

# Небіволол – бета-адреноблокатор з вазодилатаційними властивостями: досягнення і перспективи застосування

Г.М. Солов'ян, Т.В. Міхалева, Л.О. Андросова

ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ

Огляд присвячений клінічному застосуванню  $\beta$ -адреноблокатора з вазодилатаційними властивостями – небівололу. Розглянуто основні фармакологічні властивості та характеристики препарату, його кардіоселективність та механізми вазодилатаційної дії. Показано особливості застосування небівололу в лікуванні есенціальної артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця та серцевої недостатності. Препарат не має діабетогенної дії при тривалому застосуванні, сприятливо впливає на показники ліпідного та вуглеводного обмінів. У хворих з ішемічною хворобою серця продемонстровано його антиангінальну й антиішемічну дію та зниження частоти рецидивів після виконання операцій на коронарних артеріях. Препарат добре толерується та має високу ефективність у зниженні показників смертності в пацієнтів віком понад 70 років з хронічною серцевою недостатністю, незалежно від фракції викиду лівого шлуночка. У лікуванні ішемічної хвороби серця при цукровому діабеті 2-го типу перевагу надають  $\beta$ -адреноблокаторам з вазодилатаційними властивостями. При необструктивних ураженнях коронарних артерій з-поміж  $\beta$ -адреноблокаторів перевагу надають небівололу для лікування мікросудинної стенокардії. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією небіволол, крім антигіпертензивного ефекту, має сприятливий вплив на функцію ендотелію, метаболічний профіль, центральну гемодинаміку, якість життя пацієнтів, а також кращий профіль побічних ефектів.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, оксид азоту, небіволол.

Упродовж багатьох десятиліть нагромаджений величезний досвід ефективного застосування  $\beta$ -адреноблокаторів ( $\beta$ -АБ) у лікуванні пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ), ішемічною хворобою серця (ІХС), серцевою недостатністю (СН) та порушеннями серцевого ритму.

Починаючи з середини ХХ століття пацієнти з АГ мають можливість відтермінувати розвиток ускладнень, які призводять до інвалідності, завдяки появі антигіпертензивних препаратів (АГП). Першими АГП були тіазидні діуретики, згодом з'явився перший  $\beta$ -АБ пропранолол. Відтоді фармакологічний клас  $\beta$ -АБ значно розширився – у наш час препарати мають три покоління, кожне з яких має свої властивості. Результати останніх

досліджень і метааналізів взяли під сумнів їхню роль у лікуванні АГ [8, 26, 37]. Однак усі ці дослідження і метааналізи вивчали результати застосування  $\beta$ -АБ першого і другого покоління, а тому постає питання: чи мають нові  $\beta$ -АБ – препарати третього покоління – переваги перед традиційними  $\beta$ -АБ? Останнім часом цю групу поповнив препарат з унікальними фармакологічними властивостями – небіволол. Небіволол належить до третьої генерації високоселективних метаболічно нейтральних  $\beta$ -АБ з вазодилатаційними властивостями та мінімальним впливом на бронхіальну прохідність.

**Бета-адренорецептори.** Сучасна терапія есенціальної АГ заснована на застосуванні різних кла-

сів АГП [1]. Нині до АГП першого вибору відносять діуретики, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, блокатори рецепторів ангіотензину II, блокатори кальцієвих каналів, а також  $\beta$ -АБ за наявності відповідних показань [37]. Ефекти  $\beta$ -АБ спрямовані на  $\beta$ -адренорецептори ( $\beta$ -АР), які відіграють важливу роль у регуляції функції серцево-судинної системи. Ці рецептори поділяють на три основні підтипи:  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ - і  $\beta_3$ -АР, які по-різному представлені в тканинах організму. Бета-1-АР домінують у серцевій тканині,  $\beta_2$ -АР – у легенях,  $\beta_3$ -АР виявлені в жировій тканині і серці. Усі  $\beta$ -АР належать до сімейства рецепторів, сполучених з внутрішньоклітинним G-білком. Після активації рецептора G-білок дисоціює, а його  $\alpha$ -субодиниця активує трансмембранну аденілатциклазу (АЦ). Далі АЦ перетворює АТФ у цАМФ, який активує протеїнкіназу А (ПКА). ПКА фосфорилує ключові ферменти і канали, що приводить до реалізації різноманітних ефектів у різних тканинах. Зокрема, у провідній тканині серця цАМФ збільшує надходження катіонів через канали НСН [10], що прискорює поширення потенціалу дії, підвищуючи частоту серцевих скорочень (ЧСС). У міокарді ПКА фосфорилує кальцієві канали L-типу, ріанодинові рецептори і тропонін I, що поліпшує скоротливість і діастолічну релаксацію міокарда. Таким чином, ефекти активації  $\beta$ -АР збільшують величину серцевого викиду.

**Типи  $\beta$ -адреноблокаторів.** Бета-АБ є гетерогенним класом препаратів, призначених для лікування різних станів, зокрема АГ. Найважливішою характеристикою  $\beta$ -АБ є ступінь їхньої кардіоселективності. Перше покоління (пропранолол, соталол) представлене неселективними препаратами, які діють як на  $\beta_1$ -, так і на  $\beta_2$ -АР. У результаті виникає чимало побічних ефектів, зокрема бронхоспазм і порушення метаболізму. Препарати другого покоління (атенолол, метопролол, бісопролол та інші) впливають переважно на  $\beta_1$ -АР, завдяки чому мають сприятливіший профіль побічних ефектів [16]. Препарати третього покоління (небіволол, карведилол, лабеталол) – це  $\beta_1$ -адреноблокатори з додатковою вазодилатаційною дією, які характеризуються кращим профілем гемодинамічних ефектів і меншою кількістю несприятливих метаболічних побічних ефектів. Бета-АБ третього покоління відрізняються між собою, зокрема фармакокінетичними властивостями, внутрішньою симпатичною активністю й антиаритмічними ефектами (так звана мембраностабілізуюча активність). Загальновідомо, що в розвитку есенціальної АГ значну роль відіграє надмірна активація симпатичної нервової системи і ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Блокуючи  $\beta$ -АР АГП класу  $\beta$ -АБ модулюють гіперактивацію цих

систем, що веде до зниження внутрішньоклітинного рівня цАМФ і ПКА з подальшим розвитком негативних хроно-, іно- і лузитропного ефектів. Проте механізм реалізації антигіпертензивного ефекту  $\beta$ -АБ досі остаточно не вивчений [15].

