

Nowoczesna farmakoterapia A.D.2023 – dlaczego, kiedy i u kogo stosować... nebiwolol – studium przypadku

Modern pharmacotherapy A.D.2023 – why, when and for whom to use... nebivolol – case study

Marcin Barylski

Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralny Szpital Weteranów

Streszczenie

Nebivolol jest lekiem β -adrenolitycznym III generacji o właściwościach naczyniorozszerzających. To najbardziej selektywna substancja z grupy β -adrenolityków, mająca 300-krotnie większe powinowactwo do receptora β_1 niż do receptora β_2 . Nebivolol stymuluje śródbłonkową syntazę do endogennej produkcji tlenu azotu, który działa ochronnie, przeciwzapalnie, antyagregacyjnie, antyproliferacyjnie i antyoksydacyjnie. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi towarzystw naukowych nebiwolol stanowi szczególnie korzystną opcję terapeutyczną dla pacjentów z nadciśnieniem hiperkinetycznym i zaburzeniami potencji. Jako jedyny β -adrenolityk ma ponadto właściwość stymulacji receptorów β_3 w tkance tłuszczowej, co sprawia, że jest on również optymalnym β -adrenolitykiem u pacjentów z nadwagą lub otyłością. W niniejszej pracy przedstawiono przypadki kliniczne ilustrujące miejsce nebiwololu w terapii nadciśnienia tętniczego i chorób współistniejących. *Geriatrics 2023;17:70-79. doi: 10.53139/G.20231710*

Słowa kluczowe: nebiwolol, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia funkcji seksualnych, otyłość

Summary

Nebivolol is a third-generation β -adrenolytic drug with vasodilator properties. It is the most selective β -blocker drug, showing a 300-fold higher affinity for the β_1 receptor than for the β_2 receptor. Nebivolol stimulates endothelial synthase to endogenous production of nitric oxide, which has protective, anti-inflammatory, anti-aggregating, antiproliferative and antioxidant effect. According to current guidelines of scientific associations nebiwolol is advantageous therapeutic option particularly for patients with hyperkinetic hypertension and sexual dysfunction. As the only β -blocker, it also has the property of stimulating β_3 receptors in adipose tissue, which makes it also the optimal β -blocker in overweight or obese patients. This paper presents clinical cases illustrating the place of nebiwolol in the treatment of hypertension and comorbidities. *Geriatrics 2023;17:70-79. doi: 10.53139/G.20231710*

Keywords: nebivolol, arterial hypertension, sexual dysfunction, obesity

Przypadek 1

Pacjent z nadciśnieniem tętniczym i tachykardią zatokową

45-letni prawnik, dotychczas nieleczony z powodu chorób przewlekłych, został przyjęty do kliniki ze względu na występujące od kilku miesięcy częste bóle głowy, uczucie kołatania serca, łatwe męczenie się oraz zaburzenia snu. Powyższe objawy łączył on z przepracowaniem oraz stresem, a doraźnie przyjmowane leki przeciwbólowe przynosiły jedynie krótkotrwałą ulgę.

Ponadto mężczyzna zauważył, że wyniki pomiarów ciśnienia tętniczego wykonywanych ostatnio w domu na automatycznym aparacie oscyływały zawsze w granicach 150-160/90-100 mmHg, a częstość rytmu serca nigdy nie była niższa niż 90/min. Niepokój mężczyzny budziły także okresowe krwawienia z nosa. Pacjent nie uprawiał żadnego sportu, posiłki spożywał nieregularnie, często dosalał pokarmy. Nigdy nie palił papierosów. Wypijał 2-3 szklaneczki whisky 1-2 razy w tygodniu. Był obciążony wywiadem rodzinnym

w kierunku chorób układu sercowo-naczyniowego: matka chorowała na nadciśnienie tętnicze i w 75. r.ż. przeżyła udar mózgu, ojciec zmarł w wieku 69 lat z powodu zawału mięśnia sercowego, natomiast młodszy o 4 lata brat leczył się z powodu nadciśnienia tętniczego, cukrzycy typu 2 i hipercholesterolemii.

W badaniu przedmiotowym stwierdzono: nadwagę (BMI = 27,4 kg/m²), rytm serca miarowy 102/min, nad polami płucnymi szmer płęcherzykowy prawidłowy. Ciśnienie tętnicze na prawym przedramieniu wynosiło 152/94 mmHg, na lewym – 158/95 mmHg. Obrzęki obwodowe nie występowały. W badaniach laboratoryjnych (w tym TSH) nie wykazano nieprawidłowości. Ryzyko sercowo-naczyniowe w skali SCORE2 wyniosło 4%.

W zapisie EKG stwierdzono rytm zatokowy, miarowy 100/min. Bez cech niedokrwienia mięśnia sercowego i przerostu lewej komory.

W badaniu echokardiograficznym: wielkość jam serca była w granicach normy, a grubość mięśnia lewej komory prawidłowa (przegroda 1,0 cm, ściana tylna 0,9 cm). Nie wykryto odcinkowych zaburzeń kurczliwości. Frakcja wyrzutowa lewej komory (EF, *ejection fraction*) wynosiła 65%.

W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej nie uwidoczono patologii.

W całodobowym automatycznym monitorowaniu ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*) wykazano podwyższone średnie jego wartości w ciągu całej doby (144/88 mmHg), w ciągu dnia (154/92 mmHg) i w nocy (126/82 mmHg), z obniżeniem w nocy (*dipper*).

