

Celem leczenia pacjentów z CCS jest złagodzenie objawów dławicowych dzięki stosowaniu leków ograniczających niedokrwienie mięśnia sercowego oraz zmniejszenie ryzyka incydentów sercowo-na-



Rycina 2. Właściwości nebiwololu. ISA (*intrinsic sympathomimetic activity*) — wewnętrzna aktywność sympatykomimetyczna; HR (*heart rate*) — częstość rytmu serca; MI (*myocardial infarction*) — zawał serca

czyniowych poprzez modyfikację stylu życia, kontrolę czynników ryzyka oraz farmakoterapię.

Według aktualnych wytycznych leczenie przeciwdławicowe powinno się rozpoczynać od zastosowania antagonisty kanału wapniowego i/lub leku β -adrenolitycznego. W przypadku utrzymywania się objawów należy rozważyć jednoczesne zastosowanie leków z obu grup.

Autorzy wytycznych wskazują, że stosowanie β -adrenolityków wiąże się ze znaczącym zmniejszeniem śmiertelności i częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród chorych z przebyłym MI oraz u chorych z HF i ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory. Jednocześnie nie ma zadowalających badań kontrolowanych placebo udowadniających korzyści u chorych z CCS, którzy nie przeżyli MI ani HF [5].

Zalecenie połączenia β -adrenolityku i antagonisty wapnia jest poparte metaanalizą 46 badań, których wyniki wykazały skuteczność takiego leczenia [11]. Do tej pory nie przeprowadzono jednak żadnych prospektywnych badań randomizowanych udowadniających korzyści z terapii łączonej. Wyniki tej samej metaanalizy wskazywały, że leki przeciwniedokrwienne drugiego rzutu (długodziałające ni-

traty, ranolazyna, trimetazydyna i — w mniejszym stopniu — iwabradyna) mogą być stosowane w połączeniu z β -adrenolitykiem lub antagonistą wapnia w ramach leczenia pierwszego rzutu.

Należy pamiętać, że terapia powinna być dostosowana do indywidualnych potrzeb, charakterystyki i wieku pacjenta. Niezależnie od wybranej strategii początkowej, jej efekty powinny zostać zrewidowane po 2–4 tygodniach od wdrożenia leczenia [5].

Skuteczna kontrola CCS za pomocą nebiwololu

U chorych z objawowym CCS leki β -adrenolityczne wykazują udowodnioną skuteczność w zakresie zmniejszenia dławicy wywoływanej wysiłkiem, zwiększenia tolerancji wysiłku fizycznego oraz ograniczenia objawowych i bezobjawowych epizodów niedokrwienia [5]. Nie inaczej jest w przypadku nebiwololu, którego skuteczność potwierdzono w licznych badaniach [10].

Blokada adrenergiczna skutkuje zwolnieniem HR, rzutu serca, a także obniżeniem skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego, co bezpośrednio zmniejsza zużycie tlenu przez miocyty

i ogranicza ich niedokrwienie w warunkach niedostatecznej podaży tlenu. Jednocześnie funkcja rozkurczowa ulega poprawie, co jest istotne, ponieważ w fazie rozkurczu odbywa się perfuzja mięśnia sercowego.

Nebivolol zwiększa ponadto syntezę NO, który wywiera efekt dylatacyjny, skutkujący spadkiem naczyńowego oporu obwodowego, wzrostem objętości wyrzutowej i utrzymaniem rzutu serca. Wazodylatacja jest szczególnie korzystna w łożysku wieńcowym, gdzie wywiera efekt synergistyczny z blokadą adrenergiczną, ograniczając niedokrwienie.

W ramach działania plejotropowego nebiwolol ogranicza także agregację płytek krwi i hamuje kaskadę krzepnięcia. Efekt ten jest mediowany przez wspomniany już NO. Skutkiem tego jest zmniejszenie ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych.

