

УДК 616.1

О. Г. НЕСУКАЙ

/ДУ ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска», Київ, Україна/

Небіволол у повсякденній клінічній практиці: нове очікуване показання – лікування хронічної ішемічної хвороби серця

Резюме

β -адреноблокатори використовують для лікування артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності, ішемічної хвороби серця, порушень ритму серця тощо. Одним із найперспективніших препаратів цього класу є небіволол. Він пропорційно впливає на показники периферійної та центральної гемодинаміки, має додаткові судинорозширювальні властивості, збільшує толерантність до фізичних навантажень та спричиняє меншу кількість несприятливих побічних ефектів. Цей препарат можна вважати ефективним і перспективним засобом для лікування ішемічної хвороби серця.

Ключові слова: β -адреноблокатори, селективність, вазодилатація, ішемічна хвороба серця, небіволол

Як відомо, β -адреноблокатори (БАБ) – неоднорідний клас препаратів, призначених для лікування різних станів, зокрема й артеріальної гіпертензії (АГ), серцевої недостатності (СН), ішемічної хвороби серця (ІХС), порушень ритму серця. Вони поділяються на три покоління, представники яких мають різні біохімічні та фармакологічні властивості. Препарати першого покоління (пропранолол, соталол тощо) є неселективними, отже, блокують як β_1 -, так і β_2 -рецептори. Ця особливість обумовлює наявність у них досить великої кількості побічних реакцій, таких як погіршення прохідності бронхів, звуження периферійних судин, порушення обміну речовин, негативний вплив на еректильну функцію, розлади сну. Препарати другого покоління (атенолол, метопролол, бісопролол тощо) є кардіоселективними (відносно β_1 -селективними, селективність залежить від дози) і мають більш сприятливий профіль переносимості. Препарати третього покоління β -блокаторів (небіволол, карведилол, лабеталол) мають додаткові судинорозширювальні властивості та відрізняються кращим гемодинамічним профілем і меншою кількістю несприятливих побічних ефектів [1].

Одним із препаратів цього класу, що найчастіше використовується для лікування АГ в останні роки, є БАБ третього покоління небіволол – препарат, що забезпечує високоселективну блокаду β_1 -адренорецепторів та вазодилатацію, опосередковану вивільненням оксиду азоту (NO) ендотелієм [2]. В Європі для терапії АГ препарат застосовується з 1997 року [1]. Після завершення дослідження SENIORS (рандомізоване дослідження впливу небівололу на смертність та серцево-судинну госпіталізацію у пацієнтів літнього віку з серцевою недостатністю) препарат почали застосовувати для лікування хронічної СН [3, 18].

Небіволол є БАБ із найбільшою селективністю до β_1 -адренорецепторів, порівняно з усіма іншими представниками цього

класу, він не має внутрішньої симпатоміметичної активності. Його молекула складається з L- і D-стереоізомерів. D-небіволол має 321-кратно більшу спорідненість до β_1 -рецепторів мембрани кардіоміоцитів людини, ніж L-небіволол, і тому відповідає головним чином за серцево-судинні ефекти, тоді як L-небіволол опосередковує саме вивільнення NO [5].

Найважливішим ефектом NO є вазодилатація за рахунок стимуляції розчинної гуанілатциклази в клітинах гладкої мускулатури судин. Ця стимуляція супроводжується збільшенням циклічного гуанозинмонофосфату та активацією протеїнкінази G, яка зменшує концентрацію внутрішньоклітинного Ca^{2+} та інгібує звуження судин [4, 6]. Крім того, збільшення біодоступності NO, опосередковане небівололом, сприяє зменшенню синтезу та накопичення активних форм кисню, так званих супероксидних радикалів, що приводить до покращення функції ендотелію. Активація синтезу NO зменшує проліферацію судинних гладком'язових клітин, що гальмує гіперплазію інтими. Це, в свою чергу, сприяє зниженню судинного тону, і знову приводить до зменшення ендотеліальної дисфункції, що зумовлює позитивний вплив на периферійні судини, метаболічні показники та еректильну функцію [1, 4, 7].

