

Nebivolol, unikátní betablokátor pro léčbu arteriální hypertenze a chronického srdečního selhání (nejen) v primární péči

MUDr. Pavel Rutar

Interní oddělení Nemocnice Na Homolce, Praha

Nebivolol je betablokátor 3. generace, jde o molekulu s nejvyšší selektivitou k β_1 receptorům ze všech betablokátorů. Právě tato ultra selektivita zaručuje nebivololu nízký výskyt nežádoucích účinků a jeho výbornou klinickou toleranci. Nebivolol navíc disponuje další jedinečnou vlastností, schopností indukce produkce NO v cévní stěně, čímž navozuje periferní vazodilataci a zlepšuje endoteliální dysfunkci. Nebivolol je indikován k léčbě arteriální hypertenze a chronického srdečního selhání a jeho použití je bezpečné i u diabetiků, pacientů s dyslipidemií či u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí. U pacientů s chronickým srdečním selháním nebivolol v dlouhodobém podávání zlepšuje toleranci zátěže, hodnotu ejekční frakce levé komory i diastolickou funkci. Nebivolol rovněž v této skupině pacientů snižuje kardiovaskulární mortalitu a nutnost hospitalizací z kardiovaskulárních příčin.

Klíčová slova: nebivolol, kardioselektivita, nežádoucí účinky, tolerance, endoteliální dysfunkce, NO, erektilní dysfunkce.

Nebivolol, a unique beta blocker for treating arterial hypertension and chronic heart failure (not only) in primary care

Nebivolol is a third-generation beta blocker, a molecule with a higher degree of selectivity for β_1 receptors than any other beta blocker. It is due to this ultra-selectivity that nebivolol has a low rate of adverse events and excellent clinical tolerance. Moreover, nebivolol possesses another unique property: the capacity to induce NO production in the vessel wall, thus causing peripheral vasodilation and improving endothelial dysfunction. Nebivolol is indicated for the treatment of arterial hypertension and chronic heart failure, and its use is safe even in diabetic patients, patients with dyslipidaemia, or those with chronic obstructive pulmonary disease. In patients with chronic heart failure, long-term administration of nebivolol improves exercise tolerance, left ventricular ejection fraction as well as diastolic function. In this group of patients, nebivolol also reduces cardiovascular mortality and the need for hospital admission due to cardiovascular causes.

Key words: nebivolol, cardioselectivity, side effects, endothelial dysfunction, NO, erectile dysfunction.

Betablokátory

Betablokátory jsou širokou skupinou léků využívaných mimo jiné v terapii arteriální hypertenze, ischemické choroby srdeční a chronického srdečního selhání (CHSS). Jejich příznivý efekt na kardiovaskulární mortalitu a morbiditu byl prokázán řadou klinických studií (1). I přes tento bezesporu příznivý klinický efekt se však kolem betablokátorů v posledních letech objevila řada kontroverzí a diskuzí o jejich využití, a zejména pak o jejich postavení v léčbě arteriální hypertenze u pacientů s metabolickým

syndromem. Ony kontroverze vycházely mimo jiné z poznatků negativního metabolického dopadu molekul neselektivních betablokátorů, které v klinických studiích vykazovaly zhoršení kompenzace diabetes mellitus a lipidového spektra těchto pacientů (2). Obecně o betablokátorech platí, že čím méně selektivní molekula betablokátoru je, tím vyšší výskyt nežádoucích účinků zprostředkovaných přes β_2 receptory je s touto molekulou spojen (3). Tento poznatek je nutné mít na paměti vždy, když hovoříme i o dalších „klasických“ nežádoucích účincích

betablokátorů (únava, bronchospasmus, horší periferní perfuze či sexuální dysfunkce), a nesmíme tedy všechny betablokátory takřkajíc „házet do jednoho pytle“. U nebivololu, jak bude ještě dále zmíněno v textu, se díky jeho vysoké kardioselektivitě těchto nežádoucích účinků zásadně obávat nemusíme.

