

Nebivolol v léčbě kardiovaskulárních onemocnění

Jiří Widimský jr.

Beta-blokátory jsou spolu s blokátory systému renin-angiotensin, statiny a antiagregačními látkami významnou třídou farmak, která příznivě ovlivňuje kardiovaskulární morbiditu a mortalitu u nemocných se srdečně-cévním postižením.

Nebivolol je lipofilní kardioselektivní blokátor β -adrenergických receptorů s vasodilatačními účinky. Ve třídě beta-blokátorů se nebivolol vyznačuje nejvyšším indexem kardioselektivity k β_1 -adrenergickým receptorům [1], což může vést ke snížení rizika bronchospasmu u nemocných se současným plicním onemocněním. Obrázek 1 sumarizuje index kardioselektivity u některých beta-blokátorů [2].

Nebivolol má duální antihypertenzní účinek, který je zprostředkován jednak bloádou β_1 -receptorů a jednak stimulací uvolňování oxidu dusnatého. Nebivolol tak působí jednak snížení minutového srdečního výdeje a jednak i pokles periferní cévní rezistence. Nebivolol má dostatečně dlouhý biologický poločas umožňující dávkování jednou denně. Základní dávkování je u hypertenze 5 mg jednou denně, u srdečního selhání je vzestupné dávkování 1,25 mg až 10 mg jednou denně. Podrobná klinická charakteristika nebivololu je uvedena jinde [2,3].

Postavení nebivololu u arteriální hypertenze

Nebivolol (originální přípravek Nebilet) má významný antihypertenzní účinek, který při podávání jednou denně vede k dostatečnému ovlivnění 24hodinového krevního

tlaku. Zajímavé je zjištění, že se antihypertenzní účinky nebivololu mohou zesilovat v závislosti na délce podávání [4]. Nebivolol vede u hypertenze s diastolickou dysfunkcí k hemodynamickému zlepšení při srovnatelném poklesu krevního tlaku [5].

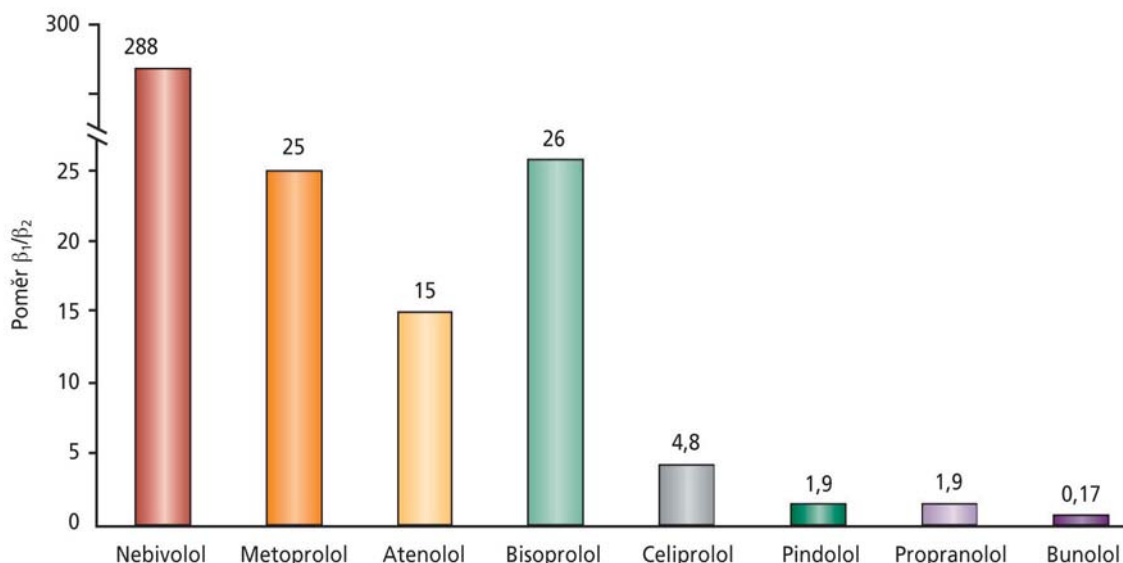
Podávání nebivololu vede ve srovnání s metoprololem k porovnatelnému snížení periferního krevního tlaku [6]. Na rozdíl od metoprololu nebivolol snižuje významně i centrální systolický a diastolický krevní tlak a vede i k výraznému poklesu hypertrofie levé komory srdeční [6].

Podávání nebivololu u hypertenze zlepšuje na rozdíl od atenololu i endoteliální funkci, a vytváří tak příznivé podmínky k vaskulární protekci [7].

Zajímavé je i zjištění, že nebivolol nemá nežádoucí metabolické účinky popisované u některých beta-blokátorů. Léčba nebivololem u hypertenzních diabetiků nevedla k nežádoucímu ovlivnění glykemie či inzulinové senzitivity [8].