**Небіволол.** Небіволол, що належить до класу селективних блокаторів  $\beta_1$ -АР третього покоління, складається з рацемічної суміші двох енантіомерів: D-небівололу, який має антагоністичну дію на  $\beta_1$ -АР, та L-небівололу, судинного агоніста  $\beta_3$ -АР [38]. Антагоністи  $\beta_1$ -АР сприяють зменшенню серцевого викиду, блокують серцеві  $\beta_1$ -АР та зменшують вивільнення реніну шляхом інгібування  $\beta_1$ -АР у юктагломерулярних клітинах нирок, зменшуючи активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [6]. Небіволол є  $\beta$ -АБ третього покоління, що демонструє високоселективну блокаду  $\beta_1$ -АР і NO-опосередковану вазодилатацію без внутрішньої симпатичної і мембраностабілізуючої активності. До цього часу небіволол залишається високоселективним  $\beta_1$ -антагоністом (афінність до  $\beta_1$ -АР у 321 раз вища, ніж до  $\beta_2$ - і  $\beta_3$ -АР) [20]. За хімічною структурою небіволол існує у вигляді двох (L- і D-) енантіомерів (рисунок) [37].

#### **Небіволол – два ізомери, два механізми дії.**

Афінність D-небівололу до  $\beta_1$ -АР у 175 разів перевищує афінність L-небівололу, а отже, саме D-небіволол відповідає за серцеві ефекти препарату. Зі свого боку за ендотеліальне вивільнення NO відповідає, перш за все, L-небіволол [36]. D-небіволол блокує  $\beta_1$ -АР у провідній системі серця і кардіоміоцитах; L-небіволол збільшує доступність NO, ймовірно, через механізми, які сприяють підвищенню активності ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS). Вироблення NO в ендотеліальних клітинах приводить до фізіологічної вазодилатації та артеріодилатації, м'якому зниженню переднавантаження та післянавантаження, зниженню кінцевої діастолічного тиску лівого шлуночка (ЛШ), усунення діастолічної дисфункції серця. Крім того, небіволол впливає на  $\beta_3$ -АР, найменш вивчений тип  $\beta$ -АР, що, можливо, сприяє розвитку низки кардіопротекторних ефектів [5]. Сьогодні чітко встановлено, що D-небіволол викликає також вазодилатацію через активацію  $\beta_3$ -АР, які ідентифіковані в коронарних мікросудинах. Така специфічна додаткова дія  $\beta$ -АБ особливо актуальна у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС), при якій порушення синтезу NO призводить до розвитку багатьох патофізіологічних реакцій, погіршуючи прогноз. Впливаючи на  $\beta_3$ -АР ендотелію, небіволол приводить до вивільнення ендотеліального фактора релаксації та уповільнює його розпад. Окрім того, показано, що D-небіволол має помірну активність як блокатора  $\alpha_1$ -адренорецепторів. Ендотелійзалежна відповідь судин на небіволол част-

ково пов'язана з його взаємодією з естрогеновими рецепторами, за допомогою чого реалізується швидкий судинорозширювальний ефект. Позитивний ефект небівололу також полягає в розширенні клубочкових капілярів опосередковано через зниження позаклітинного рівня АТФ, з подальшою стимуляцією  $P_2Y$ -пуринорецептора, який призводить до вивільнення NO з ендотелію ниркових клубочків.

**Ефекти оксиду азоту.** Судинні та гемодинамічні ефекти небівололу визначені як основні характеристики механізму його дії [23]. Ці ефекти опосередковуються стимуляцією синтезу оксиду азоту (NO), важливого системного вазодилатора, ферментом ендотеліальною NO-синтазою. Зв'язування з  $\beta_3$ -АР, розташованими в ендотелії, сприяє активації та вивільненню eNOS та NO, що характеризує судинорозширювальну дію препарату. Інші важливі характеристики цього лікарського засобу пов'язані зі зниженням рівня асиметричного диметиларгініну – ендогенного конкурентного інгібітора ізоформ NOS, пов'язаного із серцево-судинними та ендотеліальними розладами, пригніченням вироблення активних форм кисню, що характеризує його як препарат з антиоксидантними властивостями. Поєднання цих механізмів зумовлює кардіоселективні та кардіопротекторні характеристики лікарського засобу і пояснює його ефективність у зниженні артеріального тиску (АТ), а отже, застосуванні при лікуванні АГ. Найважливішим ефектом NO є вазодилатація, опосередкована стимуляцією гуанілатциклази (ГЦ). Стимуляція ГЦ супроводжується підвищенням рівня циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) і активацією протеїнкінази G, яка знижує внутрішньоклітинний рівень іонів  $Ca^{2+}$  й інгібує вазоконстрикцію [40]. Опосередковане небівололом збільшення біодоступності NO сприяє зниженню рівня активних форм кисню, що зумовлено взаємодією

між NO і супероксидами. Ці ефекти мають клінічне значення, оскільки ендотеліальна дисфункція як наслідок нестачі NO бере участь у розвитку АГ [19], а антиоксидантні ефекти небівололу ведуть до поліпшення ендотеліальної функції, що сприятиме зниженню АТ.

