

О.М. БАРНА, д. мед. н., професор

/Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ/

## Небіволол: поза межами вікової специфіки



**Ольга Миколаївна  
Барна,**

доктор медичних наук,  
професор  
Національної медичної академії  
післядипломної освіти  
імені П.Л. Шупика, Київ

### Резюме

#### Небіволол: виходя за рамки вікової специфіки

О.Н. Барна

Класс препаратов блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов ( $\beta$ -адреноблокаторов) в настоящее время широко применяется в кардиологической практике. В статье рассматривается общая классификация  $\beta$ -адреноблокаторов по степени кардиоселективности и наличию вазодилатирующего эффекта, показано, что наличие данных свойств является важной характеристикой препарата этой группы и влияет на частоту и степень выраженности побочных эффектов. Указано, что новые кардиоселективные  $\beta$ -адреноблокаторы с вазодилатирующим эффектом, в частности небивонол, обладают более высоким профилем безопасности, хорошей переносимостью, меньшей выраженностью и частотой побочных эффектов на фоне более высокой эффективности. Таким образом, на основании данных клинических исследований показано, что  $\beta$ -адреноблокаторы в значительной степени отличаются внутри класса, особенно в аспекте влияния на показатели центральной гемодинамики и метаболического профиля, поэтому не следует проецировать свойства определенных представителей (как положительные, так и отрицательные) на свойства других препаратов этого класса.

**Ключевые слова:** блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов, кардиоселективность, вазодилатирующий эффект, терапия, небивонол

### Summary

#### Nebivolol: Extending the Scope of Age Specifics

O.M. Barina

The class of  $\beta$ -adrenergic blocking agents ( $\beta$ -blockers) is nowadays widely used in cardiology practice. The article provides general classification of  $\beta$ -blockers based on their cardioselectivity and the extent of vasodilation effect. The article provides evidence data that show the importance of these two characteristics for  $\beta$ -blocker, as they influence the frequency and severity of side effects. The author pointed out that the new cardioselective  $\beta$ -blockers with vasodilation effect, particularly nebivolol, have a high safety profile, good tolerability, higher efficiency, and induce less severe and less frequent side effects. Thus, on the basis of data from clinical studies, the article demonstrates that  $\beta$ -blockers differ significantly within the class, especially in view of their impact on central hemodynamics and metabolic profile. So, it could be advised not to project the properties of some older  $\beta$ -blockers (both positive and negative) on for other drugs of this class.

**Key words:**  $\beta$ -blockers, cardioselectivity, vasodilation effect, therapy, nebivolol

Блокатори  $\beta$ -адренорецепторів ( $\beta$ -адреноблокатори) є одним із найвагоміших класів препаратів у кардіологічній практиці, без них не уявляє своєї щоденної діяльності жоден кардіолог. Одним із найновіших і найцікавіших у цій групі є небіволл. Можна сміливо сказати, що він стоїть дещо окремо від інших  $\beta$ -адреноблокаторів. Втім, підготовка матеріалу, присвяченого саме особливостям одного представника навіть великого класу препаратів, завжди є важким завданням. У цій ситуації перед автором стоїть дилема: з одного боку, немає необхідності повторювати добре відомі факти, зокрема ті, що стосуються всього класу препаратів; з іншого – необхідно чітко відзначити особливості певного представника цього класу, наявність яких надає йому можливість привертати до себе особливу увагу, ставати предметом окремих публікацій, а іноді й дискусій. Усім цим властивостям відповідає небіволл. Не дарма, говорячи про цей  $\beta$ -адреноблокатор, ми живимо такі визначення, як «небівонол – більше, ніж  $\beta$ -адреноблокатор» або «небівонол – дещо інший  $\beta$ -адреноблокатор». Властивості цього препарату є різноманітними, і вони відрізняють небіволл від інших представників цього класу.

Ідея пов'язати небіволл з його особливостями у віковому аспекті мені як автору цієї статті була особливо цікавою. Це препарат, з яким було проведено одне з найбільших досліджень у віковій кардіології, що стосувалося наслідків серцевої недостатності у осіб похилого віку при застосуванні небіволлу, – дослідження SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors heart failure). Саме в цьому дослідженні небіволл продемонстрував свою абсолютну безпеку і високу ефективність у осіб старшої вікової групи. Проте є й інший аспект питання. Мене як голову Асоціації превентивної та антиейджинг медицини – організації, що протягом останнього року активно реалізує Всеукраїнський проект «60+ Кардіо», надзвичайно цікавить питання серцево-судинної фармакотерапії у людей похилого віку.