Однією з найважливіших переваг застосування саме небівололу в терапії АГ є пропорційний вплив на показники периферійної та центральної гемодинаміки [8]. Дослідження останнього десятиліття довели, що центральний артеріальний тиск (АТ) є більш вагомим показником ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, ніж брахіальний АТ [9]. Сьогодні як в окремих дослідженнях, так і за результатами мета-аналізу продемонстровано, що зниження швидкості пульсової хвилі при застосуванні невазодилатуючих кардіоселективних БАБ є неоптимальним, порівняно з іншими антигіпертензивними засобами [9, 10]. Крім того, значне зниження частоти серцевих скорочень (ЧСС) у пацієнтів

із підвищеним АТ (менше 70 уд. за хвилину) також може негативно впливати на зменшення тиску в аорті та каротидних артеріях. При цьому існує багато досліджень, що доводять значне зниження швидкості поширення пульсової хвилі при застосуванні небіволулу, порівняно з БАБ попередніх поколінь [8, 10, 11]. Продемонстровано, що сприятливий вплив цього вазодилатуючого бета-блокатора на показники центрального АТ зіставний з іншими антигіпертензивними засобами, в тому числі з антагоністами рецепторів ангіотензину II [8, 12]. Оскільки бета-блокатори I-II поколінь не мають подібних позитивних властивостей, сьогодні вазодилатуючі БАБ вважають найкращим вибором серед препаратів цього класу для довготривалої терапії АГ.

Небіволулу, як β -блокатор третього покоління, має судинорозширювальні властивості, за рахунок чого він покращує коронарний кровообіг. Це відбувається внаслідок зниження резистентності коронарних судин, що, найвірогідніше, може бути опосередковано збільшенням синтезу та біодоступності NO. Саме ця терапевтична властивість може мати позитивний вплив на перебіг ІХС.

Важливо, що застосування небіволулу є ефективним з погляду покращення толерантності до фізичних навантажень і збільшення часу до виникнення нападу стенокардії під час фізичного навантаження [19]. На відміну від атенололу, небіволулу не знижує максимальне навантаження і його тривалість [13, 14].

В експериментальних дослідженнях на тваринах були продемонстровані захисні ефекти небіволулу при ішемічно-реперфузійних ушкодженнях [15, 16].

Ці властивості (не притаманні іншим препаратам цього класу) автори пояснюють агоністичним впливом препарату на β_3 -адренорецептори. Крім того, кардіопротекторні властивості агоністів β_3 -адренорецепторів опосередковуються швидкою активацією обох форм NO-синтази та підвищенням біодоступності NO [16].

Група дослідників зі швейцарського серцево-судинного центру в Берні у дослідженні за участю 18 пацієнтів (10 – з ангіографічно нормальними коронарними артеріями та 8 – з ІХС з одностороннім ураженням коронарної артерії) показала, що внутрішньокоронарне введення небіволулу пацієнтам з ІХС приводило до значного збільшення резерву коронарного кровотоку за рахунок збільшення максимального коронарного потоку. При цьому зменшувався індекс колатерального кровотоку паралельно зі зменшенням споживання кисню міокардом [17].

На особливу увагу заслуговує аналіз підгрупи пацієнтів з ІХС у великому рандомізованому багатоцентровому дослідженні SENIORS, що виявив достовірне ($p=0.008$) зниження на 32 % ризику виникнення ішемічних подій у пацієнтів з хронічною СН у групі небіволулу після 2 років спостереження [18].

Усі вищенаведені наукові та клінічні дані переконливо свідчать про те, що в арсеналі засобів лікування ІХС сьогодні з'явився ще один ефективний і потенційно високоперспективний лікарський засіб.

