

Wpływ nebiwololu na aortalne ciśnienie centralne i sztywność naczyń

Effect of nebivolol on central aortic pressure and arterial stiffness

Krystyna Widecka, Marta Sołtysiak

Klinika Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych SPSK-1 Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

STRESZCZENIE

Aortalne ciśnienie centralne odgrywa kluczową rolę w patofizjologii układu sercowo-naczyniowego oraz powikłań sercowo-naczyniowych. Obecnie istnieje możliwość oceny w warunkach klinicznych wielu parametrów sztywności naczyń (fala tętna, wskaźnik wzmocnienia, przebieg fali centralnego ciśnienia). Leki przeciwnadciśnieniowe, nawet w obrębie tej samej klasy, wywierają różny wpływ na wskaźniki sztywności tętnic. W ostatnich badaniach wykazano, że nebiwolol poprawia elastyczność naczyń w stopniu większym niż konwencjonalne beta-adrenolityki (atenolol, metoprolol). Według wytycznych ESH/ESC 2013 niektóre beta-adrenolityki o działaniu rozszerzającym naczynia, takie jak celiprolol, karwedilol i nebiwolol, zmniejszają ciśnienie centralne tętna i sztywność tętnic lepiej niż atenolol i metoprolol.

Choroby Serca i Naczyń 2014, 11 (1), 16–22

Słowa kluczowe: nebiwolol, nadciśnienie, sztywność naczyń, ciśnienie centralne

ABSTRACT

Aortic central pressure plays a key role in the pathophysiology of the cardiovascular system and cardiovascular outcome. Some indices of arterial stiffness (pulse wave velocity, augmentation index, characteristics of central blood pressure waveform) may be presently calculated and evaluated in the clinical setting. Antihypertensive agents may, even within the same class, exert variable effects on arterial stiffness variables. In recent studies, nebivolol was demonstrated to improve artery stiffness to a greater extent than impact than conventional beta-adrenolitics (atenolol, metoprolol). According to guidelines ESH/ESC 2013 some of the vasodilating beta-adrenolitics, such as celiprolol, carvedilol and nebivolol, are reducing central pulse pressure and aortic stiffness better than atenolol or metoprolol.

Choroby Serca i Naczyń 2014, 11 (1), 16–22

Key words: nebivolol, hypertension, arterial stiffness, central aortic pressure

WPROWADZENIE

Sztywność tętnic odgrywa kluczową rolę w patofizjologii układu krążenia. Podczas skurczu lewej komory zwiększa się ciśnienie w du-

żych naczyniach, które — ze względu na ich właściwości elastyczne — mogą przechowywać znaczną część objętości wyrzutowej lewej komory. Mechanizm ten pozwala na zapewnienie odpowiedniego dopływu tlenu i substancji odżywczych do tkanek w fazie rozkurczowej. Prawidłowa podatność tętnic prowadzi do zmniejszenia obciążenia lewej

komory i wpływa na rozkurczowe ciśnienie perfuzyjne, które ma kluczowe znaczenie dla dostarczania odpowiednio utlenowanej krwi do mięśnia sercowego.

W piśmiennictwie dość dobrze udokumentowano istotną różnicę między ciśnieniem tętniczym centralnym (mierzonym w aorcii i tętnicach szyjnych) a ciśnieniem ob-

Adres do korespondencji
prof. dr hab. n. med. Krystyna Widecka
Klinika Hipertensjologii
i Chorób Wewnętrznych, SPSK-1
Pomorski Uniwersytet Medyczny
ul. Unii Lubelskiej 1, 71–252 Szczecin
e-mail: widecka@o2.pl

wodowym (mierzonym na tętnicy ramiennej) [1]. Zaobserwowano, że u osób młodych ciśnienie w tętnicach obwodowych jest wyższe od ciśnienia w aorcie, natomiast u osób starszych ciśnienie centralne jest wyższe niż obwodowe. Za zjawisko to odpowiadają właściwości elastyczne naczyń oraz występowanie fali odbitej. Fala tętna przemieszcza się od serca w stronę obwodu, odbija się od naczyń oporowych i cofa się, zwiększając tym samym wartość ciśnienia, szczególnie w naczyniach obwodowych. U osób młodych fala odbita podwyższa ciśnienie w naczyniach obwodowych nawet o 10–20 mm Hg. Z wiekiem naczynia stają się coraz bardziej sztywne, co powoduje wzrost szybkości fali tętna. Fala odbita powraca do aorty jeszcze przed następnym uderzeniem serca, zwiększając tym samym obciążenie następcze (*afterload*). Powyżej 55. roku życia ciśnienie centralne zwiększa się bardziej niż ciśnienie obwodowe, co jest konsekwencją starzenia się naczyń bardziej wyrażonego w dużych tętnicach [2, 3]. Wiadomo, że przy takim samym ciśnieniu na kończynach górnych u osób starszych oraz u osób z upośledzoną podatnością ścian dużych tętnic ciśnienie w aorcie jest wyższe niż na tętnicy ramiennej.

