

УДК 616.12 + 615.25

А. Н. СОЛОВЬЯН, Т. В. МИХАЛЕВА

/ГУ «ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско» НАМН Украины, Киев, Украина/

## Небилет® – бета-адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами: новые возможности и перспективы применения

### Резюме

Лекция посвящена клиническому применению бета-адреноблокатора с вазодилатирующими свойствами – небиволола (Небилет®). Рассмотрены основные фармакологические свойства и характеристики препарата, его кардиоселективность и механизмы вазодилатирующего действия. Показано особое место небиволола в лечении эссенциальной артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС) и сердечной недостаточности (СН). Препарат не оказывает диабетогенного действия при длительном приеме, положительно влияет на показатели липидного и углеводного обмена. У больных ИБС проявляет антиангинальное и антиишемическое действие, снижает частоту возникновения рецидивов после выполнения операций на коронарных артериях. Показана хорошая переносимость и высокая эффективность препарата в снижении показателей смертности у пациентов с ХСН старше 70 лет вне зависимости от фракции выброса левого желудочка. С 2020 г. единственный небиволол (Небилет®) имеет зарегистрированное показание ИБС. В лечении ИБС при сахарном диабете 2-го типа предпочтение отдают вазодилатирующим бета-блокаторам.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, оксид азота, небиволол

Бета-адреноблокаторы как антигипертензивные средства используются более 50 лет и сохраняют свою актуальность в настоящее время. По данным мета-анализа крупных исследований эффективности антигипертензивной терапии было обнаружено, что снижение диастолического артериального давления (АД) на 5–6 мм рт. ст. сопровождается уменьшением риска инсульта на 42 % и ишемической болезни сердца (ИБС) на 14 % [3].

В последние годы появился ряд новых бета-адреноблокаторов с дополнительными вазодилатирующими свойствами, которые принято относить к третьему поколению. В последнее время эта группа пополнилась препаратом с уникальными фармакологическими свойствами – небивололом (торговое название – Небилет®, производство компании «BERLIN-CHEMIE» (Menarini Group), Германия).

Важнейшей характеристикой бета-адреноблокаторов является степень их кардиоселективности. Селективные бета-адреноблокаторы в большей степени действуют на  $\beta_1$ -рецепторы сердца и в меньшей степени оказывают влияние на  $\beta_2$ -рецепторы других органов и систем. Избирательность действия на  $\beta_1$ -рецепторы (кардиоселективность) позволяет избежать ряда побочных эффектов, в частности, бронхо- и вазоспастических реакций, а также развития гипогликемии у больных с сопутствующим инсулинозависимым сахарным диабетом (СД). Небиволол представляет собой липофильный высокоселективный антагонист  $\beta$ -адренорецепторов (рис. 1). Отношение блокады  $\beta_1/\beta_2$  рецепторов у небиволола составляет 293:1, что примерно в 12 раз выше, чем у метопролола и бисопролола.

Механизм вазодилатирующего действия бета-адреноблокаторов различен. Лабетолол и карведилол проявляют, наряду с

бета-блокирующим действием, и  $\alpha$ -адреноблокирующую активность. Кроме того, карведилол обладает прямым (гидралазино-подобным) действием на сосуды. Целипрол оказывает вазодилатирующее действие благодаря наличию  $\beta_2$ -агонистической активности, а у небиволола сосудорасширяющее действие опосредовано механизмами эндотелий-зависимой дилатации. Являясь модулятором синтеза оксида азота (NO) в эндотелии сосудов, небиволол обеспечивает на фоне бета-адреноблокады последующую физиологическую вазодилатацию. Он увеличивает продукцию NO не только крупными (емкостными), но и мелкими (резистивными) артериями при участии кальций-зависимого механизма. Показано, что вазодилатирующие механизмы небиволола не сводятся лишь к активации NO-синтетазы, за которую ответственен L-изомер [28]. Сегодня четко установлено, что D-небиволол вызывает также дилатацию за счет активации  $\beta_3$ -адренорецепторов, которые были идентифицированы в коронарных микрососудах. Воздействуя на  $\beta_3$ -рецепторы эндотелия

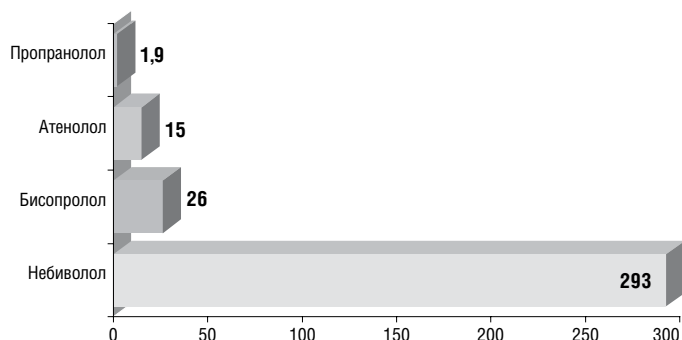
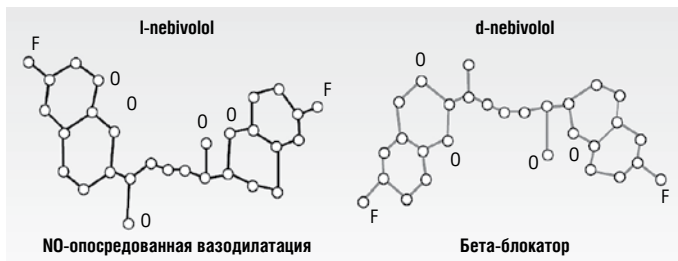


Рис. 1. Селективность Небилета®

небиволол приводит к высвобождению эндотелиального фактора релаксации (оксида азота) и замедляет его распад [8]. Кроме того, показано, что D-небиволол обладает умеренной  $\alpha$ 1-адреноблокирующей активностью. Эндотелий-зависимый ответ сосудов на небиволол частично связан с его взаимодействием с эстрогеновыми рецепторами, посредством чего реализуется быстрый сосудорасширяющий эффект. Позитивный эффект небиволола также заключается в расширении клубочковых капилляров опосредовано через снижение внеклеточного уровня АТФ с последующей стимуляцией P2Y-пуринорецептора, который приводит к высвобождению NO из эндотелия почечных клубочков [1].

