

# Nebivolol okiem kardiologa i hipertensjologa

## Nebivolol from a cardiologist's and hypertensiologist's point of view

Beata Wożakowska-Kapłon<sup>1, 2</sup>, Iwona Gorczyca-Michta<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Kardiologii i Elektroterapii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach

<sup>2</sup>Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

### Streszczenie

Nebivolol jest lekiem beta-adrenolitycznym III generacji o właściwościach naczyniorozszerzających. To najbardziej selektywny dostępny lek z grupy leków beta-adrenolitycznych, wykazujący 300-krotnie większe powinowactwo do receptora beta<sub>1</sub> niż do receptora beta<sub>2</sub>. Nebivolol stymuluje śródbłonkową syntazę tlenku azotu (NO), co prowadzi do miejscowego wzrostu stężenia NO. Ponadto istnieją dowody, że nebiwolol wywiera działanie przeciwutleniające, które może generować dodatkowe działania rozszerzające naczynia. Różnice między nebiwolelem a innymi lekami beta-adrenolitycznymi obejmują poprawę funkcji śródbłonka, przepływu w tętnicach, poprawę tolerancji wysiłku oraz profilu bezpieczeństwa. Udowodniono skuteczność tego leku jako leku beta-adrenolitycznego w rozpoczynaniu leczenia hipotensyjnego lub w złożonej terapii nadciśnienia tętniczego, jako leku przeciwdławicowego oraz w terapii chorych z niewydolnością serca.

Słowa kluczowe: nebiwolol, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca

(Folia Cardiologica 2014; 9, 2: 165–171)

### Wstęp

Leki beta-adrenolityczne są kompetytywnymi antagonistami receptorów katecholaminowych typu beta, zlokalizowanych w różnych tkankach. Historia leków z tej grupy rozpoczęła się w połowie ubiegłego wieku, a zapoczątkowało ją upowszechnienie przez Raymonda Ahlquista w 1948 roku teorii receptorowej [1]. Ahlquist stwierdził, że ta sama amina może wykazywać odmienne działanie zależnie od narządu efektorowego. Moran i Perkins w 1958 roku [2] wprowadzili termin „blokery receptorów beta- i alfa-adrenergicznych”. W 1964 roku James White Black, na łamach czasopisma „Lancet” [3], opisał właściwości propranololu – beta-adrenolityku stosowanego do dziś. W tym samym roku opisano wyniki leczenia propranololem chorych z dławicą piersiową oraz właściwości hipotensyjne receptorów beta-

-adrenergicznych. Historia klinicznego zastosowania leków blokujących receptory beta w kardiologii i hipertensjologii liczy zatem dokładnie pół wieku. Za osiągnięcia w badaniach nad lekami beta-adrenolitycznymi James White Black otrzymał tytuł szlachecki, a w 1988 roku – Nagrodę Nobla, zaś leki beta-adrenolityczne są obecnie szeroko stosowane w terapii nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca, niewydolności serca oraz zaburzeń rytmu serca.

### Właściwości farmakologiczne

Pod względem właściwości farmakologicznych leki beta-adrenolityczne stanowią niejednorodną grupę, co determinuje ich podział. Zależnie od powinowactwa do receptora beta<sub>1</sub> dzieli się je na kardioselektywne i niekardioselektywne, a uwzględniając zdolność do aktywacji receptora – na

**Tabela 1.** Podział leków beta-adrenolitycznych [4]

Generacja	Grupa	Charakterystyka		Przykłady
		Kardioselektywność	Wewnętrzna aktywność sympatykomimetyczna	
I	IA	-	+	Okseprelolol Pindolol
	IB	-	-	Propranolol Nadolol
II	IIA	+	+	Acebutolol
	IIB	+	-	Atenolol Metoprolol
	IIC	Znacząco wysoka	-	Betaksolol Bisoprolol
III	III	Dodatkowe właściwości plejotropowe oraz działanie wazodylatacyjne		Karwedilol Nebivolol