Nebivolol wpływa również korzystnie na poprawę czynności śródbłonna, co ma znaczenie w prewencji incydentów sercowo-naczyniowych. Wraz z lepszym rozumieniem podłoża CCS coraz większą rolę przypisuje się śródbłonkowi, którego dysfunkcja leży u podstaw miażdżycy i choroby niedokrwiennej serca. Głównymi lekami poprawiającymi funkcję śródbłonna są β -adrenolityki [12]. Zastosowanie nebiwololu umożliwia zatrzymanie patologicznych procesów prowadzących do tworzenia blaszki miażdżycowej już na wczesnym etapie, a także pozwala na ograniczenie dalszej progresji tego procesu.

Nebivolol może odgrywać szczególnie istotną rolę w terapii pacjentów z dławicą bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych. Według wytycznych ESC z 2019 roku [5] patofizjologicznym podłożem tego rodzaju dławicy są:

- zwężenia nieistotne angiograficznie (stopień umiarkowany lub łagodny) lub rozsiane zwężenia o niedoszacowanej w koronarografii istotności;
- zaburzenia w obrębie mikrokrążenia niemożliwe do oceny w koronarografii;
- dynamiczne zwężenia spowodowane skurczem naczyń.

W grupie pacjentów z pierwszej kategorii, ze względu na patomechanizm podobny do typowej dławicy, nebiwolol wykazuje korzystne działanie, jednak warto także zwrócić uwagę na zalety z jego zastosowania w grupie pacjentów z drugiej kategorii. Zaburzenia mikrokrążenia są uwarunkowane zmniejszoną rezerwą wieńcową oraz zwiększeniem bazalnego oporu naczyniowego skutkującego

zwolnieniem przepływu (*coronary slow flow phenomenon*) [13]. Przyczyn zaburzenia mikrokrążenia upatruje się w dysfunkcji endotelialnej i nie-endotelialnej w obrębie mikrokrążenia, przy czym dużą rolę przypisuje się generacji kinin, endotelialnej produkcji NO oraz przepuszczalności naczyń [14].

Nebivolol, dzięki oddziaływaniu na szlak przemian metabolicznych L-argininy/NO, może skutecznie przeciwdziałać obu zjawiskom, wpływając zapewne w sposób wielokierunkowy na zjawiska regulujące wazomotorykę małych naczyń.

Nebivolol jako wysoce skuteczny β -adrenolityk jest polecany w każdym przypadku, gdy lek z tej grupy jest zawarty w schemacie leczenia. Staje się natomiast szczególnie użyteczny ze względu na swoje unikatowe właściwości w określonych sytuacjach klinicznych przedstawionych na rycinie 3.

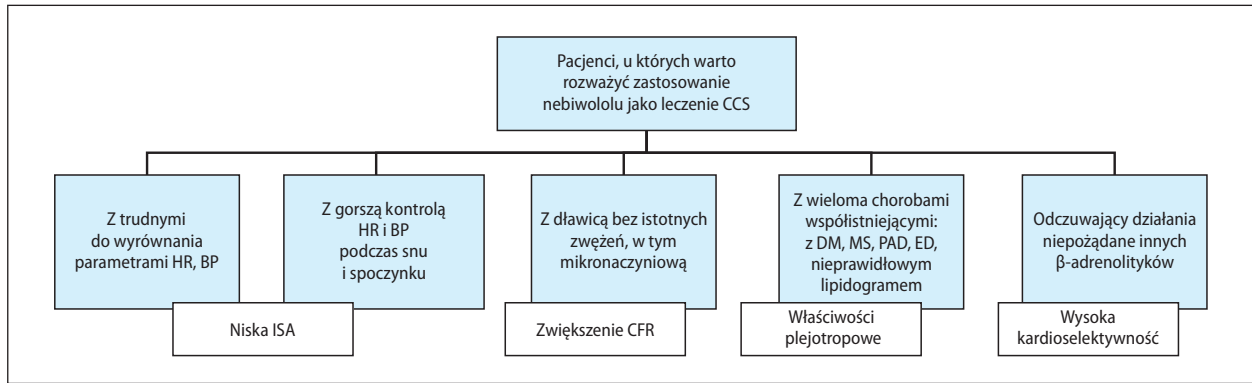
Podwyższona czynność serca ($> 80/\text{min}$) jest jednym z istotnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego szczególnie u pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą sercowo-naczyniową, ale także w populacji ogólnej bez stwierdzonych powikłań [15–18].

