

УДК 616.12 + 615.22

Г. М. СОЛОВ'ЯН, Т. В. МІХАЛЕВА, Л. О. АНДРОСОВА

/ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, Київ, Україна/

## Сучасні досягнення і перспективи застосування небівололу в лікуванні пацієнтів із кардіоваскулярними захворюваннями

### Резюме

Огляд присвячений клінічному застосуванню бета-адреноблокатора (БАБ) з вазодилатативними властивостями – небівололу. Розглянуто основні фармакологічні властивості та характеристики препарату, його кардіоселективність та механізми вазодилатативної дії. Показано особливе місце небівололу в лікуванні есенціальної артеріальної гіпертензії (АГ), ішемічної хвороби серця (ІХС) та серцевої недостатності (СН). Препарат не чинить діабетогенної дії при тривалому застосуванні, сприятливо впливає на показники ліпідного та вуглеводного обміну. У хворих на ІХС демонструє антиангінальну та антиішемічну дію, знижує частоту рецидивів після виконання операцій на коронарних артеріях (КА). Препарат добре переноситься та ефективно знижує показники смертності у пацієнтів з хронічною СН, старших 70 років, незалежно від фракції викиду лівого шлуночка. У лікуванні ІХС при цукровому діабеті 2-го типу перевагу надають вазодилатативним бета-адреноблокаторам. При необструктивних ураженнях КА небіволол обирають серед існуючих БАБ для лікування мікросудинної стенокардії. Застосування небівололу в пацієнтів з АГ характеризується, крім антигіпертензивного ефекту, сприятливим впливом на функцію ендотелію, метаболічний профіль, центральну гемодинаміку, якість життя пацієнтів, а також сприятливішим профілем побічних ефектів.

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

Артеріальна гіпертензія – захворювання багатофакторного походження та один із основних факторів ризику серйозних серцево-судинних подій, які є провідними причинами захворюваності та смертності в усьому світі [33]. Без належного лікування існує ймовірність виникнення функціональних та/або структурних змін в органах-мішенях, що призводить до їх пошкодження і розвитку серцево-судинних захворювань, інсульту, гострого набряку легень, ретинопатії, ниркової недостатності [32].

Починаючи з середини ХХ століття пацієнти з артеріальною гіпертензією (АГ) отримали можливість відстрочити розвиток інвалідизуючих ускладнень завдяки появі антигіпертензивних препаратів (АГП). Перші АГП становили групу тіазидних діуретиків, а потім з'явився перший бета-адреноблокатор (БАБ) пропранолол. З тих пір фармакологічний клас БАБ значно розширився – на сьогодні ці препарати поділяють на три покоління, кожне з яких має свої властивості. Результати останніх досліджень і мета-аналізів поставили під сумнів їх роль у лікуванні АГ. Однак усі ці дослідження і мета-аналізи вивчали результати застосування БАБ першого і другого покоління, у зв'язку з чим виникає питання, чи не мають нові БАБ – препарати третього покоління – переваг перед традиційними БАБ. Останніми роками ця група поповнилась препаратом з унікальними фармакологічними властивостями – небівололом. Небіволол належить до третьої генерації високоселективних метаболічно нейтральних БАБ із вазодилатативними властивостями та мінімальним впливом на бронхіальну прохідність.

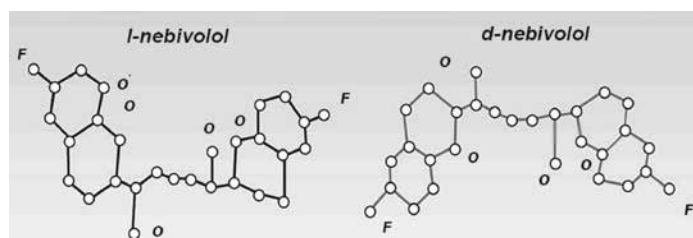
*Бета-адренорецептори.* Сучасна терапія есенціальної АГ заснована на медикаментозній терапії, що включає застосування різних класів АГП [1]. Нині до АГП першого вибору відносять діуретики, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), блокатори кальцієвих каналів (БКК), а також БАБ при наявності відповідних показань [37]. Місцем впливу ефектів БАБ є бета-адренорецептори ( $\beta$ -АР), які відіграють важливу роль у регуляції функції серцево-судинної системи. Ці рецептори діляться на три основні підтипи:  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ - і  $\beta_3$ -АР, які по-різному представлені в тканинах організму.  $\beta_1$ -АР домінують у серцевій тканині,  $\beta_2$ -АР – у легенях,  $\beta_3$ -АР виявлені в жировій тканині і в серці. Усі  $\beta$ -АР входять до родини рецепторів, поєднаних із внутрішньоклітинним G-білком. Після активації рецептора G-білок дисоціює, а його  $\alpha$ -субодиниця активує трансмембранну аденілатциклазу (АЦ). Потім АЦ перетворює АТФ на цАМФ, який активує протеїнкіназу А (ПКА). ПКА фосфорилує ключові ферменти і канали, що призводить до реалізації різноманітних ефектів у різних тканинах. Зокрема, у провідній тканині серця цАМФ збільшує притік катіонів через канали HCN [9], що прискорює поширення потенціалу дії, призводячи до підвищення частоти серцевих скорочень (ЧСС). У міокарді ПКА фосфорилує кальцієві канали L-типу, ріанодинові рецептори і тропонін I, що зумовлює поліпшення скоротливості і діастолічної релаксації міокарда. Відтак, ефекти активації  $\beta$ -АР збільшують величину серцевого викиду.