Postavení nebivololu u srdečního selhání

Nebivolol má výhodné působení nejen u arteriální hypertenze, ale i u chronického srdečního selhání. Rozsáhlá mezinárodní studie SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure) měla za cíl zhodnotit účinek originálního nebivololu (Nebilet) na morbiditu a mortalitu starších pacientů s chronickým srdečním se-



Obr. 1 – Index kardioselektivity různých beta-blokátorů [2]



lháním [9]. Vstupním kritériem byl věk nad 70 let a srdeční selhání, definované jako hospitalizace pro městnavé srdeční selhání v posledních 12 měsících nebo ejekční frakce levé komory nižší než 35 % při hodnocení v posledních šesti měsících. Primárním cílovým ukazatelem byl kombinovaný parametr celkové mortality nebo kardiovaskulární hospitalizace. Sekundárním cílovým ukazatelem byla celková mortalita, kombinace celkové mortality a hospitalizace z jakékoliv příčiny, celková hospitalizace, kardiovaskulární hospitalizace, kombinovaný parametr kardiovaskulární mortality nebo hospitalizace z kardiovaskulární příčiny, funkční kapacita NYHA a šestiminutový test chůze. Do studie bylo celkem zařazeno 2 135 pacientů z 11 zemí.

Podávání nebivololu vedlo ke snížení výskytu primárního cílového ukazatele (ve skupině s nebivololem 31,1 % vs. 35,3 % u placeba, $p < 0,039$). Snížení absolutního rizika je 4,2 %, což představuje léčbu 24 pacientů po dobu 21 měsíců k zabránění jedné události. Příznivý efekt nebivololu byl prokázán i v jednotlivých podskupinách – pohlaví, věk, ejekční frakce, diabetes mellitus nebo předchozí infarkt myokardu. Celková mortalita se ve skupině nebivololu a placeba nelišila: 15,8 vs. 18,1 %, $p < 0,21$.

Studie SENIORS tak rozšiřuje podání beta-blokátorů u nemocných s chronickým srdečním selháním i na populaci pacientů starších 70 let.

Klinické výhody nebivololu shrnuje tabulka 1.

Tab. 1 – Výhody nebivololu v klinické praxi

Významný duální antihypertenzní účinek se stimulací NO
Vysoký index kardioselektivity
Příznivé ovlivnění endoteliální funkce
Neutrální až pozitivní metabolické účinky
Příznivé ovlivnění systolické i diastolické funkce u srdečního selhání
Velmi dobrá tolerance

Současné indikace nebivololu:

- 1) léčba esenciální hypertenze (v kombinaci i v monoterapii);
- 2) léčba chronického srdečního selhání, zejména mírného a středně závažného v kombinaci se standardní terapií u starších pacientů (≥ 70 let).

*Prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.,
Centrum pro hypertenzi, III. interní klinika,
1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy
a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha,
e-mail: jwidi@lf1.cuni.cz*

Literatura

- [1] T.J. Cleophas, Experimental evidences of selective antagonistic action of nebivolol on beta 1 adrenergic receptors, *Journal of Clinical Medicine* 2 (1998) 2–8.
- [2] L. Špinarová, Nebivolol, *Farmakoterapie* 2 (2006) 140–144.
- [3] L.M. Van Bortel, J.N. de Hoon, M.J. Kool, et al., Pharmacological properties of nebivolol in man, *European Journal of Clinical Pharmacology* 51 (1997) 379–384.
- [4] T.J. Cleophas, I. Grabowsky, G. Menzo, et al., Long-term efficacy of nebivolol monotherapy in patients with hypertension, *Current Therapeutic Research* 62 (2001) 451–461.
- [5] S. Nodari, M. Mehra, L. Dei Cas, Beta blocker treatment of patients with diastolic heart failure and arterial hypertension. A prospective, randomized comparison of the long-term effects of atenolol vs nebivolol, *European Journal of Heart Failure* 5 (2003) 621–627.
- [6] P. Kampus, M. Serg, J. Kals, et al., Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness, *Hypertension* 57 (2011) 1122–1128.
- [7] N. Tzemos, P.O. Lim, T.M. MacDonald, Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double-blind, crossover study, *Circulation* 104 (2001) 511–514.
- [8] R. Fogari, A. Zoppi, P. Lazzari, et al., Comparative effects of nebivolol and atenolol on insulin sensitivity in hypertensive subjects with type II diabetes, *Journal of Human Hypertension* 11 (1997) 753–757.
- [9] M.D. Flather, M.C. Shibata, A.J. Coats, et al., Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS), *European Heart Journal* 26 (2005) 215–225.