**Tabela 2.** Porównanie właściwości farmakologicznych wybranych leków beta-adrenolitycznych

Lek	Lipofilność	T <sub>1/2</sub> [h]	Droga eliminacji	Dawka dobową
Atenolol	-	6-9	Nerkowa	25-100 mg
Bisoprolol	++	9-12	Nerkowa/wątrobową	5-20 mg
Esmolol	-	0,15	Esterazy krwi	25-300 mg/kg mc./min
Metoprolol	+++	3-4	Nerkowa	50-200 mg
Nebivolol	+	10	Nerkowa/wątrobową	5 mg
Propranolol	+++	3-4	Wątrobową	40-240 mg
Sotalol	-	12	Nerkowa	160-640 mg

molekuły charakteryzujące się wewnętrzną aktywnością sympatykomimetyczną lub niewykazujące jej. Powszechny jest podział beta-adrenolityków Filipiaka i wsp. [4] na I, II i III generację z uwzględnieniem ich najważniejszych cech (tab. 1).

Najistotniejszymi cechami beta-adrenolityków są stopień ich selektywności względem receptora beta<sub>1</sub>, dodatkowe właściwości naczyniorozszerzające oraz działanie plejotropowe (np. antyoksydacyjne). Ponadto leki z tej grupy różnią się lipofilnością, właściwościami stabilizacji błon komórkowych, parametrami farmakokinetycznymi oraz działaniem agonistycznym względem receptorów (tzw. wewnętrzną aktywnością sympatykomimetyczną). Znaczne różnice między poszczególnymi lekami beta-adrenolitycznymi nie pozwalają na przyjęcie wobec tej grupy leków efektu klasy. Działanie poszczególnych leków oraz ich właściwości dodatkowe przedstawiono w tabeli 2.

Nebivolol to najnowszy lek wśród beta-adrenolityków III generacji. Jest lipofilnym, wysoce kardioselektywnym blokerem receptorów beta (powinowactwo do receptora beta<sub>2</sub> jest 321-krotnie mniejsze niż do receptora beta<sub>1</sub> [5]), pozbawionym, w stosunku do receptorów beta<sub>1</sub> i beta<sub>2</sub>, aktywności

sympatykomimetycznej [6]. Z brakiem selektywności w stosunku do receptora beta<sub>1</sub> wiążą się działania niepożądane związane ze stosowaniem beta-adrenolityków, takie jak: zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, zaburzenia metaboliczne, cukrzyca, choroby naczyń obwodowych, dysfunkcje seksualne. Wysoka selektywność nebiwololu względem receptorów beta<sub>1</sub> eliminuje występowanie wyżej wymienionych działań niepożądanych, czego następstwem jest zmniejszenie odsetka chorych przerywających leczenie tym beta-adrenolitykiem. Unikatowe właściwości nebiwololu wynikają z efektu wazodylatacyjnego zależnego od stymulacji śródbłonna za pośrednictwem receptora beta<sub>3</sub>, którego nebiwolol jest agonistą, i w konsekwencji prowadzi do stymulacji śródbłonkowej syntazy do endogennej produkcji tlenku azotu (NO, *nitric oxide*). Uwalniany przez śródbłonek, w szlaku L-argininy, NO pełni funkcję protekcyjną wobec ścian tętnic, zapobiegając adhezji monocytów, agregacji płytek krwi, proliferacji i migracji naczyniowych komórek mięśni gładkich, a także poprzez działanie antyoksydacyjne, naczyniorozszerzające i hamujące uwalnianie endoteliny 1 [7]. Nebivolol ma zdolność zwiększania stężenia NO nie tylko poprzez stymulowanie jego syntezy, ale także