Определенный интерес представляет небиволол с точки зрения эволюции развития бета-адреноблокаторов [9]. Препарат представляет собой рацемическое соединение двух энантиомеров [18]. С энантиомером D-небиволол связана высокая кардиоселективность бета-адреноблокатора. L-небиволол обладает уникальным механизмом – модуляцией синтеза оксида азота эндотелием сосудов с последующей вазодилатацией (рис. 2).



**Рис. 2.** Небилет® – два изомера, два механизма действия

Такое специфическое дополнительное действие бета-адреноблокаторов особенно актуально у больных ИБС, при которой нарушение синтеза NO приводит к развитию ряда патофизиологических реакций, ухудшающих прогноз [2]. Невиволол оказывает эндотелий-зависимое вазодилатирующее действие, опосредуемое превращением L-аргинина в NO в сосудистом русле [27]. После диффузии в гладкомышечные клетки сосудов NO активизирует растворимую гуанилатциклазу, которая катализирует образование циклического гуанозинмонофосфата, оказывающего сосудорасширяющее действие. Таким образом, рацемическая смесь обоих изомеров небиволола, представленная в лекарственном препарате Небилет®, оказывает действие посредством двух основных механизмов: высокоселективное ингибирование  $\beta$ 1-рецепторов и вазодилатация, опосредованная NO.

Чрезвычайно важной с клинической точки зрения может являться доказанная в эксперименте способность небиволола предотвращать прогрессирование атеросклеротического повреждения сосудов, реализующаяся исключительно за счет NO-модулирующего действия [7]. Vrethm и соавт. (2000), изучая эндотелиальные и гладкомышечные клетки коронарных артерий, взятые при трансплантации у больных с дилатационной кардиомиопатией, исследовали, могут ли небиволол и другие бета-адреноблокаторы оказывать положительное влияние на прогностически неблагоприятные изменения сосудов. При оценке результатов исследований гладкомышечных клеток установлено следующее:

1) небиволол дозозависимо угнетает пролиферацию даже в присутствии факторов роста, таких как тромбоцитарный фактор роста;

2) небиволол значительно отличается от других блокаторов бета-адренорецепторов в этой модели, которые способствовали пролиферации (пропранолол), не оказывали действия на пролиферацию (метопролол) либо оказывали существенно менее выраженное антипролиферативное действие. По данным исследования эндотелиальных клеток установлено, что небиволол способствует образованию NO, снижает высвобождение эндотелия, дозозависимо ингибирует пролиферацию клеток. Получено клиническое подтверждение экспериментальных данных об увеличении коронарного кровотока [11, 15]. Это происходит в результате уменьшения периферического сопротивления коронарных артерий посредством увеличения синтеза NO, что определяет улучшение коронарной микроциркуляции и чрезвычайно важно для пациентов с ИБС. Усиление высвобождения NO эндотелиоцитами под влиянием небиволола с одновременным ингибированием пролиферации гладкомышечных клеток может замедлить или даже предотвратить прогрессирование атеросклероза и снизить частоту возникновения рецидивов после выполнения операций на коронарных артериях, что может открыть новые горизонты использования данного препарата в лечении сердечно-сосудистых заболеваний [25].

Установлено, что у больных с эссенциальной гипертензией дисфункция эндотелия ответственна за повышение сердечно-сосудистого риска [33]. До настоящего времени не ясно, вызывает ли дисфункция эндотелия повышение АД, или она сама по себе лишь является последствием гипертензии. Дисфункция эндотелия была показана как снижение вазодилатации в ответ на инфузию ацетилхолина у лиц с гипертензией, по сравнению с лицами с нормальным АД. Повышенная активность симпатической нервной системы также является характерной чертой эссенциальной АГ: показано, что частота сердечных сокращений (ЧСС) выше у больных с гипертензией, чем при нормальном АД; более того, преходящие повышения ЧСС и АД имеют положительную предсказательную ценность. Лекарственное средство с двойным механизмом действия, такое как небиволол, который вызывает дилатацию, повышая доступность оксида азота, и снижает ЧСС, ингибируя симпатическую активность, может быть идеальным для лечения эссенциальной АГ [26]. Невиволол в дозе 5 мг оказывает такое же бета-адреноблокирующее действие, как атенолол в дозе 25 мг, и сосудорасширяющее действие, сходное с таковым мощного блокатора кальциевых каналов амлодипина. Исследования по установлению оптимальной дозы обнаружили, что небиволол оказывает дозозависимое антигипертензивное действие, и в дозе 5 мг один раз в день обеспечивает гладкое снижение АД, сохраняющееся на протяжении 24 часов. По данным плацебо-контролируемых исследований обнаружено высокое соотношение активности небиволола при минимальной его концентрации (перед очередным приемом) и пиковой концентрации на основании измерения в течение суток в амбулаторных условиях и составляет 89 %, что существенно выше минимального уровня этого соотношения 50–75 %, рекомендованного

Администрацией по пищевым продуктам и лекарственным препаратам США. Таким образом, новый блокатор бета-адренорецепторов значительно превосходит не только уровень соотношения эффектов при минимальной и пиковой концентрациях 50 %, но, по данным некоторых исследований, способствует сохранению сниженного АД в течение более длительного периода, чем ретардные формы нифедипина и эналаприла, не нарушая циркадный ритм регуляции АД. То есть, применение небивола позволяет обеспечить надежный контроль АД в утренние часы, что снижает риск возникновения инсульта и инфаркта миокарда (ИМ) [30].