Втім, без сумніву, пов'язувати небіволл лише з когортою пацієнтів похилого віку абсолютно неправильно, оскільки препарат має й інші переваги, зокрема, для пацієнтів молодого віку, для яких актуальною є небезпека розвитку чи посилення еректильної дисфункції при прийомі  $\beta$ -адреноблокаторів. Це питання не менш

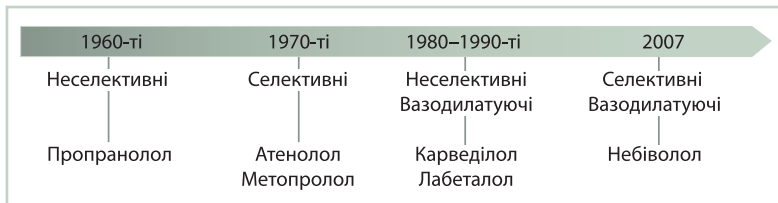


Рис. 1. Еволюція блокаторів β-адренорецепторів

важливе, ніж безпека у пацієнтів похилого віку. Власне, цим пояснюється моє бажання розглянути властивості даного препарату як у віковому аспекті, так і щодо інших його переваг порівняно з класом β-адреноблокаторів в цілому.

Починаючи з невеликого екскурсу в минуле, зазначу, що блокатори β-адренорецепторів використовуються при лікуванні різних серцево-судинних захворювань (ССЗ) вже понад 45 років (рис. 1).

Перший β-адреноблокатор дихлорізопротеренол було створено наприкінці 1950-х років, але через виражену внутрішню симпатоміметичну активність він виявився непридатним для клінічного застосування. В 1964 році було опубліковано перші повідомлення про застосування пропранололу – β-адреноблокатора без внутрішньої симпатоміметичної активності – при лікуванні стенокардії напруження та артеріальної гіпертензії (АГ). J.W. Black, керівник досліджень, які на початку 1990-х років зумовили створення перших β-адреноблокаторів, у 1988 році був удостоєний Нобелівської премії за досягнення саме в цій галузі.

Протягом останніх десятиліть створено кілька десятків препаратів із властивостями β-адреноблокаторів, але не більше десяти із них витримали перевірку часом. Перші препарати цього класу (пропранолол та інші) були неселективними, тобто блокували як β<sub>1</sub>-адренорецептори серця, так і β<sub>2</sub>-адренорецептори судин і бронхів. У 1970-х роках з'явилися кардіоселективні (або β<sub>1</sub>-селективні) блокатори атенолол і метопролол. Від пропранололу вони відрізнялися значно кращою переносимістю, тому й стали представниками β-адреноблокаторів другого покоління. Пізніше було синтезовано β-адреноблокатори з особливими корисними властивостями, яких не було у препаратів першого і другого покоління. Вони стали представниками третього покоління (за визначенням M. Bristow та співавторів).

Розглядаючи вплив препаратів цього класу на різні типи β-адренорецепторів, доцільно розглянути основну класифікацію даних препаратів. Блокатори β-адренорецепторів відрізняються за багатьма фармакологічними властивостями, в тому числі селективністю β<sub>1</sub>- і β<sub>2</sub>-адренергічних рецепторів і вазодилатуючою дією. На сьогоднішній день всі доступні β-адреноблокатори можуть бути класифіковані на 4 основні групи залежно від їхньої спорідненості до рецепторів та гемодинамічних характеристик:

- некардіоселективні β-адреноблокатори, що не мають вазодилатуючих властивостей;
- кардіоселективні β-адреноблокатори, що не мають вазодилатуючих властивостей;
- некардіоселективні β-адреноблокатори, що мають вазодилатуючі властивості;
- кардіоселективні β-адреноблокатори, що мають вазодилатуючі властивості.

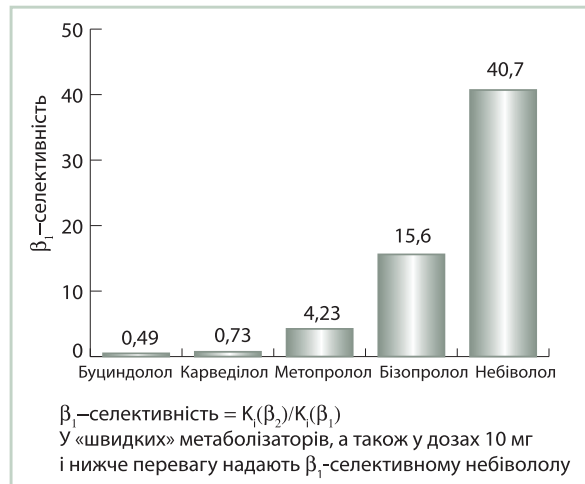


Рис. 2. Кардіоселективність блокаторів β-адренорецепторів

П'ята категорія включає неселективну β-блокаду із внутрішньою симпатоміметичною активністю. Проте ця група препаратів не схвалена для застосування через надходження даних, які свідчать про наявність у них потенціалу щодо збільшення периферичного судинного опору, зменшення частоти серцевих скорочень (ЧСС) і послаблення серцевого викиду, що може мати негативні наслідки при ССЗ.

