

Nebivolol — unikalny przedstawiciel β -adrenolityków wazodylatacyjnych

Nebivolol — the unique β -adrenergic vasodilator receptor blocker

STRESZCZENIE

Nebivolol jest wysoce selektywnym β -adrenolitykiem trzeciej generacji posiadającym dodatkowe właściwości wazodylatacyjne. Charakteryzuje się najsilniejszym wśród tej grupy leków powinowactwem do receptorów beta. Szczególnie interesującą jego cechą jest poprawa funkcji śródbłonna. Wykazano, że stymuluje zależną od śródbłonkowej syntazy produkcję endogennego tlenku azotu, co odpowiada za jego unikalne właściwości wazodylatacyjne. Lek ma działanie hipotensyjne i przeciwdławicowe oraz wywiera korzystne efekty na parametry hemodynamiczne i poprawia rokowanie u chorych z niewydolnością serca. Zmniejszając nadmierną aktywację współczulną w przebiegu niewydolności serca, zwalnia progresję choroby, włączając w to poprawę objętości i frakcji wyrzutowej oraz wydolności fizycznej. W badaniu SENIORS wykazano, że nebiwolol zmniejszał chorobowość i śmiertelność u starszych pacjentów z niewydolnością serca porównaniu z placebo. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2011, tom 2, nr 2, 137–141)

słowa kluczowe: nebiwolol, blokada receptorów beta, wazodylatacja

ABSTRACT

Nebivolol belongs to the third generation highly β_1 -specific β -blocker, and possess direct vasodilator properties in addition to their adrenergic blocking characteristics. Nebivolol has the highest β_1 -receptor affinity among β -blockers and most interestingly, it substantially improves endothelial dysfunction. It has been shown to increase endothelin-dependent nitric oxide, giving a unique peripheral vasodilatory action. Nebivolol has been proven to have antihypertensive and anti-ischemic effects as well as beneficial effects on hemodynamics and prognosis in patients with chronic congestive heart failure. It antagonizes excessive adrenergic stimulation in patients with heart failure and can slow the progression of the disease including improvements in left ventricular ejection fraction, left ventricular volumes and exercise capacity. Nebivolol showed a reduction in morbidity and mortality when compared with placebo in seniors with heart failure (SENIORS study). (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2011, vol. 2, no 2, 137–141)

key words: nebiwolol, beta-receptor blockade, vasodilation

Beata Wożakowska-Kapłon

I Kliniczny Oddział Kardiologii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Beata Wożakowska-Kapłon
I Kliniczny Oddział Kardiologii
Świętokrzyskie Centrum Kardiologii
Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach
ul. Grunwaldzka 45, 25-736 Kielce
tel.: (41) 367 15 10, faks: (041) 36 71 396
e-mail: bwkaplon@poczta.onet.pl

Copyright © 2011 Via Medica
ISSN 2081-2450

►► Najistotniejsze z punktu widzenia klinicznego są 3 cechy β -adrenolityków: stopień ich selektywności względem receptora β_1 , dodatkowe właściwości naczyniorozszerzające oraz działania plejotropowe ◀◀

►► Nebiwolol jako β_3 -mimetyk działa korzystnie w leczeniu otyłości ◀◀

►► Nebiwolol cechuje najwyższa selektywność wśród β -adrenolityków ◀◀

Powstanie leków β -adrenolitycznych poprzedziło sformułowanie przez Raymonda Ahlquista w 1948 roku przełomowej dla farmakologii kardiologicznej teorii receptorowej [1]. Ahlquist stwierdził, że ta sama amina może w zależności od narządu efektorowego mieć odmienne działanie. Termin „blokery receptorów β - i α -adrenergicznych” wprowadzili w 1958 roku Moran i Perkins [2]. W 1964 roku, dwa lata po nieudanej premierze pronetalolu, James White Black zaprezentował kolejny β -adrenolityk — propranolol [3]. Od tego momentu zaczęła się licząca niespełna pół wieku historia β -adrenolityków w terapii choroby wieńcowej i nadciśnienia tętniczego. Wskazania do zastosowania tej grupy leków stopniowo objęły również zaburzenia rytmu i niewydolność serca. James White Black za osiągnięcia w badaniach nad lekami β -adrenolitycznymi otrzymał w 1988 roku Nagrodę Nobla. Leki β -adrenolityczne są kompetytywnymi antagonistami receptorów katecholaminowych typu β , zlokalizowanych w wielu różnych tkankach. Zmniejszenie kurczliwości mięśnia sercowego, częstości akcji serca i pojemności minutowej oraz supresja osi renina-angiotensyna-aldosteron jest efektem

