

Protekcyjny wpływ nebiwololu na prewencję uszkodzeń narządowych w nadciśnieniu

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Widecka K., Protective effect of nebivolol to prevent target organ damage in hypertension. *Arterial Hypertens.* 2018; 22 (1): 1–8. DOI: 10.5603/AH.a2018.0002. Należy cytować wersję pierwotną.

Streszczenie

Powikłania sercowo-naczyniowe (przerost lewej komory, migotanie przedsionków, niewydolność serca, incydenty wieńcowe, starzenie się naczyń i przyspieszona miażdżycza) są główną przyczyną zgonów u chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Stres oksydacyjny i aortalne ciśnienie centralne odgrywają kluczową rolę w patofizjologii systemu sercowo-naczyniowego oraz powikłań sercowo-naczyniowych. Leki przeciwnadciśnieniowe, nawet w obrębie tej samej klasy, wywierają różny wpływ na wskaźniki sztywności tętnic i funkcję śródbłonna. Nebivolol jest β -adrenolitykiem trzeciej generacji o działaniu wazodylatacyjnym. W jego funkcji rozszerzającej naczynia pośredniczy szlak śródbłonkowej L-argininy/tlenku azotu (NO). Nebivolol zwiększa biodostępność tlenu azotu. W ostatnich badaniach wykazano, że nebiwolol poprawia elastyczność naczyń w stopniu większym niż konwencjonalne β -adrenolityki (atenolol, metoprolol).

Według wytycznych ESH/ESC 2013 niektóre β -adrenolityki o działaniu rozszerzającym naczynia, takie jak celiprolol, karwedilol i nebiwolol, zmniejszają ciśnienie centralne tętna i sztywność tętnic lepiej niż atenolol i metoprolol.

Słowa kluczowe: nebiwolol; nadciśnienie; uszkodzenia narządowe; ciśnienie centralne

Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce 2018, tom 4, nr 1, strony: 41–48

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Krystyna Widecka
Klinika Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet
Medyczny, ul. Unii Lubelskiej 1, 71–252 Szczecin,
tel.: +48 91 425 35 50, faks: +48 91 425 35 52, e-mail: widecka@o2.pl

 Copyright © 2018 Via Medica, ISSN 1428–5851

Wstęp

Według obowiązujących standardów do określenia ryzyka śmiertelności sercowo-naczyniowej i jego skutecznej prewencji u chorych z nadciśnieniem tętniczym konieczna jest ocena subklinicznych uszkodzeń narządowych (TOD, *target organ damage*) [1, 2]. Uszkodzenia te, takie jak przerost lewej komory, miażdżycza tętnic szyjnych i upośledzenie funkcji nerek, powszechnie uważa się za etap pośredni kontinuum choroby naczyniowej. W piśmiennictwie wykazano występowanie TOD u 61,3% chorych z aktualnie rozpoznany nadciśnieniem tętniczym i 30,8% osób z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym [3]. Najważniejsze mechanizmy prowadzące do uszkodzeń narządowych to stres oksydacyjny i podwyższone ciśnienie centralne [4, 5]. Biorąc pod uwagę przytoczone dane, w prewencji sercowo-naczyniowej niezwykle ważny jest wybór leku hipotensyjnego zarówno skutecznie obniżającego ciśnienie centralne, jak i o udowodnionym wpływie na zmniejszenie stresu oksydacyjnego.

Takim lekiem jest niewątpliwie nebiwolol, który jest wazodylatacyjnym β 1-adrenolitykiem trzeciej generacji. Pod względem budowy chemicznej jest on mieszaniną racemiczną w stosunku 1:1 dwóch enancjomerów: prawoskrętnego (D-nebiwolol) i lewoskrętnego (L-nebiwolol). D-nebiwolol wykazuje wybiórcze działanie antagonistyczne w stosunku do receptorów adrenergicznych, natomiast b1-adrenergiczny L-nebiwolol bezpośrednio stymuluje śródbłonkowe wydzielanie tlenu azotu (NO, *nitric oxide*) i za jego pośrednictwem rozszerzenie naczyń [6].

Znaczenie kliniczne ciśnienia centralnego

W piśmiennictwie dość dobrze udokumentowano istotną różnicę między ciśnieniem tętniczym centralnym (mierzonym w aorcie i tętnicach szyjnych)

a ciśnieniem obwodowym (mierzonym na tętnicy ramieniowej) [7].

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 oraz stanu hemodynamicznego układu krążenia [8].