W badaniu elektrokardiograficznym metodą Holtera stwierdzono wiodący rytm zatokowy, 124 dodatkowe pobudzenia pochodzenia nadkomorowego oraz tendencję do tachykardii zatokowej. Minimalna częstość rytmu serca wynosiła 58/min w godzinach nocnych, maksymalna 138/min w godzinach dziennych. Średnia częstość rytmu w ciągu doby to 90/min.

Chorego poinformowano o zasadach postępowania niefarmakologicznego (modyfikacja diety, zmniejszenie spożycia soli kuchennej, zwiększenie aktywności fizycznej, ograniczenie spożycia alkoholu), wdrożono terapię farmakologiczną (telmisartan 40 mg/dobę, nebiwolol 5 mg/dobę), zalecono regularne pomiary ciśnienia tętniczego i tętna w warunkach domowych oraz wizytę kontrolną w poradni po 4 tygodniach.

Podczas kontrolnej wizyty ciśnienie tętnicze wynosiło 135/90 mmHg. Częstość rytmu serca wynosiła 80/min. Chory podawał znacznie lepsze samopoczucie, ustąpienie bólów głowy, kołatań serca oraz krwawień z nosa. Ograniczył dosalanie pokarmów, zwiększył aktywność fizyczną (dwa razy w tygodniu pływa, raz w tygodniu jeździ na rowerze), zmniejszył ilość spożywanego alkoholu. W oparciu o domowe pomiary, zdecydowano o dalszej optymalizacji ciśnienia tętniczego i tętna, zwiększając dawkę nebiwololu do 10 mg/dobę.

Ostateczny schemat terapii farmakologicznej:

- nebiwolol 10 mg raz dziennie rano
- telmisartan 40 mg raz dziennie rano

Przypadek 2 Pacjent z nadciśnieniem tętniczym i otyłością brzuszną

56-letni urzędnik leczony od 10 lat z powodu hipercholesterolemii, został przyjęty do kliniki z powodu utrzymujących się od blisko 4 miesięcy podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego (w granicach 165-170/95-105 mmHg). Dodatkowo pacjent zgłaszał występującą od ok. 6 miesięcy przyspieszoną czynność serca (około 90-100/min). Chory nie przestrzegał zasad zdrowego stylu życia (nie zwracał uwagi na kaloryczność posiłków, dosalał pokarmy, nie wykonywał regularnej aktywności fizycznej). Nigdy nie palił papierosów, alkohol spożywał okazjonalnie. Matka pacjenta chorowała na nadciśnienie tętnicze i reumatoidalne zapalenie stawów, w 61. r.ż. przeżyła udar niedokrwienno-mózgu. Ojciec chorował na cukrzycę typu 2 i przewlekłą obturacyjną chorobę płuc. Siostra pozostawała w dobrym zdrowiu. Chory przyjmował atorwastatynę 20 mg.

W badaniu przedmiotowym stwierdzono rytm serca miarowy, 94/min. Bez zmian osłuchowych nad polami płucnymi. Ciśnienie tętnicze wynosiło 160/95 mmHg, takie samo na obu kończynach górnych. BMI wynosił 34,8 kg/m². Bez innych istotnych nieprawidłowości.

W badaniach laboratoryjnych zwracały uwagę podwyższone stężenia cholesterolu całkowitego (216 mg/dl), cholesterolu frakcji LDL (134 mg/dl) oraz nie-HDL (174 mg/dl). Ryzyko sercowo-naczyniowe w skali SCORE2 wyniosło 11%.

W zapisie EKG stwierdzono rytm zatokowy, miarowy 100/min oraz niepełny blok prawej odnogi pęczęka

Hisa. Nie odnotowano cech niedokrwienia mięśnia sercowego ani przerostu lewej komory.

W badaniu echokardiograficznym wielkość jam serca była w granicach normy. Grubość mięśnia lewej komory prawidłowa (przegroda 0,9 cm, ściana tylna 1,0 cm). Bez odcinkowych zaburzeń kurczliwości. EF lewej komory wynosiła 60%. Stwierdzono zwłóknienia płatków zastawki mitralnej i jej umiarkowaną niedomykalność, pozostałe przepływy były w normie, bez płynu w worku osierdziowym.

W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej uwidoczono wątrobę o wzmożonej echogeniczności mięjszu – stłuszczenie.

W ABPM wykazano podwyższone średnie wartości ciśnienia tętniczego w ciągu całej doby (154/89 mmHg), w ciągu dnia (164/94 mmHg) i w nocy (137/85 mmHg), z obniżeniem w nocy (*dipper*).

W badaniu elektrokardiograficznym metodą Holtera stwierdzono wiodący rytm zatokowy, 68 dodatkowych pobudzeń pochodzenia nadkomorowego oraz tendencję do tachykardii zatokowej. Minimalna częstość rytmu serca wynosiła 54/min w godzinach nocnych, maksymalna 140/min w godzinach dziennych. Średnia częstość rytmu w ciągu doby to 88/min.

Na podstawie badań podmiotowego, przedmiotowego oraz dodatkowych oprócz hipercholesterolemii i otyłości brzusznej rozpoznano nadciśnienie tętnicze 2. stopnia, tachykardię zatokową oraz stłuszczenie wątroby.