Сегодня в рекомендациях по клиническому использованию бета-адреноблокаторов произошли изменения. Существует ряд показаний, при которых применение тех или иных бета-адреноблокаторов приводит в итоге к достижению различных клинических результатов, которые не связаны непосредственно со снижением АД. Особого внимания заслуживают результаты мета-анализа исследований по эффективности применения бета-адреноблокаторов в лечении АГ. В отличие от пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и постинфарктным кардиосклерозом, анализ 34 906 больных с АГ, которые принимали преимущественно атенолол, показал, что чем ниже ЧСС, тем выше общая, сердечно-сосудистая смертность ( $p < 0,0001$ ), частота острого ИМ, ХСН ( $p < 0,0001$ ), инсультов ( $p = 0,06$ ). Фармакологически вызванная брадикардия приводит к десинхронизации исходящей и отраженной пульсовой волн, что приводит к повышению центрального АД в аорте. По сравнению с атенололом, небиволол способствует значительно более выраженному снижению центрального давления и, соответственно, уменьшает жесткость артерий [23] (рис. 3). Иными словами, небиволол обладает способностью повышать эластичность центральных артерий.

В течение многих лет бета-адреноблокаторы успешно используются для лечения больных ИБС. При стенокардии напряжения они оказывают антиангинальное действие, повышают переносимость нагрузок и уменьшают выраженность ишемии миокарда [17]. В последние годы появились новые бета-адреноблокаторы с дополнительными вазодилатирующими свойствами. Небиволол, вазодилатирующие свойства которого не связаны с его бета-адреноблокирующей активностью, является представителем нового поколения бета-адреноблокаторов. В экспериментальных условиях было установ-

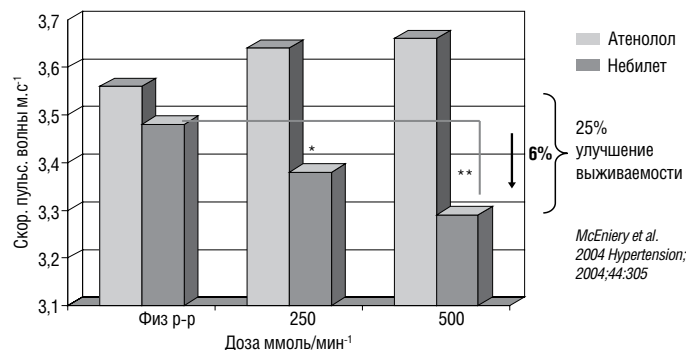


Рис. 3. Небилет®, в отличие от атенолола, уменьшает жесткость артерий

лено, что небиволол вызывает высвобождение эндотелий-релаксирующего фактора в артериях. Эндотелий-релаксирующий фактор идентичен оксиду азота, образующемуся из L-аргинина с помощью NO-синтетазы. Точный механизм влияния небивола на высвобождение NO неизвестен, но он не связан с влиянием на  $\beta_1$ -адренорецепторы. Предполагается, что небиволол вызывает увеличение внеклеточного  $Ca^{2+}$  и потенцирование синтеза NO через нерцепторные механизмы [18]. Имеются данные о том, что небиволол, подобно карведилолу, обладает антиоксидантными свойствами и приводит к стабилизации NO. Антиангинальный и антиишемический эффекты небивола представлены в ряде работ, в которых показано статистически значимое улучшение переносимости физической нагрузки при проведении теста с дозированной физической нагрузкой (увеличение времени до начала приступа, а также времени до появления депрессии сегмента S-T). На фоне применения небивола существенно снизились частота и функциональный класс (ФК) стенокардии, количество эпизодов «немой» ишемии миокарда по результатам монитрования ЭКГ [4]. Экспериментальные данные и результаты применения небивола у людей показывают, что этот препарат является конкурентным и высококардиоселективным ( $\beta_1$ -селективным) бета-блокатором и не влияет на бронхиальную проходимость. Эффективность небивола у больных ИБС связывают с высокой  $\beta_1$ -селективной активностью, что обуславливает снижение потребления кислорода миокардом, а также ЧСС и АД (особенно систолического) [31].

Изменения функции эндотелия сосудов, приводящие к нарушению высвобождения эндотелиоцитами NO, играют важную роль в прогрессировании атеросклероза, а также в возникновении рестеноза после ангиопластики или аортокоронарного шунтирования. Усиление агрегации, адгезия тромбоцитов и лейкоцитов на стенке сосуда при дисфункции эндотелия, а также усиленная миграция моноцитов к внутренней оболочке стимулируют высвобождение факторов роста, которые, в свою очередь, могут вызывать пролиферацию гладкомышечных клеток в стенке сосуда. В двойном слепом рандомизированном исследовании NESClO (2011) при сравнении эффективности метопролола сукцината и небивола в снижении частоты внутривенных рестенозов после чрескожного коронарного вмешательства показано преимущество небивола ( $p = 0,014$ ) в профилактике рестенозов после стентирования (срок наблюдения 6 мес.,  $n = 79$ ). У пациентов с ИБС, находящихся на двойной антитромбоцитарной терапии, которые принимали небиволол, были значительно ниже уровни остаточной АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, в сравнении с исходным уровнем, нежели у пациентов, которые использовали бисопролол [12]. Таким образом, небиволол может быть лучшим выбором терапии бета-адреноблокаторами у пациентов с ИБС на двойной антитромбоцитарной терапии в сравнении с другими бета-блокаторами.

Бета-адреноблокаторы могут оказывать неблагоприятное влияние на показатели липидного спектра плазмы крови путем увеличения содержания триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и снижения уровня

холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Указанные эффекты, по-видимому, также связаны с увеличением инсулинорезистентности в результате повышения периферического сосудистого сопротивления на фоне лечения бета-адреноблокаторами. Это подтверждается данными о том, что бета-адреноблокаторы, обладающие вазодилатирующими свойствами, не оказывают влияния на липидный спектр крови [13]. Так, после 6 месяцев лечения небивололом отмечалось уменьшение концентрации ТГ в сыворотке крови на 13 % и общего ХС – на 8 %, а у больных СД 2-го типа – соответственно на 18 % и на 9 %.

