

Проспективна студија примене небиволола у лечењу особа с артеријском хипертензијом

Небојша Деспотовић^{1,2}, Даница Матић-Цветковић^{1,3}, Бранислава Ивановић^{1,3}

¹Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

²Клиничко-болнички центар „Звездара“, Београд, Србија;

³Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ:

Увод Небиволол, бета-блоклер треће генерације, заснива свој антихипертензивни ефекат на веома селективној бета-блоклерској активности и специфичној вазодилаторној активности у чијој је основи ослобађање азот-моноксида.

Циљ рада Циљ истраживања био је да се процени антихипертензивни ефекат небиволола код испитаника с артеријском хипертензијом.

Методe рада Након шестонедељне примене небиволола (5 mg једном дневно) вршила се процена његове ефикасности (мерењем систолног и дијастолног крвног притиска), толерабилности (кроз анкету коју су попуњавали и лекари и испитаници) и његовог утицаја на метаболичке ефекте (на гликемију, ниво креатинина, холестерола и триглицерида).

Резултати Од укупно 520 испитаника са благом или умереном артеријском хипертензијом, 430 болесника (82,7%) лечено је само небивололом (монотерапија). Након шест недеља примене овога лека, уз одличну толерабилност и неутралне метаболичке ефекте, значајно су се смањили и систолни и дијастолни крвни притисак. Систолни крвни притисак се код мушкараца смањило са 165 ± 19 на 129 ± 12 mm Hg, а код жена са 169 ± 22 на 132 ± 15 mm Hg (просечно смањење било је 22,3%; $p < 0,001$), док се дијастолни крвни притисак код мушкараца смањило са 103 ± 12 на 79 ± 6 mm Hg, а код жена са 100 ± 9 на 82 ± 7 mm Hg (просечно смањење било је 22,6%; $p < 0,001$).

Закључак Примена небиволола код особа са благом и умереном артеријском хипертензијом доводи до значајног смањења како систолног, тако и дијастолног крвног притиска, независно од пола.

Кључне речи: артеријска хипертензија; бета-блокери; азот-моноксид

УВОД

Артеријска хипертензија (АХ) је главни фактор ризика за настанак кардиоваскуларних болести. Од 1977. године и прве препоруке JNC (*Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*), која је за АХ сматрала тек дијастолни крвни притисак већи од 105 mm Hg, до седмог извештаја JNC (JNC 7), где се дијастолни крвни притисак већи од 80 до 89 mm Hg сматрао „прехипертензијом”, пређен је веома велики пут у схватању значаја лечења особа са АХ [1, 2]. Данас се зна да се третманом АХ не постиже само смањење крвног притиска, већ и превенција кардиоваскуларних обољења. Смањењем крвног притиска смањује се и ризик од настанка смрти (за 14%), смрти услед кардиоваскуларних болести (за 21%), настанка шлога (за 42%) и развоја коронарних догађаја (за 14%).

Небиволол је бета-адренергички блоклер треће генерације са високом бета-1 селективношћу (око два и по пута већом од следећег по реду бисопролола). За разлику од бета-блоклера друге генерације, који свој антихипертензивни ефекат заснивају пре свега на смањењу минутног волумена срца (где се као компензаторни ефекат јавља и повећање системске васкуларне резистенције), небиволол има додатно вазодилаторно деј-

ство у чијој је основи ослобађање азот-моноксида (NO) из ендотела, који је функционално оштећен у условима АХ [2].

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања био је да се процене ефикасност, толерабилност и метаболички утицај примене небиволола код болесника оба пола са благо или умерено повишеним крвним притиском.