przez hamowanie degradacji oksydacyjnej. W badaniach eksperymentalnych udowodniono wpływ nebiwololu na hamowanie oksydazy zredukowanej formy dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NADPH, *reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*) [8]. Porównując nebiwolol i atenolol, wykazano, że nebiwolol w większym stopniu niż atenolol zwiększa biodostępność NO, odwraca dysfunkcję śródbłonna oraz silniej wpływa na zdolność rozkurczu naczyń mikrokrążenia [9]. Nebivolol w mniejszym stopniu stymuluje także receptory estrogenowe [10]. Interesujący jest fakt, że działanie naczyniorozszerzające tego leku obserwuje się również w tętnicach doprowadzających, oporowych oraz w warstwie zewnętrznej naczyń, w której nie występują receptory beta [9, 10]. Podsumowując, efekt wazodylatacyjny nebiwololu wynika z wpływu na receptory beta<sub>3</sub>, stymulacji endogennej produkcji NO oraz – w mniejszym stopniu – ze stymulacji receptorów estrogenowych. Nebivolol cechuje się także innymi korzystnymi właściwościami. Cominacini i wsp. [11] wykazali, że poprzez zmniejszenie degradacji NO uzyskuje się zmniejszenie stężenia wolnych rodników tlenowych powstających pod wpływem oksydowanych cząsteczek cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*). Korzystnym metabolicznym efektem działania nebiwololu jest wzrost stężenia adiponektyny i zwiększenie insulinowrażliwości pod wpływem działania leku oraz zmniejszenie stężenia P-selektyny i wskaźnika (HOMA-IR, *Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance*) [12, 13]. Krążące wolne rodniki mogą aktywować procesy apoptozy. Wykazano, że nebiwolol, wpływając na uwalnianie NO, działa hamująco na apoptozę i proliferację mięśniówki gładkiej [14]. Ponadto wykazuje korzystne działanie hemodynamiczne na skurczową i rozkurczową funkcję mięśnia sercowego. Wskutek zmniejszenia oporu naczyniowego zwiększa objętość wyrzutową, co w rezultacie pozwala na zachowanie rzutu serca, mimo wywieranego ujemnego efektu ino- i chronotropowego.

Dostępna postać chemiczna nebiwololu jest racemiczną mieszaniną prawoskrętnych i lewoskrętnych enancjomerów w proporcji 1:1. Efekty działania tego leku zależą od skojarzonego działania obu enancjomerów. Enancjomer D odpowiada za beta-adrenolityczne działanie leku, natomiast za działanie rozszerzające naczynia odpowiada enancjomer L, który poprzez pobudzenie receptorów beta<sub>3</sub> odpowiada również za stymulację lipolizy i termogenezy. Ta cecha cząsteczki sprawia, że nebiwolol jako jedyny beta-adrenolityk wykazuje unikatową właściwość stymulacji spalania tkanki tłuszczowej, a przez to – zmniejszenia masy ciała. Wymienione wyżej cechy działania metabolicznego leku powodują, że jest optymalnym beta-adrenolitykiem u pacjentów z zespołem metabolicznym, cukrzycą, otyłością i zaburzeniami potencji. Nebivolol jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego oraz ulega efektowi pierwszego przejścia przez wątrobę. Biodostępność leku u szybkich metabolizerów wynosi średnio 12%, natomiast u wolnych

– około 96%, co nie powoduje istotnych różnic w działaniu, ponieważ zarówno lek, jak i jego metabolity charakteryzują się podobnym efektem klinicznym.

## Nebivolol w leczeniu nadciśnienia tętniczego

Obniżanie ciśnienia tętniczego przez nebiwolol wynika ze zmniejszenia oporu obwodowego i wzrostu objętości wyrzutowej, bez obniżania rzutu serca. Poprawiając funkcję śródbłonna oraz zmniejszając sztywność naczyń tętniczych, nebiwolol poprzez może redukować ryzyko sercowo-naczyniowe [14]. Cleophas i wsp. [15] oceniali w badaniu obserwacyjnym hipotensyjne działanie nebiwololu w grupie 3741 chorych, w której 1656 chorych otrzymywało nebiwolol, a 2085 chorych nie było leczonych hipotensyjnie. W grupie chorych leczonych nebiwolelem odsetek osób, które odpowiedziały na terapię hipotensyjną po 2 tygodniach, wynosił 61%, a po 6 miesiącach – 86%. Odpowiedź na leczenie hipotensyjne nebiwolelem zwiększała się wraz z czasem trwania terapii. W badaniu obejmującym chorych z nadciśnieniem tętniczym 1. i 2. stopnia porównano efekt hipotensyjny u chorych otrzymujących nebiwolol w dawce 5–20 mg z rezultatem u chorych przyjmujących placebo. Po 12 tygodniach stosowania leków hipotensyjnych wykazano redukcję rozkurczowego ciśnienia tętniczego o 7,8 mm Hg u chorych przyjmujących 5 mg nebiwololu, o 8,5 mmHg u osób leczonych 10 mg nebiwololu i o 9,1 mm Hg w grupie chorych otrzymujących 20 mg nebiwololu. W grupie chorych otrzymujących placebo stwierdzono redukcję rozkurczowego ciśnienia tętniczego o 4,6 mm Hg [16].

