

# Nebivolol'ün farmakolojik özellikleri

## Pharmacological properties of nebivolol

Dr. İpek Komsuoğlu Çelikyurt

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Kocaeli

### ÖZET

Nebivolol, hipertansiyon ve kalp yetersizliği tedavisinde kullanılan, üçüncü nesil  $\beta_1$ -selektif ve vazodilatör özellikleri olan bir beta blokerdir. Vazodilatasyon nitrik oksit aracılı meydana gelir ve  $\beta_3$  agonizması ile aktive olur. Nebivolol  $\beta_1$ -reseptör affinitesi en yüksek olan beta blokerdir ve endotelial nitrik oksit sentaz (NOS) üzerine olan uyarıcı etkileri sayesinde endotel işlev bozukluğunu düzeltmektedir. Oksidatif stres oluşturulan hayvan modellerinde ve insanlarda yapılan çalışmalarda endotel işlev bozukluğuna karşı olumlu etkileri gösterilmiştir. İn vitro çalışmalarda nebivolol trombosit agregasyonunu inhibe eder ve antiproliferatif etkileri vardır.

**Anahtar sözcükler:** Beta blokerler; üçüncü nesil; nebivolol; farmakoloji.

Beta adrenoreseptör antagonistleri (beta blokerler) oldukça heterojen bir ilaç grubudur. Bu ilaçların klinik pratikte kullanıma girmesi neredeyse 50 yılı bulmakta ve kullanım alanları ve tedavi potansiyelleri gün geçtikçe artmaktadır.

Beta blokerler, hipertansiyon, konjestif kalp yetersizliği, kardiyak aritmiler ve angina pectoris gibi kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde önemli bir yer tutarlar.<sup>[1-3]</sup>

Beta blokerler genel olarak 3 gruba ayrılırlar. İlk grup, klasik beta blokerler olarak adlandırılan birinci nesil non-selektif ilaçlardır (propranolol, sotalol). Bir diğer grup, doza bağımlı, ikinci nesil “kardiyoselektif” ilaçlardır (atenolol, bisoprolol ve metoprolol). Üçüncü nesil ilaçlar ise, hemodinamik profili olumlu etkileyen, metabolik yan etkileri daha az olan, beta selektivitesinin yanında ek olarak vazodilatör etkiler de taşıyan (carvedilol, labetalol ve nebivolol) daha yeni bir ilaç grubudur.<sup>[4]</sup>

Propranolol ve sotalol gibi klasik birinci nesil beta blokerler selektif değildirler (hem  $\beta_1$  hem de  $\beta_2$  adrenoreseptörleri bloke ederler).

### ABSTRACT

Nebivolol is a third generation  $\beta_1$  selective beta-blocker with vasodilatory properties which is approved for the treatment of hypertension and heart failure. The vasodilatory effect is nitric-oxide mediated and activated via  $\beta_3$ -agonism. Nebivolol has the highest  $\beta_1$ -receptor affinity among  $\beta$ -blockers and it substantially improves endothelial dysfunction by its strong stimulatory effects on the activity of the endothelial NOS and via its antioxidative properties. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in animal models of oxidative stress and human studies. In vitro, nebivolol has been shown to inhibit platelet aggregation and has antiproliferative effects.

**Keywords:** Beta-blockers; third generation; nebivolol; pharmacology.

Bu makalenin konusu olan nebivolol ( $\alpha,\alpha$ -[iminodimethylene]bis[6-fluoro-2-chrommethanol]); uzun etkili ve  $\beta_1$  adrenoreseptörlere yüksek selektivitesi olan üçüncü nesil bir beta bloker ilaçtır.<sup>[5,6]</sup> Kalp dokusunda birincil olarak  $\beta_1$  reseptörler yoğunlukta olduğundan, çok daha spesifik blokaja ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle, ikinci nesil beta blokerler, beta adrenoreseptörlere çok daha fazla affinitesi olan ilaçlar olarak geliştirilmiştir. Ancak yüksek dozlarda spesifiklerini kaybetmektedirler. Üçüncü nesil beta blokerler ise ikinci nesilden temel olarak; vazodilatör özellikleri ile ayrılmaktadır. Üçüncü nesil ajanlar, “beta reseptör blokajı ile vazodilatör özellikleri kombine edebilen” ilaçlardır (Tablo 1).

Nebivolol'ü etkin kılan ve üçüncü nesil bir beta bloker olmasını sağlayan en önemli nokta klinik olarak avantajlarının fazla olması ve ek vazodilatör özelliklerinin bulunmasıdır. Nebivolol,  $\beta_1$  adrenoreseptörlere diğer beta blokerlere göre çok daha yüksek affinite göstermekte ve L-arjinin/nitrik oksit (NO) yolağı üzerinden, endotel-aracılı vazodilatör etkiler meydana getirmektedir. NO aracılı vazodilatasyonu,  $\beta_3$  agonizması yolu ile endotelial NO sentazı stimüle



**Tablo 1. Beta blokerlerin sınıflandırılması**

Birinci nesil (non-selektif) ilaçlar: Propranolol, sotalol.
İkinci nesil (kardiyoselektif) ilaçlar: Atenolol, bisoprolol, metoprolol.
Üçüncü nesil (vazodilatör) ilaçlar: Carvedilol, labetalol, nebivolol.

ederek oluşturmaktadır.<sup>[7]</sup>

Nebivolol, hipertansiyon ve son yıllarda da konjestif kalp yetersizliği tedavisi için onay almıştır. Kan basıncını düşürmekte, lipid ve glukoz metabolizmasını değiştirmemekte veya olumlu etkilememekte, santral kan basıncı üzerine olumlu etkiler göstermektedir. Erektile fonksiyon bozukluklarında NO-aracılı vazodilatör özellikleri nedeniyle diğer beta blokerlere oranla daha yararlı etkileri tespit edilmiştir.<sup>[8,9]</sup>

Bu makalede beta adrenerjik reseptörlere, beta blokerlerin genel farmakolojik özelliklerine, metabolizmalarına ve kardiyak etkilerine kısaca değinildikten sonra nebivolol'un kimyasal yapısı, farmakokinetiği ve metabolizması, farmakogenetik özellikleri, farmakodinamiği, diğer beta blokerlerden farklılıkları, yan etkileri ve ilaç-ilac etkileşimleri tartışılacaktır.