Щодо кардіоселективності, ступінь вираженості цієї властивості є важливою характеристикою β-адреноблокаторів з точки зору побічних ефектів, які вони можуть спричиняти (рис. 2).

Індекс селективності щодо β<sub>1</sub>-адренорецепторів, який у небіволу становить 40,7, порівняно з іншими β-адреноблокаторами є дуже високим. Це важливо з огляду на те, що саме β<sub>1</sub>-адренорецептори знаходяться в органах, щодо яких важливими є ефекти β-адреноблокаторів:

- β<sub>1</sub> – серце, нирки, жирова тканина;
- β<sub>2</sub> – легені, скелетні м'язи, печінка і підшлункова залоза.

Із впливом на β<sub>2</sub>-адренорецептори, навпаки, пов'язані позакардіальні побічні ефекти β-адреноблокаторів, а саме: щодо легенів – бронхообструктивний синдром, щодо скелетних м'язів – симптоми загальної слабкості, щодо печінки і підшлункової залози – порушення вуглеводного і ліпідного обміну. Саме тому ступінь кардіоселективності є дуже важливим предиктором низької частоти побічних ефектів β-адреноблокаторів. Інша характеристика, про яку вже йшлося вище, – наявність вазодилатуючих ефектів додатково до β-адреноблокуючих властивостей, які притаманні саме новим класам β-адреноблокаторів, в тому числі небіволу:

- більш сприятливий профіль побічних ефектів;
- краща переносимість;
- вища ефективність.

Відповідно до поділу β-адреноблокаторів на селективні та неселективні небіволл можна розглядати з обох точок зору, залежно від концентрації препарату в організмі. При низьких концентраціях, що, як правило, має місце у «швидких» метаболізаторів (більшість населення), а також в дозах 10 мг і нижче, небіволл є β<sub>1</sub>-селективним. Проте при більш високих концентраціях,

у «повільних» метаболізаторів і при більш високих дозах небівололу втрачає свою селективність і блокує як  $\beta_1$ -, так і  $\beta_2$ -рецептори. Небіволол також має новітні вазоактивні фактори. Це забезпечує розширення кровоносних судин шляхом вивільнення ендотеліального оксиду азоту. Вазодилатуючі властивості призводять до гемодинамічного профілю побічної дії, у тому числі холодних кінцівок, і зниження переносимості фізичного навантаження.

Завдяки своїм різноманітним фармакологічним властивостям  $\beta$ -адrenoблокатори широко застосовуються при АГ, стабільній стенокардії напруження, а також в ролі засобу вторинної профілактики після інфаркту міокарда. Деякі  $\beta$ -адrenoблокатори, поряд з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), нині є основою медикаментозної терапії хронічної серцевої недостатності, зумовленої систолічною дисфункцією лівого шлуночка. За такими самими показаннями призначається і небіволол.

Небіволол – ліпофільний суперселективний  $\beta_1$ -адrenoблокатор з вазодилатуючими властивостями, але без внутрішньої симпатоміметичної активності, що має низку клінічно важливих переваг перед іншими  $\beta$ -адrenoблокаторами. Він переноситься значно краще, ніж інші  $\beta_1$ -адrenoблокатори, оскільки меншою мірою спричиняє небажані гемодинамічні та метаболічні порушення, а також не чинить суттєвого впливу на бронхіальну прохідність та ерекційну функцію. Крім того, це один із небагатьох  $\beta$ -адrenoблокаторів, застосування яких не тільки є безпечним, але й корисним у хворих із систолічною дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду <35–40%). Як наслідок – небіволол має значно менше обмежень для клінічного застосування, ніж багато інших  $\beta$ -адrenoблокаторів. Завдяки вазодилатуючому ефекту цього підкласу  $\beta$ -адrenoблокаторів профіль побічних ефектів є нижчим, при цьому переносимість є кращою на фоні вищої ефективності.