Adekwatna kontrola częstości rytmu serca jest szczególnie zalecana u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym, niewydolnością serca, nadciśnieniem tętniczym i/lub migotaniem przedsionków [19–21].

Beta-adrenolityki są podstawową grupą leków stosowanych w tych wskazaniach. Szczególne znaczenie ma wysoce kardioselektywny nebiwolol o wielokierunkowym mechanizmie działania poprawiający funkcję śródbłonna naczyniowego i zmniejszający napięcie współczulne zarówno w wysiłku, jak i w spoczynku, chroniąc serce przed niekorzystnymi skutkami aktywacji receptorów beta [9, 10, 12].

Dowody na skuteczność nebiwololu

Opierając się na wynikach dużych badań randomizowanych z wykorzystaniem metoprololu i bisoprololu, udowadniających ich skuteczność [24], oraz biorąc pod uwagę przewagę kardioselektywnych β -adrenolityków, zasadna wydaje się ekstrapolacja tych wyników i przypisanie nebiwololowi efektu klasy — jego β 1-selektywność jest 2–3-krotnie większa niż bisoprololu i 4–10-krotnie większa niż metoprololu. Istnieje wiele mniejszych badań oceniających skuteczność nebiwololu, których wyniki wydają się potwierdzać zasadność takiej ekstrapolacji [10].



Rycina 3. Grupy pacjentów, u których warto zastosować nebiwolol jako leczenie CCS (niebieskie pola) wraz z uzasadnieniem (białe pola). CCS (*chronic coronary syndrome*) — przewlekły zespół wieńcowy; HR (*heart rate*) — częstość rytmu serca; BP (*blood pressure*) — ciśnienie tętnicze; ISA (*intrinsic sympathomimetic activity*) — wewnętrzna aktywność sympatykomimetyczna; CFR (*coronary flow reserve*) — rezerwa wieńcowa; DM (*diabetes mellitus*) — cukrzyca; MS (*metabolic syndrome*) — zespół metaboliczny; PAD (*peripheral artery disease*) — choroba tętnic obwodowych; ED (*erectile dysfunction*) — zaburzenia erekcji

Jednocześnie nebiwolol wykazał przewagę nad atenolem w zakresie poprawy wskaźnika rozszerzalności małych naczyń [25], parametrów stresu oksydacyjnego [26], funkcji śródlonka mierzonych techniką wazodylatacji tętnicy ramiennej po niedokrwieniu [26, 27], obniżenia stężenia asymetrycznej argininy dimetylowej w osoczu (ADMA, *asymmetric dimethyl arginine*) [26], będącej endogennym inhibitorem NO, powiązanej ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym [28]. W porównaniu z metoprololem nebiwolol w większym stopniu redukuje stężenie ADMA i zmniejsza wskaźnik wzmocnienia (Aix, *augmentation index*), parametr będący miarą sztywności naczyń tętniczych, korelujący z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym [29]. Warto przy tym zwrócić uwagę, że w 12-miesięcznym randomizowanym badaniu klinicznym, w którym oceniano wpływ metoprololu i nebiwololu na liczne parametry hemodynamiczne i biochemiczne, nie wykazano różnicy w wartościach Aix i ADMA, ale odnotowano, że tylko nebiwolol korzystnie wpływał na stres oksydacyjny [30] i w znaczący sposób obniżał zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe ciśnienie tętnicze, a także zmniejszał HR i grubość ściany lewej komory [31].

Wykazano także, że nebiwolol znacząco skuteczniej zmniejszał agregację płytek krwi w porównaniu z bisoprololem [32]. Takich różnic nie wykazano jednak w badaniu klinicznym porównującym ten lek z karwedilolem [33].

Korzystne właściwości nebiwololu wynikają również z ograniczenia działań niepożądanych.