Kardioselektivita nebivololu a její klinické výhody

Nebivolol je někdy označován za ultra selektivní betablokátor, jde totiž o molekulu



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Pavel Rutar, pavel.rutar@homolka.cz

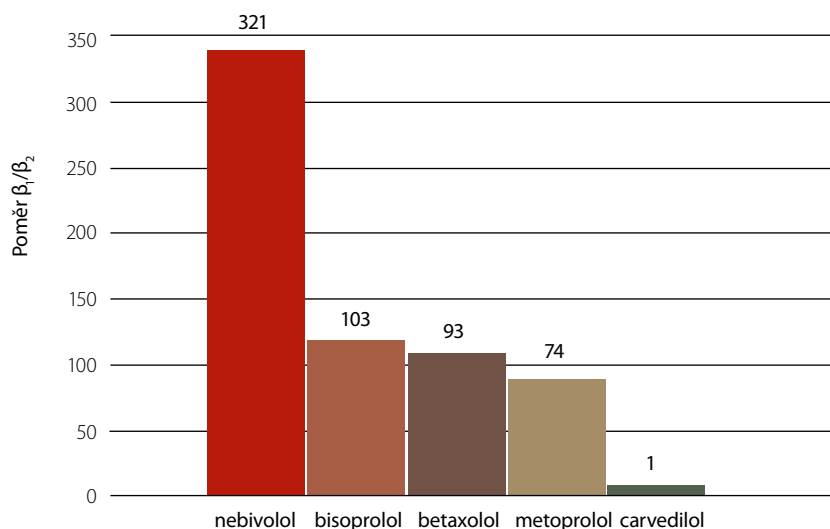
Interní oddělení Nemocnice Na Homolce, Roentgenova 37/2, 150 30 Praha 5

Cit. zkr: Med. praxi 2021; 18(1): 51–54

Článek přijat redakcí: 16. 12. 2020

Článek přijat k publikaci: 7. 1. 2021

Obr. 1. Index kardioselektivity vybraných betablokátorů (upraveno dle (4))



lu s nejvyšší selektivitou k β_1 receptorům ze všech užívaných betablokátorů. Je přibližně třikrát selektivnější než bisoprolol či betaxolol a čtyřikrát selektivnější než metoprolol (obrázek 1) (4). Právě díky této vysoké selektivitě k β_1 receptorům má nebivolol jen minimum nežádoucích účinků. Nebivolol je praxí oskoušenou a bezpečnou molekulou i u pacientů s chronickou obstrukční plicní chorobou (CHOPN) (5). Nebivolol nemá negativní efekt na hodnoty lipidového spektra ani na metabolismus cukrů či inzulinovou senzitivitu (1), a pro diabetiky je tedy molekulou bezpečnou. Dlouhodobá terapie nebivololem vede dle klinických studií dokonce k poklesu hodnot koncentrace LDL-cholesterolu i celkového cholesterolu a triglyceridů (2). Nebivolol navíc dle analýz klinických studií vykazuje u zdravých osob (spolu s carvedilem) nejlepší kombinaci vlastností s nejmenším ovlivněním kardiopulmonální zdatnosti ze všech používaných betablokátorů (6).

Nebivolol a NO – ateroskleróza a erektilní dysfunkce

Na první pohled dvě ne zcela související problematiky, jako jsou ateroskleróza a erektilní dysfunkce, nebivolol v jednom spojuje. Tímto pojítkem mezi nimi je NO. Nebivolol indukuje nezávisle na β adrenergní stimulaci produkci NO ve stěnách arterií a navozuje endotel-dependentní vazodilataci (2). NO syntetizovaný endoteliální NO-syntázou je jedním z nejdůležitějších působků cévní stěny, jež zastává řadu významných rolí – ovlivňuje leukotaxi, agregaci trombocytů a působí va-

zodilataci. Právě NO navozená vazodilatace má naprosto zásadní klinický význam v prevenci rozvoje aterosklerózy u hypertoniků (2). Nebivolol u hypertoniků díky NO zlepšuje endoteliální funkci (7). NO však nehraje zásadní roli jen v procesu aterogeneze. NO zprostředkovává rovněž vazodilataci kavernózních těles penisu, a je tedy zcela nezbytným k dosažení erekce. Multivariační analýzou průřezových observačních studií s vysoce rizikovými hypertoniky bylo prokázáno, že užívání nebivololu u těchto pacientů výrazně snižuje riziko erektilní dysfunkce a toto snížení koreluje s kontrolou krevního tlaku navozenou nebivololem. Z tohoto poznatku tedy lze odvozovat, že nebivolol disponuje při antihypertenzním účinku příznivým působením na erektilní dysfunkci (8). Klinická studie s hypertoniky léčenými bisoprololem, atenololem či metoprololem, kteří byli z těchto molekul převedeni na ekvivalentní dávku nebivololu, rovněž prokázala významné zlepšení topoření penisu u těchto pacientů (9). Zdá se tedy, že nebivolol je β -blokátor s nejpříznivějším účinkem na erektilní dysfunkci (8).