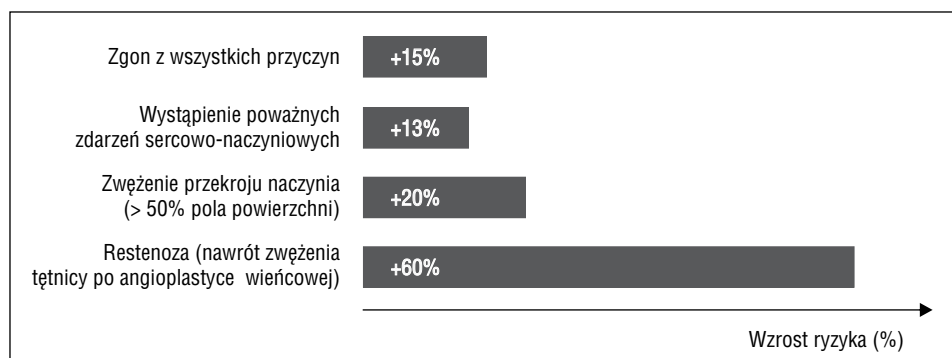
Ciśnienie centralne bezpośrednio odpowiada za obciążenie lewej komory, determinuje ukrwienie serca i mózgu oraz działa na ściany tętnic wieńcowych i szyjnych. Konsekwencją podwyższonego ciśnienia centralnego są zmiany miażdżycowe w tych okolicach. W wielu badaniach oceniono wartość prognostyczną centralnego ciśnienia tętniczego i uzyskano przekonujące dowody, że analizując jego wartość, można lepiej niż poprzez obserwację ciśnienia obwodowego przewidzieć ryzyko wystąpienia udaru mózgu, zawału serca czy zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [5, 9–11]. Safar i wsp., badając pacjentów z niewydolnością nerek, stwierdzili istotną korelację między centralnym ciśnieniem tętna a ryzykiem zgonu i brak takiego związku dla ciśnienia tętna mierzonego na tętnicy ramieniowej [12]. Podobne wyniki uzyskano w innym badaniu, w którym oceniano przez 5 lat grupę 320 chorych bez objawów chorób układu krążenia (48% badanej populacji miało cukrzycę, 54% nadciśnienie tętnicze): dowiedziono, że centralne ciśnienie tętna (oceniane za pomocą analizy obwodowej fali tętna) umożliwia lepsze przewidywanie wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych niż ciśnienie obwodowe [9].

Vlachopoulos i wsp. [11] opublikowali ciekawą metaanalizę 11 badań prospektywnych, których przedmiotem była ocena związku między ciśnieniem centralnym a zdarzeniami sercowo-naczyniowymi i śmiertelnością całkowitą. Zebrano dane od 5648 pacjentów obserwowanych średnio przez 45 miesię-

cy. Wykazano, że wzrost centralnego ciśnienia tętna 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.

Do najważniejszych wskaźników ciśnienia centralnego należą: wskaźnik wzmocnienia (AI, *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 (AIx, *augmentation index*) liczony jest jako iloraz ciśnienia wzmocnienia do wartości ciśnienia panującego w aorcie [13]. O elastyczności tętnic świadczą również podatność tętnic oraz ich rozszerzalność. Pierwszy wskaźnik przedstawia zdolność tętnicy do odkształcania pod wpływem ciśnienia (zmiana światła naczynia pod naporem krwi). Rozszerzalność określa iloraz podatności tętnic w stosunku do początkowej objętości. Pochodną rozszerzalności i podatności tętnic jest PWV. Badanie PWV wykonuje się nieinwazyjną metodą pomiaru na odcinku między tętnicą szyjną wspólną i udową. Uzyskuje się zapis fali tętna z określonych odcinków tętniczych, na podstawie których, przy podanej odległości, jest obliczana prędkość fali tętna. Dla szerszego klinicznego zastosowania PWV istotnym problemem jest brak jednoznacznie określonych zakresów norm. W warunkach prawidłowych wartość prędkości fali tętna jest niska, a punkty odbicia stwierdza się głównie na początku odcinka obwodowych naczyń oporowych. Z powodu starzenia się naczyń dochodzi do przyspieszenia fali tętna spowodowanego przybliżeniem



Rycina 1. Wzrost ciśnienia centralnego o 10% powoduje zwiększone ryzyko zgonu i innych powikłań sercowo-naczyniowych (zmodyfikowano na podstawie: [11])

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 [14]. Prędkość fali tętna wzrasta wraz ze stopniem ciężkości nadciśnienia tętniczego u obu płci i uznana została za niezależny marker zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych [5, 12].

Szersze kliniczne zastosowanie PWV wymaga również jednoznacznie określonych zakresów norm. U dzieci są to zwykle wartości rzędu 5–6 m/s, u młodych dorosłych (20.–50. rz.) 7–9 m/s, u osób po 50. roku życia 9–11 m/s [9, 15, 16]. Choć wartości referencyjne dla PWV są wciąż dyskutowane, autorytetne wytyczne dotyczące nadciśnienia tętniczego opublikowanych w 2013 roku przez Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) i Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC, *European Society of Cardiology*) (ESC/ESH 2013) przyjęły, że wartość przekraczająca 10 m/s świadczy o subklinicznych uszkodzeniach narządowych [1].

Porównanie wpływu nebiwololu i klasycznych β -adrenolityków na ciśnienie centralne

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

W opublikowanych w ostatnim czasie badaniach klinicznych porównano wpływ nebiwololu i klasycznych β -adrenolityków na parametry centralnego ciśnienia tętniczego i udowodniono istotną przewagę nebiwololu [17–19].