У контексті дослідження SENIORS слід зазначити, що в цілому всі пацієнти похилого віку з будь-якою патологією характеризуються зниженням чутливості  $\beta$ -адrenoрецепторів, що, відповідно, призводить до нижчої ефективності  $\beta$ -адrenoблокаторів у похилому віці. Проте оскільки вазодилатуючі  $\beta$ -адrenoблокатори чинять дію не лише через блокування  $\beta$ -адrenoрецепторів, їхні властивості можуть максимально проявитися у пацієнтів похилого віку. Зважаючи на це, небіволол можна розглядати як оптимальний  $\beta$ -адrenoблокатор, який при збереженні антигіпертензивної ефективності завдяки своїм особливим властивостям, насамперед – високій кардіоселективності та наявності вазодилатуючого ефекту із впливом через систему NO-синтетази на ендотеліальну дисфункцію, має низку переваг у різних категорій пацієнтів і може ефективно використовуватися при різноманітній кардіологічній патології у великому діапазоні вікових категорій – від осіб молодого віку до пацієнтів похилого і старечого віку.

Без сумніву, найширше застосування  $\beta$ -адrenoблокатори, і зокрема небіволол як представник цього класу, отримали при АГ. Цікавим є те, що у 2009 році в перегляді Європейських рекомендацій з лікування АГ 2007 року вперше було зроблено наголос на тому, що  $\beta$ -адrenoблокатори не є гомогенним класом препаратів. Цитуючи цей документ, хочу відзначити, що «не можна ігнорувати той факт, що  $\beta$ -адrenoблокатори не є гомогенним класом і що вазодилатуючі  $\beta$ -адrenoблокатори (целіпролол, карведілол,

небіволол) не мають низки негативних ефектів, виявлених для інших молекул». Тобто, в рекомендаціях нові кардіоселективні  $\beta$ -адrenoблокатори з вазодилатуючими властивостями визначено як такі, що мають вищий профіль безпеки і менший відсоток побічних ефектів. На цьому я й акцентую увагу в своїй публікації.

Приймаючи рішення про схвалення застосування небівололу, FDA спиралося на його антигіпертензивну ефективність, доведено в рамках двох центральних рандомізованих подвійних сліпих багатоцентрових плацебо-контрольованих досліджень, проведених у США. На основі результатів обох досліджень зроблено висновок, що небіволол є безпечним препаратом, що добре переноситься, ефективним для пацієнтів з легкою та помірною АГ.

## Небіволол у лікуванні артеріальної гіпертензії

Тривале лікування АГ – основне показання до призначення  $\beta$ -адrenoблокаторів, зокрема небівололу. У сучасних рекомендаціях з лікування АГ  $\beta$ -адrenoблокатори (разом із діуретиками, інгібіторами АПФ, антагоністами кальцію та блокаторами АТ1-ангіотензинових рецепторів) розглядаються як антигіпертензивні препарати першого ряду для тривалого лікування у вигляді як монотерапії, так і в комбінації з іншими препаратами. Блокатори  $\beta$ -адrenoрецепторів є препаратами вибору для тривалого лікування АГ у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС), особливо після перенесеного інфаркту міокарда. Антигіпертензивна ефективність і безпека небівололу при м'якій та помірній формах гіпертонічної хвороби вивчалися в кількох контрольованих дослідженнях порівняно з плацебо та іншими антигіпертензивними препаратами. Зокрема, в рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні показано, що антигіпертензивний ефект небівололу збільшується в діапазоні від 2,5 до 10 мг на добу, причому не було суттєвих відмінностей в антигіпертензивній ефективності доз 5 мг і 10 мг на добу. У цій дозі небіволол знижує систолічний артеріальний тиск (САТ) в середньому на 11–27 мм рт.ст. та діастолічний (ДАТ) – на 12–18 мм рт.ст. Лише у людей похилого віку та хворих з нирковою недостатністю початкова доза препарату становить 2,5 мг на добу і в подальшому може бути підвищена до 5 мг на добу. У багатоцентрових рандомізованих дослідженнях показано, що монотерапія небівололом (5 мг на добу) дозволяє отримати хороший клінічний ефект (зниження ДАТ нижче 90 мм рт.ст.) у 59–100% хворих із м'якою та помірною формами гіпертонічної хвороби. Антигіпертензивний ефект препарату виявляється вже через 2 тижні від початку терапії та підвищується до кінця 4-го тижня терапії. Антигіпертензивний ефект небівололу не зменшується після 12 місяців терапії, тобто при тривалому застосуванні не розвивається толерантність до препарату. Раптове скасування прийому препарату не призводить до розвитку рикошетної гіпертензії. Протягом 1 місяця після припинення терапії небівололом АТ поступово підвищується, але не досягає вихідних значень.

У низці багатоцентрових рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних досліджень було продемонстровано дійсно високу антигіпертензивну ефективність небівололу, а також те, що частота побічних ефектів у групі небівололу і групі плацебо практично не відрізнялася. Це є особливою відмінністю даного

β-адреноблокатора, оскільки саме значна частота побічних ефектів була досить значною для інших препаратів цього класу. Інші дослідження, зокрема дослідження, проведені Saunders і співавторами, продемонстрували, що найбільш ефективною при лікуванні АГ була доза небівололу 10 мг, при цьому також не спостерігалася достовірних відмінностей між побічними ефектами у групі плацебо та групі лікування. Отже, доза 10 мг небівололу може безпечно використовуватися для лікування АГ.