**Типи БАБ.** БАБ є гетерогенним класом препаратів, призначених для лікування різних станів, у тому числі АГ. Найважливішою характеристикою бета-адреноблокаторів є ступінь їх кардіоселективності. Перше покоління (пропранолол, соталол) представлено неселективними препаратами, які діють як на  $\beta_1$ -, так і на  $\beta_2$ -рецептори. Результатом стає чимало побічних ефектів, зокрема бронхоспазм і порушення метаболізму. Препарати другого покоління (атенолол, метопролол, бисопролол та інші) впливають переважно на  $\beta_1$ -АР, завдяки чому мають сприятливіший профіль побічних ефектів [15]. Препарати третього покоління (небіволол, карведилол, лабеталол) – це  $\beta_1$ -адреноблокатори з додатковою вазодилатаційною дією, які характеризуються кращим профілем гемодинамічних ефектів разом із меншою кількістю несприятливих метаболічних побічних ефектів. БАБ третього покоління відрізняються між собою, включаючи фармакокінетичні властивості, внутрішню симпатичну активність (ВСА) і антиаритмічні ефекти (так звана мембраностабілізуюча активність). Загально визнано, що в розвитку есенціальної АГ значну роль відіграє надмірна активація симпатичної нервової системи і ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Блокуючи  $\beta$ -АР АГП класу БАБ модулюють гіперактивацію цих систем, що веде до зниження внутрішньоклітинного рівня цАМФ і ПКА з подальшим розвитком негативних хроно-, іно- і лузитропного ефектів. Проте, механізм реалізації гіпотензивного ефекту БАБ досі остаточно не вивчений [14].

**Небіволол.** Небіволол, що належить до класу селективних блокаторів  $\beta_1$ -адренорецепторів третього покоління, складається з рацемічної суміші двох енантіомерів: *D*-небівололу, який має антагоністичну дію на  $\beta_1$ -адренорецептори, та *L*-небівололу, судинного агоніста  $\beta_3$ -адренорецепторів [38]. Антагоністи  $\beta_1$ -адренорецепторів сприяють зменшенню серцевого викиду, блокують серцеві  $\beta_1$ -адренорецептори та зменшують вивільнення реніну шляхом інгібування  $\beta_1$ -адренорецепторів у юктагломерулярних клітинах нирок, зменшуючи активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [6]. Небіволол є БАБ третього покоління, що демонструє високоселективну блокаду  $\beta_1$ -АР і NO-опосередковану вазодилатацію без ВСА і мембраностабілізуючої активності. До цього часу небіволол залишається високоселективним  $\beta_1$ -антагоністом (афінність до  $\beta_1$ -АР у 321 раз вища, ніж до  $\beta_2$ - і  $\beta_3$ -АР) [19]. На рисунку 1 зображена хімічна структура небівололу, яка вказує на існування препарату у вигляді двох (*L*- і *D*-) енантіомерів [37].

## Небіволол – два ізомери, два механізми дії

Афінність *D*-небівололу до  $\beta_1$ -рецепторів у 175 разів перевищує афінність *L*-небівололу, а відтак саме *D*-небіволол відповідає за серцеві ефекти препарату. У свою чергу, за ендотеліальне вивіль-



**Рис. 1.** Хімічна структура *L*- і *D*-небівололу [37]

нення NO відповідає, перш за все, *L*-небіволол [36]. *D*-небіволол блокує  $\beta_1$ -АР у провідній системі серця і кардіоміоцитах; *L*-небіволол збільшує доступність NO, ймовірно, за рахунок механізмів, які сприяють підвищенню активності та ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS). Вироблення NO в ендотеліальних клітинах приводить до фізіологічної вазодилатації та артеріодилатації, м'якого зниження переднавантаження та постанвантаження, зниження кінцево-діастолічного тиску лівого шлуночка (ЛШ), усунення діастолічної дисфункції серця. Крім того, небіволол впливає на  $\beta_3$ -АР, найменш вивчений тип  $\beta$ -АР, що, можливо, викликає розвиток низки кардіопротекторних ефектів [5]. Сьогодні чітко встановлено, що *D*-небіволол спричиняє також вазодилатацію за рахунок активації  $\beta_3$ -адренорецепторів, які ідентифіковані в коронарних мікросудинах. Така специфічна додаткова дія БАБ особливо актуальна у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС), при якій порушення синтезу NO призводить до розвитку ряду патофізіологічних реакцій, погіршуючи прогноз. Впливаючи на  $\beta_3$ -рецептори ендотелію, небіволол приводить до вивільнення ендотеліального фактора релаксації та уповільнює його розпад. Окрім того, показано, що *D*-небіволол має помірну  $\alpha_1$ -адреноблокувальну активність. Ендотелійзалежна відповідь судин на небіволол частково пов'язана з його взаємодією з естрогеновими рецепторами, за допомогою чого реалізується швидкий судинорозширювальний ефект. Позитивний ефект небівололу також полягає в розширенні клубочкових капілярів опосередковано через зниження позаклітинного рівня АТФ, з подальшою стимуляцією P2Y-пуринорецептора, який призводить до вивільнення NO з ендотелію ниркових клубочків.

**Ефекти оксиду азоту.** Судинні та гемодинамічні ефекти небівололу визначені як основні характеристики механізму його дії [22]. Ці ефекти опосередковуються стимуляцією синтезу оксиду азоту (NO), важливого системного вазодилатора, ферментом ендотеліальною NO-синтазою (eNOS). Зв'язування з  $\beta_3$ -адренорецепторами, розташованими в ендотелії, сприяє активації та вивільненню eNOS та NO, що характеризує судинорозширювальну дію препарату. Інші важливі характеристики цього лікарського засобу пов'язані зі зниженням рівня асиметричного диметиларгініну – ендогенного конкурентного інгібітора ізоформ NOS, пов'язаного з серцево-судинними та ендотеліальними розладами, пригніченням вироблення активних форм кисню, що характеризує його як препарат з антиоксидантними властивостями. Поєднання цих механізмів зумовлює кардіоселективні та кардіопротекторні характеристики лікарського засобу і виправдовує його ефективність у зниженні АТ, а отже, застосуванні при лікуванні АГ. Найважливішим ефектом NO є вазодилатація, опосередкована стимуляцією гуанілатциклази (ГЦ). Стимуляція ГЦ супроводжується підвищенням рівня циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) і активацією протеїнкінази G, яка знижує внутрішньоклітинний рівень іонів  $Ca^{2+}$  й інгібує вазоконстрикцію [40]. Опосередковане небівололом збільшення біодоступності NO сприяє зниженню рівня активних форм кисню, що зумовлено взаємодією між NO і супероксидами. Ці ефекти мають клінічне значення, оскільки ендотеліальна дисфункція як наслідок нестачі NO бере участь у розвитку АГ [18], а антиоксидантні ефекти небівололу ведуть до поліпшення ендотеліальної функції, що сприятиме зниженню АТ.