### Beta adrenerjik reseptörler

Beta adrenerjik reseptörler ( $\beta$ -AR), katekolaminler denilen endojen ligandları ile birlikte, kardiyak fonksiyonların düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadırlar. Beta adrenerjik reseptörlerin üç ana tipi bulunmaktadır. Bunlar:  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  ve  $\beta_3$  adrenerjik reseptörlerdir.<sup>[10]</sup>  $\beta_1$  reseptörler en fazla kalp dokusunda bulunmaktadır.  $\beta_2$  reseptörler çoğunlukla akciğerlerde,  $\beta_3$  reseptörler adipoz dokuda ve kalpte bulunmaktadır. Bu moleküller, sitoplazma membranında yerleşmiş ve Gs proteini ile kenetlenen yedi-transmembranal segmentli büyük protein molekülleridir. Membrandaki beta adrenoseptör molekülü miyokart membranında adenilil siklaz ile kenetlenir. Bu olaya stimulatör düzenleyici protein (Gs) aracılık eder, böylece adenilil siklaz uyarılarak cAMP üzerinden bir dizi fosforilasyon reaksiyonu başlatılır. Miyokart hücre membranında beta reseptörlerin aktivasyonu ile hücre içine Ca girişi kolaylaştırılır. Ayrıca, yapılan araştırmalarda, klasik farmakolojik yöntemlerle fonksiyonel rolleri belirlenen  $\beta_4$  alt tipi reseptörlerin kalpte, miyokart ve sinoatriyal düğümde varlığı gösterilmiştir.<sup>[11,12]</sup>

Beta bloker ilaçlar, beta adrenerjik reseptörleri ( $\beta$ -AR) geri-dönümlü (reversibl) bir şekilde bloke ederek vücutta sempatik sistemin neden olduğu stimülasyon etkilerini yarışmalı (kompetitif) bir şekilde antagonize ederler.  $\beta$ -AR'lerin kalpte yoğun bulunmaları nedeniyle sempatoadrenal sistemin etkinliği bu dokuda daha belirgindir. Bu ilaçlar kalpte  $\beta$ -AR'lerin etkinliğini azalttıkları veya bloke ettikleri için, inhibitör etki (negatif inotrop, negatif kronotrop, negatif dromotrop etki) meydana getirirler.<sup>[1]</sup>

### Beta blokerlerin farmakolojik özellikleri

Beta blokerlerin temel farmakolojik özellikleri arasında, selektiflik (seçicilik), intrinsik sempatomimetik etkinlik (İSE), ters agonizma, lipofilikliğin derecesi ve buna bağlı farmakokinetik farklar, membran stabilizasyonu ve melez (hibrid) etkinlik bulunmaktadır.<sup>[13]</sup>

#### 1. Selektiflik (seçicilik)

Tedavide kullanılan beta blokerlerin çoğu,  $\beta_1$  ve  $\beta_2$  AR'lere karşı aynı derecede yüksek affinite gösterirler ve bunların her ikisini de aynı derecede bloke ederler; bunlara "selektif-olmayan"(non-selektif) ilaçlar adı verilmektedir. Kalpte sempatoadrenal tonusun oluşmasında,  $\beta_1$  AR'lerin daha önemli rol oynadıkları varsayımı nedeni ile  $\beta_1$  AR'lere selektif etki gösteren ilaçlara "kardiyoselektif" ilaçlar adı verilmektedir.

#### 2. İntrinsik sempatomimetik etkinlik (İSE)

Birtakım beta bloker ilaçlar parsiyel agonist özelliktedir. Bu ilaçların kalpte miyokardı deprese edici, iletimi yavaşlatıcı ve bronşları daraltıcı etkilerinin diğer ilaçlara kıyasla daha az olması beklenir. Bu tür ilaçların bronkospazma, periferik vazospazma ya da kalp bloğuna eğilimi olan kimselerde tercih edilmesi önerilmektedir.

#### 3. Lipofilikliğin derecesi ve buna bağlı farmakokinetik farklar

Beta blokerlerin çoğu lipofiliktir. Hidrofilik beta blokerler ise mide barsak kanalından kısmen absorbe edilirler, karaciğerden ilk geçişte fazla metabolize edilmezler, plazma proteinlerine daha az bağlanırlar, hemodiyalizle vücuttan daha fazla uzaklaştırılabilirler. Bunlar daha çok böbrekten elimine edildikleri için, böbrek hastalarında dozlarının ayarlanması gerekir. Eliminasyon yarılanma ömürleri uzun olduğu için lipofilik ilaçlara göre daha uzun etkilidirler. Santral sinir sistemi ile ilgili yan tesirlere daha az neden olurlar.

#### 4. Membran stabilizasyonu

Lokal anestezi etki veya kalpteki etki bağlamında kinidin benzeri etkiye sahip olan ilaçların kalp üzerin-

de daha fazla direkt depresyon yaptıkları ve bazı taşı-aritmilere karşı daha etkin oldukları ileri sürülmüştür.

### 5. Melez (hibrid) etkinlik (ilave etkili beta blokerler)

Beta bloker etkilerine ilave olarak, kalp damar hastalıklarının tedavisi açısından yararlı olan diğer tür etkileri de olan  $\beta$ -AR blokerleri tasarlanıp geliştirilmiştir. Bu grup ilaçlara "ilave etkili" beta blokerler adı verilir.

### 6. İnvers agonizma

Bir beta blokerin, beta reseptörlerin bazal aktivitesini azaltmasına invers (ters) agonist aktivite denilmektedir. Bu nedenle, bir beta bloker basitçe reseptör üzerinde blokaj oluşturmaz, ancak reseptör aktivitesini ters agonist aktivitesinin derecesine göre bloke eder. Bu farmakolojik özelliğin bu ilaçların terapötik etkinliğindeki önemi henüz yeterince bilinmemektedir.