Chorego poinformowano o zasadach postępowania niefarmakologicznego, wdrożono terapię hipotensyjną oraz zmodyfikowano dotychczasową hipolipemizującą, zalecono regularne pomiary ciśnienia tętniczego i tętna w warunkach domowych.

Po 4 tygodniach w trakcie wizyty w poradni ciśnienie tętnicze wynosiło 136/84 mmHg, a tętno 75/min. Wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach domowych wynosiły 128/80 mmHg, tętno 70/min (średnia z tygodniowego okresu pomiarów przed wizytą). W związku z dobrą kontrolą ciśnienia tętniczego oraz tętna utrzymano dotychczasowe leczenie hipotensyjne.

Ostateczny schemat terapii farmakologicznej:

- **nebiwolol 10 mg raz dziennie rano**
- telmisartan 80 mg + HCTZ 12,5 mg (lek złożony) raz dziennie rano
- rosuwastatyna 20 mg + ezetymib 10 mg (lek złożony) raz dziennie rano

Przypadek 3 Pacjent z nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami erekcji

45-letni chory, palacz tytoniu, właściciel dużej firmy transportowej, z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym i rodzinnym obciążeniem chorobami układu krążenia („ojciec chorował na nadciśnienie tętnicze i nagle zmarł”) zgłosił się do poradni kardiologicznej z powodu napadowego „nierównego kołatania serca”, które pojawia się w sytuacjach stresowych. Chory czuje się źle od ok. roku, a pogorszenie stanu zdrowia wiąże z problemami finansowymi. Nadciśnienie tętnicze rozpoznano u niego przypadkowo 3 lata temu i rozpoczęto terapię sartanem (telmisartan 40 mg/dobę). W okresowo wykonywanych przez chorego domowych pomiarach ciśnienie tętnicze mieściło się w zakresie 150-155/90-95 mmHg. Chory zwrócił uwagę, że od dłuższego czasu podczas pomiaru aparat „pokazuje szybki puls” (ok. 80-100/min). Z tego powodu był w ubiegłym roku u lekarza rodzinnego, który zalecił mu dodatkowe przyjmowanie metoprololu w dawce 50 mg/dobę. Niestety, mimo tego, że „serce uspokoiło się”, nie mógł przyjmować tego leku z powodu pojawienia się problemów z „męskością”, które szybko ustąpiły po jego odstawieniu. Od tego czasu mężczyzna bardzo obawia się wszystkich leków „zwalniających puls” i przestał na leczeniu telmisartanem.

W badaniu przedmiotowym stwierdzono nadwagę (BMI = 28 kg/m²), czynność serca miarowa, przyspieszona do ok. 100/min, dość liczne skurcze dodatkowe. Nad polami płucnymi bez cech zastoju, wątroba i śledziona niepowiększone, bez obrzęków obwodowych. Ciśnienie tętnicze wynosiło 154/95 mmHg, bez istotnej różnicy między kończynami.

W badaniach laboratoryjnych bez odchyżeń od normy.

Ryzyko sercowo-naczyniowe w skali SCORE2 wyniosło 8%.

W spoczynkowym zapisie EKG: lewogram, rytm zatokowy 90/min, przedwczesna pojedyncza ekstrasystolia pochodzenia nadkomorowego, bez cech niedokrwienia mięśnia sercowego.

W wykonanym 24-godzinnym monitorowaniu EKG metodą Holtera dominował rytm zatokowy (średnia częstość rytmu 85/min, maks. 154/min o godz. 07.50, min. 43/min o godz. 03.52); dość liczne ekstrasystolie przedwczesne pochodzenia nadkomorowego (3873 pobudzenia – przede wszystkim pojedyncze,

ale również kilka okresów o charakterze bigemiii), szczególnie w godzinach aktywności chorego.

W badaniu echokardiograficznym wielkość jam serca oraz kurczliwość były prawidłowe; uwagę zwracała graniczna grubość ścian lewej komory (przegroda międzykomorowa 1,1 cm, tylna ściana lewej komory 1,05 cm).

W ABPM stwierdzono podwyższone średnie ciśnienie w ciągu dnia (151/89 mmHg) z obniżeniem jego wartości w nocy (127/91 mmHg).

Choremu przedstawiono informację o koniecznych zmianach stylu życia (rzucenie palenia, wprowadzenie systematycznej aerobowej aktywności fizycznej, ograniczenie spożycia soli i alkoholu). Wziąwszy pod uwagę zgłaszane dolegliwości oraz wyniki badań dodatkowych, do telmisartanu dodano HCTZ 12,5 mg oraz włączono dodatkowo nebiwolol (początkowo w dawce 2,5 mg rano) i zalecono wizytę kontrolną po 4 tygodniach.

W wyniku zmodyfikowania leczenia uzyskano znaczną poprawę stanu pacjenta, przejawiającą się ustąpieniem dolegliwości zgłaszanych podczas wizyty wstępnej (przede wszystkim „kołatania serca”). Średnia wartość ciśnienia w pomiarach domowych wyniosła 143/91 mmHg, a średnia częstość akcji serca 76/min (pomiar z tygodnia przed kontrolą). Co bardzo ważne dla pacjenta, „sfera intymna nie ucierpiała w żadnym aspekcie”.

W związku z korzystnym efektem włączenia nebiwololu oraz brakiem działań niepożądanych zwiększono jego dawkę do 5 mg/dobę, utrzymując jednocześnie dotychczasowe dawkowanie telmisartanu z HCTZ.