МЕТОДЕ РАДА

Небиволол је примењиван у дози од 5 mg дневно током шест узастопних недеља код испитаника са благом и умереном АХ. Студијом су обухваћени болесници оба пола, старости од 19 до 75 година, који су лечени током 2005. године и које су надзирала 104 лекара широм Србије и Црне Горе. Уколико је испитаник претходно примао неки од бета-блоклера, тај би се лек постепено укидао (током недељу дана), а уместо њега започела би се примена небиволола. Код испитаника који су пре почетка студије већ примали комбиновану антихипертензивну терапију било је дозвољено да се, поред небиволола, прима само један антихипертензив-

Correspondence to:

Nebojša DESPOTOVIĆ
KBC „Zvezdara”
Dimitrija Tucovića 161
11000 Beograd
Srbija

nebojsa.despotovic@mfub.bg.ac.rs

У овој проспективној студији посматрано је неколико врста параметара: 1) параметри ефикасности антихипертензивног дејства (сistolни и дијастолни крвни притисак, срчана фреквенција); 2) параметри метаболичких ефеката примене лека (вредности гликемије наташте, креатинина, холестерола, триглицерида); 3) параметри толерабилности лека (процена лекара и болесника); и 4) сви други евентуални нежељени ефекти примене лека.

Крвни притисак је мерен живиним манометром или сфигмоманометром на почетку и на крају истраживања (после шест недеља), као и на контролним прегледима (на крају друге и четврте недеље). Крвни притисак је мерен након пет минута проведених у седећем положају. Током тих прегледа срчана фреквенција је мерена аускултаторно (број удара у минути). Вредности гликемије наташте, креатинина, укупног холестерола и триглицерида одређиване су на почетку и на крају истраживања (после шест недеља).

Толерабилност лека, коју су процењивали лекари после шест недеља примене небиволола на основу делотворности и подношења лека, изражена је као: слаба (када није уочено било какво смањење крвног притиска), умерена (када је дијастолни крвни притисак смањен за мање од 10 mm Hg у односу на почетну вредност), добра (када је дијастолни крвни притисак смањен за више од 10 mm Hg) или врло добра (када је постигнуто циљно смањење дијастолног крвног притиска од <math><90\text{ mm Hg}</math>). Толерабилност лека коју су процењивали болесници на основу жеље да наставе примену исте терапије изражена је дихотомним категоријама „да” (када је испитаник желео да настави лечење небивололом) или „не” (када испитаник није желео да настави лечење небивололом).

Појава нежељених ефеката (врста, време јављања, повезаност с променама лабораторијских параметара, ток и терапија, исход, процена узрочне везе) праћена је попуњавањем посебних образаца [3].

Студија је изведена у складу с одговарајућим етичким захтевима прописаним у Србији и Црној Гори.

Статистичка обрада добијених података обухватила је основну дескриптивну статистику посматраних нумеричких одлика и коришћење χ^2 -теста ради утврђивања значајности нумеричких вредности у односу на њихову учесталост. За процену значајности промене крвног притиска и срчане фреквенције након шест недеља примене лека коришћен је *General Linear Model* (мултиваријантни тест), за ниво значајности за интервал поверења од 95%.

РЕЗУЛТАТИ

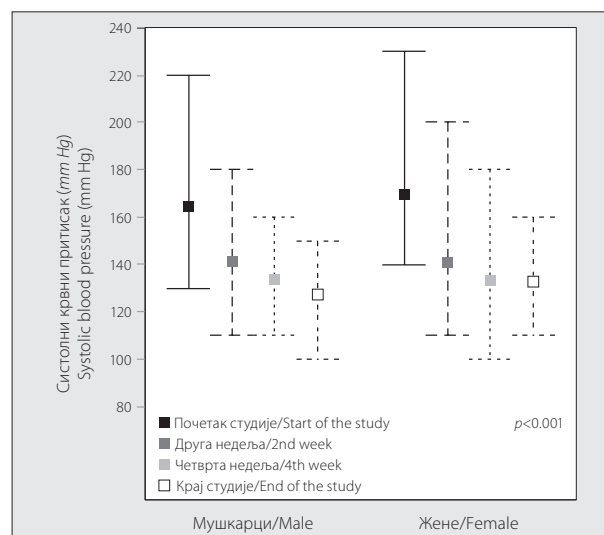
У студији је учествовало укупно 520 испитаника оба пола, од чега 258 мушкараца (49,6%) и 262 жене (50,4%), старости од 20 година до 74 године (просечно 51,2 године) и вредности индекса телесне масе (BMI) од 20,8 до 39,8 kg/m² (просечно 27,9 kg/m², што одговара умереној гојазности). Код свега 0,8% испитаника био је