hamowania nadmiernej aktywności układu współczulnego towarzyszącej często nadciśnieniu tętniczemu, chorobie wieńcowej czy niewydolności serca. Również stany, które predysponują do rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, jak zespół bezdechu sennego, zaburzenia metaboliczne, otyłość, długotrwały stres, przebiegają z nadmiernym napięciem układu współczulnego, czego wyrazem jest przyspieszona częstość rytmu serca. Najistotniejsze z punktu widzenia klinicznego są 3 cechy β -adrenolityków: stopień ich selektywności względem receptora β_1 , dodatkowe właściwości naczyniorozszerzające oraz działania plejotropowe (np. potencjał antyoksydacyjny). Inne właściwości różniące poszczególne grupy to lipofilność, właściwości stabilizacji błony, parametry farmakokinetyczne oraz niepożądana u pacjentów ze schorzeniami sercowo-naczyniowymi obecność komponentu działania agonistycznego do receptorów (tzw. wewnętrzna aktywność sympatykomimetyczna). Klasyfikację leków β -adrenolitycznych przedstawiono w tabeli 1 na podstawie pracy Filipiaka i wsp. [4]. Odmienne właściwości różnych przedstawicieli tej grupy leków wskazują, że

Tabela 1

Podział leków β -adrenolitycznych [4]

Generacje	Grupy	Charakterystyka	Przykłady
I generacja	I A	Niekardioselektywne, z wewnętrzną aktywnością sympatykomimetyczną	Oksprenolol Pindolol
	I B	Niekardioselektywne, bez wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej	Propranolol Nadolol
II generacja	II A	Kardioselektywne, z wewnętrzną aktywnością sympatykomimetyczną	Acebutolol
	II B	Kardioselektywne, bez wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej	Atenolol Metoprolol
	II C	Bez wewnętrznej aktywności, sympatykomimetycznej o znacząco podwyższonej kardioselektywności	Betaksolol Bisoprolol
III generacja	III	Dodatkowe właściwości plejotropowe oraz działanie wazodylatacyjne	Karwedilol Nebiwolol Celiprolol

Na podstawie: Filipiak K.J. i wsp. Farmakologia kliniczna beta-adrenolityków. W: Januszewicz A., Grodzicki T., Opolski G. (red.). Leki beta-adrenolityczne w chorobach układu sercowo-naczyniowego, 2004

w odniesieniu do β -adrenolityków nie można zastosować efektu klasy — cechy jednego z przedstawicieli nie przenoszą się automatycznie na całą grupę tych leków.

Z braku selektywności w stosunku do receptora β_1 wynikają działania niepożądane i ewentualne ograniczenia do zastosowania β -adrenolityków, takie jak: występowanie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, zaburzeń metabolicznych, cukrzycy, choroby naczyń obwodowych, zaburzeń erekcji. Odpowiednio długi czas półtrwania leku przekłada się na możliwość podawania go w jednej dawce dobowej i lepszy *compliance*, czyli stosowanie się pacjenta do zaleceń. Najstarsze preparaty (I generacji) nie są kardioselektywne i w podobny sposób blokują receptory β_1 i β_2 . Leki II generacji wykazują stopniowo coraz większą selektywność w stosunku do receptora β_1 . Najnowsza III generacja obejmuje leki o różnym stopniu selektywności wobec receptora, ale wszystkie one prowadzą, chociaż za pomocą różnych mechanizmów, do rozszerzenia naczyń.