Podczas kolejnej wizyty ciśnienie tętnicze wynosiło 132/78 mmHg, częstość rytmu serca 72/min, a średnie ciśnienie tętnicze w pomiarach domowych – 122/74 mmHg (pomiar z tygodnia przed kontrolą). Chory czuł się „naprawdę komfortowo”, nie zgłaszał żadnych niepokojących dolegliwości, również zaburzeń erekcji. W tej sytuacji zdecydowano o kontynuacji dotychczasowej terapii.

Ostateczny schemat terapii farmakologicznej:

- **nebiwolol 5 mg raz dziennie rano**
- telmisartan 40 mg + HCTZ 12,5 mg (lek złożony) raz dziennie rano

Przypadek 4 **Pacjentka z nadciśnieniem tętniczym, przewlekłym zespołem wieńcowym i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc**

62-letnia kobieta z nadciśnieniem tętniczym, hipercholesterolemią, po angioplastyce wieńcowej gałęzi przedniej zstępującej z implantacją dwóch sten-tów DES przed 5 miesiącami, z wywiadem przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) zgłosiła się na wizytę kontrolną do poradni kardiologicznej. Chora nie skarżyła się na żadne dolegliwości.

Przed wizytą przyjmowała: bisoprolol 5 mg/dobę, ramipril 10 mg/dobę, rosuwastatynę 40 mg/dobę, kwas acetylosalicylowy 75 mg/dobę, klopidogrel 75 mg/dobę, pantoprazol 20 mg/dobę oraz leki wziewne – budezonid 2 × 160 µg i formoterol 2 × 4,5 µg.

W badaniu przedmiotowym stwierdzono rytm serca miarowy 58/min, pojedyncze świsty nad polami płucnymi. Ciśnienie tętnicze wynosiło 120/75 mmHg i było takie samo na obu kończynach górnych.

W badaniach laboratoryjnych nie wykazano nieprawidłowości. W lipidogramie: cholesterol całkowity – 117 mg/dl, HDL-C – 46 mg/dl, LDL-C – 52 mg/dl, TG (triglicerydy) – 95 mg/dl, nie-HDL-C – 71 mg/dl.

W zapisie EKG stwierdzono lewogram, rytm zatokowy miarowy 55/min, blok przedniej wiązki lewej odnogi pęczka Hisa.

Ze względu na wywiad POChP oraz niewielkie cechy obturacji dróg oddechowych odstawiono bisoprolol i wprowadzono do terapii nebiwolol w dawce 5 mg/dobę.

W czasie wizyty kontrolnej po 3 miesiącach pacjentka zgłosiła poprawę tolerancji wysiłku. W badaniu przedmiotowym nie stwierdzono cech obturacji dróg oddechowych.

Ostateczny schemat terapii farmakologicznej:

- **nebiwolol 5 mg raz dziennie rano**
- ramipril 10 mg raz dziennie rano
- rosuwastatyna 40 mg raz dziennie wieczorem
- kwas acetylosalicylowy 75 mg raz dziennie wieczorem
- klopidogrel 75 mg raz dziennie rano
- pantoprazol 20 mg raz dziennie rano
- budezonid 160 µg + formoterol 4,5 µg 1 wdech dwa razy dziennie rano i wieczorem

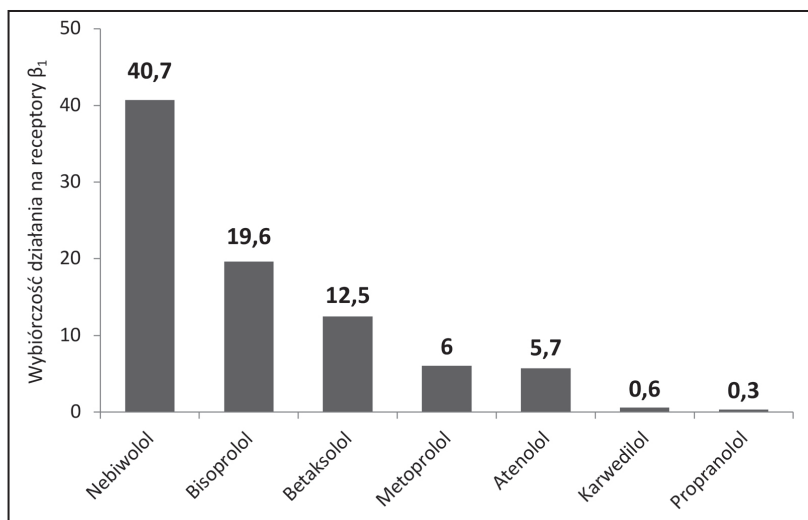
Komentarz

Najistotniejsze z punktu widzenia klinicznego są trzy cechy β-adrenolityków: stopień ich selektywności względem receptora β₁, dodatkowe właściwości

naczyniorozszerzające oraz działania plejotropowe (np. potencjał antyoksydacyjny). Nebiwołol jest najnowszym zarejestrowanym lekiem wśród β -adrenolityków III generacji, który od wielu lat wzbudza w Polsce największe zainteresowanie i charakteryzuje się największą dynamiką wzrostu stosowania.