Надзвичайно важлива, з клінічного погляду, доведена в експерименті здатність небівололу запобігати прогресуванню атеросклеротичного ураження судин, що реалізується виключно через NO-модулювальну дію [9]. Vrehm і співавтори (2000), вивчаючи ендотеліальні та гладеньком'язові клітини коронарних артерій (КА), взяті під час трансплантації у хворих з дилатаційною кардіоміопатією, досліджували, чи можуть небіволол та інші  $\beta$ -АБ позитивно впливати на прогностично несприятливі зміни судин. За даними дослідження ендотеліальних клітин встановлено, що небіволол сприяє утворенню NO, знижує вивільнення ендотеліну, дозозалежно пригнічує проліферацію клітин. Клінічно підтверджено експериментальні дані щодо збільшення коронарного кровотоку [17]. Це відбувається в результаті зменшення периферійного опору КА за допомогою збільшення синтезу NO, що визначає поліпшення коронарної мікроциркуляції, і є надзвичайно важливим для пацієнтів з ІХС. Посилення вивільнення NO ендотеліоцитами під впливом небівололу, з одночасним інгібуванням проліферації гладеньком'язових клітин, може уповільнити прогресування атеросклерозу або навіть запобігти йому, а також знизити частоту виникнення рецидивів після виконання операцій на КА, що може відкрити нові горизонти застосування цього препарату в лікуванні серцево-судинних захворювань [29].

Встановлено, що у хворих з есенціальною гіпертензією дисфункція ендотелію відповідальна за підвищення серцево-судинного ризику [19]. Дисфункція ендотелію була показана як зниження



Рисунок. Хімічна структура L- і D-небівололу [37].

вазодилатації у відповідь на інфузію ацетилхоліну в осіб з гіпертензією, порівняно з особами з нормальним АТ. Підвищена активність симпатичної нервової системи також є характерною рисою есенціальної гіпертензії. Показано, що ЧСС вища у хворих з АГ, ніж в осіб з нормальним АТ. До того ж минуші підвищення ЧСС і АТ мають позитивну прогностичну цінність. Лікарський засіб з подвійним механізмом дії, такий як небіволол, що викликає дилатацію, підвищуючи доступність NO, і знижує ЧСС, пригнічуючи симпатичну активність, може бути ідеальним для лікування есенціальної АГ [21].

Небіволол є ефективним АГП з довготривалою дією – препарат ефективний протягом 24 годин, співвідношення мінімальної і максимальної концентрації небівололу в крові становить 89 %. Ця характеристика небівололу має велике клінічне значення, оскільки одним із пояснень гірших результатів застосування  $\beta$ -АБ у більш ранніх клінічних дослідженнях є коротка тривалість дії препаратів, таких як атенолол [28]. Пролонгований період напівведення небівололу може додатково сприяти зростанню комплаєнтності пацієнта за рахунок прийому препарату один раз на добу.

**Вплив на центральну гемодинаміку.** Кілька досліджень продемонстрували, що величина центрального АТ є сильнішим предиктором серцево-судинних захворювань, ніж АТ, виміряний на плечовій артерії. Т. Morgan і співавтори [30] показали, що застосування  $\beta$ -АБ асоціюється з неоптимальним зниженням центрального АТ порівняно з іншими АГП. У згаданих дослідженнях використовували  $\beta$ -АБ перших поколінь, тоді як небіволол потенційно може забезпечувати більш виражене зниження центрального АТ через властиві йому вазодилатаційні ефекти. Застосування небівололу пов'язане зі значним зниженням центрального АТ порівняно з використанням  $\beta$ -АБ перших поколінь. Фармакологічно викликана брадикардія призводить до синхронізації вихідної та відбитої пульсової хвилі, що спричиняє підвищення центрального АТ в аорті. Порівняно з атенололом небіволол значно більше знижує центральний АТ і, відповідно, зменшує жорсткість артерій. У дослідженні J. Polonia і співавторів [32] зниження центрального АТ під впливом небівололу було порівняним зі зниженням показника на тлі прийому блокаторів рецепторів ангіотензину. Виявили, що небіволол не тільки ефективно знижує центральний АТ, а й зменшує індекс відбиття пульсової хвилі.

Упродовж багатьох років  $\beta$ -АБ успішно використовують для лікування хворих на ІХС. Антиангінальний та антиішемічний ефект небівололу представлені в низці праць, в яких показано статистично значуще поліпшення толерування фізичного

навантаження під час проведення тесту з дозованим фізичним навантаженням (збільшення часу до початку нападу, а також часу до появи депресії сегмента ST). На тлі застосування небівололу суттєво знизилася частота і функціональний клас (ФК) стенокардії, кількість епізодів німої ішемії міокарда за результатами моніторингу ЕКГ. Ефективність небівололу у хворих на ІХС пов'язують з високою  $\beta_1$ -селективною активністю, що зумовлює зниження споживання кисню міокардом, а також ЧСС та АТ (особливо систолічного).

Зміни функції ендотелію судин, що призводять до порушення вивільнення ендотеліоцитами NO, відіграють важливу роль у прогресуванні атеросклерозу, а також у виникненні рестенозу після ангіопластики або коронарного шунтування. Посилення агрегації, адгезія тромбоцитів і лейкоцитів на стінці судини при дисфункції ендотелію, а також посилена міграція моноцитів до внутрішньої оболонки стимулюють вивільнення факторів росту, які, своєю чергою, можуть викликати проліферацію гладеньком'язових клітин у стінці судини. У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні NESCIO [29] при порівнянні ефективності метопрололу сукцинату та небівололу в зниженні частоти внутрішньостенових рестенозів після перкутанного коронарного втручання показано перевагу небівололу ( $p=0,014$ ) у профілактиці рестенозів після стентування (термін спостереження 6 міс,  $n=79$ ). У пацієнтів з ІХС, які приймали подвійну антитромбоцитарну терапію та небіволол, був значно нижчим рівень залишкової АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів порівняно з початковим її значенням, аніж у пацієнтів групи бісопрололу [13]. Отже, небіволол може бути кращим вибором терапії  $\beta$ -АБ у пацієнтів з ІХС, які отримують подвійну антитромбоцитарну терапію, порівняно з іншими  $\beta$ -АБ.