### Beta blokerlerin metabolizması

Lipofilik beta blokerler (asebutlolo, carvedilol, labetalol, metoprolol, nebivolol, oksprenolol, propranolol) ağızdan alındıklarında mide barsak kanalından tam veya tama yakın derecede absorbe olurlar. Bu ilaçların, sistemik biyoyararlanımları ise %10–75 arasındadır, bunun nedeni, karaciğerde büyük oranda ilk geçiş eliminasyonuna uğramalarıdır.

Beta blokerlerin çoğunun karaciğerdeki metabolizmasında rol oynayan enzim (CYP2D6) genetik polimorfizm gösterir, dolayısı ile beta bloker kullanımında dozun bireyselleştirilmesi gerekebilir.<sup>[14]</sup>

Hidrofilik beta blokerler (atenolol, betaksolol, carteolol, celiprolol, nadolol, pindolol, sotalol, tertatolol) karaciğerden ilk geçişte önemsiz derecede metabolize olurlar ve böbreklerden elimine olurlar. Bunların dozları bireyler arasında genellikle değişkenlik göstermez.<sup>[15]</sup> Bazı beta blokerler (bisoprolol, betaksolol, pindolol) ise hem karaciğerde hem de böbreklerde elimine olurlar.

### Beta blokerlerin kardiyak etkileri

Beta blokerler miyokart ve kalbin diğer yapıları üzerindeki sempatoadrenal tonusu azaltarak veya ortadan kaldırarak kalbin çeşitli fonksiyonel parametreleri üzerinde önemli etkiler oluşturmaktadırlar. Kalbin kontraktilitesini ve hızını azaltırlar (negatif inotrop ve negatif kronotrop etki). Atım hacmini, kalp debisini ve kalp indeksini de azaltırlar.<sup>[2,16,17]</sup> Beta blokerlerin kardiyoselektiflikleri doz bağımlıdır. Düşük dozda kardiyoselektiflik belirgindir, yüksek dozda kardiyoselektif

olan ve olmayan ilaçlar arasında etkinlik farkı yoktur.

### Nebivolol: Üçüncü nesil beta bloker

Nebivolol, 1980 yılında geliştirilmiş ve patent almış, 1997'den itibaren Avrupa'da tıbbi tedavide kullanılmaya başlanmıştır. ABD'de ise 2007 yılında, hipertansiyon tedavisi için, FDA onayından geçerek kullanıma sunulmuştur.<sup>[10]</sup>

Yeni nesil beta blokerlerden olan nebivolol, olumlu hemodinamik profile ve metabolik yönden avantajlı etkilere sahiptir. Bozulmuş lipid ve glukoz metabolizması üzerinde olumlu etkileri olabilir. Antihipertansif etkisinden bağımsız olarak endotel fonksiyon bozukluğunda iyileşme sağlayabilen bir ajandır.<sup>[9,18,19]</sup> Nebivolol'ün temel farmakolojik özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

### Nebivolol'ün kimyasal yapısı

Nebivolol kimyasal yapısı itibarıyla, yüksek lipofilit ve kiralite özellikli merkezlerden oluşmaktadır. Nebivolol yapısal olarak 1:1 rasemik karışımdır (DL-nebivolol) ve kimyasal yapısı D- ve L-izomerlerden oluşmaktadır (Şekil 1). Nebivolol'ün D-izomeri (D-nebivolol)  $\beta_1$  reseptörlere L-nebivolole göre 175 kat daha fazla affinite gösterir. Kardiyak ve beta bloker etkilerden D-izomeri (D-nebivolol) sorumludur. L-izomeri (L-nebivolol) NO'in endotelden salınımından sorumludur. Bu izomer, eNOS'un stimülasyonu belirlemede ve endotele-dayalı vazodilatasyon sağlamaktadır. Nebivolol, bu izomer sayesinde suprafarmakolojik dozlarda bile beta bloker etkiler göstermektedir. Her iki izomerin de vazodilatör kapasitesi bulunmaktadır ancak, L-izomerinin (L-nebivolol) vazodilatör kapasitesi daha fazla, D-izomeri ise daha zayıf vazodilatör özelliktedir.<sup>[20,21]</sup> L-nebivolol (RS3-nebivolol) ve D-nebivolol (SR3-nebivolol) olmak üzere iki enantiomerik formunun kimyasal yapısı Şekil 1'de görülmektedir.<sup>[20]</sup>

### Nebivolol'ün farmakokinetik özellikleri ve metabolizması

Nebivolol, ağızdan alımı takiben hızlıca emilir. Pik

**Tablo 2. Nebivolol'ün farmakolojik özellikleri**

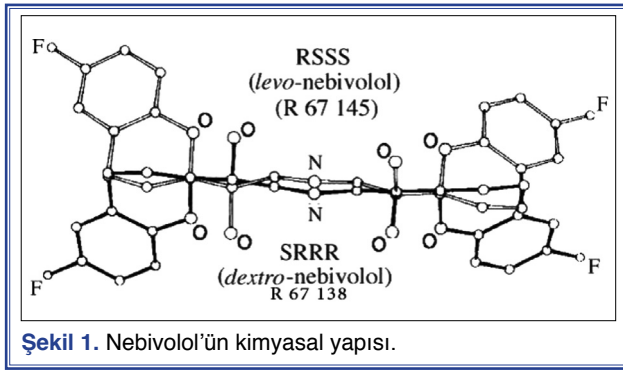
Üçüncü nesil lipofilik  $\beta_1$  reseptör-selektif blokerdir.

NO-aracılı vazodilatör etkiler gösterir.

İntrinsik sempatomimetik aktivitesi yoktur.

Membran stabilizan aktivitesi yoktur.

