

Bartosz Krzowski, Marcin Grabowski

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny w Warszawie

Miejsce nebiwololu w leczeniu przewlekłych zespołów wieńcowych – β -adrenolityk o unikatowych właściwościach

Nebivolol in chronic coronary syndrome treatment – β -blocker with unique properties

Streszczenie

Istnieje wiele metod leczenia przewlekłych zespołów wieńcowych, od modyfikacji stylu życia przez farmakoterapię aż po leczenie zabiegowe. Dostosowanie odpowiednich leków do konkretnego pacjenta może stanowić wyzwanie, głównie za sprawą ilości dostępnych na rynku molekuł. Jedną z głównych grup leków stosowanych na co dzień przez lekarzy chorób wewnętrznych i kardiologów są β -adrenolityki, które mają udowodnioną skuteczność w wielu badaniach klinicznych. Wykazano ich wpływ na poprawę rokowania i jakości życia. Nebivolol jest wyróżniającym się przedstawicielem tej grupy leków. Jego wysoce selektywny względem receptorów β oraz pleiotropowy efekt działania był przedmiotem wielu opracowań. W artykule zebrano najważniejsze doniesienia dotyczące zastosowania nebiwololu u pacjentów z przewlekłymi zespołami wieńcowymi.

Słowa kluczowe

nebiwolol, przewlekłe zespoły wieńcowe, MINOCA

Abstract

Several methods of chronic coronary syndrome treatment have been described, ranging from lifestyle modifications to pharmacotherapy and invasive procedures. Adjusting the right drug to a specific patient might be a challenge, mainly due to the number of molecules available on the market. One of the main groups of drugs used on a daily basis by internal medicine physicians and cardiologists are β -blockers, which have proven their effectiveness in many clinical trials. Their impact on the improvement of prognosis and quality of life has been proven. Nebivolol is a prominent representative of this group. Its high selectivity for β receptors and its pleiotropic effect of action have been the subject of many studies presenting the clinical benefits for patients. The presented manuscript concerns the most important findings on the use of nebiwolol in patients with chronic coronary syndromes.

Key words

nebiwolol, chronic coronary syndromes, MINOCA

Wstęp

Zasób metod leczenia pacjentów z przewlekłymi zespołami wieńcowymi jest ogromny. Podstawą pozostaje szeroko pojęty styl życia obejmujący przede wszystkim dietę i aktywność fizyczną. Najbardziej inwazyjną metodą leczenia są zabiegi z zakresu hemodynamiki, będące zasadniczo dostępną opcją terapii. Najszerzej stosowaną metodą leczenia pacjentów kardiologicznych jest jednak farmakoterapia. W armamentarium praktykującego lekarza znajdują się leki z różnych klas, z których każda ma inne wskazania i przeciwwskazania. β -adrenolityki są powszechnie stosowane zarówno przez kardiologów, jak i lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. W tej grupie na szczególną uwagę zasługuje nebiwolol ze względu na unikatowe właściwości. W artykule podsumowano najważniejsze doniesienia naukowe dotyczące wspomnianej molekuly, mające implikacje kliniczne, ze szczególnym uwzględnieniem przewlekłych zespołów wieńcowych.

Właściwości nebiwololu

Z uwagi na ogólnie dobry profil bezpieczeństwa oraz liczne wskazania kliniczne β -adrenolityki są często stosowaną grupą leków. Podstawowe wskazania obejmują niewydolność serca, stan po zawale serca, ale również nadciśnienie tętnicze. Z pewnością wyróżniającym się reprezentantem tej grupy jest nebiwolol, czyli lek najnowszej generacji. Coraz wyższa kardioselektywność kolejnych molekuł jest trendem oraz przyczyną, dla której efekt działania jest osiągany z co najmniej taką samą skutecznością jak w starszych lekach, ale przy zdecydowanie lepszym profilu bezpieczeństwa. Dzięki temu występuje mniej działań niepożądanych, między innymi spoza układu sercowo-naczyniowego.