**Метаболічні ефекти небівололу.** Відомо, що традиційні  $\beta$ -АБ викликають метаболічні порушення і збільшують ризик розвитку цукрового діабету (ЦД) 2-го типу порівняно з іншими АГП, що підтверджують результати дослідження INVEST [7]. В основі цих ефектів лежить інгібування  $\beta_2$ -АР, які містяться в підшлунковій залозі, печінці і судинах скелетних м'язів. Це інгібування негативно впливає на вивільнення інсуліну, глюконеогенез, глікогеноліз і стимульоване інсуліном поглинання глюкози. Крім того, традиційні  $\beta$ -АБ зумовлюють збільшення маси тіла, що сприяє погіршенню профілю метаболічних ефектів препаратів [3]. Небіволол як високоселективний  $\beta_1$ -адреноблокатор з судинорозширювальними властивостями значною мірою не має цих ефектів і тому нейтрально або навіть сприятливо впливає на метаболічні параметри. Так, застосування небі-

Таблиця 1

**Застосування  $\beta$ -АБ з вазодилатаційними властивостями в лікуванні пацієнтів з ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу (згідно з настановами Американської асоціації кардіологів 2020 року)**

Ведення пацієнтів зі стабільною стенокардією	
<b>Медикаментозна терапія</b>	
Основний проблемний аспект: антиангінальні лікарські засоби не сприяють зниженню захворюваності та смертності в пацієнтів зі стабільною ІХС та мають різну антиангінальну ефективність	
$\beta$ -АБ	Перевага надається $\beta$ -АБ з вазодилатаційними властивостями з менш вираженими метаболічними ефектами
БКК	Уникати застосування недигідропіридинових БКК у пацієнтів з дисфункцією ЛШ або разом з $\beta$ -АБ
Нітрати пролонгованої дії	Тривале застосування може викликати толерантність й ендотеліальну дисфункцію
Ранолазин	Гемодинамічно нейтральний; помірне зниження рівня HbA <sub>1c</sub>
<b>Реваскуляризація</b>	

БКК – блокатори кальцієвих каналів.

володу в дозі 5 мг/добу упродовж 3 міс ефективно знижувало АТ і забезпечувало поліпшення більшості метаболічних параметрів, зокрема рівнів глюкози і ліпідів натще, а також знижувало рівень глікозилизованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>) [33]. У дослідженні А. Ozyildiz і співавторів [31], в якому порівнювали метаболічні ефекти небівололу та іншого  $\beta$ -АБ 3-го покоління карведилолу, показано, що обидва препарати сприятливо впливають на рівень глюкози в крові, чутливість до інсуліну і рівень загального холестерину.

Відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 13.05.2020 р. (№ 1128) внесено зміни в інструкцію для медичного застосування лікарського засобу «Небілет».

**Показання:** 1. Артеріальна гіпертензія. Лікування есенціальної артеріальної гіпертензії. 2. Хронічна серцева недостатність (ХСН). Лікування ХСН легкого ступеня та помірного ступеня тяжкості, як доповнення до стандартних методів лікування хворих віком понад 70 років. 3. Хронічна ішемічна хвороба серця (ХІХС). Лікування симптоматичної ХІХС.

**Спосіб застосування та дози «Небілету» при ІХС.** Лікування ІХС слід починати з поступового підвищення дози до визначення підтримувальної оптимальної дози для кожного пацієнта. Початкову дозу слід підвищувати кожні 1-2 тижні залежно від переносимості з 1,25 мг небівололу до 2,5 мг небівололу один раз на добу, потім до 5 мг один раз на добу, а потім 10 мг один раз на добу. Максимальна рекомендована доза становить 10 мг небівололу один раз на добу. Дані для особливих груп хворих стосуються пацієнтів як із ХСН, так із ХІХС.

У лікуванні пацієнтів з ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу перевагу надають  $\beta$ -АБ з вазодилатаційними властивостями (табл. 1) [2].

Значна частина хворих (до 70 %), яким проводять коронарографію через стенокардію й ознаки ішемії міокарда, не мають обструкції КА, але мають виражену ішемію – необструктивну коронарну хворобу [22].

Експертний консенсус 2021 року [25] щодо ішемії при необструктивних ураженнях коронарних артерій обґрунтовує медикаментозну терапію та рекомендує саме небіволол, з-поміж  $\beta$ -АБ, для лікування мікросудинної стенокардії [Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries (INOCA); Coronary Microvascular dysfunction (CMD)/Vasospastic angina (VSA)] (табл. 2).

У контексті лікування АГ у поєднанні з ЦД дуже цікаві дані експериментальних досліджень [18], які продемонстрували позитивний вплив небівололу на молекулярні механізми, відповідальні за гіперреактивність ниркових артерій. Показано також здатність препарату викликати як ендотелійзалежну, так й ендотелійнезалежну релаксацію судин нирок на тлі чіткого гіпоглікемічного ефекту.

Одним із ускладнень системної АГ є ХСН. Систолічна дисфункція ЛШ у хворих на АГ частіше пов'язана з перенесеним інфарктом міокарда, рідше є проявом декомпенсації гіпертензивного серця. Порушення діастолічної функції міокарда ЛШ виявляються вже на ранніх етапах формування гіпертензивного серця та, ймовірно, є найчастішою причиною розвитку СН у хворих на АГ. При діастолічній формі СН скорочувальна здатність міокарда ЛШ збережена, проте внаслідок пору-