W badaniu porównującym nebiwolol z metoprololem w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2 i chorobą niedokrwienną serca wykazano, że u pacjentów otrzymujących nebiwolol nie występowały zaburzenia gospodarki węglowodanowej i lipidowej [6]. W grupie chorych przyjmujących nebiwolol odnotowano także obniżenie stężenia triglicerydów. W kolejnym badaniu porównano atenolol z nebiwololem, wykazując, że atenolol przyczyniał się do wzrostu stężenia cholesterolu i triglicerydów, podczas gdy nebiwolol oddziaływał korzystnie na oba parametry [7]. W tym samym badaniu wykazano większą o 10% skuteczność nebiwololu w obniżeniu stężenia insuliny i większą o 20% redukcję wskaźnika homeostatycznego modelu insulinooporności (HOMA, *Homeostasis Model Assessment*). Stężenie glukozy pozostało niezmienione [7].

Jednocześnie warto zaznaczyć, że o ile schematy leczenia klasycznej postaci dławicy znajdują poparcie w wynikach licznych badań randomizowanych, o tyle w przypadku dławicy bez istotnych zwężeń (w tym również dławicy mikronaczyniowej) dowody na skuteczność rekomendowanych terapii są w dalszym ciągu niepełne i brakuje wyników badań randomizowanych.

Podsumowanie

Istotną składową personalizacji leczenia pacjentów z CCS jest dobór właściwego leku. Może on skutkować lepszą kontrolą parametrów hemodynamicz-

nych, wyższą adherencją i poprawą jakości życia pacjenta, a w konsekwencji lepszą prognozą.

Nebivolol jest lekiem β -adrenolitycznym najnowszej generacji, charakteryzuje się wysoką skutecznością, a także dodatkowymi znacznymi korzyściami w licznych sytuacjach klinicznych, będąc jednocześnie pozbawionym wielu działań niepożądanych.