Wykazano, że wielkość różnicy między ciśnieniem centralnym a obwodowym zależy nie tylko od wieku, ale także od płci, częstości rytmu serca, obecności chorób układu krążenia, cukrzycy, niewydolności nerek, stosowanych leków, a także stanu hemodynamicznego układu krążenia [4]. Mnogość wymienionych czynników wpływających na różnicę między ciśnieniem centralnym a obwodowym powoduje znaczne trudności w oszacowaniu wartości

ciśnienia centralnego na podstawie zmierzonego na tętnicy ramiennej.

Do nieinwazyjnych pomiarów ciśnienia centralnego najczęściej stosuje się tonometrię aplanacyjną. Dzięki tej metodzie możliwa jest rejestracja kształtu obwodowej fali tętna, który wykazuje dodatnią korelację z mierzonym w sposób inwazyjny aortalnym ciśnieniem centralnym i na tej podstawie wyznacza się parametry elastyczności [5]. Do najważniejszych wskaźników ciśnienia centralnego należą: współczynnik wzmocnienia (*Aix, augmentation index*), wzmocnienie amplitudy ciśnienia fali tętna (*AP, augmentation pressure*), podatność tętnic (*C, compliance*), rozszerzalność tętnic (*d, distensibility*) oraz prędkość fali tętna (*PWV, pulse wave velocity*).

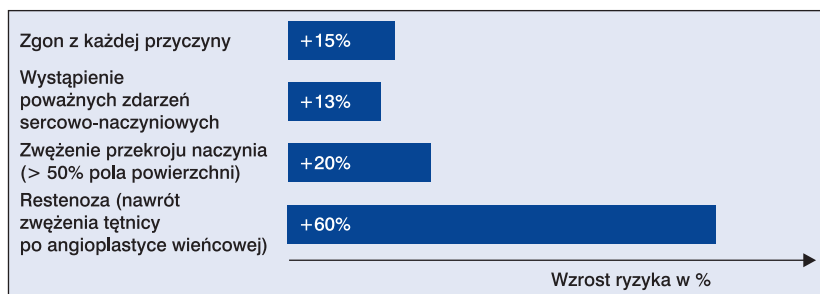
Ciśnieniem wzmocnienia określa się różnicę między ciśnieniem wytwarzanym przez serce a rzeczywistym ciśnieniem panującym w aorcie. Współczynnik wzmocnienia jest liczony jako iloraz ciśnienia wzmocnienia i wartości ciśnienia panującego w aorcie [3]. O elastyczności tętnic mówią również podatność oraz rozszerzalność tętnic. Pierwszy wskaźnik przedstawia zdolność tętnicy do odkształcania pod wpływem ciśnienia (zmiana światła naczynia pod naporem krwi). Rozszerzalność określa iloraz podatności tętnic i początkowej objętości. Pochodną rozszerzalności i podatności tętnic jest PWV. Badanie PWV wykonuje się nieinwazyjną metodą pomiaru na odcinku między tętnicą szyjną wspólną i udową. Użykuje się zapis fali tętna z określonych odcinków tętniczych, na podstawie których, przy podanej odległości, jest obliczana PWV. Dla szerszego klinicznego zastosowania PWV istotnym problemem pozostaje brak jednoznacznie określonych zakresów

norm. W warunkach prawidłowych wartość PWV jest niska i punkty odbicia stwierdza się głównie na początku odcinka obwodowych naczyń oporowych. Z powodu starzenia się naczyń dochodzi do przyspieszenia fali tętna spowodowanego przybliżeniem punktów odbicia i wystąpieniem późnego szczytu na krzywej ciśnienia. Prowadzi to do nieproporcjonalnie większego wzrostu ciśnienia skurczowego (*SBP, systolic blood pressure*) niż rozkurczowego (*DBP, diastolic blood pressure*) i zwiększenia ciśnienia tętna (*PP, pulse pressure*) [5]. Prędkość fali tętna wzrasta wraz ze stopniem ciężkości nadciśnienia tętniczego u obu płci i uznano ją za niezależny marker zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych [6, 7].

Istotnym problemem w szerszym klinicznym zastosowaniu PWV jest brak jednoznacznie określonych zakresów norm. U dzieci są to zwykle wartości rzędu 5–6 m/s, u młodych dorosłych (20–50 rż.) — 7–9 m/s, natomiast u osób po 50. rż. — 9–11 m/s [8–10]. Chociaż wartości referencyjne dla PWV są wciąż dyskutowane, to autorzy wytycznych *European Society of Cardiology/European Society of Hypertension (ESC/ESH)* z 2013 roku przyjęli, że wartość przekraczająca 10 m/s świadczy o subklinicznych uszkodzeniach narządowych [11].

