

УДК 615.225.2

Ю.О. МОШКОВСЬКА, к. мед. н.

/Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ/

## Небіволол – блокатор $\beta$ -адренорецепторів III покоління: переваги та перспективи застосування в медичній практиці

### Резюме

Стаття присвячена фармакологічній та клінічній характеристиці кардіоселективного блокатора  $\beta$ -адренорецепторів небівололу. Небіволол широко використовують у практичній кардіології у хворих на артеріальну гіпертензію з супутньою патологією, що зумовлено його антигіпертензивною, вазодилатуючою, антиішемічною дією та здатністю знижувати ризик серцево-судинних катастроф.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, блокатори  $\beta$ -адренорецепторів, небіволол, оксид азоту (NO)

Значущою медико-соціальною проблемою сучасного суспільства є артеріальна гіпертензія. Артеріальна гіпертензія (АГ) – найбільш поширене неінфекційне захворювання у світі, що значною мірою визначає високу смертність осіб працездатного віку та інвалідність від серцево-судинних і цереброваскулярних захворювань. Із впевненістю можна сказати, що проблема АГ за останні 20 років найретельніше досліджується, найчастіше дискутується і найдетальніше висвітлюється як у світовій, так і в українській медичній літературі, рекомендаціях та настановах. У хворих похилого та старечого віку АГ найчастіше поєднуються з ішемічною хворобою серця (ІХС), серцевими аритміями, серцевою недостатністю (СН), цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу, хронічним обструктивним захворюванням легень, патологією нирок, облітеруючим захворюванням артерій та захворюваннями опорно-рухового апарату. Останні рекомендації щодо лікування АГ передбачають урахування, поряд з аналізом чинників ризику, ураження органів-мішеней (серця, нирок, мозку та судин), наявність та особливості супутньої патології. Сучасний арсенал лікарських засобів для лікування пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями – надзвичайно великий і включає близько 20 основних фармакологічних груп, що нараховують сотні препаратів з різним механізмом дії. Це вимагає від лікаря-інтерніста володіння глибокими і різнобічними знаннями в галузі клінічної фармакології як фундаментальної основи, відповідно до позицій доказової медицини та раціональної фармакотерапії.

Однією з провідних груп антигіпертензивних препаратів, що мають вагомий доказовий базис і відповідають сучасним вимогам щодо лікування АГ, є блокатори  $\beta$ -адренорецепторів ( $\beta$ -адреноблокатори), які широко використовують у практичній медицині, що зумовлено їх ефективністю щодо зниження артеріального тиску (АТ), доведеною в ході численних досліджень, і здатністю знижувати ризик серцево-судинних катастроф. Це зумовлено антигіпертензивними, антиангінальними та антиаритмічними влас-

тливостями, притаманними препаратам цієї групи, а також додатковими властивостями, насамперед вазодилатуючими та антиоксидантними, що характерні для нової генерації  $\beta$ -адреноблокаторів. Виділяють три покоління  $\beta$ -адреноблокаторів: неселективні (I покоління),  $\beta_1$ -селективні (II покоління) і блокатори  $\beta$ -адренорецепторів із вазодилатативними властивостями (III покоління). Кожне наступне покоління відрізняється від попереднього новими корисними для клінічного застосування властивостями. Одним із найбільш досліджених представників  $\beta$ -адреноблокаторів останньої генерації є небіволол. Збільшується доказова база щодо ефективності та безпеки його застосування у хворих старших вікових груп з АГ в умовах коморбідності, що ґрунтується не лише на кардіоселективності небівололу, а й на його унікальних властивостях (антиоксидантних, антиапоптічних, вазодилатуючих).

Важливою характеристикою  $\beta$ -адреноблокаторів є ступінь їх селективності. Селективні  $\beta$ -адреноблокатори впливають на  $\beta_1$ -адренорецептори серця і частково можуть впливати на  $\beta_2$ -адренорецептори інших органів і систем. Слід зазначити, що селективність є дозозалежною і зменшується або зникає за умови призначення високих доз препаратів. Селективність впливу на  $\beta$ -адренорецептори (кардіоселективність) дозволяє зменшити ймовірність побічної дії препарату, зокрема бронхо- і вазоспастичних реакцій, а також розвитку гіпоглікемії у хворих із супутнім цукровим діабетом.  $\beta$ -Адреноблокатори мають різний ступінь кардіоселективності. Найвищу  $\beta_1$ -селективність серед всіх відомих  $\beta$ -адреноблокаторів має небіволол (співвідношення  $\beta_1/\beta_2$ -блокади становить 293), що майже в 20 разів перевищує селективність атенололу і у понад 10 разів – бісопрололу. Селективність  $\beta$ -адреноблокаторів дає можливість розширити застосування цих препаратів порівняно з неселективними, зокрема у хворих із супутньою патологією: обструктивним бронхітом, захворюваннями периферичних судин, порушеннями ліпідного