Piśmiennictwo

- Toblli JE, DiGennaro F, Giani JF, et al. Nebivolol: impact on cardiac and endothelial function and clinical utility. *Vasc Health Risk Manag.* 2012; 8: 151–160, doi: [10.2147/VHRM.S20669](https://doi.org/10.2147/VHRM.S20669), indexed in Pubmed: [22454559](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22454559/).
- Van de Water A, Janssens W, Van Neuten J, et al. Pharmacological and hemodynamic profile of nebivolol, a chemically novel, potent, and selective beta 1-adrenergic antagonist. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1988; 11(5): 552–563, doi: [10.1097/00005344-198805000-00007](https://doi.org/10.1097/00005344-198805000-00007), indexed in Pubmed: [2455841](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2455841/).
- Sorrentino SA, Doerries C, Manes C, et al. Nebivolol exerts beneficial effects on endothelial function, early endothelial progenitor cells, myocardial neovascularization, and left ventricular dysfunction early after myocardial infarction beyond conventional β 1-blockade. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57(5): 601–611, doi: [10.1016/j.jacc.2010.09.037](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.09.037), indexed in Pubmed: [21272752](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21272752/).
- McEnery CM, Schmitt M, Qasem A, et al. Nebivolol increases arterial distensibility in vivo. *Hypertension.* 2004; 44(3): 305–310, doi: [10.1161/01.HYP.0000137983.45556.6e](https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000137983.45556.6e), indexed in Pubmed: [15262912](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15262912/).
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020; 41(3): 407–477, doi: [10.1093/eurheartj/ehz425](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425), indexed in Pubmed: [31504439](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31504439/).
- Makolkina VI, Akhmedova OO, Buval'tsev VI, et al. [Clinical and metabolic effects of cardioselective beta-adrenoblockers nebivolol and metoprolol in patients with hypertension and ischemic heart disease associated with type 2 diabetes]. *Kardiologija.* 2003; 43(2): 40–43, indexed in Pubmed: [12891271](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12891271/).
- Rizos E, Bairaktari E, Kostoula A, et al. The combination of nebivolol plus pravastatin is associated with a more beneficial metabolic profile compared to that of atenolol plus pravastatin in hypertensive patients with dyslipidemia: a pilot study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2003; 8(2): 127–134, doi: [10.1177/107424840300800206](https://doi.org/10.1177/107424840300800206), indexed in Pubmed: [12808486](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12808486/).
- Diehl KJ, Stauffer BL, Dow CA, et al. Chronic nebivolol treatment suppresses endothelin-1-mediated vasoconstrictor tone in adults with elevated blood pressure. *Hypertension.* 2016; 67(6): 1196–1204, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06979](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06979), indexed in Pubmed: [27113048](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27113048/).
- Fongemie J, Felix-Getzik E. A review of nebivolol pharmacology and clinical evidence. *Drugs.* 2015; 75(12): 1349–1371, doi: [10.1007/s40265-015-0435-5](https://doi.org/10.1007/s40265-015-0435-5), indexed in Pubmed: [26177892](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26177892/).
- Brixius K, Bundkirchen A, Böck B, et al. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. *Br J Pharmacol.* 2001; 133(8): 1330–1338, doi: [10.1038/sj.bjpp.0704188](https://doi.org/10.1038/sj.bjpp.0704188), indexed in Pubmed: [11498519](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11498519/).
- Belsey J, Savelieva I, Mugelli A, et al. Relative efficacy of antianginal drugs used as add-on therapy in patients with stable angina: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2015; 22(7): 837–848, doi: [10.1177/2047487314533217](https://doi.org/10.1177/2047487314533217), indexed in Pubmed: [24776376](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24776376/).
- Peller M, Ozierański K, Balsam P, et al. Influence of beta-blockers on endothelial function: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiol J.* 2015; 22(6): 708–716, doi: [10.5603/CJ.a2015.0042](https://doi.org/10.5603/CJ.a2015.0042), indexed in Pubmed: [26202651](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26202651/).
- Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, et al. American Heart Association Interventional Cardiovascular Care Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Contemporary Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2019; 139(18): e891–e908, doi: [10.1161/CIR.0000000000000670](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000670), indexed in Pubmed: [30913893](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30913893/).
- Pacheco Claudio C, Quesada O, Pepine CJ, et al. Why names matter for women: MINOCA/INOCA (myocardial infarction/ischemia and no obstructive coronary artery disease). *Clin Cardiol.* 2018; 41(2): 185–193, doi: [10.1002/clc.22894](https://doi.org/10.1002/clc.22894), indexed in Pubmed: [29498752](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29498752/).
- Balsam P, Peller M, Borodzicz S, et al. In-hospital heart rate reduction and its relation to outcomes of heart failure patients with sinus rhythm: Results from the Polish part of the European Society of Cardiology Heart Failure Pilot and Long-Term Registries. *Cardiol J.* 2020; 27(1): 25–37, doi: [10.5603/CJ.a2018.0094](https://doi.org/10.5603/CJ.a2018.0094), indexed in Pubmed: [30155862](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30155862/).
- Kapłon-Cieślicka A, Balsam P, Ozierański K, et al. Resting heart rate at hospital admission and its relation to hospital outcome in patients with heart failure. *Cardiol J.* 2014; 21(4): 425–433, doi: [10.5603/CJ.a2013.0147](https://doi.org/10.5603/CJ.a2013.0147), indexed in Pubmed: [24142684](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24142684/).
- Nanthen D, Leening MJG, Locatelli I, et al. Resting heart rate and the risk of heart failure in healthy adults: the Rotterdam Study. *Circ Heart Fail.* 2013; 6(3): 403–410, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000171](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000171), indexed in Pubmed: [23599310](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23599310/).
- Pfister R, Michels G, Sharp SJ, et al. Resting heart rate and incident heart failure in apparently healthy men and women in the EPIC-Norfolk study. *Eur J Heart Fail.* 2012; 14(10): 1163–1170, doi: [10.1093/eurjhf/hfs104](https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs104), indexed in Pubmed: [22736739](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22736739/).
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Kardiol Pol.* 2019; 77(2): 71–159, doi: [10.5603/kp.2019.0018](https://doi.org/10.5603/kp.2019.0018).
- Ozierański K, Kapłon-Cieślicka A, Balsam P, et al. Effect of β -blockers on 1-year survival and hospitalizations in patients with heart failure and atrial fibrillation: results from ESC-HF Pilot and ESC-HF Long-Term Registry. *Pol Arch Intern Med.* 2018; 128(11): 649–657, doi: [10.20452/pamw.4346](https://doi.org/10.20452/pamw.4346), indexed in Pubmed: [30303491](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30303491/).
- Ponikowski P, Voors A, Anker S, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016; 37(27): 2129–2200, doi: [10.1093/eurheartj/ehw128](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128).
- Nebilet. Charakterystyka Produktu Leczniczego.
- López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, et al. Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J.* 2004; 25(15): 1341–1362, doi: [10.1016/j.ehj.2004.06.002](https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.06.002), indexed in Pubmed: [15288162](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15288162/).
- Shu DeF, Dong BiR, Lin XF, et al. Long-term beta blockers for stable angina: systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2012; 19(3): 330–341, doi: [10.1177/1741826711409325](https://doi.org/10.1177/1741826711409325), indexed in Pubmed: [22779086](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22779086/).
- Arosio E, De Marchi S, Prior M, et al. Effects of nebivolol and atenolol on small arteries and microcirculatory endothelium-dependent dilation in hypertensive patients undergoing isometric stress. *J Hypertens.* 2002; 20(9): 1793–1797, doi: [10.1097/00004872-200209000-00024](https://doi.org/10.1097/00004872-200209000-00024), indexed in Pubmed: [12195121](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12195121/).
- Pasini AF, Garbin U, Stranieri C, et al. Nebivolol treatment reduces serum levels of asymmetric dimethylarginine and improves endothelial dysfunction in essential hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 2008; 21(11): 1251–1257, doi: [10.1038/ajh.2008.260](https://doi.org/10.1038/ajh.2008.260), indexed in Pubmed: [18772860](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18772860/).
- Lekakis JP, Protogerou A, Papamichael C, et al. Effect of nebivolol and atenolol on brachial artery flow-mediated vasodilation in patients with coronary artery disease. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2005; 19(4): 277–281, doi: [10.1007/s10557-005-3117-9](https://doi.org/10.1007/s10557-005-3117-9), indexed in Pubmed: [16187009](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16187009/).
- Bouras G, Deftereos S, Tousoulis D, et al. Asymmetric Dimethylarginine (ADMA): a promising biomarker for cardiovascular disease? *Curr Top Med Chem.* 2013; 13(2): 180–200, doi: [10.2174/1568026611313020007](https://doi.org/10.2174/1568026611313020007), indexed in Pubmed: [23470077](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23470077/).