Надзвичайно важливою з клінічної точки зору є доведена в експерименті здатність небівололу запобігати прогресуванню атеросклеротичного ураження судин, що реалізується виключно за рахунок NO-модулювальної дії [8]. Vrethm та співавт. (2000), вивчаючи ендотеліальні та гладеньком'язові клітини коронарних артерій (КА), взяті при трансплантації у хворих з дилатаційною кардіоміопатією, досліджували, чи можуть небіволол та інші БАБ позитивно впливати на прогностично несприятливі зміни судин. За даними дослідження ендотеліальних клітин встановлено, що небіволол сприяє утворенню NO, знижує вивільнення ендотеліну, незалежно пригнічує проліферацію клітин. Отримано клінічне підтвердження експериментальних даних щодо збільшення коронарного кровотоку [16]. Це відбувається в результаті зменшення периферійного опору КА за допомогою збільшення синтезу NO, що визначає поліпшення коронарної мікроциркуляції і є надзвичайно важливим для пацієнтів з ІХС. Посилення вивільнення NO ендотеліоцитами під впливом небівололу з одночасним інгібуванням проліферації гладеньком'язових клітин може уповільнити або навіть запобігти прогресуванню атеросклерозу, а також знизити частоту виникнення рецидивів після виконання операцій на КА, що може відкрити нові горизонти застосування цього препарату у лікуванні серцево-судинних захворювань [27].

Встановлено, що у хворих з есенціальною гіпертензією дисфункція ендотелію є відповідальною за підвищення серцево-судинного ризику [18]. Дисфункція ендотелію була показана як зниження вазодилатації у відповідь на інфузію ацетилхоліну в осіб з гіпертензією, порівняно з особами з нормальним артеріальним тиском (АТ). Підвищена активність симпатичної нервової системи також є характерною рисою есенціальної гіпертензії. Показано, що частота серцевих скорочень є вищою у хворих з гіпертензією, ніж в осіб з нормальним АТ. До того ж, мінущі підвищення ЧСС і АТ мають позитивну предиктивну цінність. Лікарський засіб з подвійним механізмом дії, такий як небіволол, що викликає дилатацію, підвищуючи доступність NO, і знижує ЧСС, пригнічуючи симпатичну активність, може бути ідеальним для лікування есенціальної АГ [20].

Небіволол є ефективним АГП з довготривалою дією – препарат ефективний протягом 24 годин, співвідношення мінімальної і максимальної концентрації небівололу в крові становить 89 %. Ця характеристика небівололу має велике клінічне значення, оскільки одним з пояснень гірших результатів застосування БАБ у більш ранніх клінічних дослідженнях є коротка тривалість дії препаратів, таких як атенолол [26]. Пролонгований період напівведення небівололу може додатково сприяти зростанню комплаєнтності пацієнта за рахунок прийому препарату один раз на добу.

*Вплив на центральну гемодинаміку.* Кілька досліджень продемонстрували, що величина центрального АТ є сильнішим предиктором серцево-судинних захворювань, ніж АТ, виміряний на плечовій артерії. Morgan T. і співавт. [28] показали, що застосування БАБ асоціюється з неоптимальним зниженням центрального АТ, порівняно з іншими АГП. У зазначених дослідженнях використовувалися БАБ перших поколінь, тоді як небіволол потенційно може забезпечувати вираженіше зниження центрального АТ через властиві йому вазодилатаційні ефекти. Застосування небівололу пов'язано зі значним зниженням центрального АТ, порівняно з

використанням БАБ перших поколінь. Фармакологічна викликана брадикардія призводить до синхронізації вихідної та відбитої пульсової хвилі, що призводить до підвищення центрального артеріального тиску в аорті. У порівнянні з атенололом, небіволол сприяє значно вираженішому зниженню центрального тиску і, відповідно, зменшує жорсткість артерій. У дослідженні Polonia J. і співавт. [30] зниження центрального АТ під впливом небівололу було зіставним зі зниженням показника на тлі прийому блокаторів рецепторів ангіотензину. Виявили, що небіволол не тільки ефективно знижує центральний АТ, а й зменшує індекс відображення пульсової хвилі.

Упродовж багатьох років БАБ успішно використовуються для лікування хворих на ІХС. Антиангінальний та антиішемічний ефекти небівололу представлені в ряді робіт, де показано статистично значуще покращення толерування фізичного навантаження при проведенні тесту з дозованим фізичним навантаженням (збільшення часу до початку нападу, а також часу до появи депресії сегмента ST). На тлі застосування небівололу суттєво знизилися частота та функціональний клас (ФК) стенокардії, кількість епізодів німої ішемії міокарда за результатами моніторингування ЕКГ. Ефективність небівололу у хворих на ІХС пов'язують з високою  $\beta_1$ -селективною активністю, що зумовлює зниження споживання кисню міокардом, а також ЧСС та АТ (особливо систолічного).

