

# Nebivolol i bisoprolol w terapii nadciśnienia tętniczego i chorób towarzyszących — konsensus ekspertów

Adrian Doroszko<sup>1</sup>, Piotr Dobrowolski<sup>2</sup>, Aleksander Prejbisz<sup>2</sup>, Krzysztof J. Filipiak<sup>3</sup>, Andrzej Januszewicz<sup>4</sup>, Krzysztof Narkiewicz<sup>5</sup>, Agnieszka Olszanańska<sup>6</sup>, Andrzej Tykarski<sup>7</sup>, Jacek Wolf<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Onkologii Klinicznej, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

<sup>2</sup>Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Narodowy Instytut Kardiologii, Warszawa

<sup>3</sup>Instytut Nauk Klinicznych, Uczelnia Medyczna im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

<sup>4</sup>Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Narodowy Instytut Kardiologii, Warszawa

<sup>5</sup>Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

<sup>6</sup>I Klinika Kardiologii i Elektrokardiologii Interwencyjnej oraz Nadciśnienia Tętniczego Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

<sup>7</sup>Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>8</sup>Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

## STRESZCZENIE

Beta-adrenolityki niezmiennie od wielu lat pozostają jedną z podstawowych grup leków wydłużających życie u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Istnieje jednak wiele różnic wewnątrzklasowych — od farmakokinetyki i farmakodynamiki do charakterystycznych efektów działania swoistych dla poszczególnych przedstawicieli, które stają się istotne w personalizacji terapii osób z chorobami układu krążenia przy schorzeniach współistniejących. W niniejszym opracowaniu dokonano syntetycznego pozycjonowania leków beta-adrenolitycznych w terapii chorób układu sercowo-naczyniowego i schorzeń współistniejących. Ze względu na obszerność zagadnienia przedstawiono syntetyczne porównanie dwóch najczęściej stosowanych i najbardziej kardioselektywnych beta-adrenolityków — bisoprololu i nebiwololu — w aspekcie ich skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w określonym kontekście klinicznym.

**Słowa kluczowe:** nebiwolol; bisoprolol; beta-adrenolityki; terapia spersonalizowana; wytyczne; nadciśnienie tętnicze; choroby współistniejące

*Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce 2022, tom 8, nr 1, strony: 1–16*

## Wprowadzenie

Beta-adrenolityki niezmiennie od wielu lat pozostają jedną z podstawowych grup leków wydłużających życie u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Stanowią one jednak zróżnicowaną farmakologicznie klasę, zaś zalecenia światowych

towarzystw nadciśnienia tętniczego i kardiologicznych zgodnie wskazują na nie jako leki pierwszego rzutu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym przy współistnieniu chorobą niedokrwiennej i niewydolności serca (HF, *heart failure*) oraz zaburzeń rytmu, w tym migotaniu przedsionków. Istnieje jednak wiele różnic między poszczególnymi przedstawicielami

**Adres do korespondencji:** Adrian Doroszko, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Onkologii Klinicznej, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul. Borowska 213, 50–556 Wrocław; tel.: +48 71 736 4000; e-mail: adrian.doroszko@umw.edu.pl

grupy, od farmakokinetyki i farmakodynamiki, do charakterystycznych efektów działania swoistych dla poszczególnych przedstawicieli, takich jak bezpośrednio działanie wazodylatacyjne, aktywność antyarytmiczna, powinowactwo do receptorów alfa1-adrenergicznych czy penetracja bariery krew–mózg.

Ogłoszone w 2021 roku podczas Kongresu Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) nowe wytyczne postępowania w przewlekłej HF podtrzymały kluczową rolę beta-adrenolityków w terapii HF, wskazując niezmiennie tylko czterech przedstawicieli tej grupy — bisoprolol, nebiwolol, bursztynian metoprololu, karwedilol — jako leki rekomendowane na podstawie wyników badań klinicznych. Wytyczne towarzystw naukowych, takich jak Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) wraz ESC [1] oraz Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) [2] wskazują z kolei na bisoprolol jako jeden leków rekomendowanych u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym, swoje zalecenia opierając na wynikach badania klinicznego [3] obejmującego tę kategorię chorych. Warto jednak zauważyć, że pozostałe wytyczne, sygnowane przez ESC oraz Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK) (obejmujące m.in. ostre [4, 5], i przewlekłe [6] zespoły wieńcowe, cukrzycę i stan przedcukrzycowy [7], migotanie przedsionków [8] oraz nadkomorowe zaburzenia rytmu [9]), odnoszą się do stosowania beta-adrenolityków, zakładając istnienie efektu klasy, nie różnicując poszczególnych jej przedstawicieli w zależności od ich indywidualnego profilu farmakodynamicznego czy też farmakokinetyki.

