

Elżbieta Florczak¹, Magdalena Makowiecka-Cieśla¹,
Anna Klisiewicz², Bogna Puciłowska¹, Rafał Baranowski³,
Iwona Korzeniowska-Kubacka³, Katarzyna Paschalis-Purtak¹,
Hanna Janaszek-Sitkowska¹, Aleksander Prejbisz¹, Ewelina Mikocka,
Andrzej Januszewicz¹, Piotr Hoffman²

PRACA ORYGINALNA

¹Klinika Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii w Warszawie²Klinika Wad Wrodzonych Serca Instytutu Kardiologii w Warszawie³Klinika i Zakład Rehabilitacji Kardiologicznej i Elektrokardiologii Nieinwazyjnej Instytutu Kardiologii w Warszawie

Wpływ 6-tygodniowego leczenia nebiwololem na wysokość ciśnienia tętniczego oraz wybrane parametry echokardiograficzne u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym

Effect of 6 weeks treatment with nebivolol on blood pressure reduction and echocardiographic indices in patients with essential hypertension

Summary

Background The results of clinical studies comparing antihypertensive efficacy of newer and older beta blockers and their effect on echocardiographic indices are inconclusive. The aim of the study was to evaluate the effect of nebivolol on blood pressure reduction and on selected echocardiographic indices in patients with essential hypertension. The effect of treatment on exercise tolerance was also investigated.

Material and methods The study included 76 male patients with mild to moderate (ESH/ESC: grade 1 and 2) essential hypertension (mean age: 43.6 ± 8.2 years). In all subjects at baseline and after 6 weeks of nebivolol treatment (5 mg once daily) or atenolol (50 mg once daily) (39 and 37 pts respectively) ABPM, Echo, ECG Holter and exercise test were performed.

Results In the nebivolol group SBP and DBP reduction was noticed in 87% and 69% of patients with essential

hypertension. Based on ABPM mean SBP and DBP during the whole day, daytime and nighttime decreased: $13 \pm 8/8 \pm 8$ mm Hg, $14 \pm 9/10 \pm 7$ mm Hg and $9 \pm 8/6 \pm 8$ mm Hg respectively ($p < 0.01$ for all differences).

In the nebivolol group E wave was increased between two examinations from 0.75 ± 0.15 m/s to 0.81 ± 0.2 m/s ($p = 0.05$), there were no significant changes in A wave 0.66 ± 0.08 m/s vs. 0.64 ± 0.1 m/s (NS).

Ratio E/A was increased during the time of observation from 1.14 ± 0.25 to 1.3 ± 0.23 ($p < 0.001$).

During the exercise test in the nebivolol group maximal SBP and DBP decreased by 18 ± 26 mm Hg ($p < 0.001$) and 3 ± 14 mm Hg (NS) respectively after 6 weeks of treatment.

Conclusions Our results indicate high antihypertensive efficacy of nebivolol in patients with essential hypertension. We also observed an improvement of selected echocardiographic indices. Nebivolol was not impairing the exercise tolerance in patients with essential hypertension.

key words: antihypertensive therapy, nebivolol, echocardiographic indices

Arterial Hypertension 2005, vol. 9, no 4, pages 243–251.

Adres do korespondencji: dr med. Elżbieta Florczak
Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii
ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa
tel.: (022) 34–34–343, faks: (022) 34–34–517
e-mail: florczakel@wp.pl

 Copyright © 2005 Via Medica, ISSN 1428–5851

Badania zrealizowano w latach 2002–2004 w ramach pracy własnej nr 3.6/VII/97 Instytutu Kardiologii

Wstęp

W ostatnich latach dokonał się duży postęp w dziedzinie leków β -adrenolitycznych. Został on uwarunkowany przede wszystkim wprowadzeniem preparatów nowej generacji o korzystnym profilu farmakologicznym, reprezentowanych między innymi przez bisoprolol, betaksolol, celiprolol czy karwedilol.

Do leków tych należy również nebiwolol, który łączy skuteczność hipotensyjną, wydłużony czas działania i neutralność metaboliczną z korzystnym wpływem na układ sercowo-naczyniowy. Wyraża się on między innymi zdolnością do modulowania czynności hormonalnej śródbłonna i zwiększania uwalniania tlenu azotu ze ściany naczyniowej [1–3].

Przeprowadzone w ostatnich latach badania, w których porównywano nebiwolol z innymi lekami β -adrenolitycznymi starszych generacji pod względem wpływu na wysokość ciśnienia i wybrane parametry hemodynamiczne u chorych z nadciśnieniem pierwotnym, nie dostarczają jednoznacznych wyników [4–6].

Celem pracy było porównanie skuteczności hipotensyjnej β -adrenolityku nowej generacji — nebiwololu — z wpływem wywieranym przez atenolol. Przeanalizowano również wpływ leczenia nebiwololem na wybrane parametry echokardiograficzne. Oceniano wpływ leczenia na tolerancję wysiłku chorych z nadciśnieniem pierwotnym.

Materiał i metody

Badaniami objęto 76 mężczyzn z nadciśnieniem pierwotnym łagodnym i umiarkowanym (wg ESH/ESC z 2003 roku: odpowiednio stopień 1 i 2) w wieku od 22 do 61 lat (średnio: $43,6 \pm 8,2$ roku), bez jawnych klinicznie cech choroby wieńcowej, przebytego zawału serca, niewydolności serca, zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego, wad serca, chorób płuc oraz cukrzycy.

Do badań włączono pacjentów z nadciśnieniem pierwotnym świeżo wykrytym oraz chorych, u których możliwe było odstawienie leków hipotensyjnych na 14 dni przed rozpoczęciem badań.

Jako kryterium rozpoznania nadciśnienia tętniczego przyjęto średnią z 3 kolejnych pomiarów (wykonanych sfigmomanometrem rtęciowym w czasie 3 niezależnych wizyt w warunkach ambulatoryjnych), przekraczającą 140 mm Hg dla ciśnienia skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*) i/lub 90 mm Hg dla ciśnienia rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*). Pomiaru ciśnienia dokonywano po 15-minutowym odpoczynku, w pozycji siedzącej, zawsze na tym samym ramieniu. Nadciśnienie tętnicze zostało

potwierdzone metodą całodobowej rejestracji ciśnienia przy przyjęciu za kryterium średniego ciśnienia z okresu dnia $\geq 135/85$ mm Hg.