Зміни функції ендотелію судин, що призводять до порушення вивільнення ендотеліоцитами NO, відіграють важливу роль у прогресуванні атеросклерозу, а також у виникненні рестенозу після ангіопластики або коронарного шунтування. Посилення агрегації, адгезія тромбоцитів і лейкоцитів на стінці судини при дисфункції ендотелію, а також посилена міграція моноцитів до внутрішньої оболонки стимулюють вивільнення факторів росту, які, своєю чергою, можуть викликати проліферацію гладеньком'язових клітин у стінці судини. У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні NESCIО [27] при порівнянні ефективності метопрололу сукцината та небівололу у зниженні частоти внутрішньостенозових рестенозів після перкутанного коронарного втручання, показано перевагу небівололу ( $p=0,014$ ) у профілактиці рестенозів після стентування (термін спостереження 6 міс,  $n=79$ ). У пацієнтів з ІХС, які приймали подвійну антитромбоцитарну терапію, і тих, які приймали небіволол, був значно нижчим рівень залишкової АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів, порівняно з початковим її значенням, ніж у пацієнтів групи бісопрололу [12]. Отже, небіволол може бути кращим вибором терапії БАБ у пацієнтів з ІХС, які отримують подвійну антитромбоцитарну терапію, порівняно з іншими БАБ.

*Метаболічні ефекти небівололу.* Відомо, що традиційні БАБ викликають метаболічні порушення і збільшують ризик розвитку цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, порівняно з іншими АГП, що підтверджується результатами дослідження INVEST [7]. В основі цих ефектів лежить інгібування  $\beta_2$ -АР, що знаходяться в підшлунковій залозі, печінці і судинах скелетних м'язів, яке негативно впливає на вивільнення інсуліну, глюконеогенез, глікогеноліз і стимульоване інсуліном поглинання глюкози. Крім того, традиційні БАБ зумовлюють збільшення маси тіла, що сприяє погіршенню профілю метаболічних ефектів препаратів [3]. Небіволол, як високоселективний  $\beta_1$ -адреноблокатор із судинорозширювальними властивостями,

значною мірою позбавлений цих ефектів і тому чинить нейтральний або навіть сприятливий вплив на метаболічні параметри. Так, небіволол у дозі 5 мг/добу, який приймався упродовж 3 міс., ефективно знижував АТ і забезпечував поліпшення більшості метаболічних параметрів, в тому числі рівні глюкози і ліпідів натще, а також знижував рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>) [31]. У дослідженні Ozyildiz A. і співавт. [29], в яких проводилося порівняння метаболічних ефектів небівололу та іншого БАБ 3-го покоління – карведилолу, було показано, що обидва препарати сприятливо впливають на рівень глюкози в крові, чутливість до інсуліну і рівень загального холестерину.

Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 13.05.2020 р. (№1128) було внесено зміни в інструкцію для медичного застосування лікарського засобу Небілет®. Показання: 1. Артеріальна гіпертензія. Лікування есенціальної артеріальної гіпертензії. 2. Хронічна серцева недостатність (ХСН). Лікування ХСН легкого ступеня та помірного ступеня тяжкості, як доповнення до стандартних методів лікування хворих від 70 років. 3. Хронічна ішемічна хвороба серця (ХІХС). Лікування симптоматичної ХІХС.

## Спосіб застосування та дози Небілету при ІХС

Лікування ІХС слід починати із поступового підвищення дози до визначення підтримувальної оптимальної дози для кожного пацієнта. Початкову дозу слід підвищувати кожні 1–2 тижні залежно від переносимості: зі 1,25 мг небівололу до 2,5 мг небівололу один раз на добу, потім до 5 мг один раз на добу, а потім 10 мг один раз на добу. Максимальна рекомендована доза становить 10 мг небівололу один раз на добу. Дані для особливих груп хворих стосуються пацієнтів як із ХСН, так і з ХІХС.

У лікуванні ІХС при ЦД 2-го типу перевагу надають вазодилатційним БАБ (табл. 1) [2].

Значна частина хворих (до 70 %), яким проводять коронарографію через стенокардію та ознаки ішемії міокарда, не мають обструкції коронарних артерій, але мають виражену ішемію – неструктивна коронарна хвороба (2021 АНА/ACC/AHA/CHEST/

**Таблиця 1.** Американська асоціація кардіологів з 2020 року надає переваги вазодилатуючим бета-адреноблокаторам у лікуванні ІХС при ЦД типу 2

Ведення пацієнтів зі стабільною стенокардією	
Медикаментозна терапія	
Основний проблемний аспект: антиангінальні лікарські засоби не сприяють зниженню захворюваності та смертності при стабільній ІХС та мають різну антиангінальну ефективність	
БАБ	Перевага надається вазодилатуючим БАБ з менш вираженими метаболічними ефектами
Блокатори кальцієвих каналів (БКК)	Уникати застосування недигідропіридинових БКК у пацієнтів з дисфункцією лівого шлуночка або разом з БАБ
Нітрати пролонгованої дії	Тривале застосування може викликати толерантність й ендотеліальну дисфункцію
Ранолазин	Гемодинамічно нейтральний; помірне зниження рівня HbA <sub>1c</sub>
Реваскуляризація	

SCMR guideline for the evaluation and diagnosis of chest pain: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines) [21].

Дані Експертного консенсусу (2021 An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International study Group) [24] щодо ішемії при неструктивних ураженнях коронарних артерій пояснюють медикаментозну терапію та обирають небіволол серед існуючих БАБ при лікуванні мікросудинної стенокардії [Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries (INOCA): Coronary Microvascular dysfunction (CMD)/Vasospastic angina (VSA)]. Лікування ішемії в пацієнтів без коронарної обструкції (табл. 2) [24].

У контексті лікування АГ на тлі супутнього ЦД значний інтерес становлять дані експериментальних досліджень [17], які продемонстрували позитивний вплив небівололу на молекулярні механізми, відповідальні за гіперреактивність ниркових артерій.