ZNACZENIE KLINICZNE CIŚNIENIA CENTRALNEGO

Ciśnienie centralne bezpośrednio odpowiada za obciążenie lewej komory, determinuje ukrwienie serca i mózgu oraz działa na ściany tętnic wieńcowych i szyjnych. Konsekwencją podwyższonego ciśnienia centralnego są zmiany miażdżycowe w tych okolicach. W wielu badaniach oceniono wartość prognostyczną



Rycina 1. Dziesięcioprocentowy wzrost ciśnienia centralnego zwiększa ryzyko zgonu i innych powikłań sercowo-naczyniowych (opracowano na podstawie [13])

centralnego ciśnienia tętniczego i uzyskano przekonujące dowody na to, że centralne ciśnienie tętnicze pozwala lepiej niż ciśnienie obwodowe przewidywać ryzyko wystąpienia udaru mózgu, zawału serca czy zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [7–8, 12, 13]. Sarfar i wsp. [6], obserwując pacjentów z niewydolnością nerek, stwierdzili istotną korelację między centralnym PP a ryzykiem zgonu i jednocześnie nie wykazali takiego związku dla PP mierzonego na tętnicy ramiennej za pomocą sfigmomanometru. Z kolei Roman i wsp. [7] przez 5 lat obserwowali grupę 320 chorych bez objawów chorób układu krążenia (48% badanej populacji miało cukrzycę, a 54% nadciśnienie tętnicze) i dowiedli, że centralne PP (oceniane za pomocą analizy obwodowej fali tętna) umożliwia lepsze przewidywanie wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych niż ciśnienie obwodowe.

Vlachopoulos i wsp. [13] opublikowali ciekawą metaanalizę 11 badań prospektywnych, w których oceniano związek między ciśnieniem centralnym a zdarzeniami sercowo-naczyniowymi i śmiertelnością całkowitą. Zebrano dane od 5648 pacjentów obserwowanych średnio przez 45 miesięcy. Wykazano, że wzrost centralnego PP o 10 mm Hg zwiększa ryzyko śmiertelności całkowitej o 14%, wystąpienia ryzyka poważnych

zdarzeń sercowo-naczyniowych — o 13%, zwężenia przekroju naczynia — o 20% oraz restenozy po angioplastyce wieńcowej — o 60%, co schematycznie przedstawiono na rycinie 1.

WPŁYW LEKÓW HIPOTENSYJNYCH NA CIŚNIENIE CENTRALNE

Hipotezę o różnym wpływie leków hipotensyjnych na ciśnienie centralne udowodniono w wielu badaniach klinicznych. Do najważniejszych należą badania REASON (*Preterax in regression of Arterial Stiffness in a controlled double-blind study*) i CAFÉ (*The Conduit Artery Function Evaluation*) [14, 15]. W badaniu REASON porównano dwa schematy leczenia — połączenia małej dawki perindoprilu i indapamidu oraz monoterapii atenololem. Jako metodę pomiaru zastosowano analizę fali tętna oraz pomiar PWV. W badaniu wzięło udział 471 pacjentów leczonych przez około 12 miesięcy. Przy podobnym obniżeniu ciśnienia rozkurczowego połączenie perindoprilu z indapamidem w istotnie większym stopniu wpłynęło na poprawę podatności dużych naczyń [14].

Pierwszym dużym badaniem, w którym zastosowano metodę nieinwazyjnych pomiarów ciśnienia centralnego w aortalnej, było badanie CAFÉ. Oceniono w nim ciśnienie centralne podgrupy pacjentów z bada-

nia ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*). Autorzy tego projektu opierali się na założeniu, że poszczególne grupy leków hipotensyjnych mogą różnie oddziaływać na ciśnienie centralne, mimo podobnego wpływu na ciśnienie mierzone na tętnicy ramiennej. Porównano wpływ dwóch różnych terapii hipotensyjnych, tj. atenololu w skojarzeniu z diuretykiem tiazydowym oraz amlodipiny z prindopilem, na ciśnienie centralne w aortalnej i zmiany hemodynamiczne w układzie tętniczym. Jako metodę pomiaru wartości ciśnienia centralnego i wskaźników hemodynamicznych w aortalnej zastosowano tonometrię aplanacyjną z analizą kształtu fali tętna oraz PWV. Mimo porównywalnego w obu grupach wpływu hipotensyjnego na ciśnienie mierzone metodą tradycyjną, bardziej znaczne obniżenie ciśnienia centralnego stwierdzono w grupie leczonej amlodipiną i perindopilem. Choć różnica ta wynosiła zaledwie 3 mm Hg, to była ona ściśle powiązana z mniejszą liczbą zdarzeń sercowo-naczyniowych i istotnie wpływała na poprawę rokowania leczonych pacjentów. We wnioskach z badania podkreślono, że poszczególne grupy leków hipotensyjnych wywierają różny wpływ na ciśnienie aortalne, mimo podobnych efektów hipotensyjnych na poziomie tętnicy ramiennej, i wyrażono jednoznaczny pogląd, że różnica w wartościach aortalnego ciśnienia centralnego może być odpowiedzialna za różnice dotyczące efektów klinicznych w poszczególnych grupach badania ASCOT [15, 16].