Wszyscy chorzy wyrazili pisemną zgodę na uczestnictwo w badaniach. Praca została przeprowadzona za zgodą Komisji Bioetycznej Instytutu Kardiologii.

W warunkach wyjściowych wykonywano następujące badania: 1. całodobową automatyczną rejestrację ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*), 2. badanie echokardiograficzne (ECHO), 3. EKG całodobowe metodą Holtera (EKG-24h), 4. elektrokardiograficzny test wysiłkowy, 5. rutynowe badania biochemiczne.

Całodobowa automatyczna rejestracja ciśnienia tętniczego: badania wykonano przy użyciu aparatu Space-Labs 90207, oceniając średnie wartości SBP oraz DBP z okresu doby, dnia (6:00–22:00) oraz nocy (22:00–6:00). Pomiary ciśnienia tętniczego w ciągu dnia przeprowadzano co 15 minut, w nocy co 30 minut.

Na podstawie ABPM oceniano skuteczność leczenia hipotensyjnego. Za kryterium skuteczności przyjęto obniżenie w ciągu dnia średnich wartości SBP poniżej 135 mm Hg oraz DBP poniżej 85 mm Hg.

Oceniano również występowanie nocnego spadku ciśnienia tętniczego (przyjmując za kryterium spadek średnich wartości SBP i DBP w okresie nocy $\geq 10\%$).

Badanie echokardiograficzne: badania wykonywano aparatem Vingmed V z głowicą 2,5 MHz. Podstawą oceny morfologicznej i czynnościowej lewej komory była pełna ocena echokardiograficzna: *M-mode*, 2D i badanie dopplerowskie.

Rejestracji dokonywano w prezentacji M w trzecim lub czwartym międzyżebżu przy mostku. Masę lewej komory (LVM, *left ventricular mass*) obliczano ze wzoru według formuły Devereux [7]:

$$LVM [g] = 1,04 \times [(LVDD + IVS + PW)^3 - LVDD^3] - 13,6$$

[LVDD (*left ventricular dimension in end-diastole*) — średnica lewej komory w rozkurczu, IVS (*interventricular septum*) — grubość przegrody międzykomorowej w rozkurczu, PW (*posterior wall*) — grubość tylnej ściany w rozkurczu].

Wskaźnik masy lewej komory (LVMI, *left ventricular mass index*) określano, dzieląc LVM przez powierzchnię ciała. Przerost mięśnia lewej komory rozpoznawano, gdy $LVMI \geq 125$ g/m².

Funkcję rozkurczową lewej komory oceniano, mierząc przepływ mitralny przy użyciu doplera pulsacyjnego i ciągłego. Z trzech cykli uśredniano prędkość fali szybkiego napełniania (E), prędkość fali napełniania przedsionkowego (A), stosunek E/A,

jak również czas akceleracji (AT, *acceleration time*) i czas deceleracji fali E (DT, *deceleration time*).

Czas pomiędzy zakończeniem fazy wyrzutowej i otwarciem zastawki mitralnej, oceniany na podstawie przepływu w drodze odpływu lewej komory metodą fali ciągłej, wyznaczał okres izowolumetrycznego rozkurczu lewej komory (IVRT, *isovolumic relaxation time*). Frakcję wyrzucania lewej komory (EF, *ejection fraction*) oceniano przy użyciu wzoru Teichholza.

Całodobowa ambulatoryjna rejestracja elektrokardiogramu: badania wykonano rejestratorem cyfrowym Digicorder firmy DelMar Medical. Częstość próbkowania zapisu wynosiła 256 Hz. Analizie poddano minimalny, średni i maksymalny rytm serca, ukształtowanie odcinka ST oraz obecność komorowych i nadkomorowych zaburzeń rytmu serca. Do oceny zapisu używano systemu 563 StrataScan DelMar Medical.

Z badanej grupy wyodrębniono chorych z epizodami niemego niedokrwienia mięśnia sercowego (określanymi również jako bezobjawowe obniżenie odcinka ST). Jako kryterium rozpoznania zastosowano obecność horyzontalnego lub skośnego ku dołowi obniżenia odcinka ST, spełniającego jednocześnie następujące warunki: obniżenie o 1 mm lub więcej, trwające co najmniej 60 s, rozpoczynające się w odstępie co najmniej 60 ms od punktu J oraz nie wcześniej niż 60 s od poprzedniego obniżenia odcinka [8, 9].

Oceniano wpływ leczenia nebiwolelem i atenolołem na nieme niedokrwienie, przyjmując całkowite ustąpienie epizodów obniżenia odcinka ST lub skrócenie całkowitego czasu trwania obniżenia odcinka ST o 80% jako kryterium skutecznego leczenia niemego niedokrwienia.

Elektrokardiograficzny test wysiłkowy: u wszystkich badanych wykonano próbę wysiłkową, ze wzrastającym obciążeniem 50 W co 3 minuty na cykloergometrze ERG 601 firmy BOSCH przy użyciu aparatury Case 16 firmy Marquette. Próbę przerywano w przypadku: zmęczenia, wzrostu ciśnienia tętniczego powyżej 230/120 mm Hg, obniżenia odcinka ST ≥ 2 mm, bólu wieńcowego, spadku SBP ponad 10 mm Hg w stosunku do wartości wyjściowej. Za kryterium dodatniej próby wysiłkowej przyjęto horyzontalne lub skośne do dołu obniżenie odcinka ST ≥ 1 mm 80 ms za punktem J.

Po wykonaniu wymienionych badań chorych z nadciśnieniem pierwotnym przydzielono w sposób losowy, w stosunku 1:1, do dwóch grup: 39 pacjentów do grupy leczonej nebiwolelem (5 mg raz dziennie) oraz 37 chorych do grupy leczonej atenolołem (50 mg raz dziennie) przez 6 tygodni.

Po upływie 6 tygodni leczenia atenolołem lub nebiwolelem powtórzono badania wymienione w punktach 1–4.

U chorych, u których zarówno rozpoznano nieme niedokrwienie mięśnia sercowego w całodobowej rejestracji EKG, jak i stwierdzano znamienne obniżenie odcinka ST w teście wysiłkowym, wykonano koronarografię.