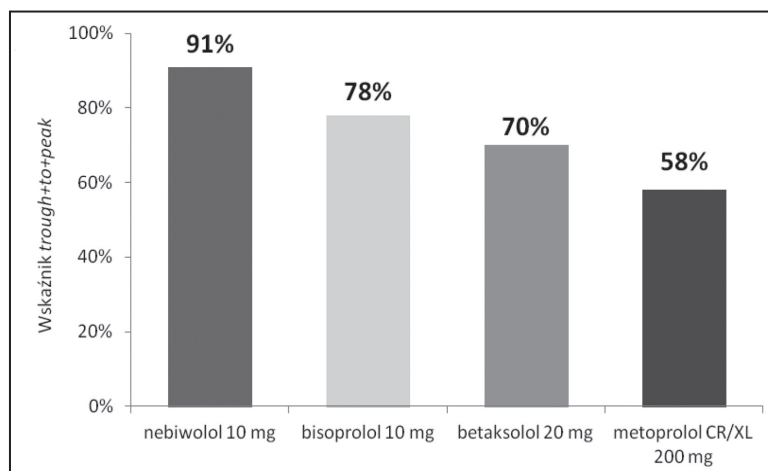
Wyjątkowość nebiwołolu wynika z jego wysokiej kardioselektywności, a ponadto jest **jedynym β -adrenolitykiem III generacji wybiórczo działającym na receptory β_1** . Powinowactwo do receptora β_1 jest 300-krotnie większe niż do receptora β_2 , a na tle całej klasy leków β -adrenolitycznych nebiwołol

posiada **najwyższą kardioselektywność** i pod tym względem 2,5-krotnie przewyższa superselektywny bisoprolol (rycina 1) [1]. Kardioselektywność jest aktualnie preferowaną cechą β -adrenolityków stosowanych w chorobach układu krążenia, którą powinniśmy kierować się przy wyborze konkretnego preparatu β -adrenolitycznego w praktyce kardiologicznej. Drugim ważnym mechanizmem działania nebiwołolu jest rozszerzanie naczyń przez stymulację śródbłonkowej syntazy do **endogennej produkcji tlenku azotu (NO, nitric oxide)**. Tlenek azotu ma działanie ochronne, przeciwzapalne, antyagregacyjne,



Rycina 1. Kardioselektywność wybranych leków β -adrenolitycznych [1]

Figure 1. Cardioselectivity of selected β -blockers [1]



Rycina 2. Wskaźniki trough-to-peak najdłużej działających β -adrenolityków [3-5]

Figure 2. Trough-to-peak ratios of the longest-acting β -blockers [3-5]

antyproliferacyjne i antyoksydacyjne. Na tej podstawie można więc sformułować tezę o potencjalnie przeciwmiażdżycowym działaniu nebiwololu [2]. Niezwykle ważną cechą nebiwololu jest **najwyższy spośród wszystkich β -adrenolityków wskaźnik trough-to-peak** warunkujący skuteczność działania leku przez całą dobę (rycina 2) [3-5].

Skuteczność hipotensyjna nebiwololu jest porównywalna z innymi β -adrenolitykami, a preferencja stosowania wynika z posiadania dodatkowych unikatowych właściwości. Obniżanie ciśnienia tętniczego przez nebiwolol wynika ze zmniejszenia oporu obwodowego i wzrostu objętości wyrzutowej, bez obniżania rzutu serca.

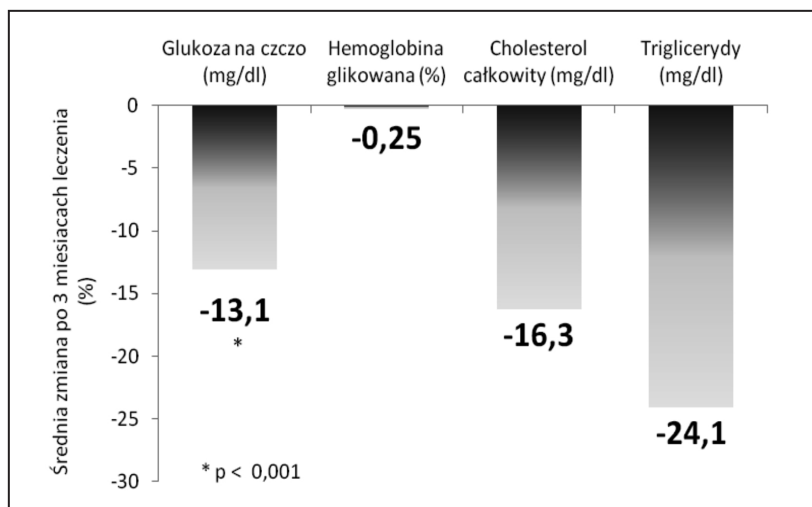
W badaniu NEBIS (*Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study*) porównywano skuteczność nebiwololu 5 mg i bisoprololu 5 mg w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Pierwotny punkt końcowy (odsetek badanych, u których uzyskano obniżenie wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego < 90 mmHg lub obniżenie o przynajmniej 10 mmHg) osiągnęło 92% chorych w grupie leczonej nebiwolelem i 89,6% w grupie leczonej bisoprololem. Liczba zgłoszonych działań niepożądanych była mniejsza w grupie chorych przyjmujących nebiwolol niż w grupie stosującej bisoprolol (5,8% vs. 8,9%) [6].

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 mg lub 10 mg albo nifedipina w dawce 20 mg podawana 2 razy na dobę. Ponadto w całodobowym monitorowaniu ciśnienia tętniczego obserwowano mniejszy wzrost porannych wartości ciśnienia w grupie chorych otrzymujących nebiwolol niż w grupie chorych leczonych nifedipiną [7, 8].