обміну. Небіволол є ліпофільною сполукою, при цьому швидкість метаболізму в організмі генетично зумовлена (повільні і швидкі метаболізатори). Небіволол швидко всмоктується після перорального прийому, максимальна його концентрація в плазмі крові досягається через 0,5–2 години, період напіввиведення становить 10 годин (при цьому період напіввиведення метаболітів – 20 годин). Біодоступність препарату знаходиться в межах 10–90%, але ступінь зв'язування з білками дуже висока – 98%. 38% препарату виводиться нирками (у неактивній метаболізованій формі), 48% – через кишечник. Прийом їжі не впливає на всмоктування препарату. Ліпофільність даного лікарського засобу дає можливість проникати через гематоенцефалічний бар'єр, запобігаючи виникненню аритмії центрального генезу. Кардіопротекторна активність ліпофільного небіволуу втричі вища, ніж гідрофільних β-адреноблокаторів. При цьому основним механізмом кардіопротекції є запобігання кардіотоксичній дії катехоламінів. У багатьох експериментальних та клінічних дослідженнях встановлено, що хронічна активація симпатoadреналової системи є важливим чинником погіршення функції серця та прогнозу виживання хворих. Збільшення симпатичної активності може пошкоджувати серце не лише завдяки безпосередній токсичній дії катехоламінів, а й через низку інших механізмів. Зокрема, активація ниркових β-адренорецепторів стимулює утворення реніну з подальшим зростанням рівня ангіотензину II і вазоконстрикції. З іншого боку, одним із негативних наслідків впливу ангіотензину II, який реалізується через рецептори 1-го типу, є накопичення норадреналіну в симпатичних нервових закінченнях, що замикає хибне коло взаємної активації симпатoadреналової та ренін-ангіотензин-альдостеронової систем. Таким чином, для того щоб розірвати це хибне коло та запобігти токсичній дії катехоламінів, доцільно застосовувати β-адреноблокатор. Вважають, що ефективність блокади катехоламінів зумовлена відсутністю у β-адреноблокаторів внутрішньої симпатоміметичної активності, а також є значно вищою у ліпофільних, ніж у гідрофільних препаратів, що зумовлює ефективність небіволуу.

Механізм дії небіволуу різноманітний. Так, його антигіпертензивна дія пов'язана зі зменшенням серцевого викиду, а також інгібуванням вивільнення реніну, ангіотензину II та продукції альдостерону завдяки впливу на β<sub>1</sub>-адренорецептори юкстагломерулярного апарату нирок, блокадою пресимпатичних α-адренорецепторів, зниженням центрального симпатичного тону. Антиішемічна дія зумовлена зниженням потреби міокарда в кисні завдяки зменшенню частоти серцевих скорочень (ЧСС) і систолічного АТ. Крім цього, подовження діастолі внаслідок зменшення ЧСС зумовлює покращення перфузії міокарда. Покращення структури і функції лівого шлуночка (зменшення розмірів та збільшення фракції викиду) зумовлене негативним хронотропним ефектом, збільшенням часу діастолічного наповнення, поліпшенням перфузії міокарда, зменшенням потреби міокарда в кисні, інгібуванням катехоламін-індукованого вивільнення вільних жирних кислот з жирової тканини, а також зменшенням оксидантного стресу в міокарді. Результати досліджень свідчать про те, що β-адреноблокатори загалом здатні сприяти переходу ділянок міокарда із стану гіпокінезії в стан нормокінезії, покращувати кровообіг у зонах гібернованого міокарда. Антиатеросклеротична