Американская ассоциация кардиологов отдает предпочтение вазодилатирующим бета-блокаторам в лечении ИБС при СД 2-го типа (табл. 1) [6].

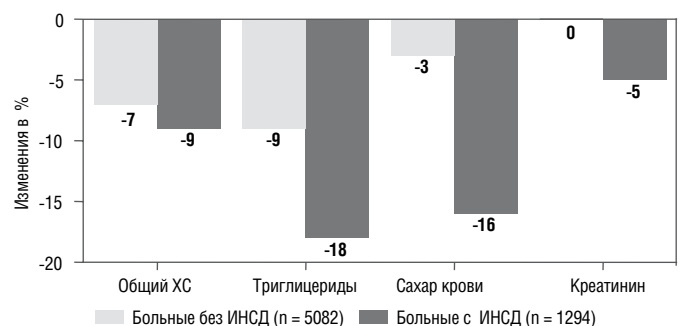
Участие в патогенезе АГ при СД и метаболическом синдроме (МС) повышенной активности симпатической нервной системы диктует необходимость применения бета-адреноблокаторов в лечении АГ у данной категории пациентов. Однако на протяжении длительного времени применение бета-адреноблокаторов у больных с нарушениями углеводного и липидного обмена было ограничено и даже противопоказано. Повышение риска гипогликемических состояний на фоне приема бета-адреноблокаторов связано с подавлением гликогенолиза и глюконеогенеза через воздействие на  $\beta_2$ -рецепторы печени. Очевидно, чем выше степень кардиоселективности бета-адреноблокаторов, тем ниже риск указанного осложнения на фоне приема препарата. Кроме того, у больных СД 2-го типа при длительном приеме бета-адреноблокаторов может наблюдаться повышение уровня глюкозы. Это объясняется повышением резистентности тканей к инсулину вследствие увеличения периферического сопротивления под действием бета-адреноблокаторов.

После исследования ASCOT, в соответствии с рекомендациями BHS-NICE (2006), использование бета-адреноблокаторов при лечении АГ стало лишь 4-й линией в схеме медикаментозного лечения АГ в Великобритании. В связи с этим рекомендации Европейского общества кардиологов (2007) уже не рассматривают комбинацию бета-адреноблокаторов с диуретиками как оптимальную [22]. В разделе «Фармакотерапия» отмечено, что бета-адреноблокаторы и тиазидные диуретики не должны рассматриваться как препараты 1-й линии у пациентов с МС или его отдельными компонентами. Здесь же сказано, что это положение не относится к вазодилатирующим бета-адреноблокаторам, таким как небиволол и карведилол, поскольку этим препаратам не только не присущи дисметаболические эффекты, но и число новых случаев диабета на фоне их приема не увеличивается, а уменьшается, в сравнении с классическими бета-адреноблокаторами. В разделе «Метаболический синдром» еще раз подчеркивается положение о том, что у этих больных следует избегать назначения бета-адреноблокаторов (если нет специфических показаний). При этом еще раз отмечается, что данное положение не распространяется на небиволол и карведилол. Далее рекомендации признают, что вазодилатирующие препараты третьего поколения небиволол и карведилол могут использоваться у

пациентов с МС. Проблема лечения данного контингента больных состоит в сочетании у них симпатической активации, требующей назначения бета-адреноблокаторов, и инсулинорезистентности, исключающей назначение большинства препаратов данного класса. В таких ситуациях следует назначать небиволол или карведилол – препараты, не только уменьшающие симпатическую активность, но и обладающие способностью уменьшать инсулинорезистентность. В отношении лечения АГ на фоне сопутствующего СД значительный интерес представляют данные экспериментальных исследований [16], показавших положительное влияние небиволола на молекулярные механизмы, ответственные за гиперреактивность почечных артерий. Показана также способность препарата вызывать как эндотелий-зависимую, так и эндотелий-независимую релаксацию сосудов почек на фоне четкого гипогликемического эффекта.

Современные селективные бета-адреноблокаторы, обладающие вазодилатирующими свойствами, не только не усугубляют нарушение углеводного обмена, но и способствуют уменьшению инсулинорезистентности и снижению уровня гликемии, то есть являются метаболически нейтральными. В частности, селективные свойства небиволола обеспечивают его нейтральность в отношении показателей углеводного обмена, а его способность к периферической дилатации лежит в основе снижения уровня ТГ крови у больных СД. Возможно, что специфическое NO-модулирующее влияние оказывает и дополнительное положительное воздействие на нормализацию чувствительности периферических тканей больных СД к инсулину. Снижая гиперсекрецию инсулина на фоне повышения инсулиночувствительности периферических тканей, небиволол способен защищать больного СД от угрозы развития гипогликемических состояний. Метаболическая нейтральность небиволола убедительно продемонстрирована в ряде исследований [19] (рис. 4).

На фоне лечения небивололом у больных СД 2-го типа отмечалось снижение концентрации глюкозы натощак на 16 % [13]. Интересные сведения о небивололе были получены в проведенном анализе данных исследования SENIORS, где оценивались эффекты небиволола по сравнению с плацебо у 2128 пациентов старше 70 лет с ХСН. Был сделан вывод, что при приеме небиволола (продолжительность терапии 36 месяцев)



von Fallois J, Faulhaber HD.

Nebivolol, a beta blocker of the 3rd generation: modern therapy of arterial hypertension. Results of a multicenter observation study. Schweiz Rundsch Med Prax. 2001 Mar 15;90(11):435-41.