Hipotensyjne działanie nebiwololu jest porównywalne z takim działaniem innych leków beta-adrenolitycznych. W wielośrodkowym randomizowanym badaniu, w którym porównywano nebiwolol i atenolol, wykazano podobny efekt hipotensyjny obu leków. Redukcja ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w odniesieniu do nebiwololu i atenololu wynosiła, odpowiednio, 19,1/14,8 mm Hg oraz 18,2/14,6 mm Hg. W grupie chorych otrzymujących nebiwolol obserwowano mniej działań niepożądanych niż w grupie chorych przyjmujących atenolol [17].

W badaniu NEBIS (*Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study*) porównywano skuteczność hipotensyjną nebiwololu w dawce 5 mg i bisoprololu, także w dawce 5 mg [18]. Pierwotnym punktem końcowym była ocena odsetka badanych, u których uzyskano obniżenie wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego poniżej 90 mm Hg lub obniżenie wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego o przynajmniej 10 mm Hg. W grupie chorych przyjmujących nebiwolol redukcja ciśnienia rozkurczowego wynosiła 15,7 ± 6,4 mm Hg, a u chorych przyjmujących bisoprolol – 16,0 ± 6,8 mm Hg. Pierwotny punkt końcowy osiągnęło 92% chorych w grupie leczonej nebiwolelem i 89,6% w grupie leczonej bisoprololem. Liczba zgłoszonych działań niepożądanych była mniej-

sza w grupie chorych przyjmujących nebiwolol niż w grupie stosującej bisoprolol (5,8% v. 8,9%) [18]. W porównaniu działania hipotensyjnego w grupach chorych otrzymujących 5 mg nebiwololu oraz 100 mg metoprololu, wykazano, że na zastosowane leczenie hipotensyjne odpowiedziało 79,5% chorych otrzymujących nebiwolol oraz 65,6% badanych w grupie leczonej metoprololem, a różnica była istotna statystycznie [19].

W licznych badaniach porównano efekt hipotensyjny nebiwololu i leków z innych grup leków hipotensyjnych. Lacourcière i wsp. [20] porównywali leczenie nebiwolem w dawkach 1 mg, 5 mg lub 10 mg, hydrochlorotiazdem w dawce 12,5 mg lub 25 mg albo połączenie każdej z tych dawek nebiwololu z hydrochlorotiazdem. W badaniu wykazano istotnie silniejszy efekt hipotensyjny nebiwololu niż hydrochlorotiazdu oraz kombinacji tych leków w porównaniu z każdym z badanych leków stosowanym w monoterapii. W badaniach, w których porównywano skuteczność hipotensyjną nebiwololu oraz antagonistów wapnia, stwierdzono, że nebiwolol w dawce 5 mg był równie skuteczny hipotensyjnie jak amlodipina w dawce 5 lub 10 mg albo nifedipina w dawce 20 mg podawana 2 razy na dobę [21, 22]. W grupie chorych otrzymujących nebiwolol obserwowano wyższy odsetek osób, u których osiągnięto docelowe wartości ciśnienia tętniczego niż w grupie chorych leczonych amlodipiną lub nifedipiną. Ponadto w całodobowym monitorowaniu ciśnienia tętniczego obserwowano mniejszy wzrost porannych wartości ciśnienia w grupie chorych otrzymujących nebiwolol niż w grupie chorych leczonych nifedipiną. W grupie 324 chorych z izolowanym nadciśnieniem tętniczym skurczowym porównano skuteczność hipotensyjną 5 mg nebiwololu i 50 mg losartanu [23]. Nie obserwowano różnic w zakresie redukcji ciśnienia skurczowego, ale w grupie chorych otrzymujących nebiwolol osiągnięto większą redukcję ciśnienia rozkurczowego niż u chorych leczonych losartanem. Poza tym chorzy leczeni nebiwolem rzadziej wymagali dołączenia diuretyku jako drugiego leku hipotensyjnego w celu osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego. Nadciśnienie tętnicze rzadko występuje jako jedyne schorzenia, zwykle współistniejąc z innymi chorobami układu sercowo-naczyniowego. W badaniu obejmującym chorych z nadciśnieniem tętniczym i obturacyjnym bezdechem sennym pacjentów poddano randomizacji do grupy leczonej nebiwolem (5 mg/d.) lub walsartanem (80 mg/d.) [24]. Po 6 tygodniach terapii wykazano istotną redukcję ciśnienia tętniczego w obu grupach oraz większą redukcję częstości akcji serca w grupie przyjmującej nebiwolol. W ocenie parametrów polisomnograficznych nie wykazano różnic między grupami.