Obecnie uważa się, że różnice w zakresie wpływu leków przeciwnadciśnieniowych na centralne i obwodowe ciśnienie tętnicze mogą wynikać ze zmniejszenia napięcia mięśni gładkich tętniczek oporo-

wych i arterioli oraz wydłużania czasu wyrzutu krwi do aorty w związku ze zwolnieniem częstości rytmu serca. Zmniejszenie napięcia mięśni gładkich ścian tętniczek oporowych i arterioli pod wpływem leków wazodylatacyjnych opóźnia powrót fali odbitej od aorty wstępującej [17]. Przypuszcza się, że po zastosowaniu leku wazodylatacyjnego fala odbita ma mniejszą energię, co powoduje, że powraca do aorty nieco później i ma mniejszą wysokość, a więc w mniejszym stopniu wzmacnia SBP w aorcie wstępującej. Na podstawie opublikowanych badań przekrojowych wskazuje się, że najważniejszą cechą leku przeciwnadciśnieniowego warunkującą jego wpływ na różnicę między centralnym i obwodowym ciśnieniem skurczowym jest rozszerzenie naczyń obwodowych [18].

Na podstawie cytowanych wyżej badań panuje powszechna opinia o mniejszej przydatności beta-adrenolityków w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, głównie z powodu ich mniejszego wpływu na obniżanie ciśnienia centralnego. Warto podkreślić, że w powyższych próbach klinicznych badanym beta-adrenolitykiem był zawsze atenolol, a więc te niekorzystne wnioski można przenosić jedynie na klasyczne beta-adrenolityki, a nie na beta-adrenolityki III generacji o właściwościach wazodylatacyjnych. Klasyczne beta-adrenolityki, zwalniając częstość rytmu i wydłużając czas wyrzutu krwi z lewej komory do aorty, powodują, że powracająca do aorty fala odbita od tętniczek oporowych w większym stopniu nakłada się na falę skurczową fali pierwotnej, co ostatecznie prowadzi do zwiększenia wartości SBP i PP w aorcie wstępującej.

PORÓWNANIE WPŁYWU NEBIWOLOLU I KLASYCZNYCH BETA-ADRENOLITYKÓW NA CIŚNIENIE CENTRALNE

Przewagę nebiwololu nad klasycznymi beta-adrenolitykami w zakresie wpływu na ciśnienie centralne dość dobrze udokumentowano w kilku opublikowanych w ostatnim czasie badaniach klinicznych [19–21].

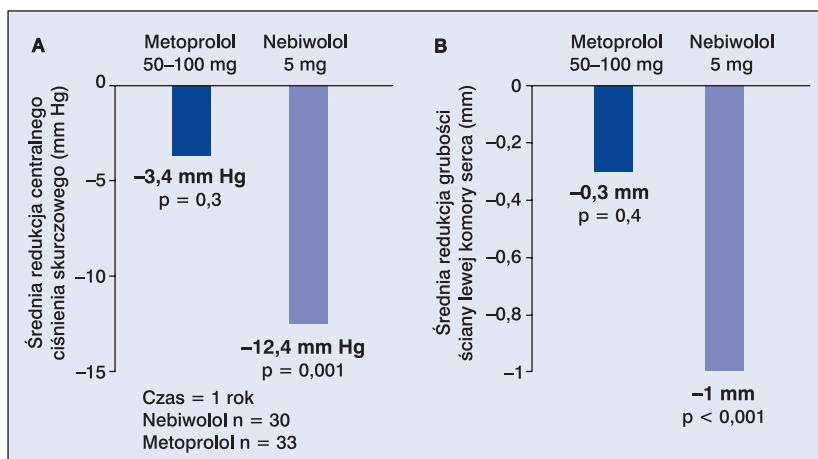
Dhakam i wsp. [19] porównali wpływ nebiwololu i atenololu na ciśnienie centralne w grupie chorych z izolowanym nadciśnieniem skurczowym w randomizowanym badaniu klinicznym przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Po trwającym 5 tygodni leczeniu obniżenie ciśnienia na tętnicy ramiennej nie różniło się w obu grupach pacjentów. Natomiast tylko w grupie pacjentów leczonych nebiwolelem stwierdzono istotne obniżenie aortalnego PP, mierzonego AIx. Mechanizm hemodynamiczny tej różnicy wyjaśniono mniejszym zwolnieniem czynności serca przez nebiwolol w porównaniu z atenolelem.