**Таблиця 2.** Медикаментозна терапія пацієнтів з неструктивним ураженням коронарних артерій

Діагноз	Лікування	Механізм дії
Мікросудинна стенокардія	Бета-блокатори (небіволол 2,5–10 мг/добу)	↓ Споживання кисню міокардом Антиоксидантні властивості
	Блокатори кальцієвих каналів (амлодипін 10 мг/добу)	Релаксація гладеньком'язових клітин ↓ Споживання кисню міокардом
	Ранолазин (375–750 мг двічі на добу або 500–1000 мг двічі на добу у США)	Поліпшення індексу резерву мікросудинної перфузії у пацієнтів з мікросудинною стенокардією і зниженим резервом коронарного кровотоку
	Триметазидин (35 мг двічі на добу)	Підвищення толерантності клітин до ішемії за рахунок підтримання клітинного гомеостазу
	Інгібітори АПФ (раміприл 2,5–10 мг), БРА	Поліпшення резерву коронарного кровотоку ↓ Навантаження на міокард Можуть впливати на зворотність ремоделювання малих судин
Вазоспастична стенокардія	Блокатори кальцієвих каналів (амлодипін 10 мг, або верапаміл SR 240 мг, або дилтіазем SR 90 мг двічі на добу, або 120–360 мг одноразово чи з розподілом на частини)	↓ Спонтанного чи індукованого спазму коронарних судин за рахунок релаксації гладеньком'язових клітин ↓ Потреби міокарда в кисні
	Нітрати (ізокорбідіу мононітрат XL 30 мг)	Спонтанного чи індукованого спазму коронарних судин за рахунок релаксації гладеньком'язових клітин ↓ Потреби міокарда в кисні
	Нікорандил (10–20 мг двічі на добу)	Активізація калієвих каналів з релаксацією гладеньком'язових клітин
	Статини (розувастатин 10–20 мг)	Поліпшення функції ендотелію коронарних судин



Показана також здатність препарату викликати як ендотеліязалежну, так і ендотелійнезалежну релаксацію судин нирок на тлі чіткого гіпоглікемічного ефекту.

Одним із ускладнень системної АГ є хронічна СН. Систолічна дисфункція ЛШ у хворих на АГ частіше пов'язана з перенесеним інфарктом міокарда, рідше є проявом декомпенсації гіпертензивного серця. Порушення діастолічної функції міокарда ЛШ проявляється вже на ранніх етапах формування гіпертензивного серця та, певно, є найчастішою причиною розвитку СН у хворих на АГ. При діастолічній формі СН скорочувальна здатність міокарда ЛШ збережена, проте внаслідок порушення процесів реполяризації міокарда знижується наповнення ЛШ у діастолу, що призводить до зменшення ударного об'єму (УО) серця. Зниження УО серця, своєю чергою, є ключовим моментом, що запускає ланцюг нейрогуморальних механізмів, які виступають підґрунтям клінічної маніфестації СН. Донедавна позитивний вплив БАБ на прогноз у хворих з СН вважався доведеним лише у хворих на систолічну дисфункцію ЛШ. На цей час завершено понад 20 плацебо-контрольованих досліджень ефективності та безпеки БАБ у лікуванні хворих з СН на тлі систолічної дисфункції ЛШ (як ішемічного, так і неішемічного генезу). Результати досліджень показали, що карведилол (COPERNICUS) та бісопролол (CIBIS II) можуть успішно застосовуватися для лікування хворих із систолічною дисфункцією ЛШ та СН. Подібні дані були отримані щодо ретардної форми метопрололу (MERIT-HF). За даними дослідження ENECA, терапія небівололом у пацієнтів з ХСН і фракцією викиду ЛШ (ФВ ЛШ) менше 35 % приводила до значного поліпшення скорочувальної функції ЛШ, порівняно з початковими величинами, на 35,7 %, тоді як у групі плацебо – на 19 % [10]. Таким чином, доцільність призначення БАБ при систолічній дисфункції ЛШ не викликає сумніву.

Донедавна залишалося незрозумілим питання доцільності призначення БАБ пацієнтам старших вікових груп, а також те, чи має значення ФВ ЛШ при призначенні цих препаратів. Велике багаточентрове завершене дослідження SENIORS продемонструвало сприятливий вплив небівололу на прогноз у хворих з СН за наявності збереженої ФВ ЛШ [13]. Головною кінцевою точкою у цьому дослідженні було зниження загальної смертності та/або частоти кардіоваскулярних госпіталізацій. Окремо вивчали показники загальної та серцево-судинної смертності, а також вплив небівололу на зниження ризику раптової коронарної смертності (РС). У дослідженні взяли участь 2128 хворих  $\geq 70$  років з діагнозом СН I–IV ФК за NYHA: ФВ  $\leq 35$  %. Середній вік становив 72,6 року. Зменшення ризику будь-якого летального результату у хворих літнього і старечого віку становило 14 %. Було продемонстровано також статистично значуще зниження показника загальної смертності у групі хворих на ФВ  $\leq 35$  % (на 38 %). Слід відмітити, що у зазначених раніше дослідженнях, у яких вивчали БАБ у лікуванні пацієнтів з СН, зниження показника загальної смертності становило 34 %, при тому, що середній вік хворих був на 10 років меншим. На підставі цих даних сьогодні небіволол розглядається як високоефективний препарат у лікуванні всіх вікових груп пацієнтів з СН. У хворих з ФВ  $> 35$  % головний показник – зниження загальної смертності та госпіталізацій – зменшився на 18 %. Аналіз усіх вивчених ішемічних подій у пацієнтів з СН, що розвинулася внаслідок ІХС, у дослідженні SENIORS, які отримували небіволол або плаце-

бо, показав, що небіволол значуще знижує на 34 % кількість ішемічних подій у пацієнтів з ХСН.

Оскільки оксид азоту є важливим медіатором вазодилатації, його дефіцит відіграє ключову роль у процесах розвитку АГ, порушення тонуусу артерій, зниження коронарного резерву, гіпертрофії ЛШ. Саме завдяки стимуляції синтезу NO небіволол не лише ефективно контролює АТ, а й сприятливо впливає на частоту виникнення серйозних ускладнень, включаючи загальну та серцево-судинну смертність, що було переконливо доведено у дослідженні SENIORS серед пацієнтів з ХСН. Україн важливо, що це дослідження було виконано у пацієнтів літнього віку – середній вік становив 76 років – і відповідав середньому віку пацієнтів з ХСН у популяції. Це перше і поки що єдине дослідження, в якому окремо вивчено вплив БАБ на прогноз ХСН за збереженої систолічної функції ЛШ.