Nebivolol jest lekiem, z którego stosowania istotne korzyści odnoszą chorzy z nadciśnieniem tętniczym z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. W porównaniu nebiwololu z metoprololem u pacjentów leczonych hipotensyjnie obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym,

z cukrzycą typu 2 i chorobą niedokrwinną serca nie stwierdzono niekorzystnych zmian w gospodarce lipidowej ani węglowodanowej u chorych leczonych nebiwolem [25]. Ponadto nebiwolol obniżał stężenie triglicerydów. Ponadto Celik i wsp. [13] wykazali, że nebiwolol istotnie zmniejszał stres oksydacyjny, insulinooporność i stężenie rozpuszczalnej selektyny P w osoczu oraz zwiększał stężenie adiponektyny.

W oparciu o kolejne dokumenty wytycznych dotyczących leczenia hipotensyjnego leki beta-adrenolityczne zajmowały różne pozycje w tej terapii. W 2006 roku opublikowano wytyczne *National Institute of Clinical Excellence (NICE)*, w których podkreślano, że leki beta-adrenolityczne nie powinny być preferowane w rutynowym leczeniu hipotensyjnym – należy je stosować jako alternatywę dla inhibitorów konwertazy angiotensyny u młodych chorych w przypadku braku tolerancji lub przeciwwskazań do ich stosowania [26]. W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2007 roku podtrzymano te zalecenia, chociaż podkreślano, że tej grupy leków nie należy traktować jako jednolitej, zalecając chociażby, by nie stosować atenololu w terapii hipotensyjnej ze względu na krótszy czas działania i niekorzystny profil metaboliczny w porównaniu z nowszymi kardioselektywnymi beta-adrenolitykami [27]. Dopiero w kolejnym dokumencie wytycznych z 2009 roku stwierdzono, że nie ma dowodów na to, że pięć podstawowych klas leków stosowanych w terapii nadciśnienia tętniczego różni się skutecznością, dlatego podawanie leków beta-adrenolitycznych, a przede wszystkim nebiwololu i karwedilolu, należy rozważyć zarówno przy rozpoczynaniu i kontynuowaniu terapii nadciśnienia tętniczego, jak i w leczeniu skojarzonym i monoterapii oraz w licznych grupach chorych. W obowiązujących wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2013 roku wyróżniono leki beta-adrenolityczne o działaniu naczyniorozszerzającym, a wśród nich nebiwolol, celiprolol oraz karwedilol jako reprezentantów tej grupy leków pozbawionych niekorzystnych działań metabolicznych [28]. Należy pamiętać, że wśród wymienionych leków beta-adrenolitycznych III generacji tylko nebiwolol jest kardioselektywny. W dokumencie podkreślono, że wymienione wyżej leki beta-adrenolityczne obniżają ciśnienie tętna oraz w mniejszym stopniu wpływają na insulinowrażliwość niż inne beta-adrenolityki. Autorzy wytycznych zwracają uwagę na to, że nebiwolol nie pogarsza tolerancji glukozy w porównaniu z placebo oraz w terapii skojarzonej z hydrochlorotiazdem [29].