$\alpha$ -1 reseptör bloker özellikleri yoktur.



plazma konsantrasyonuna 0.5–4 saatte ulaşmaktadır. Günlük önerilen dozu 5 mg'dır. Standart olarak 5 mg/gün dozda oral olarak verildiğinde 1.5–4 saatte absorbe olur. Absorpsiyonu yaş veya beslenmeden etkilenmez. Oral biyoyararlanımı %12–96 arasındadır ve rölatif olarak stabildir. Yarı ömrü 11–40 saat arasında değişmektedir. Metabolizma hızına göre yarılanma ömrü farklılık göstermekte ve bu süre ilacı yavaş metabolize eden kişilerde 56 saate kadar uzamaktadır. Klirens ise daha zayıf metabolize eden kişilerde %2'ye kadar düşebilmektedir. Hastalarda, karaciğer harabiyeti veya karaciğer fonksiyonlarında oluşan bozulma ilacın eliminasyonunu yavaşlatır. Böbrek yetmezliği olan veya hemodiyalize giren hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.<sup>[22,23]</sup> Lipofilitesi yüksek bir ilaç olmasına rağmen, obez hastalarda ilacın dağılımı sınırlıdır, ilacın farmakodinamik parametreleri değişmez, obez ve obez-olmayan hastalarda herhangi bir fark bildirilmemiştir.

İlacın %98'i kanda albumine bağlanmakta ve karaciğerde ilk-geçiş etkisine uğramaktadır. Glukuronidasyon ile karaciğerde metabolize edilmekte ve sitokrom P450 enzimlerinden CYP450 2D6 aracılı metabolize olmaktadır. İdrar ve feçes aracılığı ile vücuttan uzaklaştırılır (Tablo 3).<sup>[10]</sup>

### Nebivolol'ün farmakogenetik özellikleri

İlaç metabolize eden enzimlerdeki genetik polimorfizmler, beta bloker tedavisine olan yanıtı etkilemektedir. Nebivolol'ün biyoyararlanımı, dağılım hacmi, yarılanma ömrü ve klirensi bireyler arasında ciddi oranda farklılık göstermektedir.

Nebivolol'ün metabolizmasını, CYP2D6 da oluşan genetik polimorfizmler etkilerken, bu polimorfizmlerin ilacın antihipertansif etkinliği ve tolerabilitesini değiştirmediği bildirilmiştir.<sup>[10,20]</sup> Örneğin, esansiyel hipertansiyonlu hastalarda "CYP2D6 fenotipinin" klinik cevaba olan etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, nebivolol'ün metabolizması etkilenirken, anti-

**Tablo 3.** Nebivolol'ün farmakokinetiği<sup>[20]</sup>

Oral biyoyararlanım	%12–96
Dağılım hacmi	17.3–184 l/kg
Klirens	16.3&657.4 l/saat
Yarılanma ömrü	13–56 saat
Maksimum konsantrasyona ulaşma zamanı	0.5–4 saat
Protein bağlanma (D-Nebivolol)	%98
Protein bağlanma (L-Nebivolol)	%97.9

hipertansif etkinliği ve tolerabilitesi değişmemiştir.<sup>[24]</sup>

Ancak, kronik böbrek hastalığı ve hemodiyaliz tedavisinin nebivolol enantiomerlerinin farmakokinetiğini etkilediği bildirilmiştir.<sup>[25]</sup>

### Nebivolol'ün farmakodinamik özellikleri

Nebivolol kan basıncını ve kalp hızını azaltmaktadır. Antihipertansif etkileri bulunmaktadır. Nebivolol, ikinci nesil beta blokerlere göre,  $\beta_1$  adrenoseptörlere yüksek affinite göstermektedir. L-arjinin/NO yolağı üzerinden gösterdiği endotel-dayalı vazodilatör etkiler önemlidir. Nebivolol, diğer beta bloker ajanlara kıyasla, periferik damar direncinde azalma meydana getirir ve sol ventrikül performansını akut olarak düzeltmektedir. İnsanlarda, nebivolol venlerde ve arterlerde vazodilatasyon yapar. Bu durum, L-arjinin/NO yolağını destekler şekilde, bir NO yarışmacısı olan N-L monometilarjinin tarafından geri çevrililmektedir.

Nebivolol'ün NO aracılı sağladığı vazodilatasyon, ATP akışı ile P2Y-pürinoseptörler-aracılığı ile olmaktadır.<sup>[8,26]</sup> D-Nebivolol, miyositlerle beraber kalbin iletken dokusunda  $\beta_1$  adrenoseptörleri antagonize etmektedir. L-nebivolol ise NO-aracılı etkilerden sorumludur ancak kesin mekanizma henüz net olarak bilinmemektedir. Nebivolol günde  $\leq 10$  mg da yüksek oranda  $\beta_1$  selektiftir ve insan miyokardında yaklaşık olarak  $\beta_1$  reseptörlerine  $\beta_2$  reseptörlerinden 320 kat daha yüksek affinite göstermektedir.<sup>[27]</sup> Ek olarak, nebivolol lipoliz meydana getirmekte ve  $\beta_3$ -AR'ler üzerinden termojenik ve mitokondrial genleri artırmaktadır. Günümüzde,  $\beta_3$ -AR'ler halen araştırılmaktadır, kalbin korunmasında rol alan farklı sinyal yollarının aktive edilmesinde rol almaktadırlar. Bu nedenle,  $\beta_3$ -AR'lerin etkinliğinin araştırılması bize kardiyak fonksiyonun ve metabolizmanın düzeltilmesi açısından yeni bir potansiyel strateji sunabilmektedir.<sup>[10]</sup>

### Nebivolol'ü diğer beta blokerlerden ayıran özellikler

Nebivolol, 3. nesil, lipofilik,  $\beta$ -1 reseptörlere oldukça selektif bir beta blokerdir. NO-aracılı vazodilatör etkiler gösterir.