Dhakam i wsp. w randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą porównali wpływ nebiwololu i atenololu na ciśnienie centralne w grupie chorych z izolowanym nadciśnieniem skurczowym. W 5-tygodniowym leczeniu obniżenie ciśnienia na tętnicy ramiennej nie różniło się w obu grupach pacjentów. Natomiast tylko w grupie pacjentów leczonych nebiwolelem stwierdzono istotne obniżenie aortalnego ciśnienia tętna mierzonego wskaźnikiem wzmocnienia. Mechanizm hemodynamiczny tej różnicy wyjaśniono mniejszym zwolnieniem czynności serca przez nebiwolol w porównaniu z atenolelem [17].

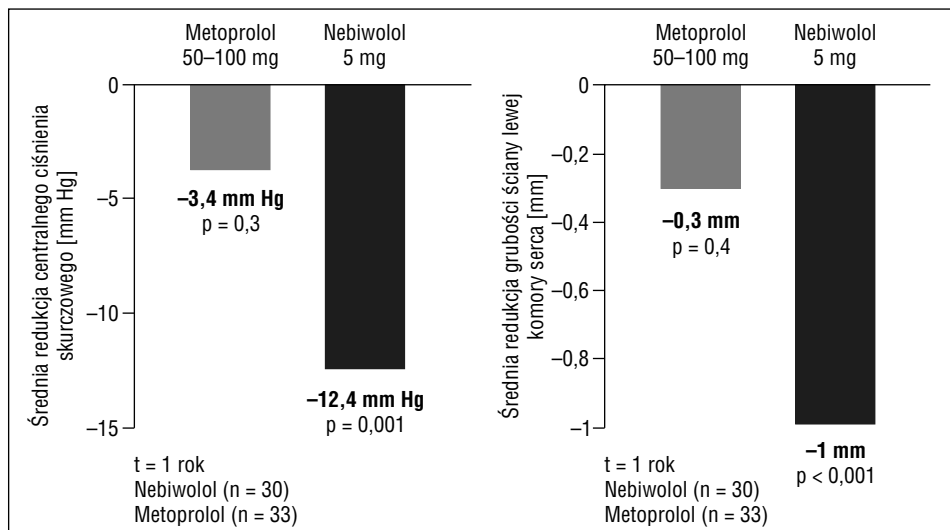
Wyniki te zostały potwierdzone w 4-tygodniowym badaniu chorych z nadciśnieniem tętniczym rando-

mizowanych do leczenia 5 mg nebiwololu lub 50 mg atenololu: oceniano elastyczność aorty, mierząc PWV i AIx. Oba leki w równym stopniu obniżyły ciśnienie obwodowe. Natomiast tylko nebiwolol, w odróżnieniu od atenololu, zmniejszył odbicie fali tętna. Efekt ten wyjaśniono bezpośrednim wpływem nebiwololu na małe, mięśniowe tętnice i zmniejszeniem oporu obwodowego będącego konsekwencją zwiększenia stężenia NO w śródbłonku naczyń obwodowych. Autorzy badania podkreślili, że z uwagi na różne właściwości farmakologiczne β -adrenolityki nie powinny być traktowane jako jednorodna grupa leków [18].

Podobnie Soanker i wsp. stwierdzili, że nebiwolol stosowany u chorych z nadciśnieniem w dawce 5 mg nie tylko obniżał ciśnienie centralne, ale także korzystnie wpływał na wszystkie parametry elastyczności naczyń [19].

Ostatnio Kampus i wsp. [20] opublikowali badanie, którego celem było porównanie wazodylatoryjnego β -adrenolityku — nebiwololu — z klasycznym, selektywnym β -adrenolitykiem — metoprololem na ciśnienie centralne i grubość lewej komory. W tym randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą pacjenci z nadciśnieniem tętniczym otrzymywali w rocznej terapii hipotensyjnej 5 mg nebiwololu lub 50–100 mg metoprololu. Oceniano wpływ leczenia na częstość akcji serca, ciśnienie tętnicze obwodowe, ciśnienie centralne skurczowe, rozkurczowe i średnie, współczynnik wzmocnienia, PWV oraz parametry grubości mięśnia lewej komory oceniane echokardiograficznie. Zarówno nebiwolol, jak i metoprolol istotnie, ale w takim samym stopniu, obniżyły ciśnienie obwodowe, częstość akcji serca i średnie ciśnienie centralne. Natomiast obniżenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia centralnego oraz zmniejszenie przerostu lewej komory było znamienne większe tylko w grupie leczonej nebiwolelem. Jak przedstawiono na rycinie 2, skurczowe ciśnienie centralne w grupie nebiwololu obniżyło się o 12,4 mm Hg i była to redukcja znamienna statystycznie ($p < 0,001$), podczas gdy w grupie metoprololu obniżenie skurczowego ciśnienia centralnego wynosiło 3,4 mm Hg i nie było to istotne statystycznie ($p = 0,3$). Grubość lewej komory zmniejszyła się istotnie ($p < 0,001$) o 1 mm w grupie leczonej nebiwolelem, a pozostała bez istotnej zmiany ($-0,3$ mm; $p = 0,4$) w grupie metoprololu.