Różnice między poszczególnymi beta-adrenolitykami są istotne w personalizacji terapii osób z chorobami układu krążenia przy licznych schorzeniach współistniejących. Jedną z kluczowych determinant działań niepożądanych tej grupy leków jest ich kardioselektywność — jej brak poprzez niezamierzoną blokadę receptorów beta2 skutkuje wystąpieniem wielu działań niepożądanych, obejmujących wzrost naczyniowego oporu obwodowego i obciążenia następczego dla lewej komory, ale także efekt bronchokonstrykcyjny, pogorszenie profilu metabolicznego pacjenta poprzez negatywny wpływ na gospodarkę węglowodanową i lipidową oraz wystąpienie bądź nasilenie zaburzeń erekcji.

W niniejszym opracowaniu dokonano syntetycznego pozycjonowania leków beta-adrenolitycznych

w terapii chorób układu sercowo-naczyniowego i schorzeń współistniejących. Ze względu na obszerność zagadnienia w opracowaniu przedstawiono porównanie dwóch najczęściej stosowanych w Polsce i najbardziej kardioselektywnych beta-adrenolityków — bisoprololu i nebiwololu — w aspekcie ich skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w określonym kontekście klinicznym. Mimo że efekt hipotensyjny bisoprololu i nebiwololu jest zbliżony, wyniki porównawczego badania NEBIS [10] wskazują, że ich przydatność w przypadku współwystępowania schorzeń towarzyszących jest różna, dając tym samym podstawy do personalizacji terapii, co przedstawiono w poszczególnych rozdziałach niniejszego dokumentu.

## Nebiwolol i bisoprolol — podobieństwa i różnice z zakresu farmakologii

Nebiwolol jest wysoce kardioselektywnym, długodziałającym beta-adrenolitykiem trzeciej generacji [11]. W badaniach eksperymentalnych wykazano jego bardzo wysokie powinowactwo do receptorów beta1-adrenergicznych w kardiomiocytach. Jego unikalną cechą, obok bardzo znacznej kardioselektywności (współczynnik powinowactwa do receptorów beta1: beta2 wynosi około 320), jest także działanie wazodylatacyjne. Co ciekawe, największą kardioselektywność w eksperymentalnych badaniach klinicznych wykazano dla dawki 5 mg/dobę, zaś dawki przekraczające 10 mg/dobę wiązały się z jej stopniową utratą. W formie leku jest on stosowany jako mieszanina racemiczna. Oprócz wysoce selektywnej blokady receptorów beta1-adrenergicznych przez D-nebiwolol (co jest charakterystyczne dla przedstawicieli drugiej generacji), enancjomer L-nebiwololu oddziałuje na komórki śródbłonna naczyniowego, zwiększając biodostępność tlenku azotu (NO, *nitric oxide*) [12], dzięki czemu w przeciwieństwie do konwencjonalnych beta-adrenolityków rozszerza naczynia krwionośne i zmniejsza opór naczyniowy. W rezultacie dochodzi do wyraźnej poprawy funkcji śródbłonna [13] i poprawy hemodynamiki szczególnie na poziomie mikrokrążenia. Stanowi unikalną właściwość nebiwololu na tle innych beta-adrenolityków. W niedawnym przeglądzie systematycznym z późniejszą metaanalizą stosowania nebiwololu w leczeniu chorych z nadciśnieniem tętniczym, obejmują-