Do obliczeń uzyskanych wyników pracy posłużono się pakietem statystycznym SPSS 12,0. Dla oceny grup obliczano średnie arytmetyczne, podając dodatkowo odchylenie standardowe. Istotność statystyczną różnic stwierdzonych pomiędzy grupami obliczano, używając testu *t*-Studenta dla zmiennych niepowiązanych i testu chi-kwadrat. Istotność statystyczną obserwowanych różnic pomiędzy wartościami wyjściowymi i wartościami po 6 tygodniach leczenia oceniano za pomocą testu *t*-Studenta dla zmiennych powiązanych i testu Wilcozona. Uzyskiwane wyniki uznawano za istotne statystycznie, gdy *p* było mniejsze od 0,05.

Wyniki

Zmiany ciśnienia tętniczego pod wpływem leczenia

Przed rozpoczęciem leczenia nie stwierdzono znamienych różnic w wyjściowych wartościach ciśnienia tętniczego w pomiarach dokonywanych metodą klasyczną pomiędzy chorymi leczonymi nebiwolelem i atenolołem (średnie wartości z 3 pomiarów wynosiły odpowiednio $151 \pm 9/99 \pm 6$ mm Hg i $152 \pm 10/98 \pm 7$ mm Hg; NS). Brak znamienych różnic w wyjściowych wartościach ciśnienia tętniczego pomiędzy chorymi leczonymi nebiwolelem i atenolołem potwierdzono metodą ABPM (średnia wartość z okresu doby wynosiła odpowiednio: $136 \pm 9/87 \pm 7$ mm Hg i $134 \pm 10/86 \pm 8$ mm Hg; NS).

Po leczeniu wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach tradycyjnych uległy istotnemu obniżeniu do $133 \pm 8/86 \pm 7$ mm Hg w grupie przyjmującej nebiwolelem oraz do $134 \pm 10/87 \pm 6$ mm Hg w grupie, w której stosowano atenoloł. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy efektem leczenia w obu grupach.

W ABPM średnie wartości ciśnienia tętniczego z całej doby uległy istotnemu obniżeniu odpowiednio o $13 \pm 8/9 \pm 7$ mm Hg i $11 \pm 11/8 \pm 8$ mm Hg, średnie wartości ciśnienia z dnia o $14 \pm 9/10 \pm 7$ mm Hg i $13 \pm 10/9 \pm 7$ mm Hg, średnie wartości z okresu nocy o $9 \pm 8/6 \pm 8$ mm Hg i $9 \pm 14/7 \pm 9$ mm Hg ($p < 0,01$ dla wszystkich różnic pomiędzy wartościami ciśnienia przed leczeniem i po 6 tygodniach leczenia w obrębie grup). Pomiedzy obydwoma grupami nie stwierdzono statystycznie znamienych różnic w wysokości nocnego spadku ciśnienia tętniczego.

W grupie leczonej nebiwolelem efekt hipotensyjny w zakresie SBP i DBP uzyskano odpowiednio u 87%

i 69% chorych, natomiast w grupie otrzymującej atenolol — odpowiednio u 86% i 78%. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy skutecznością leczenia obydwoma lekami β -adrenolitycznymi.

Wartości ciśnienia tętniczego przed leczeniem nebiwolelem i atenolelem i po nim przedstawiono w tabeli I.

Podczas stosowanego leczenia tolerancja nebiwolelu była dobra. Występowanie objawów ubocznych w postaci bólów i zawrotów głowy oraz uczucia zmęczenia obserwowano u 2 chorych (5,2%); nie występowały uczucie ziębnienia kończyn ani zaburzenia potencji. Objawy miały charakter przemijający, nie wymagały odstawienia leku. W czasie leczenia atenolelem chorzy nie zgłaszali bólów, zawrotów głowy ani poczucia zmęczenia; uczucie ziębnienia kończyn i zaburzenia potencji podawało 4 pacjentów (10,4%). W obydwu podgrupach w czasie stosowanego leczenia nie zarejestrowano zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Badanie echokardiograficzne

Wybrane parametry echokardiograficzne przed leczeniem i po leczeniu nebiwolelem i atenolelem przedstawiono w tabeli II.

Przed rozpoczęciem leczenia w obydwu grupach LVMI wynosił odpowiednio $105 \pm 18 \text{ g/m}^2$ i $108 \pm 17 \text{ g/m}^2$. Przerost lewej komory rozpoznano u 4 pacjentów w grupie przyjmującej nebiwolele (10,3%) oraz u 9 osób w grupie przyjmującej atenolol (24,3%).

Względna grubość tylnej ściany (RWT, *relative wall thickness*) lewej komory, LVDD i IVS wynosiły

odpowiednio w obu grupach: $0,43 \pm 0,055 \text{ cm}$ i $0,44 \pm 0,05 \text{ cm}$; $5,1 \pm 0,4 \text{ cm}$ i $5,1 \pm 0,3 \text{ cm}$ oraz $1,1 \pm 0,1 \text{ cm}$ i $1,1 \pm 0,1 \text{ cm}$.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w wyjściowych wartościach powyższych parametrów oraz pod wpływem leczenia nebiwolelem i atenolelem. Frakcja wyrzutowa wynosiła początkowo $69 \pm 6\%$ w grupie przyjmującej nebiwolele i $70 \pm 4\%$ w grupie leczonej atenolelem; po 6 tygodniach leczenia nie uległa istotnym zmianom.

W grupie przyjmującej nebiwolele prędkość fali E w warunkach wyjściowych wynosiła $0,75 \pm 0,15 \text{ m/s}$, po leczeniu wzrosła do $0,81 \pm 0,2 \text{ m/s}$ ($p = 0,05$); prędkość fali A w warunkach wyjściowych wynosiła $0,66 \pm 0,08 \text{ m/s}$, a w momencie zakończenia leczenia $0,64 \pm 0,1 \text{ m/s}$ (NS). Stwierdzono istotny wzrost wartości współczynnika E/A z $1,14 \pm 0,25$ do $1,3 \pm 0,23$ ($p < 0,001$).

W grupie leczonej atenolelem prędkość fali E w warunkach wyjściowych wynosiła $0,75 \pm 0,15 \text{ m/s}$, a w momencie zakończenia leczenia $0,79 \pm 0,11 \text{ m/s}$ ($p = \text{NS}$); prędkość fali A wynosiła $0,67 \pm 0,11 \text{ m/s}$ i nie zmieniła się po 6 tygodniach leczenia. Wartość współczynnika E/A z $1,14 \pm 0,26$ zwiększyła się do $1,2 \pm 0,23$ ($p < 0,05$), jednak wzrost był mniej znaczący w porównaniu ze wzrostem obserwowanym w grupie leczonej nebiwolelem.