*Нефропротекторна дія небівололу.* Раннє виявлення вторинних захворювань відіграє визначальну роль у прогнозі пацієнтів з АГ [25]. Williams B. і співавт. (2018) описують системну АГ як другу причину хронічної хвороби нирок (ХХН) та діабетичну нефропатію – як першу [37]. Це відбувається тому, що в гіпертонічному стані збільшується нирковий кровотік, що стимулює вироблення активних форм кисню в артеріолах, клубочкових клітинах. Ці зміни підвищують судинний опір і зменшують вивільнення NO. Сукупність цих факторів обумовлює початок ураження судин нирок [25]. При поєднанні системної АГ з гіперглікемією відбувається збільшення генерації активних форм кисню, що сприяє виникненню запальних процесів, погіршенню синтезу білка та спричиняє розвиток фіброзу [39]. Коли ці пошкодження зберігаються, відбувається прогресуюче зниження функції нирок до тяжкої ниркової недостатності. Надзвичайно важливо контролювати АТ у пацієнтів з АГ разом із призначенням ліків для запобігання пошкодженню нирок [38]. У літературі наявні дані щодо вивчення дії небівололу при різних захворюваннях нирок, але виникають сумніви, чи чинить він захисний ефект на нирки. Проведено огляд з метою дослідження доказів стосовно впливу небівололу на захворювання нирок, зокрема оцінки його можливої ренопротекторної дії. Вплив небівололу на захворювання нирок вивчали на експериментальних моделях на тваринах або за участю людей. На підставі отриманих результатів можна стверджувати, що лікування небівололом можна застосовувати для запобігання погіршенню або виникненню ниркових захворювань у пацієнтів із легкими/помірними змінами ниркових маркерів (протеїнурія, мікроalbumінурія, сечовина в плазмі крові або сечі, креатинін у плазмі крові та сечі), водночас із наявністю системної АГ. Цей блокатор бета-адренорецепторів має диференційований вплив, порівняно з іншими препаратами зазначеного класу, особливо у пацієнтів із системною АГ у поєднанні з цукровим діабетом, оскільки він не має негативного впливу на метаболізм. У той самий час не було показано, що небіволол має нефропротекторну дію при тяжкій формі ХХН, а також у пацієнтів літнього віку з нирковою недостатністю. Тому стадія захворювання нирок, вік пацієнтів та інші захворювання – серцеві або метаболічні – безпосередньо можуть впливати на захисні властивості цього препарату [11].

*Переносимість небівололу.* Небіволол характеризується відмінною переносимістю і слабкою виразністю побічних ефектів, з

яких найпоширенішими є головний біль, підвищена втомлюваність, парестезія та запаморочення [4]. У разі використання високих доз препарату спектр побічних ефектів може розширитися за рахунок брадикардії, атріовентрикулярної блокади і синдрому Рейно, однак частота цих явищ істотно нижча, ніж при використанні БАБ 1-го і 2-го поколінь. Через низьку спорідненість до  $\beta_2$ -АР небіволол практично позбавлений таких побічних ефектів як бронхоспазм, медикаментозна астма і метаболічні порушення. До рідкісних побічних ефектів належить і дія на ЦНС, пов'язана зі здатністю препарату проникати через гематоенцефалічний бар'єр. Загалом небіволол має сприятливіший профіль побічних ефектів, порівняно з іншими БАБ та АГП [34]. Одним із характерних для БАБ побічних ефектів є підвищена втомлюваність під час фізичних навантажень. Velasco A. і співавт. [35] показали, що небіволол, на відміну від метопрололу, не порушує прекапілярну вазодилатацію в скелетних м'язах під час фізичних навантажень. Автори припустили, що саме це є причиною меншої втомлюваності і кращої переносимості фізичних навантажень під час терапії небівололом.

Наявна інформація – новий консенсус ЄТК щодо АГ та еректильної дисфункції (2020) – вказує на різноспрямований вплив антигіпертензивних препаратів на еректильну функцію: діуретики та бета-адреноблокатори мають найгірший профіль, а блокатори рецепторів ангіотензину і небіволол – найкращий. Небіволол, підвищуючи доступність NO, зменшує вираженість еректильної дисфункції у чоловіків з АГ. Застосування небівололу було пов'язане зі зниженням загальної поширеності еректильної дисфункції на 2,09 % [23]. При цьому частота еректильної дисфункції становила 7,1 % у групі метопрололу і тільки 1,61 % – у групі небівололу. Крім безпеки і доброї переносимості небіволол демонструє нейтральний вплив на якість життя у пацієнтів з АГ. Більше того, перераховані вище ефекти небівололу здатні підвищити знижену якість життя, що потенційно сприяє збільшенню комплаєнтності пацієнтів. Ця можливість підтверджується результатами дослідження SENIORS [13], у якому частота дострокового припинення прийому небівололу становить 27 % порівняно з 25 % у групі плацебо. Загальні показники якості життя в учасників цього дослідження були зіставними в групах небівололу і лозартану, при цьому зниження діастолічного АТ було більш вираженим у групі небівололу.