познат узрок АХ (болести бубрега), док је код преосталих 99,2% испитаника реч била о есенцијалној хипертензији. АХ је код испитаника у просеку трајала око пет година.

Пре почетка студије велики број болесника је већ користио неки од антихипертензивних лекова: бета-блокатор (184 болесника, 35,4%), ACE-инхибитор (103 болесника, 19,8%), алфа-1 блокатор (43 болесника, 8,3%), антагонист калцијума (27 болесника, 5,2%), диуретик (шест болесника, 1,2%) и блокатор рецептора за ангиотензин II (пет болесника, 1,0%). Терапију нису примала 152 болесника (29,2%). Током студије само небиволол (као монотерапију) примало је 430 болесника (82,7%), док је 36 болесника (6,9%) уз небиволол користило и алфа-1 блокатор (36 болесника, 6,9%) или ACE-инхибитор (34 болесника, 6,5%), а 20 болесника (3,8%) и диуретик.

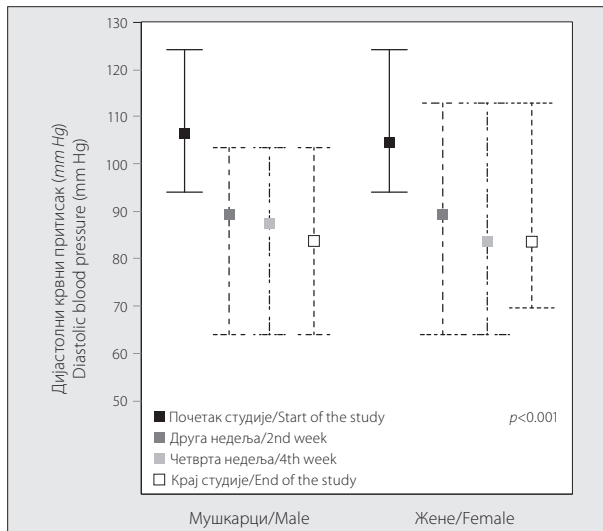
Међу испитаницима са АХ 42 болесника (8,1%) боловала су и од шећерне болести (*diabetes mellitus*), код 55 болесника (10,6%) дијагностикована је хиперлиппротеинемија, код 96 (18,5%) хиперлиппротеинемија, док код велике већине испитаника нису забележени придружени метаболички поремећаји.

После шест недеља примене небиволола (у дози од 5 mg дневно) код свих испитаника дошло је до значајног смањења и систолног и дијастолног крвног притиска. Систолни крвни притисак се после шестонедељне примене лека код мушкараца смањило са 165±19 на 129±12 mm Hg, а код жена са 169±22 на 132±15 mm Hg. У односу на просечне вредности крвног притиска, систолни крвни притисак се код свих испитаника смањило са 167±20 на 130,16±14 mm Hg, тако да је просечно смањење износило 22,3% ($p<0,001$) (Графикон 1). Дијастолни крвни притисак се после шестонедељне примене небиволола код мушкараца значајно смањило са 103±12 на 79±6 mm Hg, а код жена са 100±9 на 82±7 mm Hg. У односу на просечне вредности крвног притиска, дијастолни крвни притисак се код свих испита-



Графикон 1. Значајно смањење систолног крвног притиска током шест недеља лечења небивололом

Graph 1. Significant decrease of systolic blood pressure after 6-week treatment with nebivolol



Графикон 2. Значајно смањење дијастолног крвног притиска током шест недеља лечења небивололом

Graph 2. Significant decrease of diastolic blood pressure after 6-week treatment with nebivolol

ника смањено са 102 ± 9 на 80 ± 8 mm Hg, тако да је просечно смањење износило 22,6% ($p < 0,001$) (Графикон 2).