İSE'si en yüksek olan beta bloker pindolol'dür. Diğer İSE'li ilaçlar asebutolol, carteolol, celiprolol ve oksprenolol'dür. Nebivolol'ün ise intrinsik sempatomimetik aktivite ve membran stabilize edici aktivitesi yoktur.<sup>[8]</sup> Atenolol ve metoprolol gibi geleneksel beta blokerlerin genellikle advers metabolik etkileri bulunmaktadır. Bunlardan farklı olarak yeni nesil beta blokerlerden carvedilol ve labetalol alfa-1 AR'leri bloke ederek; nebivolol ise NO aracılığıyla vazodilatasyon yaparlar. Nebivolol'ün pleiotropik, antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri bulunmaktadır.<sup>[28]</sup>

Nebivolol, hipertansiyon tedavisinde, monoterapi şeklinde veya diğer antihipertansiflerle kombine şekilde kullanılmaktadır ve konjestif kalp yetersizliği tedavisinde de yer almaktadır.<sup>[8]</sup>

Nebivolol'ü diğer beta blokerlerden ayıran özellikleri Tablo 4'de özetlenen birtakım hemodinamik etkilerine bağlıdır.

Nebivolol, klasik bir beta bloker olan propranolol'den oldukça farklı etkiler gösterir. Nebivolol'ün kardiyovasküler ve renal etkileri arasında; kronotropide (uyarı) azalma, inotropide (kasılma) azalma, lusitropide (relaksasyon) azalma, vazodilatasyonda artış, NO salınımına bağlı antioksidan etkiler ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistem aktivasyonu sayılabilir (Tablo 5).

Nebivolol'e bağlı olarak gelişen hemodinamik değişikliklerin oluşmasında rol alan temel farmakolojik mekanizmalar ise Tablo 6'da sıralanmıştır.

Nebivolol'ün yukarıda sayılan bütün bu özellikleri, hipertansiyon ve konjestif kalp yetersizliği tedavisinde kullanımını sağlamaktadır.

Nebivolol'ün reseptör düzeyindeki etkileri onu diğer beta blokerlerden ayırmaktadır. Nebivolol'ün hemodinamik etkileri birincil olarak eNOS üzerine olan direkt uyarıcı özelliğinden kaynaklanmaktadır. Aynı zamanda,  $\beta$ 3 reseptör agonizması yolu ile NO ile ilişkili vazodilatör etkilerden sorumludur ve bu yolla oksidatif stresi azaltmaktadır.  $\beta$ 3 reseptör agonist özelliği ile klasik non-vazodilatör (atenolol) ve  $\alpha$ -1 adrenerjik antagonisti vazodilatör beta blokerlerden (carvedilol ve labetalol) ayrılmaktadır.<sup>[21]</sup>

Nebivolol'ün diğer antihipertansiflerle kombine

kullanıldığı çalışmalar daha çok valsartan, hidroklorotiazid ve amlodipin ile yürütülmüştür. Sonuçlar nebivolol'ün renin-anjiyotensin sistemi modülatörleri ve kalsiyum antagonistleri gibi antihipertansiflerle birlikte kullanılmasının hipertansiyon tedavisi açısından diğer beta blokerlere oranla daha yararlı olduğu sonucunu ortaya koymuştur.<sup>[28]</sup>

### Nebivolol'ün endotel aracılı vazodilatör etkileri

Bu paragrafta, nebivolol'ün kardiyovasküler hastalıkların oluşmasında rol alan endotel işlev bozukluğunu nasıl düzelttiği açıklanmaya çalışılmıştır:

**Tablo 4. Nebivolol'ü diğer beta blokerlerden ayıran hemodinamik özellikleri**

1.  $\beta$ 1 blokajı, dinlenmede ve egzersiz esnasında kalp hızının azalmasına yol açar.
2. NO salınımına bağlı olarak periferik damar direncinde azalma, atım volümünde ve ejeksiyon fraksiyonunda artış ve miyokart kontraktilesinde azalma ile sonuçlanır.<sup>[21]</sup>
3. NO'ye bağlı vazodilatasyon ve azalmış oksidatif stresin nebivolol'ün glukoz ve lipid metabolizmasına olan olumlu etkilerinden sorumlu olabileceği düşünülmektedir.<sup>[14,29]</sup>
4. Azalmış trombosit volümü ve agregasyonu.<sup>[30,31]</sup>

**Tablo 5. Nebivolol'ün kardiyovasküler ve renal etkileri<sup>[10]</sup>**

- Azalmış kronotropi
- Azalmış inotropi
- Azalmış lusitropi
- Artmış vazodilatasyon
- NO aracılı antioksidasyon
- Azalmış renin anjiyotensin-aldosteron sistem aktivasyonu

**Tablo 6. Nebivolol'ün hemodinamik etkilerini oluşturan farmakolojik mekanizmalar<sup>[32]</sup>**

1. Negatif kronotrop etki
2. Serebral vazomotor merkezlerden sempatik dışarı akışın inhibisyonu
3. Periferik  $\alpha$ -1 adreseptörlerin inhibisyonu
4. Renin aktivitesinin supresyonu
5. Periferik damar direncinde azalma (en önemli mekanizmalardan biridir)

Öncelikle endotel işlev bozukluğuna neden olan mekanizmalara değinilecektir:

Endotel, kan damarlarının yapısı, biyolojisi ve tonusunu sağlayan bir yapıdır. NO, serbest radikal niteliğinde bir gaz moleküldür. NO, vasküler sistemde vazodilatör ve venodilatör etkiler gösterir. Damar endotel tarafından sentezlenen NO bazal koşullarda salgılanarak sürekli damar tonusunu düzenlemektedir.

Endotel sağ damarlarda; ADP, ATP, anjiyotensin II, noradrenalin gibi birçok molekül NO salgılanmasını uyarak gevşemeye neden olur. Endotel hasara uğramış damarlarda ise bu etkenlerin çoğu damar düz kasına doğrudan etkileri nedeniyle kasıcı etki göstermektedir.