Інше дослідження, проведене Gradman, продемонструвало, що у пацієнтів з помірною і легкою АГ небіволол ефективно знижував не лише САТ, але такою самою мірою і ДАТ, що спостерігалася при використанні різних доз небівололу (5, 10 і 20 мг на добу). Відсоток побічних ефектів суттєво не відрізнявся в групах плацебо і β-адреноблокаторів. Таким чином, антигіпертензивна ефективність β-адреноблокатора небівололу не викликає сумнівів. У перегляді Європейських рекомендацій з лікування АГ, про які вже було сказано вище, зазначено: «Небіволол при рівному зниженні АТ знижує ЧСС дещо менше, ніж атенолол, але у поєднанні з периферичною вазодилатацією має кращий вплив на центральний АТ». Тобто, при однаковій антигіпертензивній активності цей препарат має кращий профіль впливу на внутрішньосерцеву гемодинаміку.

## Небіволол у лікуванні хронічної серцевої недостатності

Висока ліпофільність небівололу, його судинорозширююча дія та відсутність внутрішньої симпатоміметичної активності роблять його застосування перспективним при лікуванні пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (ХСН). Крім того, дані невеликих досліджень вказують на те, що небіволол поліпшує показники систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка у хворих із дилатаційною кардіоміопатією, в тому числі – достовірно збільшує його фракцію викиду. Кілька років тому було завершено велике рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження, в якому оцінювали ефективність та безпеку небівололу при ХСН у пацієнтів похилого віку з різною фракцією викиду лівого шлуночка. Це вже згадане вище дослідження SENIORS, в якому взяли участь 2128 хворих у віці 70 років і старше. Систолічна дисфункція лівого шлуночка (фракція викиду ≤35%) спостерігалася у 65% хворих. Первинними кінцевими точками були загальна кількість випадків смерті або госпіталізації у зв'язку із серцево-судинними причинами. Початкова доза небівололу – 1,25 мг на добу. При хорошій переносимості протягом 16 тижнів дозу підвищували до 10 мг на добу. Тривалість спостереження становила в середньому 21 місяць. Середня доза небівололу – 7,7 мг на добу. Отримані в дослідженні SENIORS дані свідчать про те, що небіволол достовірно зменшує загальну кількість випадків смерті або госпіталізації у зв'язку із серцево-судинними причинами (в середньому на 14% порівняно з плацебо). Загальна смертність знизилася під впливом небівололу в середньому на 12%, серцево-судинна смертність – на 16%.

Подальший аналіз результатів дослідження SENIORS показав, що небіволол був особливо ефективним у під-

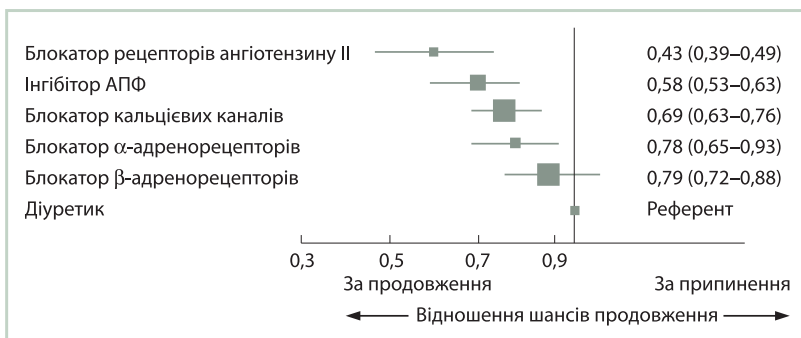
групі пацієнтів 70–75 років з фракцією викиду лівого шлуночка не більше 35%. У цій групі було продемонстровано зменшення загального числа випадків смерті або госпіталізації у зв'язку із серцево-судинними причинами в середньому на 27%. У даній підгрупі загальна смертність знизилася під впливом небівололу в середньому на 38%, тобто небіволол можна порівняти за ефективністю з бісопрололом, карведілолом та метопрололом, ефективність і безпека яких були встановлені саме у хворих із систолічною дисфункцією лівого шлуночка переважно у віці ≤60–65 років. Отже, небіволол може вважатися β-адреноблокатором першого ряду для тривалого лікування ХСН у хворих із систолічною дисфункцією лівого шлуночка поряд із бісопрололом, карведілолом та метопрололом. При подальшому аналізі результатів дослідження SENIORS було виявлено, що підтримуюча доза небівололу має важливе значення для його впливу на кінцеві точки ХСН. У підгрупі хворих, які приймали підтримуючу дозу препарату 10 мг на добу, β-адреноблокатор зменшував загальне число випадків смерті або госпіталізації у зв'язку із серцево-судинними причинами в середньому на 27% порівняно з плацебо, а загальну смертність – на 24%. Тобто, навіть у пацієнтів старшого віку дози небівололу 5–10 мг добре переносяться і мають значний ефект на показники виживаності.