Срчана фреквенција се након шестонедељне примене небиволола такође значајно успорила: код мушкараца са почетних 86 на 66 удара у минути, а код жена са 89 на 69 удара у минути. Просечно смањење пулса било је 21 удар по минути (16,9%, $p < 0,001$). Дакле, небиволол је после шест недеља примене испољио значајну ефикасност у виду смањења систолног и дијастолног крвног притиска и срчане фреквенције, независно од пола болесника.

Гликемија мерена наташте се није значајно променила после шест недеља примене небиволола ни код мушкараца (са $5,5 \pm 1,5$ на $5,3 \pm 1,1$ mmol/l), ни код жена (са $5,8 \pm 1,6$ на $5,5 \pm 1,4$ mmol/l). У просеку се код свих испитаника након шестонедељне примене лека гликемија смањила за $0,4$ mmol/l ($p > 0,05$). Вредности креатинина у серуму се такође нису значајно променили код испитаника после шест недеља примене небиволола (просечно, са почетних $85,0 \pm 28,1$ до $83,5 \pm 23,8$ mmol/l на крају студије; $p > 0,05$). Нивои укупног холестерола у серуму су се код свих испитаника смањили након шестонедељног лечења небивололом, али безначајно (у просеку, са почетних $6,2 \pm 1,3$ до $5,7 \pm 1,0$ mmol/l на крају студије; $p > 0,05$). Вредности триглицерида у серуму такође су се безначајно смањиле после шест недеља примене небиволола (у просеку, са $2,2 \pm 1,0$ на $1,9 \pm 0,9$ mmol/l; $p > 0,05$) (Табела 1).

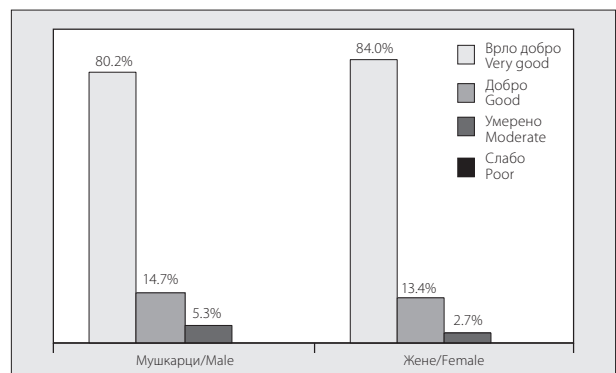
Просечна доза примењеног лека била је врло слична планираној дози од 5 mg дневно: код мушкараца $4,85$ mg на почетку и $4,75$ mg на крају студије, а код жена $4,50$ mg на почетку и $4,85$ mg на крају студије. Ово је такође био веома добар индиректан показатељ одличне подношљивости лека.

Толерабилност лека се показала веома добром. Ординарајући лекари су код велике већине испитаника оценили делотворност и подношљивост лека највећом оценом – „врло добар“ (80,2% мушкараца и 84,0%

Табела 1. Неутрални метаболички ефекти третмана небивололом
Table 1. The neutral metabolic effects on the treatment with nebivolol

Параметар (mmol/l) Parameter (mmol/l)	Почетак студије Beginning of study	Крај студије End of study	<i>p</i>
Гликемија наташте Glycemia	5.7 ± 1.4	5.4 ± 0.8	NS
Креатинин Creatinine	84.9 ± 28.1	83.5 ± 23.8	NS
Холестерол Cholesterol	6.2 ± 1.3	5.7 ± 1.0	NS
Триглицериди Triglyceride	2.2 ± 1.0	1.9 ± 0.9	NS