W grupie otrzymującej nebiwolele AT skrócił się o $1,8 \pm 20 \text{ ms}$, natomiast w grupie przyjmującej atenolol AT wydłużył się o $5,8 \pm 0,2 \text{ ms}$ (między grupami $p = \text{NS}$). Czas DT wydłużył się odpowiednio o $9,5 \pm 34 \text{ ms}$ oraz o $9,4 \pm 43 \text{ ms}$ ($p = \text{NS}$).

Tabela I. Wyniki całodobowej rejestracji ciśnienia tętniczego przed leczeniem nebiwolelem (N) i atenolelem (A) i po 6 tygodniach jego trwania

Table I. Ambulatory blood pressure monitoring before and after 6 weeks treatment with nebivolol (N) and atenolol (A)

| | N przed | N po 6 tyg. | ΔN | A przed | A po 6 tyg. | ΔA | p ΔA i ΔN |
|-------------------------|----------------|--------------|---------------|----------------|--------------|----------------|---------------------------|
| Liczba pacjentów | 39 | | | 37 | | | |
| Wiek (lata) | $43,5 \pm 8$ | | | $43,7 \pm 8,4$ | NS | | |
| BMI [kg/m^2] | $28,1 \pm 3,1$ | | | $27,7 \pm 2,5$ | NS | | |
| SBP śr. z 24 h [mm Hg] | 136 ± 9 | 124 ± 9 | $-13 \pm 8^*$ | 134 ± 10 | 123 ± 9 | $-11 \pm 11^*$ | NS |
| DBP śr. z 24 h [mm Hg] | 87 ± 7 | 78 ± 7 | $-9 \pm 7^*$ | 86 ± 8 | 77 ± 6 | $-8 \pm 8^*$ | NS |
| SBP śr. z dnia [mm Hg] | 141 ± 10 | 128 ± 9 | $-14 \pm 9^*$ | 139 ± 9 | 126 ± 9 | $-13 \pm 10^*$ | NS |
| DBP śr. z dnia [mm Hg] | 91 ± 7 | 81 ± 7 | $-10 \pm 7^*$ | 90 ± 7 | 80 ± 6 | $-9 \pm 7^*$ | NS |
| SBP śr. z nocy [mm Hg] | 124 ± 12 | 115 ± 12 | $-9 \pm 8^*$ | 124 ± 12 | 115 ± 12 | $-9 \pm 14^*$ | NS |
| DBP śr. z nocy [mm Hg] | 76 ± 9 | 70 ± 9 | $-6 \pm 8^*$ | 77 ± 8 | 70 ± 9 | $-7 \pm 9^*$ | NS |
| Spadek nocny SBP (%) | -12 ± 6 | -10 ± 7 | $2,6 \pm 6,4$ | -11 ± 7 | -9 ± 7 | $1,6 \pm 7,9$ | NS |
| Spadek nocny DBP (%) | -17 ± 7 | -13 ± 9 | $3,4 \pm 7,9$ | -14 ± 7 | -13 ± 8 | $1,4 \pm 8,0$ | NS |

*Istotność statystyczna pomiędzy wartościami wyjściowymi a wartościami po 6 tygodniach leczenia $p < 0,01$

Tabela II. Badanie echokardiograficzne przed leczeniem nebiwolelem (N) oraz atenolelem (A) i po 6 tygodniach jego trwania
Table II. Echocardiographic indices before and after 6 weeks treatment with nebivolol (N) and atenolol (A)

| | N przed | N po 6 tyg. | ΔN | A przed | A po 6 tyg. | ΔA | p ΔA i ΔN |
|--------------------------|-------------|-------------|----------------|-------------|-------------|--------------|-----------|
| LVMI [g/m ²] | 105 ± 18 | 109 ± 21 | 3,6 ± 13 | 108 ± 17 | 112 ± 16 | 3,8 ± 12 | NS |
| RWT | 0,43 ± 0,05 | 0,43 ± 0,04 | -0,0005 ± 0,03 | 0,44 ± 0,05 | 0,44 ± 0,04 | 0,002 ± 0,02 | NS |
| LVDD [cm] | 5,1 ± 0,4 | 5,1 ± 0,5 | 0,0 ± 0,1 | 5,1 ± 0,3 | 5,1 ± 0,3 | 0 ± 0, | NS |
| IVSD [cm] | 1,1 ± 0,1 | 1,1 ± 0,1 | 0 ± 0, | 1,1 ± 0,1 | 1,1 ± 0,1 | 0 ± 0 | NS |
| PWD [cm] | 1,1 ± 0,1 | 1,1 ± 0,1 | 0 ± 0, | 1,1 ± 0,1 | 1,1 ± 0,1 | 0 ± 0 | NS |
| EF (%) | 69 ± 6 | 70 ± 0,4 | 0 ± 0,8 | 70 ± 4 | 70 ± 4 | 0 ± 0 | NS |
| Fala E [m/s] | 0,75 ± 0,15 | 0,81 ± 0,2 | 0,041 ± 0,12* | 0,75 ± 0,15 | 0,79 ± 0,11 | 0,035 ± 0,1 | NS |
| Fala A [m/s] | 0,66 ± 0,08 | 0,64 ± 0,1 | -0,03 ± 0,1 | 0,67 ± 0,11 | 0,67 ± 0,10 | -0,01 ± 0,1 | NS |
| E/A | 1,14 ± 0,25 | 1,3 ± 0,23 | 0,16 ± 0,26** | 1,14 ± 0,26 | 1,2 ± 0,23 | 0,07 ± 0,15* | 0,06 |
| AT [s] | 91 ± 16 | 90 ± 12 | -1,8 ± 20 | 84 ± 15 | 90 ± 15 | 5,8 ± 0,2 | NS |
| DT [s] | 172 ± 29 | 180 ± 26 | 9,5 ± 34 | 181 ± 36 | 192 ± 39 | 9,4 ± 43 | NS |
| IVRT [s] | 67 ± 22 | 62 ± 18 | -2,4 ± 25 | 60 ± 17 | 63 ± 26 | -1,7 ± 16 | NS |

*Istotność statystyczna pomiędzy wartościami wyjściowymi a wartościami po leczeniu p = 0,05

**Istotność statystyczna pomiędzy wartościami wyjściowymi a wartościami po leczeniu p < 0,001

Okres izowolumetrycznego rozkurczu lewej komory w obu grupach skrócił się odpowiednio o $2,4 \pm \pm 25$ ms i o $1,7 \pm 16$ ms; różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Całodobowa ambulatoryjna rejestracja elektrokardiogramu