Endotel kaynaklı NO, trombositlerin agregasyonunu ve adezyonunu engeller, damar içinde trombüs oluşumunu önler. Endotel kaynaklı NO'nun antiagregan ve vazodilatör etkileri bulunmaktadır, endotel hücrelerine nötrofil adezyonunu, enflamatuvar moleküllerin ekspresyonunu sağlar ve antiaterosklerotik etki gösterir.<sup>[33-35]</sup> Kardiyovasküler sistemde NO biyoaktivitesinde azalmaya bağlı olarak ortaya çıkan "endotel işlev bozukluğu" nun birçok patolojik durumdan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Antioksidan savunma mekanizmalarının kardiyovasküler hastalıklardaki rolleri düşünüldüğünde<sup>[36]</sup> endotel işlev bozukluğu ve yüksek oksidatif stres ışığında, tedavide kullanılacak ideal ilacın, NO üretimini artırması ve vasküler dokularda oksidatif stresi azaltmasının olumlu etkiler yaratabileceği bildirilmiştir.<sup>[34]</sup>

Nebivolol, NO stimülasyonu ve antioksidan özellikleri ile endotel dayalı vazodilatör etkileri olan bir ilaçtır, kardiyak etkilerinin yanında, spesifik olarak endotelial vazodilatasyon yapması önemli özelliklerinden biridir. Nebivolol tarafından sağlanan dozbağımlı vazodilatasyon, endotelin olmaması veya eNOS inhibisyonu ile ortadan kalkar. Nebivolol'e bağlı gevşemelerde, birçok mekanizma rol oynasa da, en önemli mekanizmalar, nebivolol metabolitinin  $\beta 2$  reseptörlerine bağlanması, nebivolol'ün direkt  $\beta 3$  reseptörlerine bağlanması ve "endotelial adenosin trifosfat efflux stimülasyonu" sayılabilir.<sup>[21]</sup> Akut nebivolol yarışmasına cevap olarak NO salınmasını kapsayan mekanizmalar Tablo 7'de özetlenmektedir.

Son olarak, nebivolol "endotelial adenosin trifosfat efflux"unu stimüle etmektedir, P2Y reseptörleri ile endotelial kalsiyum seviyelerini artırmakta ve renal glomerüler mikrovasküleritede eNOS'un kalsiyum dayalı aktivasyonunu sağlamaktadır.

**Tablo 7. Nebivolol ile NO salınması**

Nebivolol, böbrek glomerulusunda mekanosensitif iyon kanallarını aktive etmektedir. Bu kanallar, kalsiyum dayalı eNOS aktivasyonuna neden olan P2Y reseptörlerini stimüle eden ve ATP salınımına yol açan mekanosensitif iyon kanallarıdır. Nebivolol ve metaboliti,  $\beta 2$  (conduit arterler) ve  $\beta 3$  (rezistan arterler) reseptörlerini aktive ederken hücre içi kalsiyum artışı olmakta ve böylece NOS aktive olmaktadır.

## Nebivolol'ün diğer sistemik etkileri

### a) Trombosit agregasyonunu ve trombüs oluşumunu önleme

Nebivolol trombosit agregasyonunu inhibe etmektedir. İn vitro olarak, carvedilol, nebivolol ve propranolol, kollajenin neden olduğu trombosit agregasyonunu ve adenosin difosfatı inhibe etmektedirler, ancak, nebivolol'ün etkisi diğer ikisinden de daha fazla bulunmuştur ve eNOS'un inhibisyonundan sonra bu durumun ortadan kaybolduğu bildirilmiştir.<sup>[37]</sup> Nebivolol ile tedavi, plazma P-selektin seviyelerinde ve ortalama trombosit volümünde anlamlı azalma ve hemostatik ve fibrinolitik durumda olumlu değişiklikler ile ilişkili bulunmuştur. Nebivolol'e bağlı olarak, fibrinojen plazma aktivatör inhibitör-1, homosistein ve endotelin-1 de anlamlı azalma bildirilmiştir.<sup>[38-40]</sup>

### b) Antiproliferatif etkiler

Nebivolol enflamatuvar olaylar, oksidatif stres ve düz kas hücre proliferasyonu ile ilgili olan çok sayıda genin down regülasyonuna neden olabilmektedir. Bu tür anti-proliferatif ve pro-apoptotik etkiler aterosklerozun önlenmesi ve tedavisinde potansiyel rol oynamaktadırlar.<sup>[41]</sup>

Nebivolol, vasküler yeniden şekillenmede rol alan metalloproteinazlar ve proteaz inhibitörleri gibi enflamatuvar proteinlerin ve faktörlerin ekspresyonunu inhibe etmektedir.<sup>[42]</sup>

Nebivolol hipertansiyonlu hastalarda arteriyel katılığı (stiffness) azaltarak santral hemodinamiğe olumlu etki yapmaktadır.<sup>[43]</sup>

Hiperlipidemik hayvanlarda, nebivolol ile NO'un artırılması plak stabilitesini artırmaktadır.<sup>[38]</sup> Daha da ilerisi, nebivolol'ün vasküler hasarlanma modeli oluşturulan farelerde neointima oluşumunu inhibe ettiği bildirilmiştir.<sup>[41]</sup> İnsülin rezistansı oluşturulan sıçan modelinde, kardiyak ve renal modifikasyonları önlemiştir.<sup>[44]</sup> Kolesterol oluşturulan fare modelinde ateroskleroz oluşmasını engellemiştir.<sup>[45]</sup>

**Tablo 8. Nebivolol kullanan hastalarda doza bağlı advers olaylar<sup>[28]</sup>**

Advers olaylar (n=205), %	Plasebo	Nebivolol 5 mg (n=459) %	Nebivolol 10 mg (n=461) %	Nebivolol 20–40 mg (n=677) %
<b>Kalp hastalıkları</b>				
Bradikardi	0	0	0	1
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>				
Diyare	2	2	2	3
Bulantı	0	1	3	2
<b>Genel hastalıklar</b>				
Yorgunluk	1	2	2	5
Göğüs ağrısı	0	0	1	1
Periferik ödem	0	1	1	1
<b>Santral sinir sistemi hastalıkları</b>				
Baş ağrısı	6	9	6	7
Sersemlik	2	2	3	4
<b>Psikiyatrik hastalıklar</b>				
Uykusuzluk	0	1	1	1
<b>Respiratuvar hastalıklar</b>				
Dispne	0	0	1	1
<b>Deri ve subkutan doku hastalıkları</b>				
Döküntü	0	0	1	1

### Nebivolol'ün yan etkileri

Nebivolol'ün yan etkileri arasında, baş ağrısı, hal-sizlik, diyare, bulantı, uykusuzluk, göğüs ağrısı, bradikardi, dispne, ürtiker ve periferik ödem sayılabilir. Yüksek dozda verildiğinde bradikardi, AV blok ve Raynaud sendromu oluşabilir. Bütün bu yan etkiler, 1. ve 2. nesil beta blokerlere göre çok daha azdır. Özellikle bronkospazm ve astma nöbetleri son derece nadirdir.; çalışmalar Çift kör plasebo kontrollü çok merkezli çalışmalarda nebivolol kullanan hastaların %1'inden azında doza bağlı advers olaylara rastlanmıştır (Tablo 8).