NS – nije statistički značajno
NS – not statistically significant



Графикон 3. Делотворност и подношљивост примене небиволола каквим их је проценио лекар

Graph 3. The efficacy and tolerability of the treatment with nebivolol assessed by the physician

жена), док је код значајно мањег броја болесника толерабилност добила оценом „добар“ (14,7% мушкараца и 13,4% жена), односно „умерен“ (5,3% мушкараца и 2,7% жена). Према процени лекара, ни код једног испитаника делотворност и подношљивост лека нису биле слабе (Графикон 3). Толерабилност лека коју су процењивали сами болесници одговарајући на питање да ли после истека студије желе да наставе с применом небиволола такође је била одлична: чак 514 испитаника (98,8%) се на крају студије определило за даљи наставак лечења овим леком.

После шестонедељне примене небиволола забележене су ретке нежељене реакције мањег значаја, као што су хипотензија, мука, главобоља и вртоглавица, које су се јавиле код веома малог броја болесника (2,3% мушкараца и 3,1% жена). Услед хипотензије, само 1,6% болесника није желело да даље настави с овом терапијом. Код велике већине болесника (97,7% мушкараца и 96,9% жена) током шест недеља лечења небивололом није уочен ниједан нежељени ефекат примене овога лека.

ДИСКУСИЈА

Позитивно антихипертензивно дејство небиволола, које су у овој студији огледало у смањењу систолног крвног притиска за 22,3%, а дијастолног за 22,6%, засновано је на периферном и централном ефекту. Пери-

ферни антихипертензивни ефекат небиволол остварује вазодилатацијом артерија, вена и микроциркулације, док се централни антихипертензивни ефекат остварује смањењем постоптерећења (тзв. *afterload*), побољшањем дијастолне функције срца (смањује се енддијастолни волумен), повећањем контрактилности срца (ејекционе фракције, минутног волумена срца, *CO* и кардијалног индекса), као и смањењем системске васкуларне резистенције [4].

Разлика између небиволола, као припадника треће генерације бета-блокера, и бета-блокера старије генерације испољава се на три нивоа: кроз периферни, додатни (микроциркулација, срце) и централни ефекат. Док бета-блокери старије генерације испољавају антихипертензивно дејство при којем реактивно повећавају периферни васкуларни отпор и смањују минутни волумен срца (успорењем пулса), бета-блокери треће генерације (небиволол, карведилол) имају и директно вазодилаторно дејство, чиме се избегавају претходно описани лоши елементи антихипертензивног дејства ових лекова.

Док се вазодилаторни ефекат карведилола објашњава блокадом алфа-адренергичких рецептора, небиволол своје вазодилаторно дејство испољава директном стимулацијом ендотелне *NO*-синтетазе (*eNOS*). Тачније, активација *eNOS* се може догодити на неколико начина: везивањем небиволола за бета-3 адренергичке рецепторе, везивањем производа небиволола за бета-2 адренергичке рецепторе, стимулацијом ефлукса АТП из ендотелних ћелија [5]. Механизам деловања небиволола условљава и специфичан вид ефикасности који се огледа кроз ефикасно смањење крвног притиска код болесника са дуготрајном АХ, док је смањење крвног притиска код здравих људи веома умерено. Овај специфични безбедносни профил у антихипертензивном деловању, с једне стране, омогућава умерено смањење дијастолног крвног притиска, а са друге врло ефикасно смањење систолног крвног притиска (по чему се пореди с антагонистима калцијума) [6]. Наведено антихипертензивно дејство објашњава велику ефикасност у смањењу крвног притиска које је утврђено у нашој студији.