W grupie 324 chorych z izolowanym skurczowym nadciśnieniem tętniczym porównano skuteczność hipotensyjną 5 mg nebiwololu i 50 mg losartanu. 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 nebiwolelem rzadziej wymagali dołączenia diuretyku jako drugiego leku hipotensyjnego w celu osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego [9].

Wyniki badań oceniających wielkość dawki nebiwololu potwierdziły, że **5-10 mg to najbardziej odpowiednie dawki do leczenia nadciśnienia tętniczego**. Amerykanie dopuszczają stosowanie tego leku w jeszcze większej dobowej dawce, bo aż 40 mg [10]. Okazuje się bowiem, że im więcej nebiwololu pacjent otrzymuje w ciągu doby, tym intensywniej obniżamy ciśnienie oraz bardziej działamy plejotropowo na śródbłonek naczyniowy [11]. Do nebiwololu w dawce 10 mg/dobę nawiązują również wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2019



Rycina 3. Wpływ leczenia nebiwolelem na parametry metaboliczne [13]

Figure 3. Effect of nebiwolol treatment on metabolic parameters [13]

roku wskazując, że w **opornym nadciśnieniu tętniczym**, przy wyborze leku β -adrenolitycznego można również rozważyć preparat o właściwościach naczyniorozszerzających (**nebiwolol w dawce 10 mg**) [12]. Wartym odnotowania jest także fakt, że od kwietnia 2019 r. nebiwolol jest dostępny na polskim rynku farmaceutycznym właśnie w tej zwiększonej dawce 10 mg.

W badaniach klinicznych potwierdzono neutralność metaboliczną nebiwololu, dlatego można go bezpiecznie stosować w leczeniu nadciśnienia współistniejącego z zaburzeniami gospodarki lipidowej i węglowodanowej. W jednym z badań, nebiwolol podawany przez 3 miesiące 2838 chorym z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą cukrzycą typu 2 spowodował redukcję stężenia glukozy na czczo, hemoglobiny glikowanej, cholesterolu całkowitego i triglicerydów (rycina 3) [13].

Interesujących wyników dostarczyło badanie Celik i wsp., którym objęto chorych na nadciśnienie tętnicze 1. stopnia. Badanych losowo przydzielono do grup otrzymujących przez 6 miesięcy nebiwolol (5 mg/dobę) lub metoprolol (100 mg/dobę). W momencie zakończenia obserwacji nie wykazano różnic w obniżeniu skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego między porównywanymi grupami. Terapia nebiwolem wiązała się natomiast z istotnym zmniejszeniem stężenia malonyldialdehydu (wykładnika nasilenia stresu oksydacyjnego), wzrostem stężenia adiponektyny wykazującej działanie przeciwzapalne, przeciwmiażdżycowe i zwiększające insulinowrażliwość oraz zmniejszeniem stężenia P-selektyny i wskaźnika insulinoporności – HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance*) [14].

Wiedza farmakologiczna o nebiwolelu przeszła istotną ewolucję w ciągu ostatniej dekady. Aktualnie wiadomo, że stosowany w praktyce klinicznej nebiwolol jest racemiczną mieszaniną prawo- i lewoskrętnych enancjomerów w proporcji 1:1, zasadniczo różnych pod względem właściwości farmakodynamicznych. D-nebiwolol jest wysoce selektywnym β_1 -adrenolitykiem, podczas gdy L-nebiwolol to klasyczny β_3 -agonista (ryc. 4).

Pobudzenie receptora β_3 w miokardium zwiększa dostępność NO dla serca, być może bezpośrednio przekładając się na efekt wazodylatacyjny w niektórych łożyskach naczyniowych [15]. Plejotropowe, antyoksydacyjne działanie nebiwololu powiązano również z korzystnym wpływem na wybrane markery

dysfunkcji śródbłonna, a dodatkowo – na parametry endokrynne tkanki tłuszczowej [14].

Pobudzenie receptorów β_3 w tkance tłuszczowej odpowiada za stymulację lipolizy i termogenezy (ryc. 4), a substancje agonistycznie wpływające na receptor β_3 są obecnie testowane jako nowe leki odchudzające. Dlatego być może w przypadku nebiwololu nie obserwuje się efektu wzrostu masy ciała po wielu latach terapii, w przeciwieństwie do starszych β -adrenolityków.