Nebivolol to β -adrenolityk trzeciej generacji posiadający właściwości wazodylatacyjne [1]. Jest najbardziej selektywnym przedstawicielem tej grupy, a względne powinowactwo β_1/β_2 wynosi ponad 300 [2]. Czas półtrwania jest zmienny w zależności od indywidualnego metabolizmu, ale na tyle długi, że pozwala na wygodne dawkowanie raz dziennie. Prosty schemat dawkowania przekłada się na lepsze przestrzeganie zaleceń lekarskich przez pacjentów (adherencję). Spośród β -adrenolityków posiadających właściwości naczyniorozszerzające (karwedilol, labetalol) tylko nebiwolol bezpośrednio stymuluje śródbłonkową syntazę tlenku azotu (eNOS), co przekłada się na lokalną syntezę tlenku azotu i poprawę funkcji naczyń. Ponadto udowodniono, że nebiwolol ma właściwości przeciwutle-

niające, co z kolei wzmacnia efekt wazodylatacyjny. Innym skutkiem lokalnej produkcji tlenku azotu jest zmniejszenie ekspresji receptorów proadhezyjnych oraz zapalnych na ścianie śródbłonki naczyń [3]. To bardzo ważny mechanizm, który pozwala na tak istotną we współczesnej kardiologii redukcję ryzyka zakrzepowo-zatorowego. Również stan zapalny jest obecnie szeroko komentowanym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, a jego ograniczenie ma naturalnie korzystny wpływ na rokowanie pacjentów. Powyższy efekt wykazano zarówno na modelu zwierzęcym, jak i wśród ludzi [4]. Właśnie plejotropowy charakter działania oraz dobry profil bezpieczeństwa przełożyły się na popularność i mnogość wskazań nebiwololu w zaleceniach towarzystw naukowych.

Istnieją dowody potwierdzające kliniczne znaczenie tych właściwości leku. Na przykład, podanie nebiwololu zdrowym ochotnikom zmniejszyło częstość akcji serca, ciśnienie krwi i opór naczyniowy, ale co bardzo ważne – nie frakcję wyrzutową lewej komory [2].

Zastosowanie nebiwololu w codziennej praktyce

Bardzo ważnym elementem leczenia pacjentów z przewlekłymi zespołami wieńcowymi jest farmakoterapia przeciwniedokrwienne, na której czele stoją β -adrenolityki. Nadano im I klasę wskazań z poziomem dowodów A jako narzędziu do kontroli częstości akcji serca i łagodzenia objawów. W wytycznych podkreślono, że w każdym przypadku leczenie należy dobierać indywidualnie do pacjenta, biorąc pod uwagę wszelkie inne obciążenia. Również dawkowanie różni się u poszczególnych chorych. Docelowym efektem działania jest czynność serca pomiędzy 55 a 60 uderzeń na minutę w trakcie spoczynku. Stosowanie β -adrenolityków u osób po niedawnym zawale serca oraz z niewydolnością serca ze zredukowaną frakcją wyrzucania (EF < 40%) poprawia rokowanie i zmniejsza śmiertelność [5, 6]. W populacji bez wcześniejszego zawału serca nie wykazano jednak do tej pory takich korzyści. Trwa dyskusja nad wskazaniami do stosowania leków z omawianej grupy u pacjentów bez wcześniejszego zawału serca lub powyżej roku od takiego incydentu. Nie zmienia to faktu, że β -adrenolityki są bardzo często zalecane również w tej populacji pacjentów.