дія небіволуу, очевидно, зумовлена зменшенням проатерогенного впливу катехоламінів на стінку судин, зменшенням пошкодження ендотелію під впливом гемодинамічних коливань, збільшенням продукції простацикліну, зменшенням зв'язування ліпопротеїдів високої густини з протеогліканами судинної стінки. Антиаритмічна дія β-адреноблокатора пов'язана з прямими серцевими електрофізіологічними ефектами (зменшення ЧСС, зменшення спонтанної активності ектопічних водіїв ритму, сповільнення провідності і збільшення рефрактерного періоду атріоventрикулярного вузла), зменшенням симпатичних стимулів та ішемії міокарда, покращенням барорефлекторної функції та запобіганням катехоламін-індукованій гіпокаліємії. Встановлена роль кардіоселективних β-адреноблокаторів у запобіганні апоптозу, індукованого ішемією та реперфузією, інгібуванні агрегації тромбоцитів, зменшенні механічного тиску на атеросклеротичну бляшку, попередженні пошкодження бляшки, зміні експресії міокардіальних генів, забезпечуючи, таким чином, нормалізацію метаболізму колагену в процесі серцевого ремоделювання. Небіволол має антиоксидантні властивості та антицитокінову активність, інгібує проліферацію гладеньком'язових клітин судинної стінки.

Небіволол більш виражено, ніж інші β-адреноблокатори, зокрема метопролол, знижує рівень адреналіну в крові, зменшуючи кількість вазоспастичних катехоламінів (адреналіну та норадреналіну), але практично не впливає на вміст дофаміну, який має вазодилатуючу дію завдяки впливу на D<sub>1</sub>-, D<sub>2</sub>-рецептори.

Небіволол відрізняється від інших β-адреноблокаторів наявністю вазодилатуючого ефекту. Вазодилатуючі властивості окремих β-адреноблокаторів реалізуються шляхом різних механізмів: антагонізм до α<sub>1</sub>-адренорецепторів, агонізм до допамінових D<sub>1</sub>-рецепторів, блокада кальцієвих каналів і навіть за рахунок інгібування АПФ. Вазодилатуючі властивості небіволуу не пов'язані з жодним із перерахованих механізмів: він зумовлює вивільнення ендотеліального фактора розслаблення – оксиду азоту і сповільнює його розпад.

Оксид азоту (NO) – це розчинний у воді і жирах безбарвний газ із коротким періодом життя (T<sub>1/2</sub> – 2–30 с). За рахунок наявності непарного електрона ця молекула є реактивним радикалом, що легко проникає через біологічні мембрани. У клінічній практиці застосовують дослідження метаболітів NO в крові і сечі у зв'язку з коротким періодом існування молекули NO. В організмі людини NO синтезується в результаті окислювальної реакції, що каталізується ферментом NO-синтазою (NOS) з L-аргініну. NO чинить як аутокринну, так і паракринну дію. Нині відомі три ізоформи NOS. NOS-1 – нейрональна (nNOS), або мозкова (bNOS); NOS-2 – індукцибельна (iNOS), або макрофагальна (mNOS); NOS-3 – ендотеліальна (eNOS). Локалізуються NOS в різних типах клітин. Класифікаційна назва NOS суворо не відображає місце її локалізації. Активність eNOS може бути вища в нервовій системі, ніж в ендотеліоцитах. Інша класифікація синтаз NO поділяє їх на дві форми: конститутивну (cNOS) та індукцибельну (iNOS) синтази NO.

До конститутивної cNOS відносять дві ізоформи (NOS-1 і NOS-3), вони постійно експресуються в клітині і пов'язані з плазматичною мембраною. Конститутивні ізоформи NO-синтази виконують переважно фізіологічну функцію. NO, що утворюється під впливом cNOS, синтезується в невеликій кількості і на короткий період часу, діючи

як переносник у ряді фізіологічних відповідей. Механізм дії cNOS полягає в наступному: кальцій під впливом певних речовин (ацетилхолін, гістамін, глутамат та ін.) проникає в клітину, де зв'язується в єдиний комплекс з кальмодуліном в цитозолі. Комплекс кальцій-кальмодулін виступає як кофактор і активує NOS. Низька концентрація кальцію інактивує cNOS.