Wyniki całodobowej ambulatoryjnej rejestracji elektrokardiogramu zostały przedstawione w tabeli III. Minimalny, średni i maksymalny rytm serca przed rozpoczęciem leczenia nebiwolelem i atenolelem wynosił odpowiednio 53 ± 7 /min *vs.* 56 ± 7 /min, 76 ± 8 /min *vs.* 78 ± 8 /min, 125 ± 14 /min *vs.* 126 ± 16 /min, po leczeniu zwolnił się o 4 ± 6 /min *vs.* 4 ± 6 /min, $9,47 \pm 8$ /min *vs.* $9,26 \pm 7$ /min, 18 ± 14 /min *vs.* 19 ± 15 /min (p < 0,001 dla porównania wartości wyjściowych z wartościami po 6 tygodniach leczenia w obrębie grup, p = NS dla różnic pomiędzy grupami).

Liczba pojedynczych dodatkowych skurczów komorowych była podobna w obydwu grupach: $18 \pm \pm 62$ pobudzeń/24 h *vs.* 16 ± 45 pobudzeń/24 h; po 6 tygodniach stosowania atenololu i nebiwolelu ich liczba nie zmieniła się istotnie. Pojedyncze dodatkowe skurcze nadkomorowe występowały odpowiednio 29 ± 95 /24 h *vs.* 67 ± 237 /24 h, po leczeniu nebiwolelem i atenolelem nie stwierdzono zmian istotnych statystycznie.

Na podstawie całodobowej rejestracji elektrokardiogramu oceniono występowanie niemego niedokrwienia mięśnia sercowego. Przed rozpoczęciem le-

czenia epizody niemego niedokrwienia występowały u 12 pacjentów (15,8%). Nie stwierdzono statystycznie znamienych różnic pod względem: wieku ($45,3 \pm 8,5$ roku i $43,2 \pm 8,1$ roku), średnich wartości SBP i DBP, wartości LVMI i wartości parametrów napełniania lewej komory, częstości akcji serca ani też parametrów biochemicznych chorych z niemym niedokrwieniem, w porównaniu do chorych bez niemego niedokrwienia.

Podczas testu wysiłkowego w obydwu grupach nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy maksymalnymi wartościami tętna, maksymalnymi wartościami SBP i DBP ani uzyskanym maksymalnym obciążeniem.

U 3 spośród 12 chorych z niemym niedokrwieniem stwierdzono znamienne obniżenie odcinka ST podczas testu wysiłkowego. Z uwagi na cechy niemego niedokrwienia w dwóch niezależnych badaniach (EKG-24h i test wysiłkowy), pomimo braku klinicznych objawów choroby wieńcowej, zdecydowano o wykonaniu koronarografii. U 2 pacjentów badanie nie wykazało obecności zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych, 1 chory nie wyraził zgody na badanie.

W grupie chorych z niemym niedokrwieniem stwierdzonym w warunkach wyjściowych 6 pacjentów było leczonych nebiwolelem, a 6 chorych otrzymywało atenolol. Po 6 tygodniach leczenia stwierdzono ustąpienie epizodów niemego niedokrwienia u 5 spośród 6 osób leczonych nebiwolelem oraz wszystkich przyjmujących atenolol. U 1 chorego

Tabela III. Wyniki całodobowej rejestracji EKG oraz testu wysiłkowego przed leczeniem nebiwolelem (N) oraz atenolelem (A) i po 6 tygodniach jego trwania**Table III.** EKG-24h and exercise test before and after 6 weeks treatment with nebiivolol (N) and atenolol (A)

| | N przed | N po 6 tyg. | ΔN | A przed | A po 6 tyg. | ΔA | p ΔA i ΔN |
|---------------------------|----------|-------------|------------|----------|-------------|------------|-----------|
| EKG 24 h | | | | | | | |
| HR min. [/min] | 53 ± 7 | 49 ± 7 | -4 ± 6* | 56 ± 7 | 51 ± 6 | -4 ± 6* | NS |
| HR maks. [/min] | 125 ± 14 | 107 ± 11 | -18 ± 14* | 126 ± 16 | 106 ± 14 | -19 ± 15* | NS |
| HR śr. [/min] | 76 ± 8 | 67 ± 7 | -9,47 ± 8* | 78 ± 8 | 69 ± 8 | -9,26 ± 7* | NS |
| PVC [/24h] | 18 ± 62 | 39 ± 134 | 18 ± 125 | 16 ± 45 | 5 ± 9 | -16 ± 52 | NS |
| PVC [/h] | 5 ± 17 | 5 ± 15 | 1 ± 5 | 4 ± 8 | 3 ± 6 | -1 ± 2 | NS |
| PSVC [/24h] | 29 ± 95 | 8 ± 9 | -5 ± 27 | 67 ± 237 | 30 ± 72 | -49 ± 203 | NS |
| PSVC [/h] | 8 ± 25 | 2 ± 2 | -3 ± 1 | 12 ± 38 | 7 ± 17 | -2 ± 9 | NS |
| Test wysiłkowy | | | | | | | |
| HR maks./min | 140 ± 17 | 127 ± 20 | -18 ± 18* | 143 ± 22 | 129 ± 21 | -13 ± 19* | NS |
| SBP maks. [mm Hg] | 219 ± 20 | 201 ± 21 | -18 ± 26* | 219 ± 20 | 204 ± 24 | -15 ± 24* | NS |
| DBP maks. [mm Hg] | 110 ± 16 | 106 ± 14 | -3 ± 14 | 110 ± 16 | 108 ± 12 | -2 ± 16 | NS |
| Czas wysiłku (min) | 7:45 ± 1 | 8:31 ± 1 | 00:45 ± 1 | 7:37 ± 2 | 8:35 ± 1 | 00:59 ± 1 | NS |
| Maksymalne obciążenie (W) | 138 ± 30 | 160 ± 35 | 22 ± 32 | 143 ± 40 | 159 ± 33 | 16 ± 38 | NS |

*Istotność statystyczna pomiędzy wartościami wyjściowymi a wartościami po leczeniu p = 0,001

(który nie wyraził zgody na wykonanie koronarografii) epizody niemego niedokrwienia nie ustąpiły, pomimo leczenia nebiwolelem.