Powyższe wyniki zostały potwierdzone przez autorów Mahmud i Feely [20]. W trwającym 4 tygodnie badaniu chorych z nadciśnieniem tętniczym poddanych randomizacji do leczenia 5 mg nebiwololu lub 50 mg atenololu oceniano elastyczność aorty, mierząc PWV i AIx. Oba leki w równym stopniu obniżały ciśnienie obwodowe. Natomiast tylko nebiwolol, w odróżnieniu od atenololu, zmniejszał odbicie fali tętna. Efekt ten można tłumaczyć bezpośrednim wpływem nebiwololu na małe, mięśniowe tętnice i zmniejszeniem oporu obwodowego będącego konsekwencją wzrostu stężenia tlenu azotu (NO, *nitric oxide*) w śródbłonku naczyń obwodowych. Autorzy jednoznacznie podkreślili, że ze względu na różne właściwości farmakologiczne beta-adrenolityki nie

powinny być traktowane jako jednorodna grupa leków.

Podobnie Soanker i wsp. [21] stwierdzili, że nebiwolol stosowany w dawce 5 mg u chorych z nadciśnieniem tętniczym nie tylko obniżał ciśnienie centralne, ale także korzystnie wpływał na wszystkie parametry elastyczności naczyń.

Ostatnio Kampus i wsp. [22] opublikowali wyniki badania, którego celem było porównanie wazodylatacyjnego beta-adrenolityka — nebiwololu — z klasycznym, selektywnym beta-adrenolitykiem — metoprololem — na ciśnienie centralne i grubość lewej komory. W tym randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby projekcie pacjenci z nadciśnieniem tętniczym otrzymywali w rocznej terapii hipotensyjnej 5 mg nebiwololu lub 50–100 mg metoprololu. Oceniano wpływ leczenia na częstość pracy serca, obwodowe ciśnienie tętnicze, ciśnienie centralne skurczowe, rozkurczowe i średnie, AIx, PWV oraz parametry grubości mięśnia lewej komory oceniane echokardiograficznie. Zarówno nebiwolol, jak i metoprolol istotnie, ale w takim samym stopniu, obniżały ciśnienie obwodowe, częstość pracy serca i średnie ciśnienie centralne. Natomiast obniżenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia centralnego oraz zmniejszenie przerostu lewej komory było z namiennie większe tylko w grupie leczonej nebiwolelem. Jak przedstawiono na rycinie 2, skurczowe ciśnienie centralne w grupie przyjmującej nebiwolol obniżyło się o 12,4 mm Hg i była to redukcja znamienna statystycznie ($p < 0,001$), natomiast w grupie otrzymującej metoprolol obniżenie skurczowego ciśnienia centralnego wynosiło



Rycina 2. Nebivolol w porównaniu z metoprololem znacząco obniża ciśnienie centralne i przerost lewej komory (zmodyfikowane na podstawie [22])

3,4 mm Hg i nie była to zmiana istotna statystycznie ($p = 0,3$). Grubość lewej komory zmniejszyła się istotnie ($p < 0,001$) o 1 mm w grupie leczonej nebiwolem, a pozostała bez istotnej zmiany ($-0,3$ mm; $p = 0,4$) w grupie leczonej metoprololem.

Zmiany grubości lewej komory istotnie korelowały z centralnym ciśnieniem skurczowym i rozkurczowym. Wyniki tego badania potwierdzają hipotezę, zgodnie z którą nowy beta-adrenolityk trzeciej generacji — nebiwolol — w odróżnieniu od klasycznych leków istotnie obniża ciśnienie centralne, co przekłada się na istotne zmniejszenie powłok sercowo-naczyniowych, mierzonych przerostem lewej komory. Warto zauważyć, że w badaniu CAFÉ obniżenie centralnego PP o 3 mm Hg u pacjentów leczonych amlodipiną i inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) prowadziło do istotnej redukcji częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelności. Biorąc pod uwagę wyniki z tego badania, należy podkreślić, że różnica w obniżeniu centralnego PP przez nebiwolem wynosiła 6,2 mm Hg, a w przypadku metoprololu — tylko 0,3 mm Hg co z pewnością będzie miało znaczenie