Nebivolol a arteriální hypertenze

Dle posledních mezinárodních doporučení pro léčbu arteriální hypertenze jsou základními léky v léčbě arteriální hypertenze ACE inhibitory (ACEI), AT1 blokátory, kalciové blokátory, diuretika a betablokátory. Tyto skupiny léčiv využíváme v monoterapii či častěji ve vzájemných kombinacích v závislosti na tíži arteriální hypertenze a komorbiditách

pacienta. Betablokátory by jako léky první volby arteriální hypertenze měly být u pacienta nasazeny vždy, pokud je k jejich využití u hypertonika i jiný důvod, zejména se jedná o pacienty trpící ischemickou chorobou srdeční, chronickým srdečním selháním či pacienty s tachyarytmiemi. Důvodem, proč ale jako lék první volby pro léčbu vysokého krevního tlaku zvolit právě betablokátor, může být i plánované či nastalé těhotenství, přítomnost palpitací či hyperkinetického typu cirkulace u mladších nemocných (10).

Nebivolol lze v léčbě arteriální hypertenze užívat jak v monoterapii, tak kombinaci léčbě. Nebivolol se díky svému dvacetičtyřhodinovému klinickému efektu podává jednou denně, což je přínosné z pohledu adherence pacienta k terapii (11). Nebivolol je metabolicky neutrální, jeho použití je tedy bezpečné i u diabetiků a u pacientů s dyslipidemií. U této široké skupiny pacientů je nebivolol, díky svému protiaaterogennímu působení a díky příznivému efektu na zlepšení plazmatických hodnot lipidového spektra při dlouhodobém užívání, molekulou výhodnou, a to zejména do kombinací léčby s ACEI a blokátory kalciových kanálů. Využití nebivololu v léčbě arteriální hypertenze se, díky jeho minimálním nežádoucím účinkům, nemusíme obávat ani u pacientů s CHOPN či u sexuálně aktivních mužů. U hypertoniků na terapii jinými betablokátory, u nichž se vyskytnou nežádoucí účinky betablokátorů, můžeme změnou léčby na ekvivalentní dávku nebivololu tyto nežádoucí účinky odstranit (což platí mimo jiné i o betablokátory indukované erektilní dysfunkci, jak již bylo zmíněno podrobněji výše).

Nebivolol a chronické srdeční selhání

V etiopatogenezi chronického srdečního selhání hrají zásadní roli patologicky aktivovaný sympatikus a osa renin-angiotenzin-aldosteron (RAA). K hyperaktivaci těchto dvou os dochází z důvodu nutnosti zapojení kompenzačních mechanismů organismu, ve snaze zvrátit důsledky nastalého srdečního selhání. Při nedostatečném srdečním výdeji dochází k aktivaci sympatiku a rozvoji tachykardie a vazokonstrikce periferie a venózního řečiště s cílem zachovat dostatečný srdeční výdej. Periferní vazokonstrikci podporuje i osa

INZERCE

RAA, jejíž aktivace současně vede i k navýšení intravaskulárního volumu cestou retence natria a vody. Tyto komplexní mechanismy jsou zásadní pro zachování homeostázy, nicméně kladou na myokard zvýšené nároky, a jsou tak pro organismus výhodné pouze z krátkodobého hlediska. Pokud totiž inzult záhy neodezní a nedojde ke zlepšení srdeční funkce, což je přesně situace u pacientů s CHSS, pak tato aktivita sympatiky a osy RAA trvá dlouhodobě, a již neprohodnotně fungující myokard je dále přetěžován, což způsobuje jeho další remodelaci a v konečném důsledku další progresi CHSS (a následně další zesílení obou kompenzačních mechanismů) (12). Do tohoto bludného kruhu tedy musíme zasáhnout my, což úspěšně činíme pomocí ACEI a betablokátorů. Léky z těchto dvou lékových skupin jsou základními léky u pacientů s chronickým srdečním selháním. Nebivolol, jakožto vysoce kardioselektivní betablokátor, je indikován u všech pacientů s CHSS, bez ohledu na hodnotu ejekční frakce (8), tedy i u pacientů s CHSS se zachovalou ejekční frakcí (7). Nebivolol u pacientů s CHSS

způsobuje pokles srdeční frekvence, zlepšuje tak koronární perfuzi a snižuje výskyt koronárních příhod (7). Při dlouhodobém podávání pak nebivolol u pacientů s CHSS vede ke zvýšení ejekční frakce levé komory, zlepšení diastolické funkce a zlepšení tolerance zátěže (1). Ve studii SENIORS, prováděné na skupině pacientů s CHSS ve věku 70 let a více, prokázal nebivolol svůj pozitivní efekt na pokles kardiiovaskulární mortality a snížení počtu hospitalizací z kardiiovaskulárních příčin, přičemž tento efekt byl ve studii patrný již po šesti měsících léčby nebivololem (13).