Elektrokardiograficzna próba wysiłkowa

Podczas testu wysiłkowego — w momencie zakończenia leczenia w porównaniu z wartościami wyjściowymi — wartości maksymalnego SBP zmniejszyły się o 18 ± 26 mm Hg pod wpływem leczenia nebiwolelem (p < 0,001) oraz o 15 ± 24 mm Hg pod wpływem leczenia atenolelem (p < 0,001); wartości maksymalnego DBP odpowiednio o 3 ± 14 mm Hg i o 2 ± 16 mm Hg (NS). Stwierdzono istotne zmniejszenie przyrostu tętna maksymalnego o 18 ± 18/min pod wpływem nebiwolelu oraz istotne zmniejszenie o 13 ± 19/min w wyniku leczenia atenolelem (p < 0,001, p < 0,001), różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. U chorych leczonych nebiwolelem uzyskane maksymalne obciążenie wzrosło o 22 ± 32W, u pacjentów leczonych atenolelem o 16 ± 38W. Czas wysiłku wydłużył się o 45 ± 1s vs. 59 ± 1s (p = NS dla różnicy pomiędzy grupami).

Spśród 12 osób z niemym niedokrwieniem 3 miały cechy znamiennego obniżenia odcinka ST. Jak wspomniano, u 2 osób wykonano koronarografię, która wykazała prawidłowy obraz tętnic wieńcowych.

Wyniki testu wysiłkowego przedstawiono w tabeli III.

Dyskusja

Uzyskane wyniki wskazują, że nebiwolol charakteryzował się dużą skutecznością hipotensyjną u chorych z nadciśnieniem pierwotnym. Ponadto zwraca uwagę bardzo dobra tolerancja leku w czasie terapii nadciśnienia tętniczego.

Obserwacje własne potwierdzają badania Grassi i Trevano przeprowadzone u 205 chorych z nadciśnieniem pierwotnym, wskazujące na porównywalny wpływ nebiwolelu i atenolelu na obniżenie ciśnienia tętniczego w czasie trwającego 8 tygodni leczenia [4].

Warto również wspomnieć o wielośrodkowym badaniu znanym pod akronimem NEBIS, w którym wykazano porównywalną skuteczność hipotensyjną nebiwolelu i bisoprololu w zakresie obniżania SBP i DBP [5].

Wyniki badań porównujących nebiwolol z innymi lekami β-adrenolitycznymi nie są jednak jednoznaczne. Należy odnotować obserwacje innych autorów — Kamp i wsp. w badaniu przeprowadzonym w grupie chorych z nadciśnieniem pierwotnym wykazali mniej wyrażone działanie hipotensyjne nebiwolelu w porównaniu z atenolelem. Autorzy zwracają uwagę na odmienny wpływ hemodynamiczny wywierany przez obydwa leki β-adrenolityczne [6].

Badania własne wskazują, że nebiwolol odznaczał się skutecznością hipotensyjną u wysokiego odsetka chorych z nadciśnieniem pierwotnym. Warto odnoto-

wać fakt, że w przeciwieństwie do innych badań, efekt hipotensyjny był oceniany przy użyciu ABPM.

Wyniki dotychczasowych badań klinicznych również wskazują na skuteczność hipotensyjną nebiwolelu u dużego odsetka chorych, co zależy zarówno od dawki, jak i od czasu stosowania leku.

W jednym z badań wykazano, że w czasie 4-tygodniowego stosowania leku u chorych z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym uzyskano skuteczne obniżenie ciśnienia tętniczego u 58% [10].

Natomiast w innym, trwającym 52 tygodnie badaniu nebiwolel jako pojedynczy lek odznaczał się skutecznością hipotensyjną u 81% chorych [10].

Uzyskane wyniki wskazują, że w czasie 6-tygodniowego leczenia nebiwolel w istotny sposób wpływał na częstość akcji serca u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym. Nie stwierdzono różnicy w zakresie umiarkowanego zwolnienia akcji serca w grupie leczonej nebiwolelem w porównaniu z grupą leczoną atenololem ani w zakresie wpływu na występowanie przedwczesnych pobudzeń komorowych i nadkomorowych.

Natomiast Grassi i Trevano wykazali, że nebiwolel powodował mniej wyrażone zwolnienie częstości rytmu serca niż atenolol [4].

Chociaż głównym celem pracy była ocena hipotensyjnego działania nebiwolelu, szczegółowej analizie poddano wpływ β -adrenolityków na wybrane parametry echokardiograficzne i elektrokardiograficzne.

Zaburzenia relaksacji lewej komory w badaniu echokardiograficznym wyrażają się zwykle obniżeniem prędkości fali E, wzrostem prędkości fali A, obniżeniem współczynnika E/A, wydłużeniem czasu DT oraz IVRT [11].

Średnie wartości tych parametrów u chorych objętych badaniem były w warunkach wyjściowych w granicach normy. W grupie osób leczonych nebiwolelem stwierdzono korzystny kierunek zmian, wyrażający się istotnym zwiększeniem prędkości fali E oraz wzrostem współczynnika E/A w porównaniu z grupą leczoną atenololem — może to przemawiać za korzystnym wpływem na poprawę funkcji rozkurczowej lewej komory u chorych z nadciśnieniem pierwotnym.

Wpływ leku na funkcję rozkurczową lewej komory był niezależny od stopnia obniżenia ciśnienia tętniczego ani od stopnia zwolnienia czynności serca.

Podokresy rozkurczu DT oraz IVRT oceniane w napływie mitralnym nie zmieniły się istotnie pod wpływem leczenia. Ponadto, z uwagi na działanie nebiwolelu i atenololu zwalniające rytm serca i wydłużające cykl pracy serca, parametry te nie mogły mieć znaczenia dla oceny zmian zachodzących w relaksacji lewej komory.

Jennings i wsp. stwierdzili znamienne poprawę parametrów napełniania lewej komory ze zwiększeniem stosunku E/A u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym po trwającym 7 dni leczeniu nebiwolelem [12].

Kamp i wsp. w badaniu przeprowadzonym u chorych z nadciśnieniem tętniczym po 2 tygodniach stosowania nebiwolelu i atenololu stwierdzili skrócenie DT oraz wzrost pojemności wyrzutowej lewej komory i rzutu serca pod wpływem leczenia nebiwolelem [6].

