

УДК 615.224

«НЕБІЛЕТ» — ПРИНЦИПОВО НОВІ МОЖЛИВОСТІ СТАРОГО КЛАСУ β -БЛОКАТОРІВ

М. Н. Селюк

Українська військово-медична академія, Київ

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, судинорозширювальна дія, β -адреноблокатор, небіволол.

Упродовж багатьох років β -адреноблокатори мають широке застосування в лікуванні артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, аритмій. Однак більшість препаратів цього класу справляють периферичний вазоконстрикторний ефект, що обмежує сферу їхнього застосування. Наприкінці 90-х років перед фармакологами і клініцистами постало завдання створити селективний β -адреноблокатор, який би чинив судинорозширювальну дію. Синтезований з цією метою принципово новий препарат цього класу дістав назву «Небілет». Чим відрізняється «Небілет» від інших β -адреноблокаторів — його попередників?

Передусім йому притаманний унікальний подвійний механізм дії [5, 6], оскільки діюча речовина препарату поєднує два ізомери — D- і L-небіволол з різними механізмами дії:

— D-небіволол — β_1 -блокатор з найвищим на сьогодні індексом селективності (1:293).

— L-небіволол — потужний прямиий стимулятор синтезу азоту оксиду (NO) в ендотелії судин, що зумовлює їхню фізіологічну вазодилатацію. Прямого стимулювання синтезу NO не здійснює жоден інший гіпотензивний препарат.

Названі два механізми дії забезпечують стабілізацію артеріального тиску й збереження функції лівого шлуночка. Як відомо, стимуляція β_1 -адренорецепторів спричиняє розширення вільцевих артерій (В. І. Метелиця, 2002), отже, β_1 -блокування призводить до їхнього звуження. Стимулювання L-небівололом вироблення азоту оксиду сприяє не тільки повному усуненню такого небажаного наслідку кардіоселективної блокади, а й дилатації цих артерій.

Модулювання виділення NO ендотелієм судин багато хто з авторів сьогодні розглядає як основний механізм дії препарату, оскільки саме дисфункція ендотелію спричиняє виникнення та прогресування атеросклерозу й артеріальної гіпертензії. Призначення препарату здоровим особам виявило зниження судинної резистентності

(артерій і вен), що не має зв'язку з β -блокувальною дією препарату. Підтвердженням цього є зниження кровотоку після введення цим особам інгібіторів NO [2].

Після створення препарату «Небілет» у клініцистів з'явилася можливість призначати β -адреноблокатори в тих клінічних ситуаціях, у яких досі утримувалися від їхнього застосування. Наприклад, хворому з бронхоспастичною реакцією, якому складно дібрати прийнятний навіть з-поміж селективних β -адреноблокаторів, можна застосувати «Небілет», що не спричиняє бронхоспазму і який добре переносять пацієнти.

Журнал Clinical Drug Investigation у 2002 році опублікував результати двічі сліпого плацебо-контрольованого дослідження дії одноразової дози 5 мг небівололу («Небілет») на провідність дихальних шляхів у пацієнтів зі стабільною астмою й артеріальною гіпертензією [3]. Дослідження охоплювало хворих з наявною діагностованою бронхіальною астмою слабкого або середнього ступеня, з об'ємом форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) понад 60% від прогнозованого рівня, стабільним показником максимальної швидкості видиху, значними (більш як на 15%) змінами показника ОФВ₁ через 15 хв після інгаляції 200 мкг сальбутамолу, артеріальною гіпертензією I–II стадії за класифікацією ВООЗ. Аналізуючи спірографічні й геодинамічні показники, дослідники дійшли висновку, що небіволол не впливає негативно на прохідність дихальних шляхів навіть на піку його гіпотензивної активності, має при цьому добру переносність на тлі оборотної обструкції дихальних шляхів.

У пацієнтів з метаболічними порушеннями, зокрема з порушенням толерантності до глюкози й за наявності цукрового діабету, застосування звичайних β -адреноблокаторів може посилити метаболічні розлади, у цьому разі також можна призначати «Небілет». Препарат не просто метаболічно нейтральний, а й, як виявили сучасні широкі дослідження (6 376 пацієнтів у 1 529 медичних

зкладах Європи), здатний знижувати рівень тригліцеридів на 18 %, холестерину на 9 %, глюкози плазми на 16 % у хворих на цукровий діабет. У хворих на гіпертензію без супровідного діабету рівень тригліцеридів знижувався на 13 %, а холестерину на 8 % [7]. Гіполіпідемічні властивості препарату підтвердило і великомасштабне дослідження 8682 хворих, опубліковане в *Journal of the American College of Cardiology* [1]. Позитивний вплив на показники ліпідного обміну — принципова відмінність препарату «Небілет» від інших β -блокаторів.