Nebivolol jest najnowszym zarejestrowanym lekiem wśród β -adrenolityków III generacji. Jest to lipofilny, kardioselektywny blocker receptorów β , pozbawiony aktywności sympatykomimetycznej i działania stabilizującego błonę komórkową. Jest racematem dwóch enancjomerów: SRRR nebiwololu (d-nebiwololu) i RSSS nebiwololu (l-nebiwololu) o podwójnym działaniu farmakologicznym [4]. Oba enancjomery szybko wchłaniają się drogą pokarmową, podlegają metabolizmowi częściowo do czynnych metabolitów. Metabolizm nebiwololu podlega genetycznemu polimorfizmowi procesów zależnych od CYP2D6. Izomery l-nebiwololu są odpowiedzialne za działanie rozszerzające naczynia. Po raz pierwszy lek został zarejestrowany w terapii nadciśnienia tętniczego w 1995 roku.

Na tle całej klasy leków β -adrenolitycznych nebiwolol wyróżnia się unikalnymi właści-

wościami. Posiada najwyższą kardioselektywność i pod tym względem 3,5-krotnie przewyższa superselektywny bisoprolol. Jako jedyny lek III generacji wybiórczo działa na receptory β_1 . Ta wyjątkowa selektywność nebiwololu sprawia, że powoduje on mniej efektów niepożądanych typowych dla innych, nieselektywnych β -adrenolityków, co jest jedną z głównych przyczyn odstawiania tych preparatów. Wysoka kardioselektywność, to zmniejszenie ryzyka działań niepożądanych metabolicznych (gospodarki węglowodanowej i lipidowej) ze strony oskrzeli i naczyń obwodowych [5, 6].

Drugim ważnym mechanizmem działania nebiwololu jest rozszerzenie naczyń przez stymulację endotelialnej syntazy do endogennej produkcji tlenu azotu w przeciwieństwie do pozostałych leków III generacji. Tlenek azotu ma działanie ochronne, przeciwzapalne, antyagregacyjne, antyproliferacyjne i antyoksydacyjne. Na tej podstawie można więc sformułować tezę o potencjalnie przeciwmiażdżycowym działaniu nebiwololu. Stwarza to patofizjologiczne przesłanki do stosowania nebiwololu w chorobie niedokrwiennej serca, jednak lek ten nie jest zarejestrowany do stosowania w chorobie wieńcowej bez współistniejącego nadciśnienia tętniczego czy niewydolności serca [5, 6].

Zarejestrowano wskazania dotyczące stosowania nebiwololu w leczeniu nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca. W leczeniu nadciśnienia tętniczego może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipotensyjnymi. W leczeniu przewlekłej niewydolności serca nebiwolol jest zalecany w stabilnej, łagodnej i umiarkowanej niewydolności serca jako leczenie uzupełniające standardową terapię u pacjentów w podeszłym wieku (> 70. rż.) [5, 6]. Nebivolol może, a nawet powinien, być stosowany w leczeniu chorych z niewydolnością serca u chorych powyżej 70. roku życia i jako jedyny ma badania dla tej grupy wiekowej.

»» W odniesieniu do β -adrenolityków nie można zastosować efektu klasy ◀◀

»» Nebivolol może być bezpiecznie stosowany u osób młodych oraz pacjentów w podeszłym wieku ◀◀

»» Zarejestrowano wskazania dotyczące stosowania nebiwololu w leczeniu nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca ◀◀

▶▶ Skuteczną kontrolę ciśnienia tętniczego po zastosowaniu nebiwololu obserwuje się również u chorych na cukrzycę typu 2 ◀◀

▶▶ Nebiwołol jako jedyny z β -adrenolityków został wymieniony w zaleceniach ESH jako lek korzystnie wpływający w przypadku zaburzeń erekcji ◀◀