kliniczne w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Kilka dni temu Koumaras i wsp. [23] opublikowali ciekawe badanie, w którym oceniano wpływ różnych grup leków hipotensyjnych na ciśnienie centralne. Autorzy wyszli z założenia, że nawet leki tej samej klasy wykazują różny wpływ na ciśnienie centralne. Porównano efekty leków hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (chinapril i aliskiren) i beta-adrenolityków (nebiwolol i atenolol) na parametry sztywności tętnic. Pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 1. lub 2. stopnia poddano randomizacji do leczenia chinaprilem, aliskirenem, nebiwolem lub atenololem. Wyjściowo i po 10 tygodniach leczenia oceniano parametry ciśnienia centralnego i podatności tętnic. Wykazano, że centralne PP oraz AIx zmniejszyły się istotnie tylko u pacjentów leczonych chinaprilem aliskirenem i nebiwolem, ale nie atenololem. We wnioskach końcowych autorzy stwierdzili, że mimo podobnej obwodowej redukcji ciśnienia tętniczego atenolol jest mniej skuteczny niż nebiwolol i leki hamujące układ RAA w zakresie poprawy hemodynamiki ciśnienia centralnego.

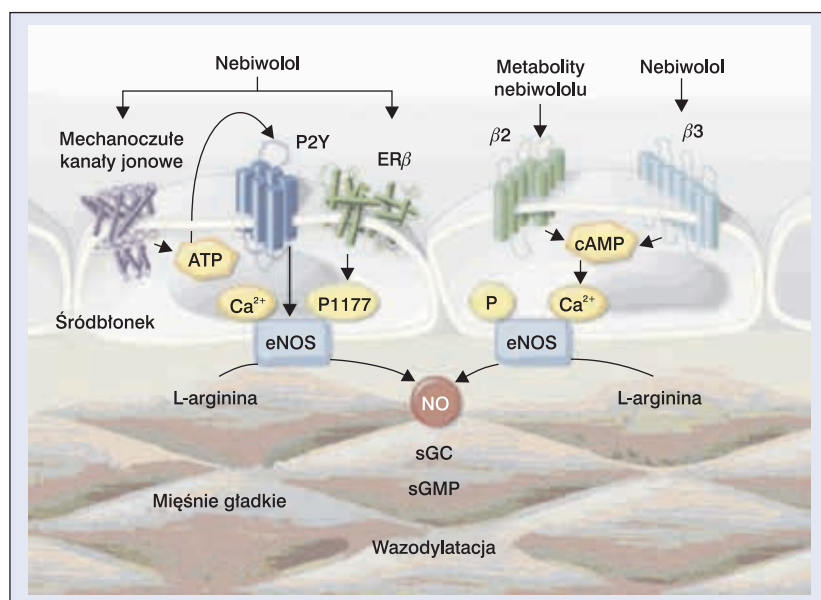
MECHANIZM WPŁYWU NEBIWOLOLU NA CIŚNIENIE CENTRALNE

W piśmiennictwie podkreśla się, że korzystne działanie nebiwolelu na ciśnienie centralne wynika głównie z jego unikatowych właściwości wazodylatacyjnych i bezpośredniego ochronnego wpływu na śródbłonek naczyniowy.

Nebivolol pod względem budowy chemicznej jest mieszaniną racemiczną w stosunku 1:1 dwóch enantiomerów prawoskrętnego (D-nebiwolol) i lewoskrętnego (L-nebiwolol).

D-nebiwolol wykazuje wybiórcze działanie antagonistyczne w stosunku do receptorów adrenergicznych, natomiast beta₁-adrenergiczny L-nebiwolol bezpośrednio stymuluje śródbłonkowe wydzielanie NO i za jego pośrednictwem rozszerzenie naczyń [24].

Dysfunkcja śródbłonka jest uznawanym markerem wczesnych zmian miażdżycowych u pacjentów z grup ryzyka sercowo-naczyniowego. Od innych beta-adrenolityków nebiwolol odróżnia jego wazodylatacyjne działanie wynikające ze zdolności do zwiększonego uwalniania NO przez śródbłonek naczyń. W badaniach, w których porównywano działanie nebiwolelu i atenololu u osób z nadciśnieniem tętniczym, ten pierwszy lek w większym stopniu niż drugi odwracał dysfunkcję śródbłonka, zwiększał biodostępność NO oraz wywierał istotnie większy wpływ na zdolność do rozkurczu naczyń mikrokrążenia [25]. W mechanizmie wazodylatacyjnym uczestniczą receptory beta₃, których agonistą jest nebiwolol [26]. Ladage i wsp. [27] udowodnili, że stymulowanie wydzielania NO przez nebiwolol odbywa się poprzez wpływ na receptory beta, aktywację syntazy NO oraz



Rycina 3. Mechanizm śródbłonkowego działania nebiwololu (opracowano na podstawie [27]); ATP (adenosine triphosphate) — adenosynotrifosforan; cAMP (cyclic adenosine monophosphate) — cykliczny adenosynomonofosforan; Ca — wapń; P — potas; eNOS (endothelial nitric oxide synthase) — śródbłonkowa syntaza tlenku azotu; NO (nitric oxide) — tlenek azotu; cGMP (cyclic guanosine monophosphate) — cykliczny guanozynomonofosforan