Додаткова інформація. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Nebivolol in the treatment of arterial hypertension / N. Olawi, M. Krüger, D. Grimm [et al.] // *Basic and Clinical Pharmacology & Toxicology*. – 2019. – Vol. 125 (3). – P. 189–201.
2. Stoschitzky K. Beta blockers in hypertension: acquiring a balanced view / K. Stoschitzky // *E-Journal of Cardiology Practice*. – 2010. – Vol. 8, No. 34. – URL: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-8/Betablockers-in-hypertension-acquiring-a-balanced-view>
3. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) / M. D. Flather, C. Marcelo [et al.] // *European Heart Journal*. – 2005. – Vol. 26, Issue 3. – P. 215–225. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi115
4. Zhao Y. Vascular nitric oxide: Beyond eNOS / Y. Zhao, P. M. Vanhoutte, S. W. Leung // *J. Pharmacol Sci*. – 2015. – Vol. 129. – P. 83–94.
5. Sandeep Gupta Nebivolol: A Highly Selective β_1 -Adrenergic Receptor Blocker That Causes Vasodilation by Increasing Nitric Oxide / Sandeep Gupta, Harold M. Wright // *Cardiovasc Ther*. – 2008. – Vol. 26 (3). – P. 189–202. DOI: 10.1111/j.1755-5922.2008.00054.x.
6. Kraehling J. R. Contemporary Approaches to Modulating the Nitric Oxide–cGMP Pathway in Cardiovascular Disease / J. R. Kraehling, W. C. Sessa // *Circulation Research*. – 2017. – Vol. 120. – P. 1174–1182.
7. For the European Society of Hypertension Working Group on Sexual Dysfunction. Update of the position paper on arterial hypertension and erectile dysfunction / M. Viigimaa, M. Doumas [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2020. – Vol. 38, Issue 7. – P. 1220–1234. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002382
8. Role of nebivolol in the control and management of central aortic blood pressure in hypertensive patients / C. Borghi, M. C. Acelayado, Y. Gupta, S. Jain // *J. Hum. Hypertens*. – 2017. – Vol. 31 (10). – P. 605–610. DOI: 10.1038/jhh.2017.26
9. Association of Central Versus Brachial Blood Pressure With Target-Organ Damage / A. Kollias [et al.] // *Hypertension*. – 2016. – Vol. 67. – P. 183–190.
10. The effect of low-dose carvedilol, nebivolol, and metoprolol on central arterial pressure and its determinants: a randomized clinical trial.: 9A.07 / P. Studinger, P. Torzsa [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2011. – Vol. 29, Issue. – P. e136–e137.
11. Сравнительная эффективность небивола и бисопролола в плане влияния на центральное артериальное давление и упруго-эластические свойства артерий у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией / Ю. Н. Сиренко, О. Л. Рековец [и соавт.] // *Артериальная гипертензия*. – 2013. – № 1 (27). – С. 9–11.
12. Different patterns of peripheral versus central blood pressure in hypertensive patients treated with β -blockers either with or without vasodilator properties or with angiotensin receptor blockers // J. Polónia, L. Barbosa, J. A. Silva, S. Bertoquini // *Blood Press Monit*. – 2010. – Vol. 15. – P. 235–239.
13. Van Bortel L. M. Exercise tolerance with nebivolol and atenolol / L. M. van Bortel, M. A. van Baak // *Cardiovasc Drugs Ther*. – 1992. – Vol. 6 (3). – P. 239–247. DOI: 10.1007/BF00051145
14. Münzel T. Nebivolol: the somewhat-different beta-adrenergic receptor blocker / T. Münzel, T. Gori // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2009. – Vol. 54 (16). – P. 1491–1499. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.05.066
15. Normothermic ischemic cardiac arrest in the isolated working rabbit heart: effects of dl-nebivolol and atenolol / G. Vandeplasche, H. R. Lu, L. Wouters [et al.] // *Basic Res Cardiol*. – 1991. – Vol. 86. – P. 21–31.
16. Beta3-adrenoreceptor stimulation ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury via endothelial nitric oxide synthase and neuronal nitric oxide synthase activation / J. P. Aragon, M. E. Condit, S. Bhushan [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2011. – Vol. 58. – P. 2683–2691.
17. Does the beta-blocker nebivolol increase coronary flow reserve? / M. Togni, F. Vigorito, S. Windecker [et al.] // *Cardiovasc. Drugs Ther*. – 2007. – Vol. 21 (2). – P. 99–108. DOI: 10.1007/s10557-006-0494-7
18. β -blockade with nebivolol for prevention of acute ischaemic events in elderly patients with heart failure / G. Ambrosio, M. D. Flather, M. Böhm [et al.] // *Heart*. – 2011. – Vol. 97 (3). – P. 209–214. DOI: 10.1136/hrt.2010.207365
19. Nebivolol therapy improves endothelial function and increases exercise tolerance in patients with cardiac syndrome X / N. Sen, Y. Tavil, H. Erdamar [et al.] // *Anadolu Kardiyol Derg*. – 2009. – Vol. 9. – P. 371–379.

Резюме

Небиволол в повседневной клинической практике: новое ожидаемое показание – лечение хронической ишемической болезни сердца

Е. Г. Несукай

ДУ ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско», Киев, Украина

β -адреноблокаторы используют для лечения артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, нарушений ритма сердца и др. Одним из наиболее перспективных препаратов этого класса является небиволол. Он пропорционально влияет на показатели периферической и центральной гемодинамики, имеет дополнительные сосудорасширяющие свойства, повышает толерантность к физическим нагрузкам и вызывает меньшее количество неблагоприятных побочных эффектов. Этот препарат можно считать эффективным и перспективным средством для лечения ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: β -адреноблокаторы, селективность, вазодилатация, ишемическая болезнь сердца, небиволол

Summary

Nebivolol in everyday clinical practice: a new expected indication – treatment of chronic coronary heart disease

E. G. Nesukay

National Scientific Center M. D. Strazhesko Institute of Cardiology, Kyiv, Ukraine

β -blockers are used to treat hypertension, heart failure, coronary heart disease, arrhythmias and the like. One of the most promising drugs in this class is nebivolol. It has a proportional effect on peripheral and central hemodynamics, has additional vasodilating properties, increases exercise tolerance and causes fewer adverse side effects. This drug can be considered an effective and promising tool for the treatment of coronary heart disease.

Key words: β -blockers, selectivity, vasodilation, coronary heart disease, nebivolol