Zmiany grubości lewej komory istotnie korelowały z centralnym ciśnieniem skurczowym i rozkurczowym. Wyniki tego badania potwierdzają hipotezę, że nowy, trzeciej generacji β -adrenolityk, nebiwolol, w odróżnieniu od klasycznych preparatów znamienne obniża ciśnienie centralne, co przekłada



Rycina 2. Nebivolol w porównaniu z metoprololem znacząco redukuje ciśnienie centralne i przerost lewej komory (zmodyfikowano na podstawie: [20])

się na istotne zmniejszenie powikłań sercowo-naczyniowych mierzonych przerostem lewej komory. Warto zauważyć, że w badaniu CAFE (*Conduit Artery Functional Evaluation*) obniżenie centralnego ciśnienia tętna o 3 mm Hg u pacjentów leczonych amlodypiną i inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) prowadziło do istotnej redukcji częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelności [21]. Biorąc pod uwagę wyniki z badania CAFE, należy podkreślić, że różnica w obniżeniu centralnego ciśnienia tętna przez nebiwolol 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.

W publikacji Koumaras i wsp. [22] przedstawiono ciekawe badanie, w którym oceniano wpływ różnych grup leków hipotensyjnych na ciśnienie centralne. Autorzy wyszli z założenia, że leki nawet tej samej klasy mają różny wpływ na ciśnienie centralne. Porównano efekty leków hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (chinapryl i aliskiren) i β -adrenolityków (nebiwolol i atenolol) na parametry sztywności tętnic. Pacjentów z I lub II stopniem nadciśnienia tętniczego randomizowano do leczenia chinaprylem, aliskirenem, nebiwolelem lub atenolelem. Wyjściowo i po 10 tygodniach leczenia oceniano parametry ciśnienia centralnego i podatności tętnic. Wykazano, że centralne ciśnienie tętna oraz indeks wzmocnienia zmniejszyły się istotnie tylko u pacjentów leczonych chinaprylem, aliskirenem i nebiwolelem, ale nie atenolelem. We wnioskach końcowych autorzy stwierdzili, że mimo podobnej obwodowej redukcji ciśnienia tętniczego klasyczny β -adrenolityk

(atenolol) jest mniej skuteczny niż nebiwolol i leki hamujące układ RAA w poprawie hemodynamiki ciśnienia centralnego.

Znaczenie stresu oksydacyjnego w mechanizmie uszkodzeń narządowych

Wczesną zmianą patofizjologiczną wielu chorób związanych ze zwężeniem naczyń jest śródbłonkowy stres oksydacyjny. Charakteryzuje się on zwiększonym generowaniem reaktywnych form tlenu (ROS, *reactive oxygen species*), przewyższającym możliwości obrony antyoksydacyjnej. W konsekwencji dochodzi do nieodwracalnych uszkodzeń śródbłonka naczyniowego i rozwoju takich schorzeń, jak: nadciśnienie, miażdżyca, niedokrwienie mięśnia sercowego [4].

Reaktywne formy tlenu i zmniejszenie stężenia tlenu azotu prowadzą do zwiększonej aktywności prozakrzepowej, prozapalnej i prooksydacyjnej, a także odpowiadają za starzenie się naczyń (proliferyację mięśni gładkich, skurcz i sztywność naczyń) [4, 23].

Wytwarzany przez śródbłonek NO jest podstawowym przekąźnikiem modulującym jego kluczowe funkcje wazodylatacyjne i jest bezpośrednio zaangażowany w rozwój i progresję chorób układu sercowo-naczyniowego. Obecnie jest uważany za główny cel terapeutyczny nowych strategii prewencji tych schorzeń. Wykazano, że zmniejszenie ilości NO jest jedną z najwcześniejszych przyczyn prowadzących do wystąpienia i nasilenia stresu oksydacyjnego, szczególnie w układzie naczyniowym. Równowaga pomiędzy ROS a substancjami wazodylatacyjnymi

śródbłonna jest utrzymywana dzięki układom: oksydazy NADPH (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*), oksydazy ksantynowej oraz syntazy tlenu azotu (eNOS, *endothelial nitric oxide synthase*) [23].

Syntaza tlenu azotu jest dioksygenazą wprowadzającą dwa atomy tlenu do cząsteczki L-argininy, która z udziałem NADPH, jako donorem elektronów, jest metabolizowana do NO i cytruliny. Potwierdzono, że zwiększona ilość ROS prowadzi do zmniejszenia aktywności eNOS i w efekcie do zmniejszenia stężenia NO [24].

Mechanizm antyoksydacyjnego działania nebiwololu

Nebivolol od innych β -adrenolityków odróżnia jego działanie wazodylatacyjne wynikające ze zdolności do zwiększonego uwalniania tlenu azotu przez śródbłonek naczyń. Za efekt śródbłonkowy odpowiada w głównej mierze izomer L-nebiwololu. W badaniach, w których porównywano działanie nebiwololu i atenololu u osób z nadciśnieniem tętniczym, ten pierwszy lek w większym stopniu niż drugi odwracał dysfunkcję śródbłonna, zwiększał biodostępność NO oraz wywierał istotnie większy wpływ na zdolność do rozkurczu naczyń mikrokrążenia [25]. W mechanizmie wazodylatacyjnym uczestniczą receptory β_3 , których agonistą jest nebiwolol [26]. Ladage i wsp. udowodnili, że stymulowanie wydzielania NO przez nebiwolol odbywa się poprzez wpływ na receptory β , aktywację syntazy NO oraz — w mniejszym stopniu — wskutek stymulacji receptorów estrogenowych [27]. W pracy Maffei i wsp. [28] poza samym potwierdzeniem 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.