Таблиця 2

**Медикаментозна терапія пацієнтів з необструктивним ураженням коронарних артерій**

Діагноз	Лікування	Механізм дії
Мікросудинна стенокардія	β-АБ (небіволол 2,5–10 мг/добу)	↓ споживання кисню міокардом Антиоксидантні властивості
	БКК (амлодипін 10 мг/добу)	Релаксація гладеньком'язових клітин ↓ споживання кисню міокардом
	Ранолазин (375–750 мг двічі на добу; у США – 500–1000 мг двічі на добу)	Поліпшення індексу резерву мікросудинної перфузії в пацієнтів з мікросудинною стенокардією і зниженим резервом в'язового кровоплину
	Триметазидин (35 мг двічі на добу)	Підвищення толерантності клітин до ішемії внаслідок підтримання клітинного гомеостазу
	ІАПФ (раміприл 2,5–10 мг), БРА	Поліпшення резерву в'язового кровоплину ↓ навантаження на міокард Можуть впливати на зворотність ремоделювання малих судин
Вазоспастична стенокардія	БКК (амлодипін 10 мг, або верапаміл SR 240 мг або дилтіазем SR 90 мг двічі на добу, або 120–360 мг однократно або з поділом на частини)	↓ спонтанного або індукованого спазму в'язових судин через релаксацію гладеньком'язових клітин ↓ потреби міокарда в кисні
	Нітрати (іzosорбїду мононітрат XL 30 мг)	↓ спонтанного або індукованого спазму в'язових судин за рахунок релаксації гладеньком'язових клітин ↓ потреби міокарда в кисні
	Нікорандил (10–20 мг двічі на добу)	Активация калієвих каналів з релаксацією гладеньком'язових клітин
	Статини (розувастатин 10–20 мг)	Поліпшення функції ендотелію КА

ІАПФ – інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту; БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II.

шення процесів реполяризації міокарда знижується наповнення ЛШ у діастолу, що призводить до зменшення ударного об'єму серця. Зниження ударного об'єму серця, своєю чергою, є ключовим моментом, що запускає ланцюг нейрогуморальних механізмів, які є підґрунтям клінічної маніфестації СН. Донедавна позитивний вплив β-АБ на прогноз у хворих із СН вважали доведеним лише у хворих із систолічною дисфункцією ЛШ. Наразі завершено понад 20 плацебоконтрольованих досліджень ефективності та безпеки β-АБ у лікуванні хворих із СН на тлі систолічної дисфункції ЛШ (як ішемічного, так і неішемічного генезу). Результати досліджень показали, що карведилол (COPERNICUS) та бісопролол (CIBIS II) можна успішно застосовувати для лікування хворих із систолічною дисфункцією ЛШ та СН. Подібні дані були отримані щодо ретардної форми метопрололу (MERIT-HF). За даними дослідження ENECA, терапія небіволулом у пацієнтів з ХСН і фракцією викиду ЛШ (ФВ ЛШ) менше як 35 % значно поліпшувала скорочувальну функцію ЛШ порівняно з початковими величинами на 35,7 %,

тоді як у групі плацебо – на 19 % [11]. Отже, доцільно призначати β-АБ при систолічній дисфункції ЛШ.

Донедавна залишалося незрозумілим питання доцільності призначення β-АБ пацієнтам старших вікових груп, а також, чи має значення ФВ ЛШ для призначення цих препаратів. Велике багаточентрове завершене дослідження SENIORS продемонструвало сприятливий вплив небіволулу на прогноз у хворих із СН за наявності збереженої ФВ ЛШ [14]. Головною кінцевою точкою в цьому дослідженні було зниження загальної смертності та/або частоти кардіоваскулярних госпіталізацій. Окремо вивчали показники загальної і серцево-судинної смертності, а також вплив небіволулу на зниження ризику раптової коронарної смерті. У дослідженні взяли участь 2128 хворих віком ≥ 70 років з діагнозом СН I–IV ФК за NYHA: ФВ ≤ 35 %. Середній вік становив 72,6 року. Зменшення ризику будь-якого летального результату у хворих похилого і старечого віку становило 14 %. Також було продемонстроване статистично значуще зниження (на 38 %) загальної смертності

у групі хворих із  $\text{ФВ} \leq 35\%$ . Варто відзначити, що у згаданих дослідженнях, в яких вивчали  $\beta$ -АБ у лікуванні пацієнтів із СН, зниження загальної смертності становило 34 %, тоді як хворі в середньому були на 10 років молодшими. На підставі цих даних сьогодні небіволол розглядають як високоефективний препарат у лікуванні всіх вікових груп пацієнтів із СН. У хворих із  $\text{ФВ} > 35\%$  головний показник – зниження загальної смертності та госпіталізацій – зменшився на 18 %. Аналіз усіх вивчених ішемічних подій у пацієнтів із СН, що розвинулася внаслідок ІХС, у дослідженні SENIORS, які отримували небіволол або плацебо, показав, що небіволол значуще знижує на 34 % кількість ішемічних подій у пацієнтів з ХСН.

Оскільки оксид азоту є важливим медіатором вазодилатації, його дефіцит відіграє провідну роль у процесах розвитку АГ, порушення тону артерій, зниження коронарного резерву, гіпертрофії ЛШ. Саме завдяки стимуляції синтезу NO небіволол не лише ефективно контролює АТ, а й сприятливо впливає на частоту виникнення серйозних подій, зокрема на загальну та серцево-судинну смертність, що було переконливо доведено у дослідженні SENIORS в пацієнтів з ХСН. Украй важливо, що це дослідження було виконано у пацієнтів похилого віку – середній вік становив 76 років – і відповідав середньому віку пацієнтів із ХСН у популяції. Це перше і наразі єдине дослідження, в якому окремо вивчали вплив  $\beta$ -АБ на прогноз ХСН за збереженої систолічної функції ЛШ.

**Нефропротекторна дія небівололу.** Раннє виявлення вторинних захворювань відіграє визначальну роль у прогнозі пацієнтів з АГ [27]. В. Williams і співавтори (2018) описують системну АГ як другу причину хронічної хвороби нирок (ХХН), а діабетичну нефропатію як першу [37]. Це відбувається тому, що під час гіпертонічного стану збільшується нирковий кровоплин, що стимулює вироблення активних форм кисню в артеріолах, клубочкових клітинах. Ці зміни підвищують судинний опір і зменшують вивільнення NO. Сукупність цих факторів зумовлює початок ураження судин нирок [27]. При поєднанні системної АГ з гіперглікемією збільшується генерація активних форм кисню, що призводить до виникнення запальних процесів, погіршення синтезу білка та розвитку фіброзу [39]. Якщо ці пошкодження зберігаються, функція нирок прогресивно знижується аж до тяжкої ниркової недостатності. Надзвичайно важливо контролювати АТ у пацієнтів з АГ разом із призначенням ліків для запобігання пошкодженню нирок [38]. У літературі наявні дані щодо вивчення дії небівололу при різних захворюваннях нирок, але є сумніви щодо його захисного ефекту для нирок. Для цього досліджували вплив небівололу на захворювання нирок й оцінювали його