За разлику од небиволола, бета-1 селективни бета-блокери друге генерације (атенолол, бисопролол) не показују повећање артеријске растегљивости на нивоу микроциркулације [7], не смањују системску васкуларну резистенцију, не повећавају контрактилност срца и не побољшавају дијастолну функцију срца [8, 9]. Међутим, данас се сматра да један од кључних доказа супериорне ефикасности бета-блокера треће генерације у погледу антихипертензивног ефекта лежи у чињеници да само они, за разлику од бета-блокера друге генерације, смањују централни крвни притисак [10]. За разлику од периферног крвног притиска, мереног сфигмоманометром, индиректним методом, сматра се да је централни крвни притисак, мерен директно манометром на нивоу аорте, што ближе срцу, најбољи показатељ антихипертензивног деловања неког лека.

Супериорност примене антагонисте калцијума у односу на атенолол, постигнута у студији *ASCOT* [11], објашњава се управо надмоћнијим деловањем антагонисте калцијума на централни крвни притисак у односу на ефекат атенолола. Метаанализа Линдхолма (*Lindholm*) и сарадника [12], која је показала да примена бета-блокера (у више од 90% анализираних студија примењен је атенолол) код особа са АХ у мањој мери смањује настанак цереброваскуларних обољења и шећерне болести, била је заједно са студијом *ASCOT* полазна основа да Британско удружење за лечење артеријске хипертензије не препоручи бета-блокери као монотерапију за АХ. У новим препорукама се, међутим, тврди да ефекат примене бета-блокера треће генерације (небиволола и карведилола) није ни разматран.

У ранијим студијама је показано да је делотворност небиволола у смањењу крвног притиска у најмањој мери једнака ефикасности еналаприла, лизиноприла, лосартана или нифедипина, а боља од ефикасности атенолола. У једној од ових студија небиволол (примењен у дози од 5 *mg* дневно) у односу на атенолол (дат у дози од 100 *mg* дневно) нешто је више смањило систолни (-18,8% према -15,5%) и дијастолни крвни притисак (-11,5% према -6,6%) након две недеље лечења болесника, те у мањој мери успорио срчану фреквенцију (-7,3% према -15,4%) [8]. Такође, небиволол (5 *mg* дневно) у односу на еналаприл (10 *mg* дневно) у нешто је већој мери смањило крвни притисак након три месеца (70% према 55%), односно шест месеци лечења болесника (75% према 64%) [13]. Код болесника с есенцијалном АХ небиволол (5 *mg* дневно) је био нешто делотворнији и у односу на лизиноприл (40 *mg* дневно), будући да се после 12 недеља лечења крвни притисак нормализовао (дијастолни ≤ 90 *mm Hg*) код 66% болесника (према 63%). Доза од 5 *mg* дневно небиволола показала се ефикаснијом и од лосартана (50 *mg* дневно) у погледу смањења дијастолног крвног притиска (-13,0% према -10,4%; $p < 0,01$) након 12 недеља лечења болесника. Примена небиволола (5 *mg* дневно) код болесника с есенцијалном АХ се после 12 недеља лечења показала нешто ефикаснијом и од примене нифедипин ретарда (40 *mg* дневно) (70% према 67%) [14].

Бета-адренергички блокатори дуго су били контраиндиковани код особа оболелих од шећерне болести, пре свега због наводно лошег утицаја на инсулинску резистенцију. Бројни радови с различитим бета-блокери (атенолол, бисопролол, небиволол) указали су на то да је метаболички профил ових лекова потпуно неутралан, чак и током лечења болесника са дијабетесом, код којих примена бета-блокера води смањењу кардиоваскуларних компликација, без повећања концентрације гликемије, холестерола и триглицерида у серуму [15]. У сличној студији постмаркетиншког праћења деловања лека, где је небиволол такође примењен током шест недеља, али на укупно 6.376 болесника са АХ, гликемија је смањена за 16% (у нашој студији за 6,3%), ниво укупног холестерола се смањило за 8% (у нашој студији за 8,8%), а триглицерида за 13% (у нашој студији за 12,5%) [16]. За разлику од пропранолола, метопр-

лол и бета-блокери друге и треће генерације не смањују бубрежни проток код болесника са АХ [17].