Z kolei Nodari i wsp. oceniali efekty 6-miesięcznego leczenia nebiwolelem i atenololem u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których stwierdzono cechy dysfunkcji rozkurczowej lewej komory przy zachowanej prawidłowej jej funkcji skurczowej. Autorzy wykazali zmniejszenie LVM oraz poprawę podatności rozkurczowej lewej komory wyrażającą się wzrostem współczynnika E/A — zmiany te były bardziej wyrażone pod wpływem nebiwolelu niż atenololu [13].

Można zatem sądzić, że zmiany w zakresie napełniania lewej komory są bardziej wyrażone po leczeniu nebiwolelem niż atenololem.

Nieme niedokrwienie mięśnia sercowego rozpoznawane głównie na podstawie całodobowej rejestracji EKG, występuje u 15–40% chorych z nadciśnieniem tętniczym, zależnie od stopnia zaawansowania nadciśnienia [14–16]. Uen i wsp. oraz Pringle i wsp. wykazali związek występowania niemego niedokrwienia z wyższymi wartościami SBP i DBP oraz przyspieszeniem akcji serca w okresie bezpośrednio poprzedzającym te epizody [17].

Asmar i wsp. stwierdzili, że istnieje tendencja do występowania niemego niedokrwienia u osób z nadciśnieniem i wyższymi wartościami LVMI [18]. Stojanowicz i wsp. wykazali związek pomiędzy występowaniem niemego niedokrwienia a przerostem mięśnia sercowego u osób z nadciśnieniem tętniczym [19].

W niniejszej pracy stwierdzono obecność niemego niedokrwienia u niewielkiego odsetka chorych (16%) — nie różnili się oni istotnie wiekiem, wyjściowymi wartościami ciśnienia tętniczego ani wartościami LVMI od pacjentów bez niemego niedokrwienia.

Cechy niemego niedokrwienia ustąpiły u większości chorych leczonych nebiwolelem. Jednak ze względu na małą liczebność badanej grupy uzyskane wyniki mogą jedynie sugerować korzystny wpływ omawianego leku β -adrenolitycznego na nieme niedokrwienie mięśnia sercowego u chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Po zastosowaniu leczenia nebiwolelem stwierdzono istotne obniżenie tętna maksymalnego oraz SBP maksymalnego podczas wysiłku, stwierdzono także tendencję do osiągnięcia większego obciążenia.

Wynik może sugerować, że nebiwolel korzystnie wpływa na poprawę tolerancji wysiłku u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Należy zaznaczyć, że w dotychczasowych badaniach klinicznych odnotowano korzystny wpływ nebiwololu na zdolność do wykonywania wysiłku fizycznego. Wykazano, że lek ten podawany chorym na nadciśnienie pierwotne w zakresie dawek 2,5–10 mg w ciągu 4 miesięcy zmniejszał przyspieszenie częstości rytmu serca wywołane przez wysiłek fizyczny w mniejszym stopniu niż atenolol, pindolol i propranolol. Obserwowano natomiast porównywalny wpływ omawianych β -adrenolityków na obniżenie SBP w trakcie wysiłku fizycznego [20, 21].

Nodari i wsp. porównali efekty leczenia nebiwololem i atenololem u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i rozkurczową niewydolnością lewej komory. Pod wpływem leczenia nebiwololem stwierdzili poprawę wydolności serca wyrażającą się wzrostem wysiłkowego zużycia tlenu. Jednocześnie stwierdzili spadek oporu obwodowego i wzrost wskaźnika objętości wyrzutowej lewej komory. Zmiany obserwowane w wyniku leczenia atenololem były mniej wyrażone [13].

Omawiając miejsce i skuteczność nebiwololu w terapii nadciśnienia tętniczego należy podkreślić, że naczyniorozszerzające działanie leku, wynikające ze zdolności do zwiększonego uwalniania tlenu azotu przez śródbłonek ściany naczyniowej, jest cechą odróżniającą nebiwolol od innych β -adrenolityków.

Do niewątpliwych zalet leku, wykazanych w dotychczasowych badaniach klinicznych, należy korzystny wpływ na profil hemodynamiczny — w początkowym okresie lek nie wpływa na opór obwodowy, który w czasie dalszego stosowania umiarkowanie się obniża.

Ponadto nebiwolol charakteryzuje się wysoką selektywnością względem receptorów β -1 adrenergicznych i nie posiada własnej aktywności sympatykomimetycznej [22, 23].

Na zakończenie należy dodać, że interpretacja uzyskanych w pracy wyników wymaga zachowania ostrożności ze względu na stosunkowo małą liczebność grupy badanych chorych i krótki czas obserwacji.

Wnioski

Podsumowując, uzyskane wyniki wskazują na dużą skuteczność hipotensyjną nebiwololu u wysokiego odsetka chorych z nadciśnieniem pierwotnym. W przeprowadzonej analizie stwierdzono korzystny kierunek zmian w ocenie wybranych parametrów echokardiograficznych.

Nie wykazano niekorzystnego wpływu nebiwololu na zdolność do wykonywania wysiłku fizycznego — zaobserwowano, że omawiany lek wywiera

umiarkowany wpływ na poprawę tolerancji wysiłku u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym.

Autorzy pragną podziękować Działowi Naukowemu Berlin-Chemie za udostępnienie leku do przeprowadzonych badań.

Streszczenie

Wstęp Badania, w których porównano leki β -adrenolityczne nowych generacji z β -adrenolitykami starszych generacji pod względem wpływu na wysokość ciśnienia i wybrane parametry hemodynamiczne u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, nie dostarczają jednoznacznych wyników. Głównym celem pracy była ocena skuteczności hipotensyjnej β -adrenolityku nowej generacji — nebiwololu — w porównaniu z wpływem wywieranym przez atenolol. Przeanalizowano również wpływ leczenia nebiwololem na wybrane parametry echokardiograficzne. Oceniano wpływ terapii na tolerancję wysiłku u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym.

Materiał i metody Badaniem objęto 76 mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym łagodnym i umiarkowanym (wg ESH/ESC z 2003 roku: odpowiednio stopień 1 i 2) w wieku od 22 do 61 lat (średnio: $43,6 \pm 8,2$ roku). W warunkach wyjściowych oraz po 6 tygodniach leczenia nebiwololem (5 mg raz dziennie) oraz atenololem (50 mg raz dziennie) odpowiednio u 39 i 37 chorych wykonywano następujące badania: całodobową automatyczną rejestrację ciśnienia tętniczego (ABPM), badanie echokardiograficzne (ECHO), EKG całodobowe metodą Holtera (EKG-24 h) oraz elektrokardiograficzny test wysiłkowy.