можливу ренопротекторну дію на експериментальних моделях на тваринах або за участю людей. За отриманими результатами можна стверджувати, що лікування небівололом можна застосовувати для запобігання погіршенню або виникненню ниркових захворювань у пацієнтів з легкими/помірними змінами ниркових маркерів (протеїнурія, мікроальбумінурія, сечовина в плазмі крові або сечі, креатинін у плазмі крові та сечі) і наявністю системної АГ. Цей блокатор  $\beta$ -АР має диференційований вплив порівняно з іншими препаратами зазначеного класу, особливо в пацієнтів із системною АГ у поєднанні з ЦД, оскільки він не впливає негативно на метаболізм. Водночас не було показано, що небіволол має нефропротекторну дію при тяжкій формі ХХН, а також у пацієнтів похилого віку з нирковою недостатністю. Тому стадія захворювання нирок, вік пацієнтів та інші захворювання – серцеві або метаболічні – безпосередньо можуть впливати на захисні властивості цього препарату [12].

**Переносимість небівололу.** Небіволол характеризується відмінною переносимістю і слабкою виразністю побічних ефектів, з яких найпоширенішими є головний біль, підвищена стомлюваність, парестезії та запаморочення [4]. У разі використання високих доз препарату спектр побічних ефектів може розширитися за рахунок брадикардії, атріовентрикулярної блокади і синдрому Рейно, однак частота цих явищ істотно нижча, ніж при використанні  $\beta$ -АБ 1-го й 2-го покоління. Через низьку спорідненість до  $\beta_2$ -АР у небівололу практично немає таких побічних ефектів, як бронхоспазм, медикаментозна астма і метаболічні порушення. До рідкісних побічних ефектів належить і дія на ЦНС, пов'язана зі здатністю препарату проникати через гематоенцефалічний бар'єр. Загалом небіволол має сприятливіший профіль побічних ефектів порівняно з іншими  $\beta$ -АБ та АГП [34]. Одним із характерних для  $\beta$ -АБ побічних ефектів є підвищена стомлюваність під час фізичних навантажень. А. Velasco і співавтори [35] показали, що небіволол, на відміну від метопрололу, не порушує, прекапілярну вазодилатацію в скелетних м'язах під час фізичних навантажень. Автори припустили, що саме це є причиною меншої стомлюваності і кращої переносимості фізичних навантажень під час терапії небівололом.

Наявна інформація – новий консенсус Європейського товариства кардіологів щодо АГ та еректильної дисфункції (2020) – вказує на різноспрямований вплив АГП на еректильну функцію: діуретики та  $\beta$ -АБ мають найгірший профіль, а блокатори рецепторів ангіотензину і небіволол – найкращий. Небіволол, підвищуючи доступність

НО, зменшує вираженість еректильної дисфункції в чоловіків з АГ. Застосування небівололу було пов'язане зі зниженням загальної поширеності еректильної дисфункції на 2,09 % [24]. При цьому частота еректильної дисфункції становила 7,1 % у групі метопрололу і тільки 1,61 % – у групі небівололу. Крім безпечності й доброї переносимості, небіволол демонструє нейтральну дію на якість життя в пацієнтів з АГ. Мало того, перераховані вище ефекти небівололу здатні підвищити знижену якість життя, що потенційно сприяє збільшенню комплаєнтності пацієнтів. Ця можливість підтверджується результатами дослідження SENIORS [14], в якому частота дострокового припинення прийому небівололу становить 27 % порівняно з 25 % у групі плацебо. Загальні показники якості життя в учасників цього дослідження були порівнянними в групах небівололу і лозартану, при цьому зниження діастолічного АТ було більш вираженим у групі небівололу.

## ВИСНОВКИ

Підбиваючи підсумки, слід відзначити, що метою останніх клінічних досліджень небівололу було порівняння ефективності, безпечності та переносимості препарату з параметрами традиційних  $\beta$ -адреноблокаторів, а також докладніше

вивчення специфічних властивостей небівололу. Небіволол є  $\beta$ -адреноблокатором 3-го покоління, який використовується для лікування серцевої недостатності та артеріальної гіпертензії і має унікальні характеристики, що забезпечують йому низку переваг перед традиційними  $\beta$ -адреноблокаторами. В пацієнтів з ішемічною хворобою серця препарат демонструє антиангінальну й антиішемічну дію, знижує частоту рецидивів після виконання операцій на коронарних артеріях. У лікуванні пацієнтів з ішемічною хворобою серця у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу перевагу надають  $\beta$ -адреноблокаторам з вазодилатативними властивостями. Небіволол обирають серед наявних  $\beta$ -адреноблокаторів для лікування мікросудинної стенокардії при необструктивних ураженнях коронарних артерій. Застосування небівололу в пацієнтів з артеріальною гіпертензією характеризується, крім антигіпертензивного ефекту, сприятливим впливом на функцію ендотелію, метаболічний профіль, центральну гемодинаміку, якість життя пацієнтів, а також сприятливішим профілем побічних ефектів. Загалом очевидно, що небіволол має низку переваг перед  $\beta$ -адреноблокаторами 1-го і 2-го поколінь. Небіволол належить до високоселективних метаболічно нейтральних  $\beta$ -адреноблокаторів з вазодилатативними властивостями та мінімальним впливом на бронхіальну прохідність.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: збір матеріалу, написання статті – Г.С., Т.М., Л.А.; редагування – Г.С.*