Przeprowadzono badanie bezpośrednio porównujące nebiwolol z innym kardioselektywnym lekiem – atenololem, w którym badacze skupili się

na rezerwie przepływu wieńcowego. Wspomniany parametr oceniano za pomocą przezklatkowej echokardiografii i pomiaru metodą Dopplera. Badana populacja obejmowała 63 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Wyniki były jednoznaczne i wskazywały na korzyści ze stosowania nebiwololu. Zmierzona rezerwa przepływu wieńcowego w grupie stosującej nebiwolol wzrosła z 2,45 do 2,56 ($p = 0,09$), podczas gdy w grupie stosującej atenolol spadła z 2,46 do 2,21 ($p = 0,006$) [7]. To bardzo ważny wynik wskazujący na różnice w stosowaniu poszczególnych molekuł z tej samej grupy. Udowodniono również, że nebiwolol działa rozszerzająco na naczynia wieńcowe, przez co odpowiednio więcej substancji odżywczych może zostać dostarczone do mięśnia sercowego [8]. U pacjentów z rozpoznaniem przewlekłym zespołem wieńcowym bardzo ważna jest kontrola czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, co ma przełożenie na rokowanie i jakość życia. Jednym z najistotniejszych oraz najpopularniejszych czynników ryzyka jest nadciśnienie tętnicze. Leczenie tej choroby różni się w zależności od innych obciążeń pacjenta. W opisywanej grupie chorych β -adrenolityki są lekami pierwszego rzutu. Autorzy wytycznych podkreślili różnorodność tej dużej grupy leków, wskazując na różnice pomiędzy nimi. W dokumencie zwrócono uwagę na korzyści płynące z farmakoterapii nebiwololem. Wśród nich na uwagę zasługuje wpływ na ciśnienie centralne, sztywność naczyniową oraz dysfunkcję śródbłonna, czyli parametry pośrednio odwzorowujące kondycję układu sercowo-naczyniowego. Nie ma obecnie dowodów wskazujących na podobne korzyści ze stosowania innych leków z grupy β -adrenolityków.

Kolejne doniesienia wskazujące bezpośrednio na poprawę rokowania pacjentów stosujących nebiwolol płyną z subanalizy dużego, randomizowanego badania SENIORS (*Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with heart failure*). W tej analizie skupiono się na pacjentach w podeszłym wieku z rozpoznaną chorobą wieńcową. Zgodnie z oczekiwaniami autorów średnie skurczowe ciśnienie krwi wyniosło zaledwie 141 mm Hg. Punktem końcowym były incydenty niedokrwienne, które wystąpiły u 15,9% pacjentów z grupy placebo oraz u 10,7% pacjentów leczonych nebiwololem ($p = 0,008$) [9], co stanowi niepodważalny dowód na przeciwniedokrwienne działanie tego leku. Warto dodać, że liczba badań, w których uzyskano tak dużą redukcję twardego punktu końcowego, jakim są incydenty niedo-

krwienne, jest ograniczona, a z drugiej strony takie doniesienia niezwykle pomagają podczas podejmowania decyzji w codziennej praktyce lekarskiej. Osobną populację stanowią pacjenci po zawale serca bez zmian w naczyniach wieńcowych (*myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries* – MINOCA). Szacuje się, że ta grupa stanowi ok. 5% wszystkich przypadków zawałów serca [10]. Ze względu na odrębne podłoże martwicy mięśnia sercowego choroby ci wymagają zastosowania innych schematów postępowania niż pacjenci po zawale na tle zmian miażdżycowych. Obecnie trwają badania nad optymalnym postępowaniem. Należy również podkreślić, że nie jest to jednorodna grupa i możliwe, że leczenie będzie trzeba indywidualnie dopasowywać do każdego pacjenta. W celu oceny leczenia pacjentów z MINOCA przeprowadzono analizę 9138 przypadków pacjentów z rejestru SWEDEHEART, w której oceniono wpływ stosowania różnych grup leków na rokowanie pacjentów. Średni czas obserwacji wynosił 4,1 roku. Istotną statystycznie poprawę zaobserwowano w przypadku wykorzystania statyn, inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz antagonistów receptora dla angiotensyny 2. Dla β -adrenolityków wykazano trend do poprawy rokowania (HR = 0,86, 95% CI: 0,74–1,01) [11]. Obecnie toczy się prospektywne, randomizowane badanie MINOCA-BAT (*Randomized evaluation of beta blocker and ACE-inhibitor/angiotensin receptor blocker treatment in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries*), które dostarczy mocniejszych dowodów naukowych dotyczących leczenia i rokowania pacjentów z MINOCA [12].