Важливою властивістю небівололу є те, що його чудово переносять хворі. Насамперед, він не спричиняє імпотенції у побічних реакціях: тоді як у групі плацебо частота імпотенції становить 0,3 %, на тлі тривалого застосування небівололу цей показник мав значення 0,2 %, що також є наслідком судинорозширювальної дії у зв'язку з NO-модульованою активністю. Нижча проти плацебо частота випадків імпотенції на тлі приймання препарату «Небілет» дістала сьогодні в деяких

учених назву «віагроподібний ефект». Крім того, як зауважено вище, «Небілет» практично не впливає на прохідність бронхів (що можна порівняти з дією плацебо), тоді як атенолол (100 мг) зменшує її вдвічі [4].

Насамкінець потрібно окремо розглянути застосування препарату «Небілет» у лікуванні серцевої недостатності. На сьогодні завершилося дослідження ENECA, яке засвідчило позитивний вплив небівололу на перебіг серцевої недостатності, особливо у разі діастолічної дисфункції міокарда. Отримані результати дали підставу в кількох європейських країнах внести до переліку показань до призначення небівололу серцеву недостатність. Нині до Фармкомітету України надійшла заявка на реєстрацію цього показання в нашій країні.

Призначення препарату «Небілет» передбачає вкрай просту схему дозування: 5 мг 1 раз на добу. Таке дозування є універсальним для лікування артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця і чутливих до терапії β -блокаторами порушень ритму.

Цитована література

1. Agrawal R. Lipid profile of hypertensive patients with hyperlipidemia and coronary artery disease after treatment with nebivolol: a beta-blocker with enhanced nitric oxide release / R. Agrawal, A. Lichtenthal, C. Milbredt // *Journal of the American College of Cardiology*.— 2002.— Vol. 39, suppl. A.— P. 210.
2. Cockcroft J. R. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an L-arginine/NO-dependent mechanism / J. R. Cockcroft, P. J. Chowienzyk, S. E. Brett et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*— 1995.— Vol. 274.— P. 1067–1071.
3. Dal Negro R. W. Pharmacokinetics of the effect of Nebivolol 5 mg on airway patency in patients with mild to moderate bronchial asthma and arterial hypertension / R. W. Dal Negro, S. Tognella, C. Micheletto // *Clinical Drug Investigation*.— 2002.— Vol. 22, N 3.— P. 197–204.
4. Effect of Nebivolol on lung function in normal subjects: a comparison with atenolol and pripranolol. JRF Clinical Research Report on 67555 / S. E. Gould et al.— December 1989.
5. Pharmacodynamic effect of Nebivolol. Jrf Clinical Research Report on R67555 / L. van Nueten, H. Walgraeve.— Jan. 1995.
6. Pharmacology of Nebivolol a review of existing data up to August 1994. JRF Preclinical Research Report on R67555 / W. Janssens et al.— December 1994.
7. von Fallois J. Nebivolol, a beta blocker of the 3rd generation: modern therapy of arterial hypertension. Results of a multicenter observation study / J.von Fallois, H. D. Faulhaber // *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.*— 2001.— Bd. 90, N 11.— S. 435–441.

«Небілет» — принципиально новые возможности старого класса β -блокаторов

М. Н. Селюк

Описаны свойства небиволла («Небилет») — селективного β -блокатора, оказывающего сосудорасширяющее действие. Препарат не влияет отрицательно на проходимость дыхательных путей, хорошо переносится больными. Отмечены гиполлипидемические свойства препарата, принципиально отличающие его от остальных β -блокаторов, дающие возможность использования его в лечении сердечной недостаточности.

Nebilet – fundamentally new possibilities of an old class of beta-blockers

М. Н. Селюк

The properties of nebivolol (Nebilet) — selective β -blocker with vasodilator properties, are described. The agent has no adverse effects on patency of airways and is well tolerated by patients. Its hypolipidemic properties, fundamentally distinguishing it from the rest of beta-blockers, and possibility to use it in the heart failure therapy have been noted.