Індуцибельна iNOS представлена макрофагальною (mNOS) синтазою. Індуцибельна NOS знаходиться в цитозолі і експресується під впливом цитокінів і полісахаридів бактерій. Фермент виявляє активність через деякий час після зовнішньої дії на клітину (як правило, через 4–8 годин), синтезує NO в сотні і тисячі разів більше, ніж конститутивні ізоформи ферменту. Таким чином, дія ферменту iNOS не є фізіологічною (патологічна синтаза NO), оскільки високі дози NO токсичні для клітин. Активність iNOS не залежить від рівня кальція-кальмодуліну, оскільки кальмодулін постійно і міцно зв'язаний з ферментом, будучи його субодиницею, в цьому головна відмінність типів синтаз. Нині показано, що не лише макрофаги, але багато інших клітин здатні при певній зовнішній дії, в основному – в умовах патології, синтезувати iNOS. При взаємодії NO з радикалом кисню ( $O_2$ ) утворюється потужний токсичний прооксидант – пероксинітрил (ONOO-), руйнівний NO. NO і ONOO-, ушкоджуючи ДНК, є однією з причин розвитку апоптозу. Токсичний ефект NO проявляється і в інгібуванні залізовмісних ферментів мітохондрій, що також призводить до зниження синтезу АТФ, а також ферментів, що беруть участь у реплікації ДНК. Таким чином, в патологічних умовах при декомпенсації хронічних процесів під впливом прозапальних цитокінів, ендотоксинів активується iNOS, знижується активність eNOS.

Метаболізм NO відбувається кількома шляхами. При реакції з гемоглобіном в просвіті кровеносної судини NO інактивується. При взаємодії з супероксид-аніоном під дією радикалу кисню відбувається окислення NO в нітрил –  $NO_2$  і нітрат –  $NO_3$  – стабільні комплекси, що не мають вазодилатуючої активності при низьких концентраціях. При взаємодії з киснем NO перетворюється на високотоксичне з'єднання  $NO_2$  – двоокис азоту.

Як надлишок, так і дефіцит NO – несприятливі для організму. Високі концентрації – токсичні для клітин, ферментів, викликають модифікацію білків, ушкоджують нуклеїнові кислоти, інгібують білки-ферменти дихального ланцюга мітохондрій і циклу Кребса, знижують синтез АТФ, що призводить до некрозу або апоптозу.

Взаємодіючи з різними молекулами, NO бере участь у різних функціональних процесах організму. Однією з найбільш досліджених функцій є розслаблення гладеньком'язових клітин. Такі речовини, як ацетилхолін, гістамін, брадикінін, серотонін, аденінові нуклеотиди і деякі інші, дістали назву ендотеліозалежні вазодилататори, оскільки для їх дії необхідною умовою є цілісність ендотелію судин. У фізіологічних умовах стимуляція ендотелію цими речовинами зумовлює синтез NO, який дифундує до гладеньком'язових клітин, стимулює фермент клітин гуанілатциклазу, що сприяє утворенню циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ). У м'язовій тканині внутрішніх органів цГМФ, що утворюється, знижує рівень вільного кальцію і активує кіназу легкого ланцюга міозину, викликаючи розслаблення м'язового шару. Наслідком цього є дилатація шлунково-кишкового тракту: стравоходу, сфінктера Одді, анального сфінктера, шлунка, тонкої і товстої кишки;

бронхолегеневої системи. Важливою функцією є розслаблення середнього шару судинної стінки. Зменшення ступеня вираженості судинної гіпертензії зумовлює покращення органної перфузії. Таким чином, NO можна назвати локальним тканинним гормоном, що підтримує вазодилатацію на необхідному рівні, регулює гемодинаміку і артеріальний тиск. В умовах збільшення току крові і тону судинної стінки NO також може активувати  $Na^+K^+$  насос клітинної мембрани, покращуючи процеси поляризації і клітинного метаболізму.

Однією з найважливіших і найбільш вивчених органів-мішеней для NO є серцево-судинна система, де NO є одним із регуляторних чинників, здійснюючи, зокрема, кардіопротекторну функцію: забезпечення підвищених потреб організму в локальній перфузії в умовах ішемії. NO синтезується в ендотелії коронарних судин, ендокарді, кардіоміоцитах. NO, підвищуючи внутрішньоклітинну концентрацію цГМФ, збільшує розслаблення шлуночків і тривалість діастолі, покращуючи скоротливу функцію міокарда. В експериментальних умовах було встановлено, що NO має виражений вплив на серце і гемодинаміку, викликаючи зменшення ЧСС, ударного об'єму крові, збільшення тривалості інтервалу PQ і періоду вигнання крові. Можливо, NO, що утворюється в кардіоміоцитах, здійснює  $\beta$ -адренергічну, негативну іотропну і хронотропну дію. Також NO, що синтезується в ендотелії судин, бере участь у регуляції їх тону як антагоніст адренергічної системи.