## Побічні ефекти блокаторів β-адренорецепторів і можливості їх зниження

Побічні ефекти традиційних β-адреноблокаторів добре відомі: втомлюваність, еректильна дисфункція, депресивні розлади, дисциркуляторні порушення нижніх кінцівок, зниження переносимості фізичних навантажень, метаболічні побічні ефекти. Саме у зв'язку з досить високою частотою побічних ефектів у перших представників цього класу частота скасування прийому β-адреноблокаторів порівняно з іншими представниками антигіпертензивних класів є досить високою (рис. 3).

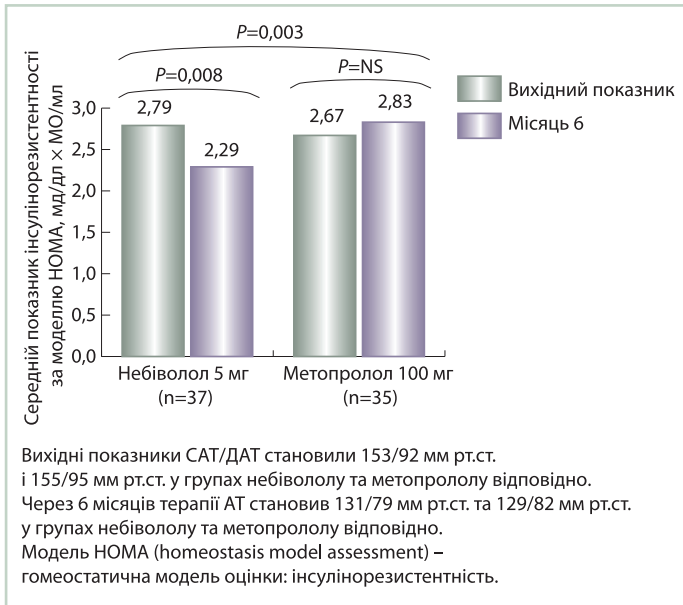
## Вплив на вуглеводний та ліпідний обмін

В цілому, β-адреноблокатори, як і діуретики, спричиняють негативні метаболічні зміни. Доведено, що β-адреноблокатори знижують толерантність до глюкози внаслідок погіршення чутливості



**Рис. 3.** Частота відміни антигіпертензивних препаратів  
Примітка: АПФ – ангіотензинперетворюючий фермент.





**Рис. 4.** Вплив метопрололу і небівололу на інсулінорезистентність

тканин до інсуліну та порушення його секреції підшлунковою залозою. Щодо метаболічної нейтральності і метаболічних побічних ефектів β-адреноблокаторів, особливо важливим є їх вплив на інсулінорезистентність та здатність неселективних β-адреноблокаторів посилювати ознаки дисліпідемії. Наявність, з одного боку, високої кардіоселективності, з іншого – впливу на ендотеліальну дисфункцію дозволяє небівололу позиціонуватися дещо окремо від інших β-адреноблокаторів, і це підтверджено заявою, зробленою в Європейській настанові з лікування АГ. В даних рекомендаціях сказано, що тіазидові діуретики, які призначаються разом із β-адреноблокаторами, показали здатність підвищувати частоту нових випадків цукрового діабету (ЦД). Відповідно, це вносить певні труднощі у використання цих двох класів препаратів. Водночас, дані ефекти не можна переносити на вазодилатуючі β-адреноблокатори, такі як карведілол і небіволол, які мають значно нижчий дисметаболічний вплив або зовсім його не мають. Відповідно, при їх прийомі значно знижується частота появи нових випадків ЦД порівняно з класичними β-адреноблокаторами. Втім, у підрозділі Настанови щодо ведення пацієнтів з АГ і метаболічним синдромом вказано, що β-адреноблокатори не повинні призначатися пацієнтам з метаболічним синдромом через побічний ефект у вигляді збільшення частоти виявлення нових випадків ЦД, а також збільшення маси тіла, підвищення інсулінорезистентності і негативного впливу на ліпідний обмін. Водночас, оскільки

ці ефекти значно менше виражені або не виявляються у вазодилатуючих β-адреноблокаторів, таких як карведілол і небіволол, це дає можливість вважати дані два β-адреноблокатори препаратами вибору за наявності метаболічного синдрому і АГ. Порівняти вплив небівололу та класичних кардіоселективних β-адреноблокаторів, наприклад метопрололу, на інсулінорезистентність можна за даними, представленими на рисунку 4.