## Висновки

Метою останніх клінічних досліджень небівололу було порівняння ефективності, безпеки та переносимості препарату з параметрами традиційних бета-адреноблокаторів, а також докладніше вивчення специфічних властивостей небівололу. Небіволол є бета-адреноблокатором 3-го покоління, який використовується для лікування СН та АГ і має унікальні характеристики, що забезпечують йому низку переваг перед традиційними БАБ. У хворих з ІХС препарат демонструє антиангінальну та антиішемічну дію, знижує частоту рецидивів після виконання операцій на коронарних артеріях. У лікуванні ІХС при ЦД 2-го типу перевагу надають вазодилатаційним бета-адреноблокаторам. Небіволол обирають серед існуючих БАБ для лікування мікросудинної стенокардії при неструктурних ураженнях КА. Застосування небівололу у пацієнтів з АГ характеризується, крім антигіпертензивного ефекту,

сприятливим впливом на функцію ендотелію, метаболічний профіль, центральну гемодинаміку, якість життя, а також більш сприятливим профілем побічних ефектів. Загалом очевидно, що небіволол має цілу низку переваг перед БАБ 1-го і 2-го поколінь. Небіволол належить до високоселективних метаболічно нейтральних бета-адреноблокаторів з вазодилатаційними властивостями та мінімальним впливом на бронхіальну прохідність.

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

## Список використаної літератури

- 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Review / D. K. Arnett, R. S. Blumenthal, M. A. Albert [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 140. – P. e596–e646. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000678.
- 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. Bratt, G. Barsness [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 141. – P. e779–e806. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000678.
- Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial / G. Bakris, V. Fonseca, R. Katholi [et al.] // *JAMA*. – 2004. – Vol. 292. – P. 2227–2236. DOI: 10.1001/jama.292.18.2227.
- Beneficial effects of nebivolol in comparison with atenolol on safety and tolerability in essential hypertension / V. Bhosole, S. Inamdar, V. Karande [et al.] // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2014. – Vol. 8. – P. Hc01–04. DOI: 10.7860/JCDR/2014/7728.4419.
- Cannavo A. Targeting  $\beta_3$ -Adrenergic receptors in the heart: selective agonism and  $\beta$ -blockade / A. Cannavo, W. Koch // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2017. – Vol. 69. – P. 71–78. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000444.
- Che Q. Beta-blockers for hypertension: are they going out of style? / Q. Che, M. Schreiber, M. Rafey // *Cleve Clin. J. Med.* – 2009. – Vol. 76. – P. 533–542. DOI: 10.3949/ccj.m.76a.09.030.
- Predictors of development of diabetes mellitus in patients with coronary artery disease taking antihypertensive medications (findings from International Verapamil SR-Trandolapril Study (INVEST)) / R. Copper-Deffoff, J. Cohen, G. Bakris [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 98. – P. 890–894. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.04.030.
- Therapeutic dose of nebivolol, a nitric oxide-releasing beta-blocker, reduces atherosclerosis in cholesterol – bed rabbits / F. De Nigris, F. Mancini, M. Balestrieri [et al.] // *Nitric Oxid.* – 2008. – Vol. 14. – P. 57–64. DOI: 10.1016/j.niox.2008.03.004.
- DiFrancesco D. The role of the funny current in pacemaker activity / D. DiFrancesco // *Circ. Res.* – 2010. – Vol. 106. – P. 436–446. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.109.208041.
- Edes J., Gasior Z., Wita K. 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. DOI: 10.1016/j.ejheart.2004.10.015.
- Does nebivolol have renoprotective action in patients with chronic kidney disease conditions? An integrative review / Encinas J., Peiro C., Perez M. [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2021. – Vol. 905. – P. 174–180. DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.174180.
- 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. DOI: 10.1177/1074248415581175.
- Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) / M. Flather, M. Shibata, A. Coats [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 215–225. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi115.
- Fongemie J. A review of nebivolol pharmacology and clinical evidence / J. Fongemie, E. Felix-Getz // *Drugs*. – 2015. – Vol. 75. – P. 1349–1371. DOI: 10.1007/s40265-015-0435-5.
- Frishman W. Beta-adrenergic receptor blockers in hypertension: alive and well / Frishman W. // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2016. – Vol. 59. – P. 247–252. DOI: 10.1016/j.pcad.2016.10.005.
- Galderisi M. Beta-blockers and coronary flow reserve: the impotence of a vasodilatory action / M. Galderisi, A. D'Errico // *Drugs*. – 2008. – Vol. 68. – P. 579–590. DOI: 10.2165/00003495-200868050-00002.