β -adrenolityki są również powszechnie stosowane u pacjentów z najczęstszą arytmia nadkomorową – migotaniem przedsionków. Stanowią leki pierwszego rzutu w ramach kontroli częstości komór, ale są również wykorzystywane do kardiowersji farmakologicznej [13]. To istotna informacja z klinicznego punktu widzenia, ponieważ obecność przewlekłego zespołu wieńcowego stanowi przeciwwskazanie do wykorzystania niektórych leków antyarytmicznych.

Profil bezpieczeństwa

Zasadniczo β -adrenolityki są dobrze tolerowane przez pacjentów, a terapia z ich wykorzystaniem rzadko jest przerywana. Działania niepożądane nie są częste, ale lista potencjalnych zdarzeń jest długa. Do najczęstszych efektów niepożądanych β -adrenolityków należą męczliwość, depresja, bra-

dykardia, bloki przedsionkowo-komorowe, skurcz oskrzeli, hipotensja, impotencja oraz maskowanie hipoglikemii, jednak podobnie jak w przypadku efektu leczniczego istnieją różnice pomiędzy poszczególnymi przedstawicielami tej grupy.

Za sprawą wysoce kardioselektywnego profilu efekty działania widoczne są głównie w obrębie układu sercowo-naczyniowego. Wykazano, że nebiwolol nie ma wpływu na ryzyko rozwoju cukrzycy. Dzięki wspomnianej kardioselektywności możliwe jest bezpieczniejsze leczenie pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, która niejednokrotnie towarzyszy problemom kardiologicznym. Warto dodać, że często problematyczną kwestią dla pacjentów z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową, na przykład po zawale serca, jest funkcja seksualna i powrót do aktywności sprzed zawału. W wytycznych podkreślono korzyści ze stosowania kardioselektywnego leku w tej grupie chorych. Ponadto wskazano, że pobudzana przez nebiwolol synteza tlenu azotu może wręcz korzystnie wpływać na funkcję objętych miażdżycą naczyń odpowiadających za erekcję. Ta hipoteza znalazła potwierdzenie w badaniu porównującym metoprolol z nebiwololem, w którym po 12 tygodniach leczenia oceniono zmianę funkcji seksualnych mężczyzn. W grupie przyjmującej metoprolol doszło do pogorszenia ocenianych wskaźników, podczas gdy w grupie nebiwololu funkcje seksualne się poprawiły. Różnice były istotne statystycznie [14].

Autorzy opracowań wskazywali nawet, że częstość występowania wszelkich działań niepożądanych związanych ze stosowaniem nebiwololu jest porównywalna z placebo [15]. Na podstawie metaanalizy 12 badań z randomizacją wywnioskowano, że nebiwolol powodował mniej działań niepożądanych niż losartan, antagoniści wapnia i inni reprezentanci β -adrenolityków u pacjentów w trakcie terapii hipotensyjnej [16]. Kolejnym dowodem wskazującym na dobrą tolerancję leczenia nebiwololem jest wskaźnik przerywania terapii. W skomplikowanej analizie przeprowadzonej przez włoski zespół oceniono ciągłość terapii w grupie ponad 130 000 pacjentów. Wyniki wskazywały jednoznacznie, że przedstawicielem β -adrenolityków cechującym się najniższym wskaźnikiem przerywania leczenia był nebiwolol [17].

