

Nebiwolol — unikalny przedstawiciel β -adrenolityków wazodylatacyjnych

Beata Wożakowska-Kapłon

I Kliniczny Oddział Kardiologii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach
Przedrukowano za zgodą z: *Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2011, tom 2, nr 2, 137–141

Nebiwolol 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 aktywność 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.

Medycyna Wieku Podeszłego 2011, 1 (2), 84–86

Słowa kluczowe: nebiwolol, blokada receptorów beta, wazodylatacja

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 wła-

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

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 Nebiwołol 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

ściwości różnych przedstawicieli tej grupy leków wskazują, że 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.

Nebiwołol jest najnowszym zarejestrowanym lekiem wśród β -adrenolityków III generacji. Jest to lipofilny, kardioselektywny bloker receptorów β , pozbawiony aktywności sympatykomimetycznej i działania stabilizującego błonę komórkową. Jest racematem dwóch enancjomerów: SRRR nebiwołolu (d-nebiwołolu) i RSSS nebiwołolu (l-nebiwołolu) o podwójnym działaniu farmakologicznym [4]. Oba enancjomery szybko wchłaniają się drogą pokarmową, podlegają metabolizmowi częściowo do czynnych metabolitów. Metabolizm nebiwołolu podlega

genetycznemu polimorfizmowi procesów zależnych od CYP2D6. Izomery l-nebiwołolu 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 nebiwołol wyróżnia się unikalnymi właściwościami. 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 nebiwołolu 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 nebiwołolu jest rozszerzenie naczyń przez stymulację endotelialnej syntazy do endogennej produkcji tlenku azotu w przeciwieństwie do pozostałych leków III generacji. Tlenek azotu ma działanie ochronne, przeciwwzapalne, antyagregacyjne, antyproliferacyjne i antyoksydacyjne. Na tej podstawie można więc sformułować tezę o potencjalnie przeciwmiażdżycowym działaniu nebiwołolu. Stwarza to patofizjologiczne przesłanki do stosowania nebiwołolu 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]. Nebiwolol 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 badaniu *Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors* (SENIORS) z docelową dawką 10 mg terapia nebiwololem wśród 2128 chorych zmniejszała częstość wystąpienia pierwszorzędownego punktu końcowego (hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych i zgonu oceniane łącznie) o 14% (HR 0,86; 95% CI: 0,74–0,99). Bez względu na redukcję ryzyka o 4,2% w tym badaniu oznaczała, że dla uniknięcia 1 epizodu należało leczyć nebiwololem 24 osoby w ciągu 21 miesięcy (NNT, *number needed to treat* = 24). Różnica między grupą placebo i aktywnie leczoną uwiadczała 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 pierwszorzędownego punktu końcowego o 25%.

Śmiertelność i częstość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych zmniejszyła się w grupie otrzymującej nebiwolol 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 nebiwolol 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 ≤ 35% (grupa odpowiadająca typowym chorym z dotychczas prowadzonych badań nad bisoprololem, karwedilolem 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 nebiwolol jest co naj-

mniej 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 nebiwololem 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 chorobę 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., Gluszek J. Nebiwoleol. 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 nebiwoleol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur. Heart J.* 2005; 26: 215–225.