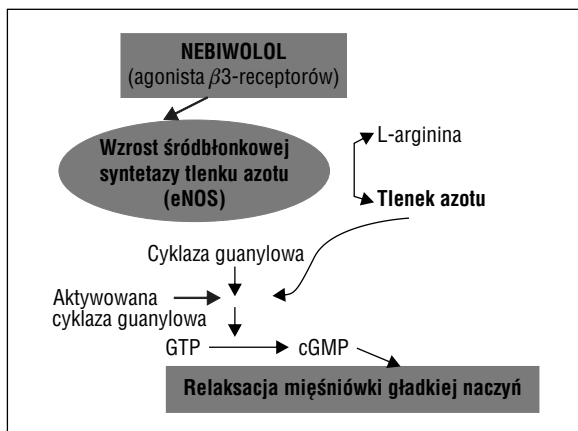
Efekt wazodylatacyjny nebiwololu nie zależy wyłącznie od produkcji NO, gdyż po zastosowaniu analogu argininy w celu zahamowania eNOS efekt rozszerzenia naczynia częściowo się utrzymywał. Działanie nebiwololu obserwowano zarówno w tętnicach doprowadzających, jak i oporowych, również w obrębie warstwy zewnętrznej naczyń, która jest pozbawiona receptorów β [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 redukcję stężenia wolnych rodników tlenowych powstających pod wpływem oksydowanych cząsteczek frakcji LDL

cholesterolu w komórkach śródbłonna. 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 endogenny modulator aktywacji płytek. Zależne od adenosyno-5'-difosforanu (ADP, *adenosine diphosphate*) i kolagenu efekty hamujące agregację płytek również wynikają z możliwości uwalniania NO przez lek [33].

Działanie naczyniorozszerzające nebiwololu wykazano w badaniach *in vitro* i *in vivo* u osób normotensyjnych 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 śródbłonna rozszerzenie naczyń) było hamowane w wyniku jednoczesnego podawania dożylnego L-NMMA (inhibitora syntazy NO) i przywracane po dożylnym podaniu L-argininy. Rozszerzenie naczyń wywołane podaniem nebiwololu 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]. Udowodnione właściwości antyoksydacyjne nebiwololu gwarantują skuteczność tego leku w zmniejszaniu uszkodzeń narządowych wywołanych stresem oksydacyjnym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Na rycinie 3 schematycznie przedstawiono mechanizm wazodylatacyjnego działania nebiwololu poprzez szlak L-arginina/NO.

Evidence-based medicine dla kardioprotekcyjnych właściwości nebiwololu

Nebivolol jest jedynym β -adrenolitykiem trzeciej generacji wykazującym właściwości wazodylatacyjne poprzez zwiększone uwalnianie NO. Zapewnia w ten sposób unikalny, podwójny mechanizm działania, który wyraźnie odróżnia go od innych β -adrenolityków i pozwala na osiągnięcie efektów pozahipotensyjnych. W badaniach klinicznych udowodniono działanie kardioprotekcyjne leku związane ze zwolnieniem czynności serca, poprawą funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory oraz zwiększeniem



Rycina 3. Wpływ nebiwololu na relaksację naczyń poprzez szlak L-arginina/tlenek azotu; eNOS (*endothelial nitric oxide synthase*) — syntaza tlenu azotu; cGMP (*cyclic guanosine monophosphate*) — cykliczny monofosforan; guanozyny; GTP (*guanosine triphosphate*) — trifosforan guanozyny

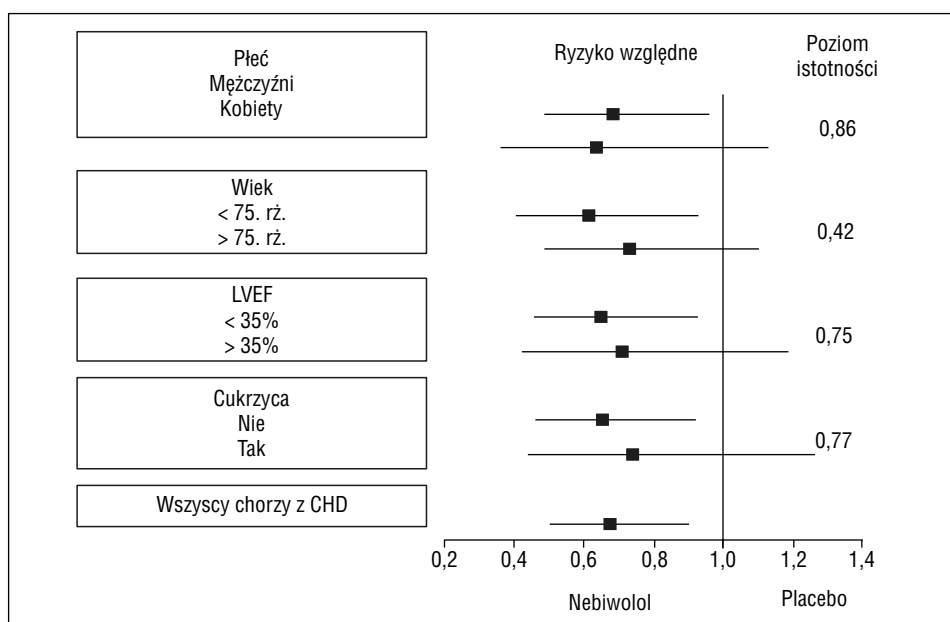
rezerwy wieńcowej. W badaniu klinicznym, w którym porównywano wpływ nebiwololu i atenololu na rezerwę wieńcową, ocenianą metodą dopplerowską, wykazano zwiększenie przepływu wieńcowego tylko w grupie pacjentów leczonych nebiwolelem [35]. W innym badaniu porównano wpływ leczenia nebiwolelem i metoprololem CR chorych z pozawałową niewydolnością serca. Oba leki skutecznie i podobnie zmniejszały liczbę ostrych incydentów sercowych (o 73%), zmniejszały częstość incydentów