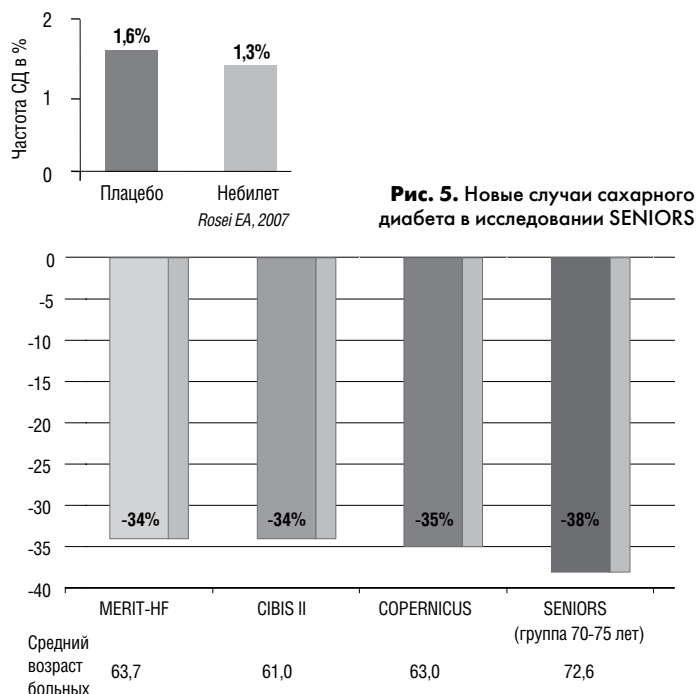
Рис. 4. Положительное влияние Небилета® на липидный и углеводный обмен

у пациентов преклонного возраста с ХСН не отмечается рост числа новых случаев СД, наоборот, отмечается тенденция к их снижению, которая, правда, не достигла статистической достоверности (рис. 5).

Несмотря на то, что бета-адреноблокаторы применяются в клинической практике сравнительно давно, результаты клинических исследований продолжают открывать все новые свойства и эффекты бета-блокаторов; соответственно этому расширяется и область их клинического применения.

Одним из осложнений АГ является хроническая СН (ХСН). Риск развития СН у больных АГ в 2–3 раза выше, чем у нормотензивных лиц, а после инфаркта миокарда ХСН развивается у больных с АГ в 6 раз чаще [20]. При АГ развитие СН может быть обусловлено как снижением сократительной способности миокарда ЛЖ (систолическая дисфункция), так и нарушением диастолической функции миокарда [24]. Систолическая дисфункция ЛЖ у больных АГ чаще всего связана с перенесенным ИМ, реже – является проявлением декомпенсации гипертонического сердца. Нарушение диастолической функции миокарда ЛЖ проявляется уже на ранних этапах формирования гипертонического сердца и, по-видимому, является наиболее частой причиной развития СН у больных АГ. При диастолической форме СН сократительная способность миокарда ЛЖ сохранена, однако вследствие нарушения процессов реполяризации миокарда снижается наполнение ЛЖ в диастолу, что приводит к уменьшению ударного объема (УО) сердца. Снижение УО сердца, в свою очередь, является ключевым моментом, запускающим цепь нейрогуморальных механизмов, лежащих в основе развития проявлений СН [29].

До недавнего времени положительное влияние бета-адреноблокаторов на прогноз у больных с СН считалось доказан-



**Рис. 6.** Снижение показателя общей смертности у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка

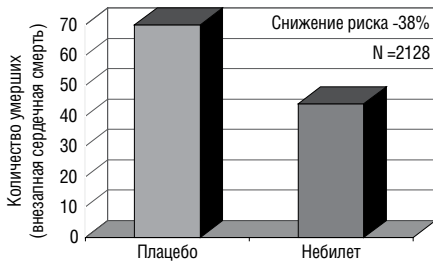
ным только у больных с систолической дисфункцией ЛЖ. К настоящему времени завершено более 20 плацебо-контролируемых исследований эффективности и безопасности бета-блокаторов в лечении больных с СН на фоне систолической дисфункции ЛЖ (как ишемического, так и неишемического генеза).

Результаты исследований показали, что карведилол (COPERNICUS) и бисопролол (CIBIS II) могут с успехом применяться для лечения больных с систолической дисфункцией ЛЖ и СН. Подобные же данные были получены и относительно ретардной формы метопролола (MERIT-HF) (рис. 6). По данным исследования ENECA, терапия небивололом у пациентов с ХСН с фракцией выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) менее 35 % приводила к значительному улучшению сократительной функции ЛЖ относительно исходных величин на 35,7 %, тогда как в группе плацебо – на 19 % [10]. Таким образом, в настоящее время целесообразно назначения бета-блокаторов при систолической дисфункции ЛЖ не вызывает сомнения.

До недавнего времени оставался неясным вопрос о целесообразности назначения бета-адреноблокаторов пожилым больным, а также имеет ли значение ФВ при назначении этих препаратов. Завершившееся крупное многоцентровое исследование SENIORS с применением небиволола [14] продемонстрировало благоприятное влияние препарата на прогноз у больных с СН при наличии сохраненной ФВ ЛЖ. Главной конечной точкой в данном исследовании было снижение общей смертности и/или частоты кардиоваскулярных госпитализаций (комбинированная). Отдельно изучались показатели общей и сердечно-сосудистой смертности, а также влияние небиволола на снижение риска внезапной коронарной смерти (ВС). В исследовании приняли участие 2128 больных в возрасте  $\geq 70$  лет с диагнозом СН I–IV ФК по NYHA: ФВ  $\leq 35$  %. Средний возраст пациентов составил 72,6 года.