У ряді випадків підвищення рівня NO може виконувати захисну функцію: у хворих з помірною гіперхолестеринемією і атерогенним стенозом внутрішньої сонної артерії підвищення рівня NO в крові запобігає фатальним подіям.

Таким чином, NO має значну регуляторну дію на серцево-судинну систему. В екстремальних умовах динаміка рівня NO є показником, що відображає можливості організму забезпечувати адекватну регіональну перфузію. Зниження рівня метаболітів NO у хворих на ІХС свідчить про виснаження компенсаторних вазодилатуючих можливостей організму і є поганою прогностичною ознакою при ішемії, що тривало існує. Результати численних досліджень обґрунтовують необхідність застосування нітратів при лікуванні різних форм ІХС у хворих зі зниженим рівнем метаболітів NO.

Враховуючи вищеперераховані ефекти NO, інтерес становлять препарати, що є його донаторами або потенціюють вивільнення NO ендотелієм. До таких препаратів, зокрема, відноситься представник групи  $\beta$ -адреноблокаторів небіволол. Небіволол є рацемічним поєднанням двох енантіомерів. Енантіомер d-небівололу сприяє високій селективності  $\beta$ -адреноблокатора, а L-небіволол має унікальний механізм – модуляцію синтезу NO ендотелієм судин з подальшою їх вазодилатацією. Таким чином, на відміну від інших  $\beta$ -адреноблокаторів, за рахунок подвійного механізму дії небіволол є одночасно  $\beta$ -адреноблокатором та вазодилататором, але головна його особливість полягає в здатності відновлювати синтез NO артеріальною стінкою. Ця властивість небівололу забезпечує розслаблення гладеньких міоцитів судинної стінки, фізіологічну дезагрегацію, виражену антиоксидантну дію. Небіволол достовірно знижує рівень VCAM-1s (soluble vascular cell adhesion molecule) та агрегаційну активність тромбоцитів у хворих на нестабільну стенокардію, що свідчить про його

антиромботичний ефект, який, імовірно, зумовлений його NO-модулюючою дією.

Небіволол не тільки не порушує вуглеводного обміну, а й може сприяти зменшенню інсулінорезистентності і зниженню рівня глікемії, тобто є метаболічно нейтральним, на відміну від інших  $\beta$ -адреноблокаторів. Зокрема, селективні властивості небіволу забезпечують його нейтральність щодо показників вуглеводного обміну, а його властивість периферичного вазодилатора зумовлює зниження рівня тригліцеридів крові хворих на цукровий діабет. Можливо, специфічний NO-модулюючий ефект має додатковий позитивний вплив на нормалізацію чутливості периферичних тканин до інсуліну у хворих на цукровий діабет. Небіволол не викликає змін рівня ліпідів плазми крові: загальний холестерин та його фракції не змінюються на фоні прийому препарату. Існують дослідження, в яких показано зниження вмісту загального холестерину на 5–8% та тригліцеридів – на 13% на фоні прийому небіволу [8, 20, 30]. Небіволол має антипроліферативні властивості, продемонстровані на культурі гладеньких клітин, вазодилатуючу дію через ендотелійзалежні та ендотелійнезалежні механізми, а також антиоксидантні властивості.

При моніторингу АТ у хворих на АГ відмічена відсутність негативного впливу небіволу на добові коливання тиску. Важливо, що індекс залишкового ефекту препарату коливається близько 90%, і при тривалому лікуванні немає тенденції до зниження цього показника. Антигіпертензивний ефект небіволу більше виражений порівняно з дією діуретиків і приблизно аналогічний дії амлодипіну і лізіноприлу. Комбінація небіволу з гідрохлоротіазидом посилює антигіпертензивний ефект. Препарат однаково ефективний у осіб молодого та похилого віку, крім того, його дія не залежить від маси тіла, наявності або відсутності цукрового діабету і гіпертрофії лівого шлуночка.