Веома мали број изостајања из студије (1,6%), одлична толерабилност процењена и од стране лекара (86,2%) и од самих испитаника (98,8%) у нашој студији могу се објаснити малим бројем, и то благих, нежељених ефеката, повољним тзв. *trough-to-peak* односом, који је био 0,90 (да би се лек применио једном дневно, овај однос треба да буде већи од 0,50) и великом сигурношћу лека код коморбидитета (шећерна болест, инсуфицијенција бубрега, хиперлиппротеинемија, хронична опструктивна болест плућа), без обзира на пол и старост испитаника [18]. На побољшање квалитета живота болесника који се лече небивололом у значајној мери утичу и: повећање толеранције на напор, посебно дуготрајног и интензивног напора, престанак осећаја малаксалости и замора, који су типични код примене других бета-блокера (оба ефекта се објашњавају јединственим утицајем на повећање нивоа СО), и недостатак појаве хладних прстију и ерекtilне дисфункције (због повољног ефекта на микроциркулацију) [19]. Додатни квалитет примене лека омогућавају способност небиволола да побољша притисак пуњења леве коморе и повећа резерве протока крви у коронарним артеријама [20] и ефикасност у ин-

суфицијенцији срца (код старих људи, где већину болесника са инсуфицијенцијом срца чине они са дијастолним облицима попуштања срца, који у основи најчешће имају АХ као узрочни фактор) [18].

ЗАКЉУЧАК

Примена небиволола код особа са благом или умереном АХ значајно смањује систолни и дијастолни крвни притисак ових болесника, уз одличну подношљивост лека, независно од њиховог пола. Небиволол се, захваљујући великој кардиоселективности и неутралном метаболичком дејству, може препоручити за примену код болесника са благом и умереном АХ без обзира на евентуалне придружене болести, као што су шећерна болест, обољења бубрега, хиперлиппротеинемија и хронична опструктивна болест плућа.

НАПОМЕНА

Ово истраживање је постмаркетиншка студија примене лека небиволола, коју је спонзорисала компанија *Berlin-Chemie Menarini Group*.