Результаты исследования превзошли все ожидания. Уменьшение риска любого летального исхода и сердечно-сосудистых госпитализаций у больных пожилого и старческого возраста составило 14 %. Снижение показателя общей смертности в группе больных с ФВ  $\leq 35$  % статистически достоверно составило 38 %. Необходимо отметить, что в указанных ранее исследованиях по использованию бета-адреноблокаторов в лечении СН снижение показателя общей смертности составило 34 %, при том, что средний возраст больных был на 10 лет меньше. На основании этих данных сегодня небиволол рассматривается как высокоэффективный препарат в лечении всех возрастных групп пациентов с СН. Среди остальных результатов исследования SENIORS следует отметить достоверное снижение суммарного показателя сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций на 16 % и ВС на 38 % (рис. 7). У больных с ФВ  $> 35$  % главный показатель – снижение общей смертности и госпитализаций – уменьшился на 18 %. Кроме того, анализ всех изученных ишемических событий у пациентов с СН, развившейся вследствие ИБС, из исследования SENIORS, получавших небиволол или плацебо, показал, что небиволол достоверно снижает на 34 % (срок наблюдения 24 мес.) число ишемических событий у пациентов с ХСН (ОР 0,68, 95 % ДИ 0,51–0,90;  $p=0,008$ ).





**Рис. 7.**  
Снижение риска ВС  
в исследовании SENIORS

Сегодня продолжается изучение влияния небиволола на функцию ЛЖ при ХСН. В одном из исследований [21] проводилось сравнительное изучение влияния небиволола и карведилола на функцию ЛЖ и снижение систолической дисфункции ЛЖ у пациентов с ХСН. Было рандомизировано 70 пациентов с ФВ <40 % со II–III ФК по NYHA, которым назначали в качестве альтернативных препаратов карведилол или небиволол в течение 6 месяцев. Оценивали эффективность и безопасность проводимой терапии. Как показал анализ данных, уменьшение систолической дисфункции ЛЖ происходило в обеих группах одинаково эффективно, без статистических различий. В группе пациентов, получавших карведилол, ФВ увеличилась с 33 до 38 %, а при приеме небиволола возросла с 34 до 37 %. По данным ЭКГ, ЧСС в покое достоверно уменьшилась в обеих группах. Продемонстрировано снижение как систолического, так и диастолического АД в обеих группах наблюдения. Небольшое снижение ФК ХСН также произошло за 6 месяцев лечения без статистического различия в обеих группах. Частота побочных реакций была сопоставимой в группах наблюдения. Таким образом, были подтверждены клинические данные о равной эффективности небиволола и карведилола в лечении ХСН у пациентов со сниженной систолической функцией ЛЖ.

Поскольку оксид азота является важным медиатором вазодилатации, его дефицит играет ключевую роль в процессах развития АГ, нарушения тонуса артерий, снижения коронарного резерва, гипертрофии ЛЖ и формирования диастолической дисфункции ЛЖ. Именно благодаря стимуляции синтеза оксида азота небиволол не только эффективно контролирует АД, но и оказывает благоприятное воздействие на частоту возникновения серьезных осложнений, включая общую и сердечно-сосудистую смертность, что было убедительно доказано в исследовании SENIORS у пациентов с ХСН. Крайне важно, что данное исследование было выполнено у пациентов пожилого возраста – средний возраст составил 76 лет и соответствовал среднему возрасту пациентов с ХСН в популяции. Это первое и пока единственное исследование, в котором отдельно изучено влияние бета-адреноблокаторов на прогноз ХСН при сохраненной систолической функции ЛЖ.

Сегодня Приказом МОЗ Украины (№ 1128) внесены изменения в инструкцию для медицинского использования лекарственного средства Небилет®. Показания: 1. Артериальная гипертензия. Лечение эссенциальной артериальной гипертензии. 2. Хроническая сердечная недостаточность. Лечение ХСН легкой степени и умеренной степени тяжести, как дополнение к стандартным методам лечения больных от 70 лет.

**Таблица 1.** Американская ассоциация кардиологов с 2020 года отдает предпочтение вазодилатирующим бета-блокаторам в лечении ИБС при СД 2-го типа

Ведение пациентов со стабильной стенокардией	
Медикаментозная терапия	
Основной проблемный аспект: антиангинальные лекарственные средства не способствуют снижению заболеваемости и смертности при стабильной ИБС, и имеют различную антиангинальную эффективность	
β-Блокаторы	Предпочтение отдается вазодилатирующим β-блокаторам с менее выраженными метаболическими эффектами
Блокаторы кальциевых каналов (БКК)	Избегать применения недигидропиридиновых БКК у пациентов с дисфункцией левого желудочка или вместе с β-блокаторами
Нитраты пролонгированного действия	Длительное применение может вызвать толерантность и эндотелиальную дисфункцию
Ранолазин	Гемодинамически нейтрален; умеренное снижение уровня HbA1c
Реваскуляризация	

3. Хроническая ишемическая болезнь сердца. Лечение симптоматической ХИБС.

С 2020 г. единственный небиволол – Небилет® имеет зарегистрированное показание ИБС. В лечении ИБС при СД 2-го типа предпочтение отдают вазодилатирующим бета-блокаторам (табл. 1) [6].

Наряду с гипотензивными свойствами, большинство бета-блокаторов оказывают отрицательное влияние на эректильную функцию у мужчин, снижая ее при длительном приеме препарата. Особый интерес в этом плане представляет небиволол, обладающий уникальным двойным действием: избирательным β1-адреноблокирующим и мягким вазодилатирующим в связи со способностью моделировать образование эндотелиоцитами оксида азота. NO является нейротрансмиттером, агентом, действующим между эндотелием и гладкомышечными клетками тканей и артериальных сосудов. Результаты проведенного исследования [5] показали, что 3-месячная монотерапия небивололом, наряду с его гипотензивным действием, оказывает благоприятное влияние на эректильную функцию у больных с АГ, что выгодно отличает его от других бета-блокаторов. Подобное преимущество небиволола, вероятно, связано с его вазодилатирующим эффектом, обусловленным стимуляцией синтеза NO эндотелием сосудов, что обеспечивает не только выраженный гипотензивный эффект, но и делает возможным поддержание уровня эректильной функции, индуцируя релаксацию гладкомышечных элементов кавернозной ткани и вазодилатацию артериальных сосудов. Имеющиеся сегодня данные указывают на разнонаправленное влияние антигипертензивных препаратов на эректильную функцию: диуретики и бета-адреноблокаторы имеют наихудший профиль, а блокаторы рецепторов ангиотензина II и небиволол – наилучший [32].