## Література

1. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, Himmelfarb CD, Khera A, Lloyd-Jones D, McEvoy JW, Michos ED, Miedema MD, Muñoz D, Smith SC, Virani SS, Williams KA, Yeboah J, Ziaeian B. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Review. *Circulation* 2019;140:e596-e646. doi:10.1161/CIR.0000000000000678.
2. Arnold S, Bratt D, Barsness G, Beatty A, Deedwania P, Inzucchi S, Kosiborod M, Lieter L, Lipska K, Newman J, Welty F, on behalf of the American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health and Council on Clinical Cardiology. Clinical management of stable coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2020;141:e779-e806. doi.org/10.1161/CIR.0000000000000678.
3. Bakris G, Fonseca V, Katholi R, McGill J, Messerli F, Phillips R, Raskin P, Wright J, Oakes R, Lukas M, Anderson K, Bell D. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2227-36. doi:10.1001/jama.292.18.2227.
4. Bhosale V, Inamdar S, Karande V, Burute S, Murthy M, Ghatk A. Beneficial effects of nebivolol in comparison with atenolol on safety and tolerability in essential hypertension. *J Clin Diagn Res* 2014;8:Hc01-04. doi:10.7860/JCDR/2014/7728.4419. Epub 2014 Jun 20.
5. Cannavo A, Koch W. Targeting  $\beta_3$ -Adrenergic receptors in the heart: selective agonism and  $\beta$ -blockade. *J Cardiovasc Pharmacol* 2017;69:71-8. doi:10.1097/FJC.0000000000000444.
6. Che Q, Schreiber M, Rafey M. Beta-blockers for hypertension: are they going out of style? *Cleve Clin J Med* 2009;76:533-42. doi:10.3949/ccj.m.76a.09.030.
7. Copper-Deffoff R, Cohen J, Bakris G, Messerli F, Erdine S, Hewkin A, Kupfer S, Pepine C. Predictors of development of diabetes mellitus in patients with coronary artery disease taking antihypertensive medications (findings from International VErpapamil SR-Trandolapril Study (INVEST)). *Am J Cardiol* 2006;98:890-4. doi:10.1016/j.amjcard.2006.04.030.
8. Dahlöf B, Sever P, Poulter N, Wedel H, Beevers G, Caul-



- field M, Collins R, Kjeldsen S, Kristinsson A, McInnes G, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906. doi:10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
9. De Nigris F, Mancini F, Balestrieri M, Byrns R, Fiorito C, Williams-Ignarro S, Palagiano A, Crimi E, Ignarro L, Napoli C. Therapeutic dose of nebivolol, a nitric oxide-releasing beta-blocker, reduces atherosclerosis in cholesterol – bed rabbits. *Nitric Oxid* 2008;14:57-64. doi:10.1016/j.niox.2008.03.004.
  10. DiFrancesco D. The role of the funny current in pacemaker activity. *Circ Res* 2010;106:436-46. doi:10.1161/CIRCRESAHA.109.208041.
  11. Edes J, Gasior 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 Fail* 2005;7:631-9. doi:10.1016/j.ejheart.2004.10.015.
  12. Encinas J, Peiro C, Perez M, Raimundo J, Gois K, Peres M, Draghi P, Arcia C, Simões D, Murad N, Alves B, Fonseca F, Veiga G. Does nebivolol have renoprotective action in patients with chronic kidney disease conditions? An integrative review. *Eur J Pharmacol* 2021;905:174-80. doi:10.1016/j.ejphar.2021.174180.
  13. Ignjatovic V, Pavlovic S, Miloradovic V, Andjelkovic N, Davidovic G, Djurdjevic P, Stolic R, Iric-Cupic V, Simic I, Petrovic N, Smiljanic Z, Zdravkovic V, Simovic S, Jovanovic D, Nestic J. Influence of Different  $\beta$ -Blockers on Platelet Aggregation in Patients With Coronary Artery Disease on Dual Antiplatelet Therapy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2016;21:44-52. doi:10.1177/1074248415581175.
  14. Flather M, Shibata M, Coats A, Veldhuisen D, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Böhm M, Anker S, Thompson S, Poole-Wilson P. 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. doi:10.1093/eurheartj/ehi115.
  15. Fongemie J, Felix-Getzik E. A review of nebivolol pharmacology and clinical evidence. *Drugs* 2015;75:1349-71. doi:10.1007/s40265-015-0435-5.
  16. Frishman W. Beta-adrenergic receptor blockers in hypertension: alive and well. *Prog Cardiovasc Dis* 2016;59:247-52. doi:10.1016/j.pcad.2016.10.005.
  17. Galderisi M, D'Errico A. Beta-blockers and coronary flow reserve: the impotence of a vasodilatory action. *Drugs* 2008;68:579-90. doi:10.2165/00003495-200868050-00002.
  18. Georgescu A, Popov D, Dragan E, Dragomir E, Badila E. Protective effects of nebivolol and reversal of endothelial dysfunction in diabetes associated with hypertension. *Eur J Pharmacol* 2007;10:149-58. doi:10.1016/j.ejphar.2007.05.031.
  19. Gkaliagkousi E, Gavrilaki E, Triantafyllou A, Douma S. Clinical significance of endothelial dysfunction in essential hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2015;17:85. doi: 10.1007/s11906-015-0596-3.
  20. Grassi G, Trevano F, Facchini A, Toutouzas T, Chanu B, Mancia G. Efficacy and tolerability profile of nebivolol vs atenolol in mild-to-moderate essential hypertension: Result of a double-blind randomized multicentre trial. *Blood Press* 2003;12:35-40. doi.org/10.1080/08038020310023271.
  21. Gray CL, Ndefo UA. Nebivolol: a new antihypertensive agent. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65:1125-1133. doi: 10.2146/ajhp070459.
  22. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, Amsterdam E, Bhatt DL, Birtcher KK, Blankstein R, Boyd J, Bullock-Palmer RP, Conejo T, Diercks D, Gentile F, Greenwood JP, Hess EP, Hollenberg SM, Jaber WA, Jneid H, Joglar JA, Morrow DA, O'Connor RE, Ross MA, Shaw LJ. 2021 AHA/ACC/AASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of chest pain: A Report of The American College of Cardiology/American Heart Association joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2021;144:e368-e454. doi: 10.1161/CIR.0000000000001029.
  23. Gupta S, Wright H. Nebivolol: a highly selective beta1-adrenergic receptor blocker that causes vasodilatation by increasing nitric oxide. *Cardiovasc Ther* 2008;26:189-202. doi:10.1111/j.1755-5922.2008.00054x.
  24. Gur O, Gurkan S, Yumun G, Toker P. The comparison of the effects of nebivolol and metoprolol on erectile dysfunction in the cases with coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2017;23:91-5. doi:10.5761/atcs.0a.16-00242.
  25. Kunadian V, Chieffo A, Camici P, Berry C, Escaned J, Maas A, Prescott E, Karam N, Appelman Y, Fraccaro C, Buchanan G, Manzo-Silberman S, Al-Lamee R, Regar E, Lansky A, Abbott D, Badimon L, Duncker D, Mehran R, Capodanno D, Baumbach A. 2021 An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *EuroIntervention* 2021;16:1049-69. doi:10.4244/EIJ20M07\_01.
  26. Lindholm L, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366:1545-53. doi:10.1016/S0140-6736(05)67573-3.
  27. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield M, Cifkova R, Clement D, Coca A, Dominiczak A, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Grassi G, Haller H, Heagerty A, Kjeldsen S, Kiowski W, Mallion J, Manolis A, Narkiewicz K, Nilsson P, Olsen M, Rahn K, Redon J, Rodicio J, Ruilope L, Schmieder R, Struijker-Boudier H, Zwieter P, Viigimaa M, Zanchetti A. Reappraisal of European guidelines of hypertension management: a European society of hypertension task force document. *Blood Press* 2009;18:308-47. doi:10.3109/08037050903450468.
  28. Mann S. Redefining beta-blocker use in hypertension: selecting the right beta-blocker and the right patient. *J Am Soc Hypertens* 2017;11:54-65. doi: 10.1016/j.jash.2016.11.007.
  29. Michels R, Kresznai K, Makel W. Nebivolol inhibition of coronary artery smooth muscle cell proliferation after percu-