— w mniejszym stopniu — wskutek stymulacji receptorów estrogenowych. W pracy Maffei i wsp. [28], poza samym potwierdzeniem faktu uwalniania NO przez nebiwolol przy stężeniu terapeutycznym leku we krwi, stwierdzono, że również trzy główne metabolity nebiwololu wykazują zależne oraz niezależne od NO właściwości wazodylatacyjne. Na rycinie 3 schematycznie przedstawiono mechanizm śródbłonkowego działania nebiwololu.

Efekt wazodylatacyjny nebiwololu nie zależy wyłącznie od produkcji NO, gdyż po zastosowaniu analogu argininy w celu zahamowania eNOS efekt rozszerzenia naczynia częściowo się utrzymywał. Działanie nebiwololu obserwowano zarówno w tętnicach doprowadzających, jak i oporowych, również w obrębie warstwy zewnętrznej naczyń, która jest pozbawiona receptorów beta [29]. Nebivolol ma zdolność zwiększania stężenia NO nie tylko przez

stymulowanie jego syntezy, ale również poprzez hamowanie degradacji oksydacyjnej. Cominacini i wsp. [30] przedstawili teorię, zgodnie z którą poprzez zmniejszenie degradacji NO uzyskuje się obniżenie stężenia wolnych rodników tlenowych powstających pod wpływem oksydowanych cząsteczek cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*) w komórkach śródbłonka. Antyoksydacyjne właściwości nebiwololu potwierdzono również w badaniach De Groota i wsp. [31] na modelu zwierzęcym oraz Masona i wsp. [32]. W niewydolności serca krążące wolne rodniki mogą się przyczyniać do postępu choroby i aktywowania apoptozy. Szlak L-argininy jest obecny w ludzkich płytkach i stanowi endogeny modulator aktywacji płytek. Zależne od adenosynodifosforanu (ADP, *adenosine triphosphate*) i kolagenu efekty hamujące agregację płytek również wynikają z możliwości uwalniania przez lek NO [33].

Działanie naczyniorozszerzające tego leku wykazano w badaniach *in vitro* i *in vivo* u osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia oraz u chorych z nadciśnieniem tętniczym. U zdrowych ochotników wykazano, że podawanie wlewu nebiwololu do tętnicy ramiennej prowadziło do istotnego zwiększenia przepływu zależnego od dawki leku. Natomiast dotętnicze podawanie atenololu w równoważnych dawkach nie spowodowało istotnej zmiany przepływu. Działanie naczyniorozszerzające nebiwololu i karbacholu (związku powodującego zależne od śródbłonka rozszerzenie naczyń) było hamowane w wyniku jednoczesnego podawania dożylnego L-NMMA (inhibitora syntazy NO) i przywracane po dożylnym podaniu L-argininy. Fakt, że rozszerzenie naczyń wywołane podaniem nebiwololu jest hamowane przez L-NMMA — w podobnym stopniu jak wazodylatacja związana z zastosowaniem karbacholu — wskazuje, że działanie nebiwololu odbywa się za pośrednictwem szlaku przemian L-arginina/NO [34].

Piśmiennictwo

1. Safar M.E., Blacher J., Protogerou A. i wsp. Arterial stiffness and central hemodynamics in treated hypertensive subjects according to brachial blood pressure classification. *J. Hypertens.* 2008; 26: 130–137.
2. Mitchell G.F., Lacourciere Y., Ouellet J.P. i wsp. Determinants of elevated pulse pressure in middle-aged and older subjects with uncomplicated systolic hypertension: the role of proximal aortic diameter and aortic pressure-flow relationship. *Circulation* 2003; 108: 1592–1598.
3. Izzo J.I. Arterial stiffness and the systolic hypertension syndrome. *Curr. Opin. Cardiol.* 2004; 19: 341–352.
4. McEnery C.M., Yasmin, McDonnell B. i wsp. Central pressure: variability and impact of cardiovascular risk factors: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial II. *Hypertension* 2008; 51: 1476–1482.
5. Cameron J.D., McGrath B.P., Dart A.M. i wsp. Use of artery applanation tonometry