Nebivolol'ün kesilmesi durumunda düşük olasılıkla da olsa advers olaylar meydana gelebilir; baş ağrısı (%0.4), bulantı (%0.2) ve bradikardi (%0.2) görülebilir.<sup>[28]</sup>

Nebivolol gebelik kategorisi C olan bir ilaçtır. Anne sütüne geçip geçmediği net olarak bilinmemektedir, bradikardi riski nedeniyle emziren annelerde önerilmez.<sup>[23]</sup>

### Nebivolol ile ilaç etkileşimleri

Nebivolol CYP2D6 izoenzimi ile metabolize olmaktadır. Bu nedenle CYP2D6 enzimini inhibe eden

ilaçlar nebivolol'ün plazma değerlerini yükseltebilirler. Nebivolol bir CYP2D6 inhibitörü veya indüktörü ile beraber verildiğinde, hastalar monitorize edilmeli ve ilaç dozu ayarlanmalıdır.<sup>[23,46]</sup>

Nebivolol ile potansiyel ilaç-ilaç etkileşimine girebilecek kardiyovasküler ilaç grupları Tablo 9'da yer almaktadır.

**Tablo 9. Nebivolol ile potansiyel ilaç-ilaç etkileşimine girebilecek kardiyovasküler ilaç grupları**

CYP 2D6 substratları	
1. Antiaritmik ilaçlar	2. Beta blokerler
Enkainid	Bisoprolol
Flekainid	Carvedilol
Lidokain	Pindolol
Mexiletin	Propranolol
Propafenon	Timolol
CYP 2D6 inhibitörleri	
Antiaritmik ilaçlar	
Amiodoron	
Propafenon	