Wyniki W grupie leczonej nebiwololem efekt hipotensyjny w zakresie SBP i DBP uzyskano odpowiednio u 87% i 69%. Średnie wartości ciśnienia tętniczego z całej doby obniżały się odpowiednio o $13 \pm 8/8 \pm 8$ mm Hg, średnie wartości ciśnienia z dnia o $14 \pm 9/10 \pm 7$ mm Hg, średnie wartości z okresu nocy o $9 \pm 8/6 \pm 8$ mm Hg ($p < 0,01$ dla wszystkich różnic). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami.

W grupie przyjmującej nebiwolol prędkość fali E w warunkach wyjściowych wynosiła $0,75 \pm 0,15$ m/s i po leczeniu wzrosła do $0,81 \pm 0,2$ m/s ($p = 0,05$), prędkość fali A w warunkach wyjściowych wynosiła $0,66 \pm 0,08$ m/s, a w momencie zakończenia leczenia $0,64 \pm 0,1$ m/s (NS). Stwierdzono wzrost wartości współczynnika E/A z $1,14 \pm 0,25$ do $1,3 \pm 0,23$ ($p < 0,001$).

Podczas testu wysiłkowego — w momencie zakończenia leczenia w porównaniu z wartościami wyjściowymi

— wartości maksymalnego SBP i DBP zmniejszyły się o 18 ± 26 mm Hg ($p < 0,001$) i o 3 ± 14 mm Hg (NS) pod wpływem leczenia nebiwolelem.

Wnioski Uzyskane wyniki wskazują na dużą skuteczność hipotensyjną nebiwolelu u wysokiego odsetka chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym. W przeprowadzonej analizie stwierdzono korzystny kierunek zmian w ocenie wybranych parametrów echokardiograficznych. Nie wykazano niekorzystnego wpływu nebiwolelu na zdolność do wykonywania wysiłku fizycznego — zaobserwowano, że omawiany lek wywiera umiarkowanie zaznaczony wpływ na poprawę tolerancji wysiłku u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym.

słowa kluczowe: leczenie hipotensyjne, nebiwolel, parametry echokardiograficzne

Nadciśnienie Tętnicze 2005, tom 9, nr 4, strony 243–251.

Piśmiennictwo

1. Panza J.A., Quyyumi A.A., Brush Jr. J.E. i wsp. Abnormal endothelium dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323: 22–27.
2. Januszewicz A. Nebivolol w terapii nadciśnienia tętniczego. *Medycyna Praktyczna, Kraków* 2002.
3. Vyssoulis G.P., Marinakis A.G., Aznaouridis K.A. i wsp. The impact of third-generation beta-blocker antihypertensive treatment on endothelial function and the prothrombotic state. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17: 582–589.
4. Grassi G., Trevano F.Q., Facchini A., Toutouzas T., Chau B., Mancia G. Efficacy and tolerability profile of nebivolol vs atenolol in mild-to-moderate essential hypertension: results of a double-blind randomized multicentre trial. *Blood Press.* 2003; 12: 35–40.
5. Czuriga I., Riecanaky I., Bodnar J. i wsp. Comparison of the new cardioselective beta-blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: the Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS). *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2003; 17: 257–263.
6. Kamp O., Sieswerda G.T., Visser C.A. 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: 344–348.
7. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. i wsp. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
8. Scheler S., Motz W., Verter J., Strauer B.E. Transient myocardial ischemia in hypertensive heart disease. *Am. J. Cardiol.* 1990; 65: 51G–55G.
9. Pringle S.D., Dunn F.G., Tweddel A.C. i wsp. Symptomatic and silent myocardial ischemia in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Br. Heart J.* 1992; 67: 377–382.
10. McNeely W., Goa K.L. Nebivolol in the management of essential hypertension. A review. *Drugs* 1999; 4: 633–651.
11. Czarnecka D., Kwiecień-Sobstel A. Ocena funkcji rozkurczowej w nadciśnieniu tętniczym — rola badania echokardiograficznego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2004; 6: 367–373.
12. Jennings G., Esler M., Dart A. i wsp. Effects of nebivolol on haemodynamic cardiac dimension and function, cardiovascular reflexes and biochemical measures of sympathetic activity in normal subject. *Drug Invest.* 1991; 3: 51–59.
13. Nodari S., Metra M., Cas L.D. 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: 621–627.
14. Stramba-Badiale M., Bonazzi O., Casadei G. i wsp. Prevalence of episodes of ST-segment depression among mild-to-moderate hypertensive patients in northern Italy. *J. Hypertens.* 1998; 16: 681–688.
15. Yurenev A.P., De Quattro V., Dubov P.B. i wsp. Silent myocardial ischemia in patients with essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1992; 5: 169S–174S.
16. Florczak E., Makowiecka-Cieśla M., Baranowski R. i wsp. Bezobjawowe obniżenie odcinka ST u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym. *Folia Cardiol.* 2002; 9: 319–327.
17. Uen S., Baulmann J., Dusing R., Glanzer K., Vetter H., Mengden T. ST-segment depression in hypertensive patients is linked to elevations in blood pressure, pulse pressure and double product by 24-h Cardiotens monitoring. *J. Hypertens.* 2003; 21: 977–983.
18. Asmar R., Benetos A., Pannier B. i wsp. Prevalence and circadian variations of ST-segment depression and its concomitant blood pressure changes in asymptomatic systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1996; 77: 384–390.
19. Stojanovic M.M., O'Brien E., Lyons S., Stanton A.V. Silent myocardial ischaemia in treated hypertensives with and without left ventricular hypertrophy. *Blood Press. Monit.* 2003; 8: 45–51.
20. Van Bortel L., Van Baak M.A. Exercise tolerance with nebivolol and atenolol. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1992; 6: 239–247.
21. Van Bortel L.M.A.B., de Hoon J.N.J.M., Kool M.J.F. i wsp. Pharmacological properties of nebivolol in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1997; 51: 379–384.
22. Grodzicki T., Januszewicz A., Opolski G. (red.). *Leki β -adrenolityczne w chorobach układu sercowo-naczyniowego.* Via Medica, Gdańsk 2004.
23. Kawecka-Jaszcz K., Lubaszewski W. Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne. W: *Nadciśnienie Tętnicze.* (red.). A. Januszewicz, W. Januszewicz, E. Szczepańska-Sadowska, M. Sznajderman. Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2004; 829–834.