- taneous coronary artery intervention. Results of the NESCIIO Study, a randomized, double blind trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011;15:264-9. PMID:22195358.
30. Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004;17:118-23. doi:10.1016/j.amjhyper.2003.09.012.
  31. Ozyildiz A, Eroglu S, Bal U, Atar I, Okyay K, Muderrisoglu H. Effects of Carvedilol Compared to nebivolol on insulin resistance and lipid profile in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2016;22:65-70. doi:10.1177/1074248416644987.
  32. Polonia J, Bartosa L, Silva J, Bertopurini S. Different patterns of peripheral versus central blood pressure in hypertensive patients treated with beta-blockers either with or without vasodilator properties or with angiotensin receptor blocker. *Blood Press Monit* 2010;15:235-9. doi:10.1097/MBP.0b013e32833c8a64.
  33. Schmidt A, Graf C, Brixius K, Scholze J. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: the YESTONO study. *Clin Drug Invest* 2007;27:841-9. doi:10.2165/00044011-200727120-00006.
  34. Van Bortel L, Fici F, Mascagni F. Efficacy and tolerability of nebivolol compared with other antihypertensive drugs: metaanalysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2008;8:35-44. doi:10.2165/00129784-200808010-00005.
  35. Velasco A, Solow E, Price A, Wang Z, Arbique D, Arbique G, Adams-Huet B, Schwedhelm E, Lindner J, Vongpatanasin W. Differential effects of nebivolol vs metoprolol on microvascular function in hypertensive humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016;311:H118-H124. doi:10.1152/ajpheart.00237.2016.
  36. Wehland M, Grosse J, Simonsen U, Infanger M, Bauer J, Grimm D. The effects of newer beta-adrenoceptor antagonists on vascular function in cardiovascular disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2012;10:378-90. doi:10.2174/157016112799959323.
  37. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement D, Coca A, Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen S, Kreutz R, Laurent S, Lip G, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder R, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018;39:3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
  38. Quang T, Rozec B, Audigane L, Dauthier C. Investigation of the different adrenoceptor targets of nebivolol enantiomers in rat thoracic aorta. *Br J Pharmacol* 2009;156:601-8. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00074.x.
  39. Zhang J, Lin J, Qin X. Advances in early biomarkers of diabetic nephropathy. *Rev Assoc Med Bras* 2018;64:85-92. doi: 10.1590/1806-9282.6401.85.
  40. Zhano Y, Vanhoutte P, Leung S. Vascular nitric oxide: Beyond Enos. *J Pharmacol Sci* 2015;120:83-94. doi:10.1016/j.jphs.2015.09.002.

## Nebivolol as a beta-blocker with vasodilating properties: achievements and prospects

G.M. Solovyan, T.V. Mikhaliyeva, L.O. Androsova

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

A literature review deals with the clinical use of nebivolol as a beta-blocker (BB) with vasodilating properties. The principal pharmacological properties and characteristics of the drug, its cardioselectivity and mechanisms of vasodilation are presented. The special place of nebivolol in the treatment of essential arterial hypertension (AH), coronary heart disease (CHD) and heart failure (HF) is outlined. The drug does not possess a diabetogenic activity with a long-term use, and impacts favourably on the parameters of lipid and carbohydrate metabolism. In CHD patients, nebivolol demonstrates the antianginal and antiischemic activities, and reduces the frequency of angina recurrence after coronary artery interventions. The drug is well tolerated and characterized by a high effectiveness with respect to the reduction of mortality rates in patients with chronic HF over 70 years of age, regardless of the left ventricular ejection fraction. Vasodilating BB are preferred in the treatment of CHD patients with type 2 diabetes. In case of non-obstructive coronary lesions, nebivolol is chosen among existing BBs for the treatment of microvascular angina. The use of nebivolol in AH patients, in addition to the antihypertensive effect, is characterized by a favorable impact on the function of endothelium, the metabolic profile, central hemodynamics, health-related quality of life of patients, as well as more favorable profile of side effects.

**Key words:** arterial hypertension, coronary heart disease, heart failure, nitric oxide, nebivolol.