niedokrwienych (o 68%) i poprawiały tolerancję wysiłku [36].

W badaniu ENECA (*Efficacy of Nebivolol in the treatment of Elderly patients with Chronic heart failure as Add-on therapy to ACE inhibitors or angiotensin II receptor blockers, diuretics, and/or digitalis*) odnotowano znaczące zwiększenie frakcji wyrzutowej lewej komory u chorych z przewlekłą niewydolnością serca [37].

Dowodów na poprawę rokowania w niewydolności serca u chorych po 70. roku życia leczonych nebiwolelem dostarczyło badanie SENIORS (*Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with heart failure*). Śmiertelność sercowo-naczyniowa i częstość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych zmniejszyła się w grupie nebiwololu o 16%. Należy podkreślić, że efekt taki osiągnięto w populacji intensywnie leczonej innymi lekami o udowodnionym statusie terapeutycznym w niewydolności serca. Średnio 83% pacjentów przyjmowało inhibitory ACE, 7% sartany, 86% diuretyki, 28% antagonistę aldosteronu i 39% preparaty napatrstnicy [38].

Działanie przeciwniedokrwienne wykazano w subanalizie badania SENIORS, obejmującej chorych z udokumentowaną chorobą niedokrwinną serca. W grupie leczonej nebiwolelem stwierdzono istotną ($p = 0,008$) redukcję incydentów niedokrwienych (15,9%) w porównaniu z grupą kontrolną (10,7%). Jak przedstawiono na rycinie 4, zmniejszenie czę-



Rycina 4. Częstość incydentów sercowo-naczyniowych u chorych z chorobą wieńcową leczonych nebiwolelem w porównaniu z placebo w subanalizie badania (opracowano na podstawie: [39]). LVEF (*left ventricular ejection fraction*) — frakcja wyrzucania lewej komory; CHD (*coronary heart disease*) — choroba wieńcowa

stości incydentów sercowo-naczyniowych u chorych leczonych nebiwololem stwierdzono niezależnie od płci, wieku, wielkości frakcji wyrzucania lewej komory i obecności cukrzycy [39].

Wyniki przytoczonych badań potwierdziły przydatność nebiwololu w leczeniu pacjentów z chorobą niedokrwinną serca.

Podsumowanie

Powikłania sercowo-naczyniowe, takie jak: przerost lewej komory, migotanie przedsionków, niewydolność serca, incydenty wieńcowe, starzenie się naczyń i przyspieszona miażdżycza, są główną przyczyną zgonów u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Kluczowe znaczenie dla zmniejszenia śmiertelności i chorobowości u tych chorych ma wybór właściwej terapii hipotensyjnej. Idealny lek musi nie tylko skutecznie obniżyć ciśnienie tętnicze, ale także wykazywać działanie plejotropowe.

Właściwości antyoksydacyjne nebiwololu sprawiają, że jest on atrakcyjną opcją terapeutyczną nie tylko dla pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, ale także dla chorych z niewydolnością serca i chorobą wieńcową. Potwierdzono, że lek ten skutecznie obniża centralne ciśnienie tętnicze, zwalnia częstość pracy serca, zmniejsza opór obwodowy, poprawia funkcję skurczową i rozkurczową lewej komory oraz wykazuje działanie przeciwniedokrwienne i zwiększa rezerwę wieńcową.

Piśmiennictwo

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 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(28): 2159–2219, doi: [10.1093/eurheartj/ehs151](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs151), indexed in Pubmed: [23771844](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23771844/).
2. Tykarski A, Narkiewicz K, Gaciong Z, et al. Guidelines for the Management of Hypertension. *Arterial Hypertens*. 2015; 19(2): 53–83, doi: [10.5603/ah.2015.0010](https://doi.org/10.5603/ah.2015.0010).
3. Papazafiropoulou A, Skliros E, Sotiropoulos A, et al. Prevalence of target organ damage in hypertensive subjects attending primary care: C.V.P.C. study (epidemiological cardio-vascular study in primary care). *BMC Fam Pract*. 2011; 12: 75, doi: [10.1186/1471-2296-12-75](https://doi.org/10.1186/1471-2296-12-75), indexed in Pubmed: [21756310](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21756310/).
4. Touyz RM, Briones AM. Reactive oxygen species and vascular biology: implications in human hypertension. *Hypertens Res*. 2011; 34(1): 5–14, doi: [10.1038/hr.2010.201](https://doi.org/10.1038/hr.2010.201), indexed in Pubmed: [20981034](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20981034/).
5. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension*.