### Nebivolol w leczeniu niewydolności serca

Wyniki licznych badań potwierdzają korzyści wynikające ze stosowania nebiwololu u chorych z niewydolnością serca. Badaniem SENIORS (*Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation*

in Seniors) objęto 2128 wykazujących objawy chorych powyżej 70. roku życia z niewydolnością serca; u 64% badanych frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) wynosiła 35% lub mniej. Zastosowanie 10 mg nebiwololu zmniejszało o 14% częstość wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego, na który składały się hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych i zgony oceniane łącznie (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 0,86; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,74–0,99). Bezwzględna redukcja ryzyka o 4,2% w tym badaniu oznaczała, że w celu uniknięcia jednego epizodu terapię nebiwolem należało prowadzić przez 24 miesiące u 24 chorych (NNT, *number needed to treat* = 24). Korzyści wynikające ze stosowania nebiwololu odnotowywano bez względu na wiek, płeć oraz LVEF. Średnia dawka nebiwololu w grupie leczonej aktywnie wynosiła 7,7 mg/dobę, a dawkę docelową 10 mg osiągnięto u 68% leczonych aktywnie pacjentów. W tej grupie chorych stwierdzono redukcję pierwszorzędnego punktu końcowego o 25%. Śmiertelność i częstość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych leczonych nebiwolem zmniejszyły się o 16% (HR 0,84; 95% CI 0,72–0,98). W grupie otrzymującej placebo odnotowano 6,6% nagłych zgonów sercowych (70/1061), a w grupie leczonej nebiwolem – 4,1% (44/1067 leczonych). Zmniejszenie śmiertelności całkowitej o 12% w grupie przyjmującej nebiwolol nie osiągnęło jednak istotności statystycznej, co zapewne można tłumaczyć dość zaawansowanym wiekiem chorych włączonych do badania. W wyodrębnionej w toku analizy *post hoc* podgrupie badania SENIORS – pacjentów poniżej mediany wieku (< 75 lat) z LVEF przekraczającą 35% (grupa odpowiadająca typowym chorym z dotychczas prowadzonych badań nad bisoprololem, karwedilolem czy metoprololem) – stwierdzono znaczące ograniczenie śmiertelności całkowitej wśród chorych leczonych nebiwolem, wynoszące aż 38% (HR 0,62; 95% CI 0,43–0,89) [30]. Nebivolol był dobrze tolerowany; przerwanie terapii za pomocą tego leku z powodu nietolerancji odnotowano zaledwie u 2,2% osób w grupie badanej oraz u 0,8% chorych w grupie przyjmującej placebo. W grupie leczonej nebiwolem obserwowano zwiększoną częstość występowania bradykardii (11,1% v. 2,6% placebo), natomiast częstość występowania hipotensji u chorych przyjmujących nebiwolol i placebo była porównywalna (7,7 v. 7,2%). Lombardo i wsp. [31] porównali efekt działania nebiwololu i karwedilolu u 70 chorych z LVEF mniejszą bądź równą 40% i w II lub III klasie niewydolności serca według *New York Heart Association* (NYHA). W trakcie trwającej 6 miesięcy obserwacji nebiwolol i karwedilol w podobnym stopniu zmniejszyły końcowoskurczową objętość lewej komory i poprawiały

LVEF. Ponadto między grupami nie obserwowano istotnej różnicy pod względem częstości występowaniu działań niepożądanych.

W leczeniu niewydolności serca zaleca się stosowanie nebiwololu w dawce początkowej 1,25 mg raz dziennie, co odpowiada dawce bisoprololu 1,25 mg raz dziennie, karwedilolu 3,125 mg 2 razy dziennie oraz metoprololu CR/XL 6,25–12,5 mg raz dziennie. Dawkę nebiwololu zwiększa się stopniowo do 10 mg/dobę [32].

Nebivolol jest także stosowany w profilaktyce migrenowych bólów głowy [33] oraz poprawia funkcje seksualne u chorych poddanych wcześniej terapii innymi lekami z grupy beta-adrenolityków [34].

## Podsumowanie

Nebivolol jest wyjątkowym lekiem beta-adrenolitycznym, który ze względu na dodatkowe właściwości stosuje się w coraz liczniejszej grupie osób ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego. Wysoka pozycja tego leku w terapii schorzeń układu krążenia wynika z jego skuteczności, bardzo dobrej tolerancji oraz wysokiego profilu bezpieczeństwa u chorych z zaburzeniami metabolicznymi czy przewlekłymi schorzeniami układu oddechowego.