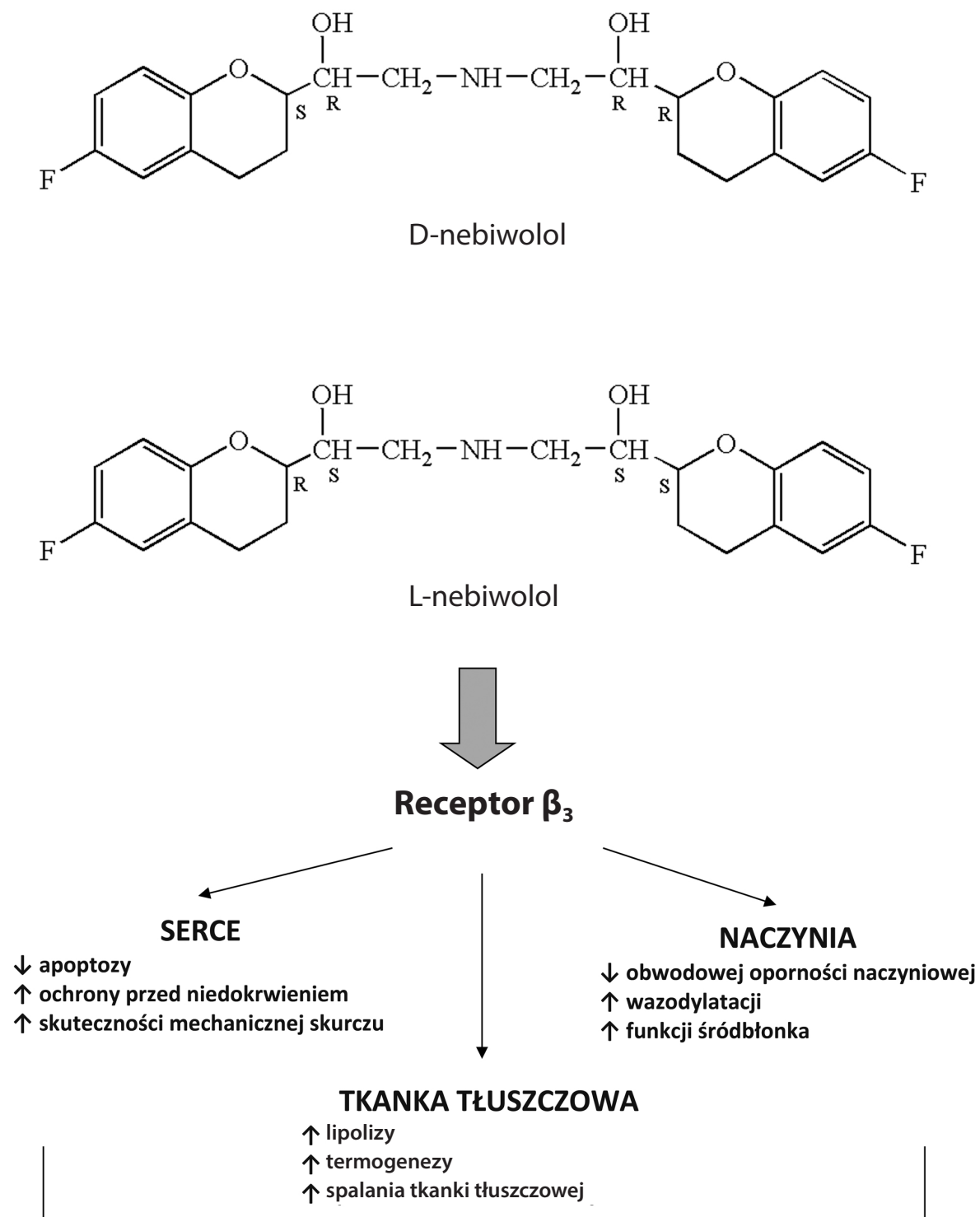
Są już dostępne wyniki pierwszych badań eksperymentalnych, w których w modelu ludzkiej tkanki tłuszczowej wykazuje się *in vitro* efekt „odchudzania”, a więc zmniejszania objętości komórek tłuszczowych przy przemywaniu ich nebiwolelem, a zwłaszcza jego lewoskrętnym enancjomerem – L-nebiwolelem [16].

Warto podkreślić, że nebiwolol jest jedynym β -adrenolitykiem wykazującym unikatową właściwość stymulacji spalania tkanki tłuszczowej, a wymienione wyżej cechy korzystnej modyfikacji metabolicznej powodują, że jest on optymalnym β -adrenolitykiem u pacjentów z nadwagą, otyłością, zespołem metabolicznym oraz cukrzycą.

Wybitna β_1 -selektywność sprawia, że nebiwolol może być bezpiecznie stosowany również u osób z astmą oskrzelową, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc oraz miażdżycą tętnic obwodowych.

Osobnego komentarza wymagają również zaburzenia potencji, stanowiące niejednokrotnie istotny problem w życiu prywatnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Jednym z istotnych zastrzeżeń wysuwanych w stosunku do β -adrenolityków są zaburzenia funkcji seksualnych wywoływane lub nasilane przez te leki. Jedynym wyjątkiem w swojej klasie jest właśnie nebiwolol, który może korzystnie modyfikować zaburzenia erekcji i dysfunkcję seksualną. Ponieważ efekt uwalniania NO ma charakter systemowy, dotyczy także ciał jamistych prącia, czym tłumaczy się potwierdzoną w wielu badaniach **wyższość nebiwololu nad innymi β -adrenolitykami w zakresie wpływu na erekcję** [17].

W badaniu znanym pod akronimem MR NOED, przeprowadzonym u 50 mężczyzn w wieku 40-55 lat, w którym porównywano wpływ 12-tygodniowego leczenia nebiwolelem (5 mg/dobę) i metoprololem (100 mg/dobę) na występowanie nowych przypadków zaburzeń erekcji, wykazano korzystny wpływ nebiwololu, wyrażający się poprawą funkcji seksualnych, i niekorzystny wpływ metoprololu, przy podobnym efekcie



Rycina 4. Potencjalne korzyści pobudzenia receptorów β_3 przez lewoskrętny enancjomer nebiwololu (rycina autorska)

Figure 4. Potential benefits of stimulating β_3 receptors by the levorotary enantiomer of nebiwolol (author's drawing)

hipotensyjnym [18]. Ważne jest również, że nebiwolol można kojarzyć z sildenafilem.