2007; 50(1): 197–203, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.089078](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.089078), indexed in Pubmed: [17485598](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17485598/).

6. Ignarro LJ. Experimental evidences of nitric oxide-dependent vasodilatory activity of nebiwolol, a third-generation beta-blocker. *Blood Press Suppl*. 2004: 2–16, indexed in Pubmed: [15587107](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15587107/).

7. Safar ME, Blacher J, Protogerou A, et al. Arterial stiffness and central hemodynamics in treated hypertensive subjects according to brachial blood pressure classification. *J Hypertens*. 2008; 26(1): 130–137, doi: [10.1097/HJH.0b013e3282f16a9c](https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3282f16a9c), indexed in Pubmed: [18090550](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18090550/).

8. McEniery CM, McDonnell B, Munnery M, et al. Anglo-Cardiff Collaborative Trial Investigators. Central pressure: variability and impact of cardiovascular risk factors: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial II. *Hypertension*. 2008; 51(6): 1476–1482, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.105445](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.105445), indexed in Pubmed: [18426997](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18426997/).

9. Ramos E, Perez-Quintero JA, Encinas SM, et al. Carotid-femoral pulse-wave velocity in children and adolescents from 2–18 years. *Am J Hypertens*. 2000; 13(6): S199–S200, doi: [10.1016/s0895-7061\(00\)00696-8](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(00)00696-8).

10. Tomiyama H, Arai T, Koji Y, et al. The age-related increase in arterial stiffness is augmented in phases according to the severity of hypertension. *Hypertens Res*. 2004; 27(7): 465–470, indexed in Pubmed: [15302982](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15302982/).

11. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2010; 31(15): 1865–1871, doi: [10.1093/eurheartj/ehq024](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq024), indexed in Pubmed: [20197424](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20197424/).

12. Safar ME, Blacher J, Pannier B, et al. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension*. 2002; 39(3): 735–738, doi: [10.1161/hy0202.098325](https://doi.org/10.1161/hy0202.098325), indexed in Pubmed: [11897754](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11897754/).

13. Izzo JL. Arterial stiffness and the systolic hypertension syndrome. *Curr Opin Cardiol*. 2004; 19(4): 341–352, indexed in Pubmed: [15218394](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15218394/).

14. Cameron JD, McGrath BP, Dart AM. Use of radial artery applanation tonometry and a generalized transfer function to determine aortic pressure augmentation in subjects with treated hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32(5): 1214–1220, indexed in Pubmed: [9809928](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9809928/).

15. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension*. 1995; 26(3): 485–490, indexed in Pubmed: [7649586](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7649586/).

16. Cloud GC, Rajkumar C, Kooner J, et al. Estimation of central aortic pressure by SphygmoCor requires intra-arterial peripheral pressures. *Clin Sci (Lond)*. 2003; 105(2): 219–225, doi: [10.1042/CS20030012](https://doi.org/10.1042/CS20030012), indexed in Pubmed: [12710885](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12710885/).

17. Dhakam Z, McEniery CM, Burton T, et al. A comparison of atenolol and nebiwolol in isolated systolic hypertension. *J Hypertens*. 2008; 26(2): 351–356, doi: [10.1097/HJH.0b013e3282f283c9](https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3282f283c9), indexed in Pubmed: [18192850](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18192850/).

18. Mahmud A, Feely J. Beta-blockers reduce aortic stiffness in hypertension but nebiwolol, not atenolol, reduces wave reflection. *Am J Hypertens*. 2008; 21(6): 663–667, doi: [10.1038/ajh.2008.156](https://doi.org/10.1038/ajh.2008.156), indexed in Pubmed: [18437130](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18437130/).

19. Soanker R, Naidu MUR, Raju SB, et al. Effect of beta-1-blocker, nebiwolol, on central aortic pressure and arterial stiffness in patients with essential hypertension. *Indian J Pharmacol*. 2012; 44(3): 407–411, doi: [10.4103/0253-7613.96349](https://doi.org/10.4103/0253-7613.96349), indexed in Pubmed: [22701257](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22701257/).