Unikatowe cechy nebiwololu, wyróżniające go z grupy beta-adrenolityków, to przede wszystkim jego najwyższa w całej tej grupie beta<sub>1</sub>-selektywność. Nebivolol jest jedynym selektywnym lekiem wśród beta-adrenolityków III generacji. Ponadto charakteryzuje się działaniem przeciwmiażdżycowym, poprzez stymulację uwalniania endogennego NO. Nebivolol powoduje także korzystne efekty hemodynamiczne, zmniejszając zarówno żylny, jak i tętniczy opór naczyniowy. Jako jedyny lek z grupy beta-adrenolityków działa korzystnie w otyłości poprzez efekt agonistyczny w stosunku do receptorów beta<sub>3</sub>. W praktyce klinicznej niezwykle istotna jest możliwość dawkowania nebiwololu raz na dobę, dzięki najwyższemu w grupie beta-adrenolityków wskaźnikowi T/P (*trough:peak ratio*), który wynosi 88–90%.

Nebivolol jest optymalnym beta-adrenolitykiem u pacjentów z zespołem metabolicznym, cukrzycą, otyłością i zaburzeniami potencji. Jego wybitna beta<sub>1</sub>-selektywność sprawia, że może być bezpiecznie stosowany u osób z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc oraz miażdżycą tętnic obwodowych. Na podstawie wyników badania SENIORS wykazano, że szczególne korzyści z leczenia nebiwolem odnoszą chorzy w podeszłym wieku z objawową niewydolnością serca.

## Konflikt interesów

Autorki nie zgłaszają konfliktu interesów.



## Abstract

Nebivolol is a third-generation beta-blocker with vasodilator properties. Nebivolol is the most beta<sub>1</sub>-selective blocker available, with a relative affinity for beta<sub>1</sub>/beta<sub>2</sub> receptors > 300. Nebivolol possesses a direct stimulatory effect on endothelial nitric oxide synthase, which results in increased levels of local nitric oxide. In addition, there is evidence that nebivolol exerts an antioxidant effect, which might produce additional vasodilatory actions. Differences from other beta-blockers might include improvement of endothelial function, enhancement of forward flow in arteries, maintenance of exercise tolerance, and overall improved tolerability. Nebivolol has been shown to be a clinically effective beta-blocker when used as initial or add-on therapy for hypertension, as an antianginal agent, or as therapy for patients with heart failure.

Key words: nebivolol, hypertension, heart failure

(Folia Cardiologica 2014; 9, 2: 165–171)