W badaniu *Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors* (SENIORS) z docelową dawką 10 mg terapia nebiwolelem wśród 2128 chorych zmniejszała częstość wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego (hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych i zgonu oceniane łącznie) o 14% (HR 0,86; 95% CI: 0,74–0,99). Bezwzględna redukcja ryzyka o 4,2% w tym badaniu oznaczała, że dla uniknięcia 1 epizodu należało leczyć nebiwolelem 24 osoby w ciągu 21 miesięcy (NNT, *number needed to treat* = 24). Różnica między grupą placebo i aktywnie leczoną uwidaczniała się po 6 miesiącach i rosła w trakcie badania. Korzyści odnotowywano bez względu na wiek, zarówno w grupie mężczyzn, jak i kobiet, w podgrupie z obniżoną, jak i zachowaną funkcją skurczową lewej komory. Średnia dawka nebiwololu w grupie aktywnie leczonej wynosiła 7,7 mg/dobę, dawkę 10 mg osiągnięto u 68% leczonych aktywnie pacjentów. W tej grupie odnotowano redukcję pierwszorzędnego punktu końcowego o 25%. Śmiertelność i częstość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych zmniejszyła się w grupie otrzymującej nebiwołol o 16% (HR 0,84; 95% CI: 0,72–0,98). W grupie placebo odnotowano 6,6% nagłych zgonów sercowych (70/1061) v. 4,1% (44/1067 leczonych) w grupie nebiwololu. Śmiertelność całkowita zredukowana w grupie przyjmującej nebiwołol o 12% nie osiągnęła jednak istotności statystycznej.

W wyodrębnionej w toku analizy *post hoc* podgrupie badania SENIORS — pacjentów poniżej mediany wieku (< 75 lat) z frakcją wyrzutową $\leq 35\%$ (grupa odpowiadająca typowym chorym z dotychczas prowadzonych badań nad bisoprololem, karwedilem czy metoprololem), stwierdzono bardzo znaczącą redukcję śmiertelności całkowitej, sięgającą aż 38% (HR 0,62; 95% CI: 0,43–0,89). Może to świadczyć pośrednio, że ne-

biwołol jest co najmniej tak samo skuteczny w zmniejszaniu ryzyka wystąpienia zgonu u chorych z niewydolnością serca, jak dotychczas przebadane β -adrenolityki. W badaniu tym potwierdzono także dobrą tolerancję leku — przerwanie terapii nebiwolelem z powodu nietolerancji odnotowano zaledwie u 2,2% osób v. 0,8% w grupie placebo. W grupie nebiwololu obserwowano zwiększoną częstość bradykardii (11,1% v. 2,6% placebo), częstość hipotensji była porównywalna w grupie nebiwololu i placebo (7,7 v. 7,2%) [7].

W badaniu ENECA stosowanie nebiwololu poprawiło parametry echokardiograficzne i kliniczne u pacjentów z niewydolnością serca i niską frakcją wyrzutową. Jest on preparatem przeciwnadciśnieniowym równie skutecznym co bisoprolol, co wykazano w badaniu NEBIS. Działania niepożądane przy stosowaniu nebiwololu są wyraźnie mniejsze niż w przypadku innych β -adrenolityków i bliskie tym przy stosowaniu placebo. Szczególnie istotne w praktyce są: brak depresji, zaburzeń snu, objawów zmęczenia oraz zaburzeń erekcji. Przy stosowaniu nebiwololu zauważalna jest nawet poprawa funkcji seksualnych, co lek zawdzięcza zwiększonej produkcji tlenu azotu. Ważne jest również, że można go kojarzyć z sildenafilem. Dla chorych na cukrzycę, otyłych, z zespołem metabolicznym i zaburzeniami gospodarki węglowodanowej jest najbezpieczniejszym β -adrenolitykiem. Jest również bezpieczny u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Ma również najkorzystniejszy współczynnik *trough to peak* warunkujący skuteczność działania przez całą dobę. Reasumując, jest idealnym β -adrenolitykiem dla młodych osób z nadciśnieniem hiperkinetycznym, nadciśnieniem powikłanym chorobą niedokrwinną, u chorych na cukrzycę, z niewydolnością serca, z zaburzeniami potencji oraz migrenami.

PIŚMIENNICTWO

1. Ahlquist R.P. A study of the adrenotropic receptors. *Am. J. Physiol.* 1948; 153: 586–600.
2. 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.
3. Black J.W., Crowther A.F., Shanks R.G. i wsp. A new adrenergic betareceptor antagonist. *Lancet* 1964; 1: 1080–1081.
4. 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.
5. Munzel T., Gori T. Nebivolol: the somewhat-different beta-adrenergic receptor blocker. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54: 1491–1499.
6. Kostka-Jeziorny K., Głuszek J. Nebivolol. W: Tykarski A. (red.). *Biblioteka Nadciśnienia Tętniczego*. Via Medica, Gdańsk 2009.
7. 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.