29. Kandavar R, Higashi Y, Chen W, et al. The effect of nebivolol versus metoprolol succinate extended release on asymmetric dimethylarginine in hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2011; 5(3): 161–165, doi: [10.1016/j.jash.2010.11.003](https://doi.org/10.1016/j.jash.2010.11.003), indexed in Pubmed: [21251896](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21251896/).
30. Serg M, Kampus P, Kals J, et al. Nebivolol and metoprolol: long-term effects on inflammation and oxidative stress in essential hypertension. *Scand J Clin Lab Invest*. 2012; 72(5): 427–432, doi: [10.3109/00365513.2012.691991](https://doi.org/10.3109/00365513.2012.691991), indexed in Pubmed: [22708640](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22708640/).
31. Kampus P, Serg M, Kals J, et al. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness. *Hypertension*. 2011; 57(6): 1122–1128, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.155507](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.155507), indexed in Pubmed: [21536983](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21536983/).
32. Ignjatovic V, Pavlovic S, Miloradovic V, et al. Influence of different β -blockers on platelet aggregation in patients with coronary artery disease on dual antiplatelet therapy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2016; 21(1): 44–52, doi: [10.1177/1074248415581175](https://doi.org/10.1177/1074248415581175), indexed in Pubmed: [25868659](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25868659/).
33. Karabacak M, Dogan A, Aksoy F, et al. Both carvedilol and nebivolol may improve platelet function and prothrombotic state in patients with nonischemic heart failure. *Angiology*. 2014; 65(6): 533–537, doi: [10.1177/0003319713489340](https://doi.org/10.1177/0003319713489340), indexed in Pubmed: [23671213](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23671213/).