## Piśmiennictwo

- Ahlquist R.P. A study of the adrenotropic receptors. *Am. J. Physiol.* 1948; 153: 586–600.
- Moran N.C., Perkins M.E. Adrenergic blockade of the mammalian heart by a dichloro analogue of isoproterenol. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1958; 124: 223–237.
- Black J.W., Crowther A.F., Shanks R.G. i wsp. A new adrenergic beta-receptor antagonist. *Lancet* 1964; 1: 1080–1081.
- Filipiak K.J., Grabowski M., Opolski G. *Farmakologia kliniczna beta-adrenolityków*. W: Januszewicz A., Grodzicki T., Opolski G. (red.). *Leki beta-adrenolityczne w chorobach układu sercowo-naczyniowego*. Via Medica, Gdańsk 2004: 1–42.
- Münzel T., Gori T. Nebivolol: the somewhat-different beta-adrenergic receptor blocker. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54: 1491–1499.
- Wożakowska-Kapłon B. Nebivolol – unikalny przedstawiciel β-adrenolityków wazodylatacyjnych. *Forum Zab. Metabol.* 2011; 2: 137–141.
- Cosentino F., Bonetti S., Rehorik R. i wsp. Nitric-oxide mediated relaxations in salt-induced hypertension: effect of chronic beta<sub>1</sub>-selective receptor blockade. *J. Hypertens.* 2002; 20: 421–428.
- Oelze M., Daiber A., Brandes R.P. i wsp. Nebivolol inhibits superoxide formation by NADPH oxidase and endothelial dysfunction in angiotensin II-treated rats. *Hypertension* 2006; 48: 677–684.
- Arosio E., De Marchi S., Prior M. i wsp. 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.
- Ladage D., Brixius K., Hoyer H. i wsp. Mechanisms underlying nebivolol-induced endothelial nitric oxide synthase activation in human umbilical vein endothelial cells. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2006; 33: 720–724.
- 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.
- Makolkina V.I., Akhmedova O., Buval'tsev V.I. i wsp. Clinical and metabolic effects of cardioselective beta-adrenoblockers nebivolol and metoprolol in patients with hypertension and ischemic heart disease associated with type 2 diabetes. *J. Human. Hypertens.* 1997; 11: 753–757.
- Celik T., Iysoy A., Kursakliglu H. i wsp. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2006; 24: 591–596.
- Falciani M., Rinaldi B., D'Agostino B. i wsp. Effects of nebivolol on human platelet aggregation. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2001; 38: 922–929.
- Cleophas T.J., Grabowsky I., Menco G. i wsp. Long-term efficacy of nebivolol monotherapy in patients with hypertension. *Curr. Ther. Res.* 2001; 62: 451–461.
- Greathouse M. Nebivolol efficacy and safety in patients with stage I–II hypertension. *Clin. Cardiol.* 2010; 33: E20–E27.
- Cockcroft J. Nebivolol: a review. *Expert Opin. Pharmacother.* 2004; 5: 893–899.
- Czuriga I., Rieckens I., Bodnar J. i wsp.; for the NEBIS Investigators; NEBIS Investigators Group. Comparison of the new cardioselective beta-blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: the Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS). *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2003; 17: 257–263.
- Uhlir O., Fejfusa M., Havranek K. i wsp. Nebivolol versus metoprolol in the treatment of hypertension. *Drug Invest.* 1991; 3 (supl. 1): 107–110.
- Lacourcière Y., Lefebvre J., Poirier L. i wsp. Treatment of ambulatory hypertensives with nebivolol or hydrochlorothiazide alone and in combination. A randomized, double-blind, placebo-controlled, factorial-design trial. *Am. J. Hypertens.* 1994; 7: 137–145.
- Lacourcière Y., Poirier L., Lefebvre J. i wsp. Comparative effects of a new cardioselective beta-blocker nebivolol and nifedipine sustained-release on 24-hour ambulatory blood pressure and plasma lipoproteins. *J. Clin. Pharmacol.* 1992; 32: 660–666.
- Mazza A., Extremera G., Maldonato A. i wsp. Nebivolol vs. amlodipine as first-line treatment of essential arterial hypertension in the elderly. *Blood Press.* 2002; 11: 182–188.
- Van Bortel A.M., Bulpitt C.J., Fici F. Quality of life and antihypertensive effect with nebivolol and losartan. *Am. J. Hypertens.* 2005; 18: 1060–1066.
- Heitmann J., Greulich T., Reinke C. i wsp. Comparison of the effects of nebivolol and valsartan on BP reduction and sleep apnoea activity in

- patients with essential hypertension and OSA. *Curr. Med. Res. Opin.* 2010; 26: 1925–1932.
25. Sever P. New hypertension guidelines from the National Institute for Health and Clinical Excellence and the British Hypertension Society. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2006; 7: 61–63.
  26. Mancia G., De B.G., Dominiczak A. i wsp. Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 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). *J. Hypertens.* 2007; 25: 1105–1187.
  27. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. i wsp. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J. Hypertens.* 2009; 27: 2121–2258.
  28. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K.; Task Force Members. 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). *J. Hypertens.* 2013; 31: 1281–1357.
  29. Stears A.J., Woods S.H., Watts M.M. i wsp. A double-blind, placebo-controlled, crossover trial comparing the effects of amiloride and hydrochlorothiazide on glucose tolerance in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2012; 59: 934–942.
  30. Flather M.D., Shibata M.C., Coats M.J.S. i wsp. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur. Heart J.* 2005; 26: 215–225.
  31. Lombardo R.M., Reina C., Abrignani M.G. i wsp. Effects of nebivolol versus carvedilol on left ventricular function in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function. *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 2006; 6: 259–263.
  32. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. i wsp.; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. J. Heart Fail.* 2012; 14: 803–869.
  33. Schellenberg R., Lichtenthal A., Wöhring H. i wsp. Nebivolol and metoprolol for treating migraine: an advance on beta-blocker treatment? *Headache* 2008; 48: 118–125.
  34. Dumas M., Tsakiris A., Douma S. i wsp. Beneficial effects of switching from beta-blockers to nebivolol on the erectile function of hypertensive patients. *Asian J. Androl.* 2006; 8: 177–1782.