- and a generalized transfer function to determine aortic pressure augmentation in subjects with treated hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 1214–1220.
6. Safar M.E., Blacher J., Pannier B. i wsp. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002; 39: 735–738.
 7. Roman M.J., Devereux R.B., Kizer R.J. i wsp. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension* 2007; 50: 197–203.
 8. Ramos E., Perez-Quintero J.A., Encinas S.M. i wsp. Carotid-femoral pulse wave velocity in children and adolescents from 2–18 years. *Hypertension* 2004; 43: 163–170.
 9. Asmar R., Benetos A., Topouchian J. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. *Hypertension* 1995; 26: 485–490.
 10. Cloud G.C., Rajkumar C., Kooner J. i wsp. Estimation of central aortic pressure by SphygmoCor requires intraarterial peripheral pressures. *Clin. Sci.* 2003; 105: 219–225.
 11. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. i wsp. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2013; 34: 2159–2219.
 12. Tomiyama H., Arai T., Koji Y. i wsp. The age-related increase in arterial stiffness is augmented in phases according to the severity of hypertension. *Hypertens. Res.* 2004; 27: 465–470.
 13. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., O'Rourke M.F. i wsp. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 1865–1871.
 14. Asmar R.G., London G.M., O'Rourke M.E., Safar M.E.; for the REASON project coordinators and investigators. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patients: a comparison with atenolol. *Hypertension* 2001; 38: 922–996.
 15. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. i wsp. CAFÉ Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFÉ Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFÉ) study. *Circulation* 2006; 113: 1213–1225.
 16. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. i wsp.; for the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicenter randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–1158.
 17. Safar M.E. Mechanism(s) of systolic blood pressure reduction and drug therapy in hypertension. *Hypertension* 2007; 50: 167–171.
 18. Miyashita H., Aizawa A., Hashimoto J. i wsp. Cross-sectional characterization of all classes of antihypertensives in terms of central blood pressure in Japanese hypertensive patients. *Am. J. Hypertens.* 2010; 23: 260–268.
 19. Dhakam Z., Yasmin, McEniery C.M. i wsp. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. *J. Hypertens.* 2008; 26: 351–356.
 20. Mahmud A., Feely J. Beta-blockers reduce aortic stiffness in hypertension but nebivolol, not atenolol, reduces valve reflection. *Am. J. Hypertens.* 2008; 21: 663–667.
 21. Soanker R., Naidu M.U., Raju S.B. i wsp. Effect of beta-1-blocker, nebivolol, on central aortic pressure and arterial stiffness in patients with essential hypertension. *Indian J. Pharmacol.* 2012; 44: 407–411.
 22. Kampus P., Serg M., Kals J. i wsp. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness. *Hypertension* 2011; 57: 1122–1128.
 23. Koumaras C., Tziomalos K., Stavrinou E. i wsp. Effects of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and beta-blockers on markers of arterial stiffness. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2014; 8: 74–82.
 24. Ignarro L.J. Experimental evidences of nitric oxide-dependent vasodilatory activity of nebivolol, a third generation β -blocker. *Blood Press.* 2004; 13: 3–17.
 25. Arosio E., De Marchi S., Prior M., Zannoni M., Lechi A. Effects of nebivolol and atenolol on small arteries and microcirculatory endothelium-dependent dilation in hypertensive patient undergoing isometric stress. *J. Hypertens.* 2002; 20: 1793–1797.
 26. Dessy C., Salisz J., Ghisdal P. i wsp. Endothelial beta 3 – adrenoreceptors mediate nitric oxide-dependent vasorelaxation of coronary microvessels in response to the third-generation beta-blocker nebivolol. *Circulation* 2005; 112: 1198–1205.
 27. Ladage D., Brixius K., Arnholt S. Mechanism underlying nebivolol-induced endothelial nitric oxide synthase activation in human umbilical vein endothelial cells. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2006; 33: 720–724.
 28. Maffei A., Vecchione C., Aretini A. i wsp. Characterization of nitric oxide release by nebivolol and its metabolites. *Am. J. Hypertens.* 2006; 19: 579–586.
 29. Gray C.L., Ndefo U.A. Nebivolol: a new antihypertensive agent. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2008; 65: 1125–1233.
 30. Cominacini L., Fratta Pasini A., Gabin U. i wsp. Nebivolol and its 4-keto derivative increase nitric oxide in endothelial cells by reducing its oxidative inactivation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42: 1838–1844.
 31. De Groot A.A., Mathy M.J., van Zwieten P.A., Peters S.L. Antioxidant activity of nebivolol in the rat aorta. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2004; 43: 148–153.
 32. Mason R.P., Kalinowski L., Jacob R.F., Jacoby A.M., Malinski T. Nebivolol reduces nitroxidative stress and restores oxide bioavailability in endothelium of black Americans. *Circulation* 2005; 112: 3795–3801.
 33. Falciani M., Rinaldi B., D'Agostino B. i wsp. Effects of nebivolol on human platelet aggregation. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2001; 38: 922–929.
 34. Tzemos N., Lim P.O., MacDonald T.M. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomised, double blind, cross-over study. *Circulation* 2001; 104: 511–514.