ЛИТЕРАТУРА

1. European Society of Hypertension – European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003; 21(6):1011-53.
2. Cockcroft JR, Chowieniczky PJ, Brett SE, Chen CP, Dupont AG, Van Nueten L, et al. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an l-arginine/NO dependent mechanism. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995; 274:1067-71.
3. Karch FE, Lasagna L. Adverse drug reactions. A critical review. *JAMA*. 1975; 234:1236-41.
4. Kamp O, Sieswerda GT, Visser CA. Comparison of effects on systolic and diastolic left ventricular function of nebivolol versus atenolol in patients with uncomplicated essential hypertension. *Am J Cardiol*. 2003; 92:344-8.
5. Münzel T, Gori T. Nebivolol: the somewhat-different beta-adrenergic receptor blocker. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54:1491-9.
6. Mazza A, Gil-Extremera B, Maldonato A, Toutouzias T, Pessina AC. Nebivolol vs amlodipine as first-line treatment of essential arterial hypertension in the elderly. *Blood Press*. 2002; 11:182-8.
7. Arosio E, De Marchi S, Prior M, Zannoni M, Lechi A. Effects of nebivolol and atenolol on small arteries and microcirculatory endothelium-dependent dilation in hypertensive patients undergoing isometric stress. *J Hypertens*. 2002; 20:1793-7.
8. Nodari S, Metra M, Dei Cas L. 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. *Eur J Heart Fail*. 2003; 5:621-7.
9. Steinmann E, Pfisterer M, Burkart F. Acute hemodynamic effects of bisoprolol, a new beta-1 selective adrenoceptor blocking agent, in patients with coronary artery disease. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1986; 8:1044-50.
10. Kelly R, Daley J, Avolio A, O'Rourke M. Arterial dilation and reduced wave reflection. Benefit of delivalol in hypertension. *Hypertension*. 1989; 14:14-21.
11. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required, versus atenolol adding bendroflumethazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*. 2005; 366:895-906.
12. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet*. 2005; 366:1544-53.
13. Van Neuten L, Schelling A, Vertommen C, Dupont AG, Robertson JL. Nebivolol vs enalapril in the treatment of essential hypertension: a double-blind randomized trial. *J Hum Hypertens*. 1997; 11:813-9.
14. Van Nueten L, Lacourciere Y, Vyssoulis G, Korlipara K, Macadet DM, Dupont AG, et al. Nebivolol versus nifedipine in the treatment of essential hypertension: a double blind, randomized, comparative trial. *Am J Ther*. 1998; 5:237-43.
15. Fogari R, Zoppi A, Lazzari P, Mugellini A, Lusardi P, Preti P, et al. Comparative effects of nebivolol and atenolol on blood pressure and insulin sensitivity in hypertensive subjects with type II diabetes. *J Hum Hypertens*. 1997; 11:753-7.
16. Von Fallois J, Faulhaber HD. Nebivolol, a third generation beta blocker: the modern treatment of hypertension. Results of a multicentric observational study. *Fortschr Med Orig*. 2000; 118(Suppl 2):77-82.
17. Leemon M, Vereerstraeten P, Uytendhoeve M, Degaute JP. Systemic and renal hemodynamic responses to carvedilol and metoprolol in hypertensive renal transplant patients. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993; 22:706-10.
18. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Barbola J, et al. 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; 26:215-25.
19. Boydak B, Nalbantgil S, Fici F, Nalbantgil I, Zoghi M, Ozerkan F, et al. A randomised comparison of the effects of nebivolol and atenolol with and without chlorthalidone on the sexual function of hypertensive men. *Clin Drug Invest*. 2005; 25:409-16.
20. Galderisi M, D'Errico A, Sidiropoulos M, Innelli P, de Divitiis O, de Simone G. Nebivolol induces parallel improvement of left ventricular filling pressure and coronary flow reserve in uncomplicated arterial hypertension. *J Hypertens*. 2009; 27:2108-15.

Prospective Follow-up of Nebivolol in the Treatment of Arterial Hypertension

Nebojša Despotović^{1,2}, Danica Matić-Cvetković^{1,3}, Branislava Ivanović^{1,3}

¹School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

²Clinical Hospital Center "Zvezdara", Belgrade, Serbia;

³Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Nebivolol, a third-generation beta-blocker (BB) shows a highly selective beta-blockade and specific vasodilating effects due to getting free nitro-oxide from the dysfunctional endothelium.

Objective The aim of the study was to investigate the antihypertensive effect of nebivolol in patients with arterial hypertension (AH) of both sexes.

Methods Systolic and diastolic blood pressure (BP), heart rate and serum glycemia, creatinin, cholesterol and trygliceride were measured after a 6-week treatment with a single 5 mg dose of nebivolol once daily so as to assess its efficacy and metabolic effects, as well as its tolerance by using a questionnaire answered by physicians and patients.

Results Out of 520 patients with mild or moderate AH, 430 (82.7%) were treated with nebivolol as monotherapy. After a 6-week treatment with nebivolol, with very good tolerability and neutral metabolic effects, systolic BP was significantly decreased (in male from initial 165±19 to 129±12 mm Hg, and female from initial 169±22 to 132±15 mm Hg at the end of the study; average decrease 22.3%, $p<0.001$) and as well as diastolic BP (male from initial 103±12 to 79±6 mm Hg and female from initial 100±9 to 82±7 mm Hg, average decrease 22.6%; $p<0.001$).

Conclusion After a 6-week treatment nebivolol significantly decreased systolic and diastolic BP in patients with mild and moderate AH, independently of the sex.

Keywords: arterial hypertension; beta-blocker; nitro-oxide

Примљен • Received: 08/12/2010

Прихваћен • Accepted: 28/03/2012