Na podstawie dowodów wskazujących na brak szkodliwego wpływu nebiwololu na funkcje seksualne oraz jego korzystne działanie na funkcję śródbłonna, Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) w podsumowaniu charakterystyki produktu leczniczego, a także europejskie towarzystwa naukowe – Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) oraz Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC, *European Society of Cardiology*) w ostatnich wytycznych leczenia nadciśnienia tętniczego oraz w niedawno opublikowanej aktualizacji Grupy Roboczej ESH ds. dysfunkcji seksualnych wskazały nebiwolol jako β -adrenolityk, który powinien być preferowany jako co najmniej neutralny w aspekcie współwystępujących zaburzeń erekcji u pacjentów wymagających stosowania leków z tej grupy [19-21]. W obu dokumentach podkreślono różnice wewnątrzklasowe dotyczące wpływu β -adrenolityków na erekcję, skupiając się na

odmiennym działaniu nebiwololu, co czyni go cenną opcją w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Również aktualne zalecenia PTNT 2019 podkreślają, że w przypadku mężczyzn z zaburzeniami erekcji lub w wieku usposabiającym do problemów z potencją, u których jest wskazane zastosowanie leku β -adrenolitycznego, **nebiwolol jest jedynym zalecanym lekiem z tej grupy** [12].

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Marcin Barylski
Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralny Szpital Weteranów 90-647 Łódź, Plac Hallera 1
☎ (+48 42) 639 30 80
✉ mbarylski3@wp.pl

Piśmiennictwo/References

1. Kostka-Jeziorny K, Głuszek J. Nebivolol. W: Tykarski A (red.). Biblioteka Nadciśnienia Tętniczego. Via Medica, Gdańsk 2009.
2. Wożakowska-Kapłon B. Nebivolol – unikalny przedstawiciel β -adrenolityków wazodylatacyjnych. Forum Zaburzeń Metabolicznych 2011;2(2):137-141.
3. Stoschitzky K, Stoschitzky G, Brussee H i wsp. Comparing beta-blocking effects of bisoprolol, carvedilol and nebiwolol. *Cardiology* 2006;106:199-206.
4. Rihacek I, Soucek M, Kara T i wsp. Trough/peak ratio and effects on pulse pressure of betaxolol hydrochloride in patients with newly diagnosed hypertension. *J Hypertens* 2004;22:193.
5. Grodzicki T, Januszewicz A, Opolski G (red.). Leki beta-adrenolityczne w chorobach układu sercowo-naczyniowego. Via Medica, Gdańsk 2004.
6. Czuriga I, Rieckens I, Bodnar J i wsp.; for the NEBIS Investigators; NEBIS Investigators Group. Comparison of the new cardioselective beta-blocker nebiwolol with bisoprolol in hypertension: the Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS). *Cardiovasc Drugs Ther* 2003;17:257-263.
7. Lacourcière Y, Poirier L, Lefebvre J i wsp. Comparative effects of a new cardioselective beta-blocker nebiwolol and nifedipine sustained-release on 24-hour ambulatory blood pressure and plasma lipoproteins. *J Clin Pharmacol* 1992;32:660-666.
8. Mazza A, Extremera G, Maldonato A i wsp. Nebiolol vs. amlodipine as first-line treatment of essential arterial hypertension in the elderly. *Blood Press* 2002;11:182-188.
9. Van Bortel AM, Bulpitt CJ, Fici F. Quality of life and antihypertensive effect with nebiwolol and losartan. *Am J Hypertens* 2005;18:1060-1066.
10. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS i wsp. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018;71(6):e13-e115.
11. Weiss RJ, Weber MA, Carr AA, Sullivan WA. A randomized, double-blind, placebo-controlled parallel-group study to assess the efficacy and safety of nebiwolol, a novel beta-blocker, in patients with mild to moderate hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007;9(9):667-676.
12. Tykarski A, Filipiak KJ, Januszewicz A i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2019 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce* 2019;5(1):1-84.

13. Schmidt AC, Graf C, Brixius K, Scholze J. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus:the YESTONO study. *Clin Drug Investig* 2007;27(12):841-849.
14. Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu 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.
15. Veverka A, Nuzum DS, Jolly JL. Nebivolol: a third-generation beta-adrenergic blocker. *Ann Pharmacother* 2006;40:1353-1360.
16. Bordicchia M, Pocognoli A, D'Anzeo MJ i wsp. Nebivolol induces, via β_3 adrenergic receptor, lipolysis, uncoupling protein 1, and reduction of lipid droplet size in human adipocytes. *J Hypertens* 2014;32:389-396.
17. 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;8:177-182.
18. Brixius K, Middeke M, Lichtenthal A i wsp. Nitric oxide, erectile dysfunction and beta-blocker treatment (MR NOED study):benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007;34:327-331.
19. Simova II, Todorova-Konstantinova RR, Denchev SV. Effects of nebivolol versus bisoprolol on endothelial function in hypertensive patients. *Exp Clin Cardiol* 2009;14(4):45-49.
20. Williams B, Mancia G, Spiering W i wsp. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-3104.
21. Viigimaa M, Vlachopoulos C, Doumas M i wsp. European Society of Hypertension Working Group on Sexual Dysfunction. Update of the position paper on arterial hypertension and erectile dysfunction. *J Hypertens* 2020;38(7):1220-1234.