Небіволол ефективний також у хворих на ІХС. Антиангінальний і антиішемічний ефекти препарату представлені у ряді робіт, в яких показано зменшення кількості епізодів ішемії, збільшення часу до початку нападу при проведенні проби навантаження, а також часу до появи депресії сегмента ST. Ефективність небіволу пов'язують з високою  $\beta_1$ -селективною активністю, що зумовлює зниження споживання кисню міокардом, а також ЧСС і АТ (особливо систолічного). Водночас на відміну від багатьох  $\beta$ -адреноблокаторів небіволу покращував функцію лівого шлуночка, що було показано як у здорових добровольців, так і у хворих на гострим інфарктом міокарда. Поєднання  $\beta_1$ -блокуючого ефекту і вазодилатуючих властивостей за допомогою вивільнення NO робить небіволу дуже перспективним при лікуванні хронічної серцевої недостатності. У ряді досліджень наведено дані, що свідчать про безперечну ефективність небіволу у таких хворих. Зменшуючи ЧСС, небіволу одночасно збільшував ударний викид. Завдяки цьому механізму дії серцевий викид не змінювався. Поліпшення гемодинаміки характеризувалося також переходом хворих з більш високого класу СН за NYHA в нижчий. Так, в одному з досліджень хворим з II–IV класом за NYHA і фракцією викиду менше 40% небіволу призначався спочатку в дозі 1,25 на добу, потім його доза поступово збільшувалася до 2,5 і 5 мг на добу; при цьому було відмічено зменшення ЧСС без одночасного зниження ударного викиду (який дещо збільшувався). У хворих з кардіоміо-

патією ішемічного і неішемічного генезу (II–IV клас за NYHA, фракція викиду  $\leq 35\%$ ) при 8-тижневому лікуванні небівололом було показано зниження ЧСС під час виконання 6-хвилинного тесту ходьби; одночасно в крові було відмічено зниження рівня норадреналіну.

Таким чином, небіволу має антигіпертензивний, вазодилатуючий, антиішемічний, антиангінальний ефекти.

Побічні ефекти небіволу незначні. Так, при аналізі побічних явищ у 932 хворих, що отримували небіволу (при цьому у 419 з них побічні ефекти цього препарату порівнювалися з ефектами, зумовленими прийомом плацебо), з частотою більше 1% зустрічалися головний біль (6% порівняно з 11% при призначенні плацебо), слабкість (відповідно 4,3% і 2,3%), запаморочення (4,8% і 2,3%), парестезії (2,6% і 0,3%), закріп (1,7% і 0,3%), діарея (1,2% і 0,8%). З частотою 0,5–1% зустрічалися диспепсія, брадикардія, депресія (практично такі самі показники були і при прийомі плацебо, окрім брадикардії), з частотою менше 0,5% – нудота, імпотенція, порушення зору, метеоризм. Були абсолютно відсутні галюцинації, синдром Рейно, психози, синдром «сухого» ока. Частота випадків імпотенції не відрізнялася від такої в плацебо-контролі. Таким чином, небіволу –  $\beta$ -адреноблокатор третього покоління – є перспективним препаратом у зв'язку зі своєю подвійною дією, високим профілем безпеки, хорошою переносимістю, що створює підґрунтя для застосування його у хворих на АГ у поєднанні з ІХС, атеросклерозом магістральних судин голови і судин нижніх кінцівок, метаболічним синдромом, цукровим діабетом 2-го типу, хронічною СН, хронічним обструктивним захворюванням легень. Небіволол є одним із семи лікарських засобів, включених в урядову програму «Про реалізацію пілотного проекту щодо запровадження державного регулювання цін на лікарські засоби для лікування осіб з гіпертонічною хворобою» (Постанова Кабінету Міністрів України від 25 квітня 2012 р. №340).

## Висновки

Небіволол є сучасним високоселективним  $\beta$ -адреноблокатором з вазодилатуючим ефектом, зумовленим модулюючим впливом на метаболізм ендогенного оксиду азоту, що забезпечує йому перевагу над іншими блокаторами  $\beta$ -адренорецепторів та робить перспективним для лікування АГ, ІХС і хронічної СН. Вплив небіволу на метаболічний профіль полягає у зниженні рівня ліпідів сироватки крові, підвищенні чутливості до інсуліну та відсутності нових випадків розвитку цукрового діабету.