17. Protective effects of nebivolol and reversal of endothelial dysfunction in diabetes associated with hypertension / A. Georgescu, D. Popov, E. Dragan [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2007. – Vol. 10. – P. 149–158. DOI: 10.1016/j.ejphar.2007.05.031.
18. Clinical significance of endothelial dysfunction in essential hypertension / E. Gkaliokousi, E. Gavrilaki, A. Triantafyllou, S. Douma // Curr. Hypertens. Rep. – 2015. – Vol. 17. – P. 85. DOI: 10.1007/s11906-015-0596-3.
19. Efficacy and tolerability profile of nebivolol vs atenolol in mild-to-moderate essential hypertension: Result of adouble-blind randomized multicentre trial / G. Grassi, F. Trevano, A. Facchini [et al.] // Blood Press. – 2003. – Vol. 12. – P. 35–40. DOI: 10.1080/08038020310023271.
20. Gray C. L. Nebivolol: a new antihypertensive agent / C. L. Gray, U. A. Ndefo // Am. J. Health Syst. Pharm. – 2008. – Vol. 65. – P. 1125–1133. DOI: 10.2146/ajhp070459.
21. 2021 AHA/ACC/AASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of chest pain: A Report of The American College of Cardiology/ American Heart Association joint Committee on Clinical Practice Guidelines / M. Gulati, P. D. Levy, D. Mukherjee [et al.] // Circulation. – 2021. – Vol. 144. – P. e368–e454. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001029.
22. Gupta S. Nebivolol: a highly selective betal-adrenergic receptor blocker that causes vasodilatation by increasing nitric oxide / S. Gupta, H. Wright // Cardiovasc. Ther. – 2008. – Vol. 26. – P. 189–202. DOI: 10.1111/j.1755-5922.2008.00054.x.
23. The comparison of the effects of nebivolol and metoprolol on erectile dysfunction in the cases with coronary artery bypass surgery / O. Gur, S. Gurkan, G. Yumun, P. Toker // Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2017. – Vol. 23. – P. 91–95. DOI: 10.5761/atcs.0a.16-00242.
24. 2021 An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group / V. Kuntadian, A. Chieffo, P. Camici [et al.] // EuroIntervention. – 2021. – Vol. 16. – P. 1049–1069. DOI: 10.4244/EIJY20M07\_01.
25. Reappraisal of European guidelines of hypertension management: a European society of hypertension task force document / G. Mancia, S. Laurent, E. Agabiti-Rosei [et al.] // Blood Press. – 2009. – Vol. 18. – P. 308–347. DOI: 10.3109/08037050903450468.
26. Mann S. Redefining beta-blocker use in hypertension: selecting the right beta-blocker and the right patient / S. Mann // J. Am. Soc. Hypertens. – 2017. – Vol. 11. – P. 54–65. DOI: 10.1016/j.jash.2016.11.007.
27. Michels R., Kresznai K., Makel W. Nebivolol inhibition of coronary artery smooth muscle cell proliferation after percutaneous coronary arteri intervention. Results of the NESIO Study, a randomized, double blind trial / R. Michels, K. Kresznai, W. Makel // Eur. Rev. Med. Pharmac. Sci. – 2011. – Vol. 15. – P. 264–269.
28. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure / T. Morgan, J. Lauri, D. Bertram, A. Anderson // Am. J. Hypertens. – 2004. – Vol. 17. – P. 118–123. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2003.09.012.
29. Effects of Carvedilol Compared to nebivolol on insulin resistance and lipid profile in patients with essential hypertension / A. Ozyildiz, S. Eroglu, U. Bal [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. – 2016. – Vol. 22. – P. 65–70. DOI: 10.1177/1074248416644987.
30. Different patterns of peripheral versus central blood pressure in hypertensive patients treated with beta-blockers either with or without vasodilator properties or with angiotensin receptor blocker / J. Polonia, L. Bartosa, J. Silva, S. Bertopurini // Blood Press. Monit. – 2010. – Vol. 15. – P. 235–239. DOI: 10.1097/MBP.0b013e32833c8a64.
31. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: the YESTONO study / A. Schmidt, C. Graf, K. Brixius, J. Scholze // Clin. Drug. Investig. – 2007. – Vol. 27. – P. 841–849. DOI: 10.2165/00044011-200727120-00006.
32. Schmieider R. E. End organ damage in hypertension / R. E. Schmieider // Dtsch. Arztebl. Int. – 2010. – Vol. 107. – P. 866–873. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0866.
33. The top 10 causes of death. World Health Organization [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (дата звернення: 10.02.2022). – Назва з екрана.
34. Van Bortel L. Efficacy and tolerability of nebivolol compared with other antihypertensive drugs: metaanalysis / L. Van Bortel, F. Fici, F. Mascagni // Am. J. Cardiovasc. Drugs. – 2008. – Vol. 8. – P. 35–44. DOI: 10.2165/00129784-200808010-00005.
35. Differential effects of nebivolol vs metoprolol on microvascular function in hypertensive humans / A. Velasco, E. Solow, A. Price [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Cir. Physiol. – 2016. – Vol. 311. – P. H118–H124. DOI: 10.1152/ajpheart.00237.2016.
36. The effects of newer beta-adrenoreceptor antagonists on vascular function in cardiovascular disease / M. Wehland, J. Grosse, U. Simonsen [et al.] // Curr. Vasc. Pharmac. – 2012. – Vol. 10. – P. 378–390. DOI: 10.2174/157016112799959323.
37. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // Eur. Heart J. – 2018. – Vol. 39. – P. 3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
38. Investigation of the different adrenoceptor targets of nebivolol enantiomers in rat thoracic aorta / T. Quang, B. Rozec, L. Audigane, C. Dauthier // Br. J. Pharmacol. – 2009. – Vol. 156. – P. 601–608. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00074.x.
39. Zhang J. Advances in early biomarkers of diabetic nephropathy / J. Zhang, J. Lin, X. Qin // Rev. Assoc. Med. Bras. – 2018. – Vol. 64. – P. 85–92. DOI: 10.1590/1806-9282.6401.85.
40. Zhano Y., Vanhoutte P., Leung S. Vascular nitric oxide: Beyond Enos / Y. Zhano, P. Vanhoutte, S. Leung // J. Pharmacol. Sci. – 2015. – Vol. 120. – P. 83–94. DOI: 10.1016/j.jphs.2015.09.002.

## Summary

### Current achievements and prospects for the use of nebivolol in the treatment of patients with cardiovascular diseases

A. M. Solovyanyan, T. V. Milkhalieva, L. O. Androsova

SI «National Scientific Center «The M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine» of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv

A literature review deals with the clinical use of nebivolol as a beta-blocker (BB) with vasodilating properties. The principal pharmacological properties and characteristics of the drug, its cardioselectivity and mechanisms of vasodilation are presented. The special place of nebivolol in the treatment of essential arterial hypertension (AH), coronary heart disease (CHD) and heart failure (HF) is outlined. The drug does not possess a diabetogenic activity with a long-term use, and impacts favourably on the parameters of lipid and carbohydrate metabolism. In CHD patients, nebivolol demonstrates the anti-anginal and anti-ischemic activities, and reduces the frequency of angina recurrence after coronary artery interventions. The drug is well tolerated and characterized by a high effectiveness with respect to the reduction of mortality rates in patients with chronic HF over 70 years of age, regardless of the left ventricular ejection fraction. Vasodilating BB are preferred in the treatment of CHD patients with type 2 diabetes. In case of non-obstructive coronary lesions, nebivolol is chosen among existing BBs for the treatment of microvascular angina. The use of nebivolol in AH patients, in addition to the antihypertensive effect, is characterized by a favorable impact on the function of endothelium, the metabolic profile, central hemodynamics, health-related quality of life of patients, as well as more favorable profile of side effects.

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