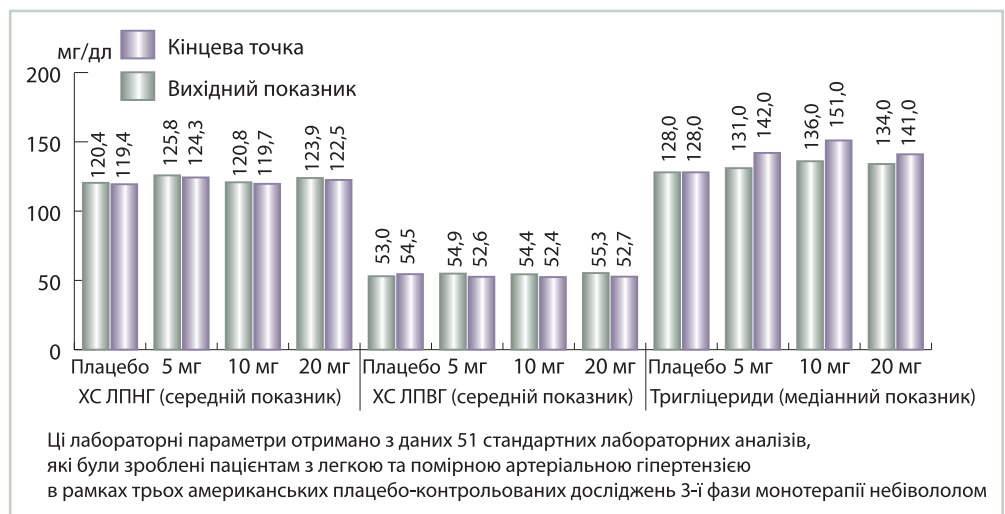
Щодо впливу на метаболізм ліпідів, цей побічний ефект β-адреноблокаторів результується через зниження активності ліпопротеїнліпази і виявляється у зростанні рівнів холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) і тригліцеридів, а також у відносному зниженні рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ). Водночас, якщо порівняти вплив небівололу на ліпідний обмін, дані багатьох досліджень демонструють нейтральний профіль препарату щодо різних класів ліпопротеїдів (рис. 5).

Ці лабораторні параметри отримано з даних 51 стандартних лабораторних аналізів, які були зроблені пацієнтам з легкою та помірною артеріальною гіпертензією в рамках трьох американських плацебо-контрольованих досліджень 3-ї фази монотерапії небівололом.

Важливим є також вплив β-адреноблокаторів на масу тіла. Оскільки прийом традиційних β-адреноблокаторів асоціюється зі збільшенням маси тіла в середньому на 1,2 кг на рік (у деяких дослідженнях – на 10%) через зменшення затрат енергії у стані спокою та порушення термогенезу, то наявність високої кардіоселективності та вазодилатуючої дії дозволяють значно зменшити у небівололу частоту цього побічного ефекту. Це підтверджує можливість його застосування у пацієнтів з метаболічним синдромом.

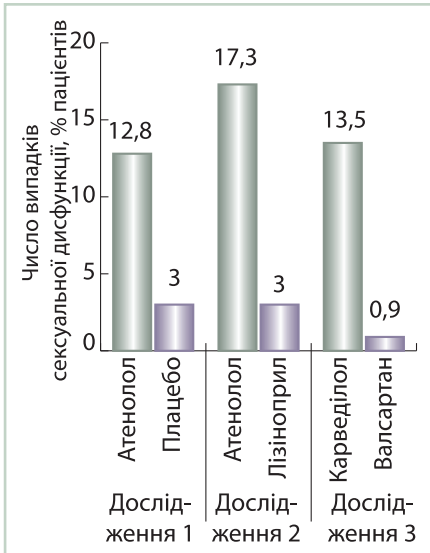
## Еректильна дисфункція

Ще одна група побічних ефектів при застосуванні β-адреноблокаторів – еректильна дисфункція. Це питання є особливо актуальним для пацієнтів молодого віку. Даний побічний ефект викликає значні побоювання, особливо у добре освічених моло-