## Список використаної літератури

1. Кондратюк В.Є. Бета-адреноблокатор небіволу і його особлива роль у клінічній практиці / В.Є. Кондратюк // *Therapia*. – 2013. – №2 (77). – С. 24–26.
2. Наказ МОЗ України від 24.05.2012 р. №384 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії». – Режим доступу: [http://moz.gov.ua/ua/print/dn\\_20120524\\_384.html](http://moz.gov.ua/ua/print/dn_20120524_384.html).
3. Зайцева В.И. Некоторые аспекты фармакологических свойств бета-адреноблокаторов // *Новости медицины и фармации*. – 2009. – №247. – С. 9–12.
4. Манухина Е.Б., Дауни Х.Ф., Маллет Р.Т., Малышев И.Ю. Защитные и повреждающие эффекты периодической гипоксии: роль оксида азота // *Вестник Росс. АМН*. – 2007. – №2. – С. 25–33.
5. Сыволап В.Д., Киселев С.М. Сравнительная оценка влияния метопролола, небіволула и карведилола на дисфункцию эндотелия, суточный профиль

- артериального давления, кардиогемодинамику у больных с острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST с артериальной гипертензией. Матер. Міжнр. форуму «Кардіологія вчора, сьогодні, завтра», 2006. – С. 183–185.
6. Сычов О.С., Соловьян А.Н., Шуба О.В. и др. Применение небиволола у больных с нарушениями ритма сердца при ишемической болезни сердца и эссенциальной артериальной гипертензии // Укр. кардіол. журн. – 2005. – №5. – С. 57–64.
  7. Голиков П.П., Леменов В.Л., Ахметов В.В. и др. Характер взаимосвязи оксида азота с ангиотензинпревращающим ферментом и малоновым диальдегидом у больных с атерогенным стенозом внутренней сонной артерии // Клин. медицина. – 2004. – №7. – С. 15–19.
  8. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Оксид азота в регуляции активности функциональных систем // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2000. – №4. – С. 16–21.
  9. Bergers A., Van Nassauw L., Timmermans J.P., Vrints C. Role of nitric oxide during coronary endothelial dysfunction after myocardial infarction // Eur. J. Pharmacology. – 2005. – Vol. 13. – P. 60–70.
  10. Van Peer A. et al. Clinical pharmacokinetics of Nebivolol: a review // Drug Invest. – 1991. – Suppl. 1. – P. 25–30.
  11. Trenk D. et al. Dose-dependent b-sympatholytic activity of Nebivolol in comparison with atenolol // Drug Invest. – 1991. – Vol. 3 (Suppl. I). – P. 177–179.

## Резюме

### Небиволол – блокатор $\beta$ -адренорецепторов III поколения: преимущества и перспективы использования в клинической практике

Ю.О. Мошкова

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Статья посвящена фармакологической и клинической характеристике кардиоселективного блокатора  $\beta$ -адренорецепторов небиволола. Небиволол широко используют в практической кардиологии у больных артериальной гипертензией с сопутствующей патологией, что обусловлено гипотензивным, вазодилатирующим, антиишемическим действием и способностью уменьшать риск сердечно-сосудистых катастроф. Одним из наиболее важных медиаторов, функционально задействованных в различных биологических процессах, является оксид азота (NO). Небиволол модулирует высвобождение эндотелиоцитами оксида азота, уменьшая степень выраженности сосудистой гипертензии, что ведет к улучшению органного кровотока.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов, небиволол, оксид азота

## Summary

### Nebivolol – a Third Generation $\beta$ -blocker: the Advantages and Prospects of Application in Medical Practice

Y.O. Moshkovskaya

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

The article is devoted to pharmacological and clinical characteristics of cardioselective  $\beta$ -blocker nebivolol. Nebivolol is widely used in the practice of cardiology in hypertensive patients with concomitant diseases due to hypotensive, vasodilatation, anti-ischemic effect and the ability to reduce the risk of cardiovascular events. One of the most important neurotransmitters functionally involved in different biological processes, is nitric oxide (NO). Nebivolol modulates endothelial release of nitric oxide. Reduction in the grade of vascular tension leads to improving in organ blood flow.

**Key words:** hypertension,  $\beta$ -blockers, nebivolol, nitric oxide

**Додаткова інформація.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.