Подводя итоги, следует отметить, что небиволол доказал свою эффективность, сопоставимую с ранее исследованными бета-адреноблокаторами, в лечении СН. Высокоселективный бета-адреноблокатор небиволол доказал хорошую переносимость и высокую эффективность в снижении показателей

смертності у пацієнтів с ХСН старше 70 лет вне зависимости от ФВ. Небиволол рассматривается как высокоэффективный препарат в лечении всех возрастных групп пациентов с СН. В связи с тем, что результаты исследования BEAUTIFUL убедительно показали, что блокаторы  $I_1$ -рецепторов не могут стать успешной альтернативой терапии бета-адреноблокаторами, наше внимание должно быть уделено современным антагонистам  $\beta_1$ -адренорецепторов с вазодилатирующими свойствами. Эти препараты, в частности небиволол, лишены многих неблагоприятных метаболических эффектов, поэтому их применение считается перспективным у больных с сахарным диабетом и метаболическим синдромом.

**Дополнительная информация.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Список использованной литературы

1. Долженко М. Н. Метаболическая нейтральность небиволола: реальность, подтвержденная Европейским обществом кардиологов (по данным руководства по лечению артериальной гипертензии ESH/ESC 2007) / М. Н. Долженко // Внутрішня медицина. – 2007. – С. 2–5.
2. Карпов Ю. А. Роль нейрогуморальных систем в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: эндотелиальные факторы / Ю. А. Карпов // Сердечная недостаточность. – 2002. – № 1. – С. 22–24.
3. Карпов Ю. А. Применение  $\beta$ -блокаторов в лечении больных артериальной гипертензией: новые возможности и перспективы / Ю. А. Карпов, А. Т. Шубина // Русск. мед. журн. – 2005. – № 9. – С. 1265–1268.
4. Оценка эффективности и безопасности применения  $\beta$ -адреноблокатора третьего поколения небиволола у больных со стабильной стенокардией напряжения / В. И. Маколкин, В. А. Сулимов, Ю. В. Гаврилов [и др.] // Кардиология. – 2002. – № 2 (42). – С. 24–27.
5. Турсунов Р. П. Влияние небилета на эректильную функцию у больных с артериальной гипертензией / Р. П. Турсунов, Н. Н. Азимова, Ш. Ш. Шавахабов // Центрально-Азиатский мед. журн. – 2000. – № 2. – С. 142–144.
6. 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 / S. Arnold, D. Bhatt, G. Barsness [et al.] // Circulation. – 2020. – Vol. 141. – P. e779–e806.
7. De Nigris F. Therapeutic dose of nebivolol, a nitric oxide-releasing beta-blocker, reduces atherosclerosis in cholesterol – bed rabbits / F. De Nigris // Nitric Oxid. – 2008. – Vol. 14. – P. 57–64.
8. Endothelial  $\beta_3$ -adrenoreceptors mediate nitric oxide-depend vasorelaxation of coronary microvessels in response to the third-generation beta-blocker nebivolol / C. Dessy, J. Saliez, P. Ghisdal [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. 1198–1205.
9. Domanski M.J. Best Investigators. Beta-blocker. Evaluation of Survival Trial (Best) / M. J. Domanski // J. Amer. Coll. Cardiology. – 2000. – Vol. 35. – P. 200–203.
10. Edes J. Effects of nebivolol on left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure: results of the ENECA study / J. Edes, Z. Gasior, K. Wita // Eur. J. Heart Fail. – 2005. – Vol. 7. – P. 631–639.
11. Nebivolol improves coronary flow reserve in patients with idiopathic delated cardiomyopathy / D. Erdogan, H. Gullu, M. Caliskan [et al.] // Heart. – 2007. – Vol. 93. – P. 319–324.
12. Influence of Different  $\beta$ -Blockers on Platelet Aggregation in Patients With Coronary Artery Disease on Dual Antiplatelet Therapy / V. Ignjatovic, S. Pavlovic, V. Miloradovic [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. – 2016. – Vol. 21. – P. 44–52.
13. Fallois J. Nebivolol, a beta-blocker of the 3rd generation: modern therapy of arterial hypertension. Results of multicenter observation study / J. Fallois, H. D. Faulhaber // Schweiz. Rundsch. Med. Prax. – 2001. – Vol. 90. – P. 435–441.
14. SENIORS Investigators. Randomised trial to determine the effects of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) / M. D. Flather, M. C. Shibata, A. Coats [et al.] // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26. – P. 215–225.
15. Galderisi M. Beta-blockers and coronary flow reserve: the impotence of a vasodilatory action / M. Galderisi // Drugs. – 2008. – Vol. 68. – P. 579–590.
16. Georgescu A. Protective effects of nebivolol and reversal of endothelial dysfunction in diabetes associated with hypertension / A. Georgescu // Eur. J. Pharmacol. – 2007. – Vol. 10. – P. 149–158.
17. Goldstein S. Beta-blocking drugs and coronary heart disease / S. Goldstein // Cardiovasc. Drugs Ther. – 1997. – Vol. 71. – C. 219–225.
18. Janssens W. J. Pharmacology of nebivolol / W. J. Janssens // J. Pharm. Belg. – 1992. – Vol. 47. – C. 324–327.
19. Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients / T. Kaiser, T. Heise, L. Nosek [et al.] // J. Hypertens. – 2006. – Vol. 24. – P. 1397–1403.
20. The progression from hypertension to congestive heart failure / D. Levy, M. G. Larson, R. S. Vasan [et al.] // JAMA. – 1996. – Vol. 275. – P. 1557–1562.
21. Effect of nebivolol versus carvedilol on left ventricular function in patients with chronic heart failure and reduce left ventricular systolic function / R. M. Lombardo, C. Reina, M.G. Abrignani [et al.] // Am. J. Cardiovasc. Drugs. – 2006. – Vol. 6. – P. 259–263.
22. European Society of Hypertension; European Society of cardiology. ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak [et al.] // Blood Press. – 2007. – Vol. 16. – P. 135–232.
23. Nebivolol increase arterial distensibility in vivo / C. McEnery, M. Schmitt, A. Qasem [et al.] // Hypertension. – 2004. – Vol. 44. – P. 305–310.
24. Metra M. Hemodynamic and hypertension: Nebivolol an innovate therapeutic approach / M. Metra // Eleventh European Meeting on Hypertension. – 2003. – P. 13 p.
25. Michels R. Nebivolol inhibition of coronary artery smooth muscle cell proliferation after percutaneous coronary arteri intervention. Results of the NESICIO Study, a randomized, double blind trail / R. Michels, K. Kresznai, W. Makel // Eur. Rev. Med. Pharmac. Sci. – 2011. – Vol. 15. – P. 264–269.
26. Pessina A. C. Anti-hypertensive activity and safety of nebivolol. Endothelial dysfunction and hypertension: Nebivolol, an innovate therapeutic approach. Eleventh European Meeting on Hypertension / A. C. Pessina. – 2003. – P. 11–12.
27. Ritter J.M. Pharmacological modulation of endothelial function. Endothelial dysfunction and hypertension: Nebivolol, an innovate therapeutic approach. Eleventh European Meeting on Hypertension / J. M. Ritter. – 2003. – P. 3–5.
28. Rozec B. Vascular adrenergic targets of Nebivolol enantiomers in rat thoracic aorta / B. Rozec // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29. – P. 608–611.
29. Nebivolol in the treatment of cardiac failure: a double-blind controlled clinical trial / O. Uhlir, I. Dvorak, P. Gregor [et al.] // J. Cardiol. Failure. – 1997. – Vol. 34. – P. 271–276.
30. Van Bortel L. M. Efficacy and Tolerability of Nebivolol Compared with Other Antihypertensive Drugs. A Meta-analysis / L. M. Van Bortel, F. Fici, F. Mascagni // Am. J. Cardiovasc. Drugs. – 2008. – Vol. 8. – P. 35–44.
31. Van Nueten L. Nebivolol: comparison of the effects of dl-nebivolol, d-nebivolol, atenolol and placebo on exercise – induced increases in heart rate and systolic blood pressure / L. Van Nueten, J. De Cree // Cardiovasc. Drug Ther. – 1998. – Vol. 12. – C. 339–344.
32. Update of the position paper on arterial hypertension and erectile dysfunction / M. Viigimaa, C. Vlachopoulos, M. Doumas [et al.] // J. Hypertens. – 2020. – Vol. 38. – P. 1220–1234.
33. Zanchetti A. Focus on nebivolol. Endothelial dysfunction and hypertension: Nebivolol, an innovate therapeutic approach. Eleventh European Meeting on Hypertension / A. Zanchetti. – 2003. – P. 1–2.