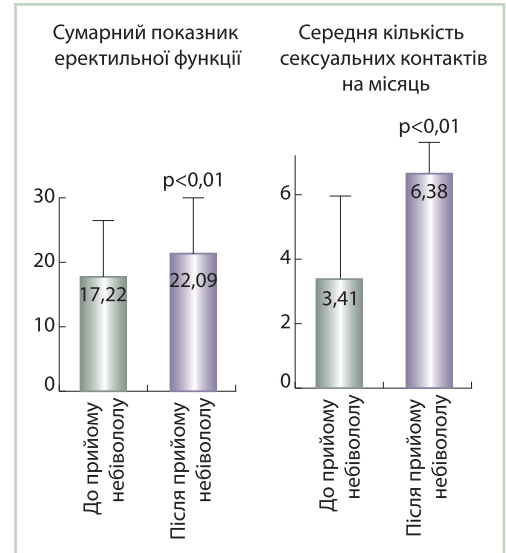
**Рис. 5.** Вплив небівололу на ліпідний обмін

Примітки: ХС ЛПНГ – холестерин ліпопротеїдів низької густини, ХС ЛПВГ – холестерин ліпопротеїдів високої густини.



**Рис. 6.** Блокатори β-адренорецепторів, що мають відношення до сексуальної дисфункції

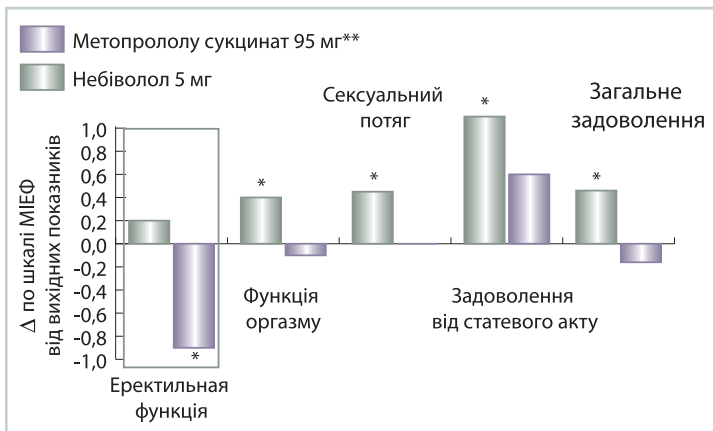
дих пацієнтів. Багато повідомлень щодо цього можна знайти в інтернеті; пацієнти часто читають публікації, в яких йдеться про те, що β-адреноблокатори асоціюються зі збільшенням частоти еректильної дисфункції. Водночас, навіть на фоні класичних β-адреноблокаторів частота цього побічного ефекту рідко є значною. Більш вагомим є даний побічний ефект для пацієнтів з ІХС переваги β-адреноблокаторів в плані збільшення переносимості фізичних навантажень нівелюють їх вплив на кровотік у кавернозних тілах. Отже, еректильна дисфункція може виявлятися на фоні прийому класичних β-адреноблокаторів шляхом зниження кровотоку в кавернозних тілах через вазоконстрикцію. Багато досліджень, які порівнювали цей побічний ефект



**Рис. 8.** Переведення пацієнтів з інших блокаторів β-адренорецепторів на небіволол доведено покращує еректильну функцію

у інших класах препаратів, продемонстрували, що некардіоселективні β-адреноблокатори мають певний відсоток цього побічного ефекту (рис. 6).

Наявність у небіволулу механізму впливу на систему NO (оксиду азоту) і, відповідно, позитивна дія на ендотеліальну дисфункцію дають хороший ефект також в плані еректильної функції, незважаючи на наявність основних властивостей класу β-адреноблокаторів. Зокрема, порівняння метопрололу і небіволулу щодо впливу на еректильну дисфункцію чітко показує переваги небіволулу по відношенню навіть до такого кардіоселективного β-адреноблокатора, як метопролол, і демонструє, що при прийомі небіволулу можлива не лише відсутність побічних ефектів, а навіть покращення еректильної функції при тривалому прийомі (рис. 7, 8).



**Рис. 7.** Вплив метопрололу і небіволулу на статеву функцію

Примітки: \* – p<0,05; \*\* – еквівалент метопрололу у дозі 100 мг; МІЕФ – міжнародний індекс еректильної функції.

## Висновки

Отже, β-адреноблокатори значно відрізняються всередині класу, особливо в аспекті впливу на параметри центральної гемодинаміки та метаболічного профілю, тому не слід проектувати властивості певних їх представників (як позитивні, так і негативні) на властивості інших препаратів цього класу. Особливу позицію серед β-адреноблокаторів займають препарати з вазодилатуючим ефектом, зокрема небіволол (в Україні зареєстрований Небіволол САНДОЗ®, Sandoz, Німеччина), який продемонстрував безпеку клінічного застосування серед тих категорій пацієнтів, у яких інші β-адреноблокатори виявили недостатні протективні властивості. Йдеться про групи пацієнтів із метаболічним синдромом та цукровим діабетом, при необхідності комбінації з тіазидовими діуретиками, а також у пацієнтів з еректильною дисфункцією.

Список використаної літератури знаходиться в редакції