## Kaynaklar

- Ogrodowczyk M, Dettlaff K, Jelinska A. Beta-Blockers: Current State of Knowledge and Perspectives. *Mini Rev Med Chem* 2016;16:40–54. [\[CrossRef\]](#)
- Cruickshank JM. The Role of Beta-Blockers in the Treatment of Hypertension. *Adv Exp Med Biol* 2017;956:149–66. [\[CrossRef\]](#)
- Herrera J. Beta-blockers use for hypertension in the elderly. *Cardio-vasc Hematol Agents Med Chem* 2015;12:152–9. [\[CrossRef\]](#)
- Frishman WH. Beta-Adrenergic Receptor Blockers in Hypertension: Alive and Well. *Prog Cardiovasc Dis* 2016;59:247–52. [\[CrossRef\]](#)
- Wehland M, Grosse J, Simonsen U, Infanger M, Bauer J, Grimm D. The effects of newer beta-adrenoceptor antagonists on vascular function in cardiovascular disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2012;10:378–90.
- Fisker FY, Grimm D, Wehland M. Third-generation beta-adrenoceptor antagonists in the treatment of hypertension and heart failure. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015;117:5–14. [\[CrossRef\]](#)
- Coats A, Jain S. Protective effects of nebivolol from oxidative stress to prevent hypertension-related target organ damage. *J Hum Hypertens* 2017;31:376–81. [\[CrossRef\]](#)
- Fongemie J, Felix-Getzik E. A Review of Nebivolol Pharmacology and Clinical Evidence. *Drugs* 2015;75:1349–71. [\[CrossRef\]](#)
- Marketou M, Gupta Y, Jain S, Vardas P. Differential Metabolic Effects of Beta-Blockers: an Updated Systematic Review of Nebivolol. *Curr Hypertens Rep* 2017;19:22. [\[CrossRef\]](#)
- Olawi N, Krüger M, Grimm D, Infanger M, Wehland M. Nebivolol in the treatment of arterial hypertension. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2019;125:189–201. [\[CrossRef\]](#)
- Madamanchi A. Beta-adrenergic receptor signaling in cardiac function and heart failure. *McGill J Med* 2007;10:99–104.
- Wallukat G. The beta-adrenergic receptors. *Herz* 2002;27:683–90.
- Kayaalp SO. Akılcı tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji. 13th ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2012.
- Luzum JA, Sweet KM, Binkley PF, Schmidlen TJ, Jarvis JP, Christman MF. CYP2D6 Genetic Variation and Beta-Blocker Maintenance Dose in Patients with Heart Failure. *Pharm Res* 2017;34:1615–25.
- Shin J, Johnson JA. Pharmacogenetics of beta-blockers. *Pharmacotherapy* 2007;27:874–87. [\[CrossRef\]](#)
- Fonseca VA. Effects of beta-blockers on glucose and lipid metabolism. *Curr Med Res Opin* 2010;26:615–29. [\[CrossRef\]](#)
- Lipworth B, Wedzicha J, Devereux G, Vestbo J, Dransfield MT. Beta-blockers in COPD: time for reappraisal. *Eur Respir J* 2016;48:880–8.
- Cockcroft J. Nebivolol: a review. *Expert Opin Pharmacother*. 2004;5:893–9. [\[CrossRef\]](#)
- Prisant LM. Nebivolol: pharmacologic profile of an ultrasensitive, vasodilatory beta1-blocker. *J Clin Pharmacol* 2008;48:225–39. [\[CrossRef\]](#)
- de Boer RA, Voors AA, van Veldhuisen DJ. Nebivolol: third-generation beta-blockade. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:1539–50. [\[CrossRef\]](#)
- Münzel T, Gori T. Nebivolol: the somewhat-different beta-adrenergic receptor blocker. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1491–9. [\[CrossRef\]](#)
- Ågesen FN, Weeke PE, Tfelt-Hansen P, Tfelt-Hansen J; for ESCAPE-NET. Pharmacokinetic variability of beta-adrenergic blocking agents used in cardiology. *Pharmacol Res Perspect* 2019;12:e00496. [\[CrossRef\]](#)
- Hilas O, Ezzo D. Nebivolol (bystolic), a novel Beta blocker for hypertension. *P T* 2009;34:188–92.
- Lefebvre J, Poirier L, Poirier P, Turgeon J, Lacourciere Y. The influence of CYP2D6 phenotype on the clinical response of nebivolol in patients with essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63:575–82. [\[CrossRef\]](#)
- Neves DV, Lanchote VL, Moysés Neto M, Cardeal da Costa JA, Vieira CP, Coelho EB. Influence of chronic kidney disease and haemodialysis treatment on pharmacokinetics of nebivolol enantiomers. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82:83–91. [\[CrossRef\]](#)
- Toblli JE, DiGennaro F, Giani JF, Dominici FP. Nebivolol: impact on cardiac and endothelial function and clinical utility. *Vasc Health Risk Manag* 2012;8:151–60. [\[CrossRef\]](#)
- Bristow M, Nelson P, Minobe W, Johnson C. Characterization of  $\beta$ 1-adrenergic receptor selectivity of nebivolol and various other beta-blockers in human myocardium. *Am J Hypertens*. 2005;18:A51–A52.
- Cicero AFG, Kuwabara M, Borghi C. A Critical Review of Nebivolol and its Fixed-Dose Combinations in the Treatment of Hypertension. *Drugs* 2018;78:1783–90. [\[CrossRef\]](#)
- 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;27:841–9. [\[CrossRef\]](#)
- Ignjatovic V, Pavlovic S, Miloradovic V, Andjelkovic N, Davidovic G, Djurdjevic P, et al. Influence of Different  $\beta$ -Blockers on Platelet Aggregation in Patients With Coronary Artery Disease on Dual Antiplatelet Therapy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2016;21:44–52. [\[CrossRef\]](#)
- Karabacak M, Dogan A, Aksoy F, Ozaydin M, Erdogan D, Karabacak P. Et al. Both carvedilol and nebivolol may improve platelet function and prothrombotic state in patients with nonischemic heart failure. *Angiology* 2014;65:533–7. [\[CrossRef\]](#)
- Rozec B, Quang TT, Noireaud J, Gauthier C. Mixed beta3-adrenoceptor agonist and alpha1-adrenoceptor antagonist properties of nebivolol in rat thoracic aorta. *Br J Pharmacol* 2006;147:699–706. [\[CrossRef\]](#)
- Mónica FZ, Bian K, Murad F. The Endothelium-Dependent Nitric Oxide-cGMP Pathway. *Adv Pharmacol* 2016;77:1–27. [\[CrossRef\]](#)
- Tousoulis D, Kampoli AM, Tentolouris C, Papageorgiou N, Stefanadis C. The role of nitric oxide on endothelial function. *Curr Vasc Pharmacol* 2012;10:4–18. [\[CrossRef\]](#)
- Fadel PJ. Nitric Oxide and Cardiovascular Regulation: Beyond the Endothelium. *Hypertension* 2017;69:778–9. [\[CrossRef\]](#)
- Celikyurt IK. Thought-provoking Molecules for Drug Discovery: antioxidants. *Pharm Anal Acta* 2011;Suppl 1:3.
- Falciani M, Rinaldi B, D'Agostino B, Mazzeo F, Rossi S, Nobili B, et al. Effects of nebivolol on human platelet aggregation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;38:922–9. [\[CrossRef\]](#)
- Celik T, Iyisoy A, Kardesoglu E, Fici F. The anti-inflammatory effects of nebivolol in human coronary smooth muscle cells: clinical implications. *Int J Cardiol* 2009 17;133:415–6. [\[CrossRef\]](#)
- Tarighi B, Kurum T, Demir M, Azcan SN. The effects of nebivolol on fibrinolytic parameters in mild and moderate hypertensive patients. *Can J Cardiol* 2007;23:651–5. [\[CrossRef\]](#)
- Vyssoulis GP, Marinakis AG, Aznaouridis KA, Karpanou EA, Arapogianni AN, Cokkinos DV, et al. The impact of third-generation beta-blocker antihypertensive treatment on endothelial function and the prothrombotic state: effects of smoking. *Am J Hypertens* 2004;17:582–9. [\[CrossRef\]](#)
- Wolf SC, Sauter G, Jobst J, Kempf VA, Risler T, Brehm BR. Major differences in gene expression in human coronary smooth muscle cells after nebivolol or metoprolol treatment. *Int J Cardiol* 2008;28:125:4–10. [\[CrossRef\]](#)
- Garbin U, Fratta Pasini A, Stranieri C, Manfro S, Mozzini C, Boccioletti V, et al. Effects of nebivolol on endothelial gene expression during oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells. *Mediators Inflamm* 2008;2008:367590. [\[CrossRef\]](#)
- Kampus P, Serg M, Kals J, Zagura M, Muda P, Karu K, et al. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness. *Hypertension* 2011;57:1122–8. [\[CrossRef\]](#)
- Renna N, Risler N, Cruzado M, Gonzalez S, Lama C, Miatello RM. Effect of nebivolol on cardiovascular changes associated with a rat model of insulin-resistance. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 20058;51:531–7.
- de Nigris F, Mancini FP, Balestrieri ML, Byrns R, Fiorito C, Williams-Ignarro S, et al. Therapeutic dose of nebivolol, a nitric oxide-releasing beta-blocker, reduces atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Nitric Oxide* 2008;19:57–63. [\[CrossRef\]](#)
- Cheng JW. Nebivolol: a third-generation beta-blocker for hypertension. *Clin Ther* 2009;31:447–62. [\[CrossRef\]](#)