## Резюме

### Небілет® – бета-адреноблокатор із вазодилатаційними властивостями: нові можливості та перспективи застосування

Г. М. Солов'ян, Т. В. Міхалева

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

Лекція присвячена клінічному застосуванню бета-адреноблокатора з вазодилатаційними властивостями – небіволу (Небілет®). Розглянуто основні фармакологічні властивості та характеристики препарату, його кардіоселективність та механізми вазодилатаційної дії. Показане особливе місце небіволу в лікуванні есенціальної артеріальної гіпертензії, шемічної хвороби серця (ІХС) та серцевої недостатності. Препарат не чинить діабетогенної дії при тривалому застосуванні, сприятливо впливає на показники ліпідного та вуглеводного обмінів. У хворих на ІХС демонструє антиангінальну та анти-

ішемічну дію, знижує частоту виникнення рецидивів після виконання операцій на коронарних артеріях. Препарат добре толерується та характеризується високою ефективністю щодо зниження показників смертності у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю старше 70 років, незалежно від фракції викиду лівого шлуночка. З 2020 р. єдиний небіволол (Небілет®) має зареєстроване показання – ІХС. У лікуванні ІХС при цукровому діабеті 2-го типу перевагу надають вазодилатційним бета-блокаторам.

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

## Summary

### **Nebilet® – the beta-blocker with vasodilating properties: the new opportunities and application prospects**

A. N. Solovyan, T. V. Mikhailieva

SI «SSC «Academist M. D. Strazhesko Institute of Cardiology» of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The lecture is devoted to the clinical use of a beta-blocker with vasodilating properties, namely nebivolol (Nebilet®). The major pharmacological properties and characteristics of the drug, its cardioselectivity and mechanisms of vasodilating action are considered. The special place of nebivolol in the treatment of essential hypertension, ischemic heart disease and heart failure has been shown. The drug does not have a diabetogenic effect when taken for a long time, it has a positive effect on lipid and carbohydrate metabolism. Nebivolol demonstrates antianginal and anti-ischemic effects in patients with coronary artery disease, and reduces the recurrence rate after coronary artery surgery. The drug has been shown to be well tolerated and highly effective in reducing mortality rates in chronic heart failure patients with over 70 years old, regardless of the left ventricular ejection fraction. Since 2020, the only nebivolol (Nebilet®) has a registered indication – coronary artery disease. The vasodilating beta-blockers should be preferred in the treatment of patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus.

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