Závěr

Nebivolol je betablokátor indikovaný k léčbě arteriální hypertenze a CHSS, jež se vyznačuje dvěma zásadními charakteristikami, které jej odlišují od ostatních betablokátorů. Nebivolol je molekulou s nejvyšší kardioselektivitou ze všech betablokátorů, což mu zaručuje minimum nežádoucích účinků a výbornou klinickou toleranci. Nebivolol je současně jediný betablokátor se schopností indukovat syntézu NO v tepnách. Právě tato jeho druhá

a zcela originální vlastnost, indukce NO v endotelu tepen nezávisle na β stimulaci, umožňuje nebivololu jeho příznivé metabolické účinky na hodnoty lipidového spektra a dále i příznivý vliv na rozvoj aterosklerózy. NO je rovněž zodpovědný i za vazodilatační efekt nebivololu. Nebivolol lze v léčbě hyperteniků využívat v monoterapii či v kombinační léčbě. Nebivolol je dobře tolerován a jeho dlouhodobé podávání je bezpečné i u diabetiků či u pacientů s CHOPN, u sexuálně aktivních mužů či u gravidních nebo graviditu plánujících pacientek. Nebivolol lze s efektem rovněž využít i u pacientů, kteří z důvodu přítomnosti nežádoucích účinků spojených s léčbou jiným betablokátozem tuto terapii netolerují. U pacientů s chronickým srdečním selháním vede nebivolol v dlouhodobém podávání ke zlepšení ejekční frakce, zlepšení diastolické funkce a ke snížení kardiiovaskulární mortality a množství hospitalizací z kardiiovaskulárních příčin. Nebivolol se díky svému dlouhému klinickému efektu dává jednou denně, což je nesporná výhoda této molekuly z pohledu adherence pacientů k terapii.

LITERATURA

1. Widimský J Jr., Doležal T. Nebivolol. Farmakoterapie 2012; 8(4): 411–416.
2. Vrablík M, et al. Ateroskleróza a betablokáda: zapomenutá možnost? Vnitř Lék 2019; 65(12): 795–801.
3. Vítovec J, Špinar J, Špinarová L. Betablokátor u kardiiovaskulárních onemocnění – pro a proti. Kardiolog Rev Int Med 2019; 21(2): 86–89.
4. Gupta S, Wright HM. Nebivolol: a highly selective beta-1-adrenergic receptor blocker that causes vasodilation by increasing nitric oxide. Cardiovasc Ther 2008; 26: 189–202.
5. Negro RWD, Tognella S, Micheletto C. Pharmacokinetics of the Effect of Nebivolol 5 mg on Airway Patency in Patients with Mild to Moderate Bronchial Asthma and Arterial Hypertension. Clin. Drug Investig. 2020; 22(3): 197–204.
6. Sovová E, Štégnerová L, Sovová M, et al. Betablokátor, které nejméně negativně ovlivňují kardiorepirační zdatnost u zdravých osob. Kardiolog Rev Int Med 2016; 18(3): 199–202.
7. Málek F. Postavení nebivololu v terapii kardiiovaskulárních onemocnění. Kardiolog Rev Int Med 2019; 21(1): 50–53.
8. Slíva J. Nebivolol a jeho duální mechanismus účinku. Farmakoterapie 2014; 10(1): 1–128.
9. Doumas M, Tsakiris A, Douma S, et al. Beneficial effects of switching from beta-blockers to nebivolol on the erectile function of hypertensive patients. Asian J Androl 2006; 8: 177–182.
10. Hradec J. Kontroverze kolem betablokátorů. Vnitř Lék 2015; 61(5): 410–416.
11. Flack JM, Nasser SA. Benefits of once-daily therapies in the treatment of hypertension. Vasc Health Risk Manag 2011; 7: 777–778. Dostupné z doi: 10.2147/VHRM.S17207
12. Vojáček J, Kettner J, Dušek J, et al. Klinická kardiologie. 3. vyd. Praha: Maxdorf, 2017: 418–422.
13. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J 2005; 26(3): 215–225. Dostupné z doi: 10.1093/eurheartj/ehi115.