Podsumowanie

Nebivolol jest β -adrenolitykiem trzeciej generacji, który charakteryzuje się wysoką kardioselektywnością oraz efektem wazodylatacyjnym, u którego podłoża leży stymulacja lokalnej syntezy tlenu

azotu. Działanie antyoksydacyjne i antyadhezyjne było podkreślane w wielu opracowaniach, gdzie zwracano uwagę na korzystny profil nebiwololu w porównaniu z innymi przedstawicielami β -adrenolityków. Te cechy wydają się nabierać jeszcze większego znaczenia u pacjentów z przewlekłymi zespołami wieńcowymi, co znajduje odzwierciedlenie w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Dobry profil bezpieczeństwa i niski wskaźnik przerywania terapii wskazują, że poza dowodami na poprawę rokowania nebiwolol jest lekiem dobrze tolerowanym przez pacjentów. Wyniki toczących się badań i analiz pozwolą ostatecznie ustalić pozycję nebiwololu w poszczególnych wskazaniach kardiologicznych.

Piśmiennictwo

1. Ignarro LJ. Different pharmacological properties of two enantiomers in a unique beta-blocker, nebiwolol. *Cardiovasc Ther* 2008; 26: 115-134.
2. Van de Water A, Janssens W, Van Neuten J i wsp. Pharmacological and hemodynamic profile of nebiwolol, a chemically novel, potent, and selective beta 1-adrenergic antagonist. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 11: 552-563.
3. Gupta S, Wright HM. Nebivolol: a highly selective beta1-adrenergic receptor blocker that causes vasodilation by increasing nitric oxide. *Cardiovasc Ther* 2008; 26: 189-202.
4. Toblli JE, DiGennaro F, Giani JF, Dominici FP. Nebivolol: impact on cardiac and endothelial function and clinical utility. *Vasc Health Risk Manag* 2012; 8: 151-160.
5. Knuuti J, Wijns W, Saraste A i wsp. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020; 41: 407-477.
6. Hwang D, Lee JM, Kim HK i wsp. Prognostic impact of beta-blocker dose after acute myocardial infarction. *Circ J* 2019; 83: 410-417.
7. Gullu H, Erdogan D, Caliskan M i wsp. Different effects of atenolol and nebiwolol on coronary flow reserve. *Heart* 2006; 92: 1690-1691.
8. Van Bortel LM, van Baak MA. Exercise tolerance with nebiwolol and atenolol. *Cardiovasc Drugs Ther* 1992; 6: 239-247.
9. Ambrosio G, Flather MD, Bohm M i wsp. Beta-blockade with nebiwolol for prevention of acute ischaemic events in elderly patients with heart failure. *Heart* 2011; 97: 209-214.
10. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP i wsp. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation* 2015; 131: 861-870.
11. Lindahl B, Baron T, Erlinge D i wsp. Medical Therapy for secondary prevention and long-term outcome in patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary artery disease. *Circulation* 2017; 135: 1481-1489.
12. Nordenskjold AM, Agewall S, Atar D i wsp. Randomized evaluation of beta blocker and ACE-inhibitor/angiotensin receptor blocker treatment in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries

- (MINOCA-BAT): Rationale and design. *Am Heart J* 2021; 231: 96-104.
13. Hindricks G, Potpara T, Dagres N i wsp. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2020; 42: 373-498.
 14. 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.
 15. Punzi H, Lewin A, Lukic T i wsp. Efficacy and safety of nebivolol in Hispanics with stage I-II hypertension: a randomized placebo-controlled trial. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2010; 4: 349-357.
 16. Van Bortel LM, Fici F, Mascagni F. Efficacy and tolerability of nebivolol compared with other antihypertensive drugs: a meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2008; 8: 35-44.
 17. Mancia G, Parodi A, Merlino L, Corrao G. Heterogeneity in antihypertensive treatment discontinuation between drugs belonging to the same class. *J Hypertens* 2011; 29: 1012-1018.

Adres do korespondencji:

lek. Bartosz Krzowski
ul. Banacha 1a
02-097 Warszawa
tel.: +48 22 599-19-58
faks: +48 22 599-19-57
e-mail: bartekkrzowski@gmail.com