20. Kampus P, Serg M, Kals J, et al. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness. *Hypertension*. 2011; 57(6): 1122–1128, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.155507](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.155507), indexed in Pubmed: [21536983](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21536983/).
21. Williams B, O'Rourke M. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. The Conduit Artery Functional Endpoint (CAFE) study in ASCOT. *J Hum Hypertens*. 2001; 15 Suppl 1: S69–S73, indexed in Pubmed: [11685915](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11685915/).
22. Koumaras C, Tziomalos K, Stavrinou E, et al. Effects of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and beta-blockers on markers of arterial stiffness. *J Am Soc Hypertens*. 2014; 8(2): 74–82, doi: [10.1016/j.jash.2013.09.001](https://doi.org/10.1016/j.jash.2013.09.001), indexed in Pubmed: [24139833](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24139833/).
23. Conti V, Russomanno G, Corbi G, et al. Adrenoreceptors and nitric oxide in the cardiovascular system. *Front Physiol*. 2013; 4: 321, doi: [10.3389/fphys.2013.00321](https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00321), indexed in Pubmed: [24223559](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24223559/).
24. Takimoto E, Champion HC, Li M, et al. Oxidant stress from nitric oxide synthase-3 uncoupling stimulates cardiac pathologic remodeling from chronic pressure load. *J Clin Invest*. 2005; 115(5): 1221–1231, doi: [10.1172/JCI21968](https://doi.org/10.1172/JCI21968), indexed in Pubmed: [15841206](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15841206/).
25. Arosio E, De Marchi S, Prior M, et al. Effects of nebivolol and atenolol on small arteries and microcirculatory endothelium-dependent dilation in hypertensive patients undergoing isometric stress. *J Hypertens*. 2002; 20(9): 1793–1797, indexed in Pubmed: [12195121](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12195121/).
26. Dessy C, Saliez J, Ghisdal P, et al. Endothelial beta3-adrenoreceptors mediate nitric oxide-dependent vasorelaxation of coronary microvessels in response to the third-generation beta-blocker nebivolol. *Circulation*. 2005; 112(8): 1198–1205, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.104.532960](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.532960), indexed in Pubmed: [16116070](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16116070/).
27. Ladage D, Brixius K, Hoyer H, et al. Mechanism underlying nebivolol-induced endothelial nitric oxide synthase activation in human umbilical vein endothelial cells. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2006; 33(8): 720–724, doi: [10.1111/j.1440-1681.2006.04424.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2006.04424.x).
28. Maffei A, Vecchione C, Aretini A, et al. Characterization of nitric oxide release by nebivolol and its metabolites. *Am J Hypertens*. 2006; 19(6): 579–586, doi: [10.1016/j.amjhyper.2005.09.021](https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2005.09.021), indexed in Pubmed: [16733229](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16733229/).
29. Gray CL, Ndefo UA. Nebivolol: a new antihypertensive agent. *Am J Health Syst Pharm*. 2008; 65(12): 1125–1133, doi: [10.2146/ajhp070459](https://doi.org/10.2146/ajhp070459), indexed in Pubmed: [18541682](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18541682/).
30. Cominacini L, Fratta Pasini A, Garbin U, et al. Nebivolol and its 4-keto derivative increase nitric oxide in endothelial cells by reducing its oxidative inactivation. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42(10): 1838–1844, indexed in Pubmed: [14642697](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14642697/).
31. de Groot AA, Mathy MJ, van Zwieten PA, et al. Antioxidant activity of nebivolol in the rat aorta. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2004; 43(1): 148–153, indexed in Pubmed: [14668581](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14668581/).
32. Mason RP, Kalinowski L, Jacob RF, et al. Nebivolol reduces nitroxidative stress and restores nitric oxide bioavailability in endothelium of black Americans. *Circulation*. 2005; 112(24): 3795–3801, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.105.556233](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.556233), indexed in Pubmed: [16330685](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16330685/).
33. Falciani M, Rinaldi B, D'Agostino B, et al. Effects of nebivolol on human platelet aggregation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2001; 38(6): 922–929, indexed in Pubmed: [11707696](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11707696/).
34. Tzemos N, Lim PO, MacDonald TM. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double blind cross-over study. *Circulation*. 2001; 104(5): 511–514, indexed in Pubmed: [11479245](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11479245/).
35. Gullu H, Erdogan D, Caliskan M, et al. Different effects of atenolol and nebivolol on coronary flow reserve. *Heart*. 2006; 92(11): 1690–1691, doi: [10.1136/hrt.2005.084079](https://doi.org/10.1136/hrt.2005.084079), indexed in Pubmed: [17041122](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17041122/).
36. Tepliakov AT, Kuznetsova AV, Stepacheva TA, et al. [Antiischemic and metabolic effects of nebivolol and metoprolol CR/XL (betalok ZOK) in patients with postinfarction heart dysfunction]. *Klin Med (Mosk)*. 2005; 83(4): 56–59, indexed in Pubmed: [15941146](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15941146/).
37. Edes I, Gasior Z, Wita K. Effects of nebivolol on left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure: results of the ENECA study. *Eur J Heart Fail*. 2005; 7(4): 631–639, doi: [10.1016/j.ejheart.2004.10.015](https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2004.10.015), indexed in Pubmed: [15921805](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15921805/).
38. Montero-Perez-Barquero M, Flather M, Roughton M, et al. Influence of systolic blood pressure on clinical outcomes in elderly heart failure patients treated with nebivolol: data from the SENIORS trial. *Eur J Heart Fail*. 2014; 16(9): 1009–1015, doi: [10.1002/ejhf.136](https://doi.org/10.1002/ejhf.136), indexed in Pubmed: [25044535](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25044535/).
39. Ambrosio G, Flather MD, Böhm M, et al. -blockade with nebivolol for prevention of acute ischaemic events in elderly patients with heart failure. *Heart*. 2011; 97(3): 209–214, doi: [10.1136/hrt.2010.207365](https://doi.org/10.1136/hrt.2010.207365), indexed in Pubmed: [21138861](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21138861/).