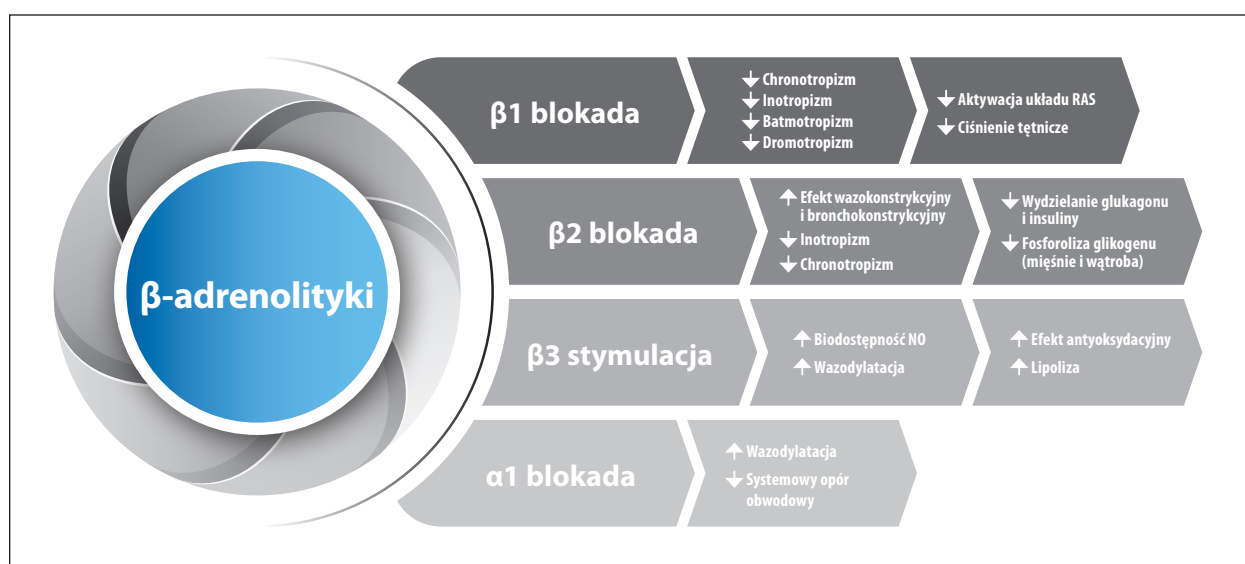
cym łącznie 12 465 pacjentów uczestniczących w 34 badaniach klinicznych z randomizacją, wykazano, że terapia nebiwolem pozwalała uzyskać lepszą normalizację skurczowego ciśnienia tętniczego niż zastosowanie od innych beta-adrenolityków. Nie odnotowano natomiast różnicy w zakresie skuteczności w porównaniu z sartanami lub blokerami kanałów wapniowych. W kontroli ciśnienia rozkurczowego nebiwolol okazał się skuteczniejszy niż inne beta-adrenolityki, sartany, diuretyki czy blokery kanałów wapniowych [14].

Oprócz blokady receptora beta1 nebiwolol wykazuje także działanie agonistyczne wobec receptorów beta3, których ekspresję, poza mięśniówką gładką naczyń, wykazano także w brunatnej tkance tłuszczowej i pęcherzu moczowym. Dzięki temu może odgrywać pewną rolę w regulacji procesów termogenezy i tempa przemiany materii, zaś poprzez tonizujący wpływ na napięcie mięśniówki gładkiej ściany pęcherza moczowego oraz zwieraczy cewki moczowej może wpływać na komfort mikcji w przypadku przerostu gruczołu krokowego i hamować parcie nagłace u pacjentów z tak zwanym pęcherzem neurogennym [15].

Podwójne działanie wazodylatacyjne (poprzez wzrost biodostępności NO, ale także poprzez agonistyczny efekt na receptor beta3-adrenergiczny) determinuje unikalne właściwości nebiwololu na tle pozostałych trzech wazodylatacyjnych beta-adrenolityków: dwóch o działaniu także alfa-ad-

renolitycznym (karwedilol i labetalol) i jednego o działaniu agonistycznym wobec receptorów beta2-adrenergicznych (celiprolol). Zważywszy na wspomniane różnice w zakresie farmakodynamiki, trudno jest więc postawić znak równości pomiędzy poszczególnymi przedstawicielami beta-adrenolityków, nawet tych o działaniu wazodylatacyjnym [16, 17]. Spektrum farmakodynamiki beta-adrenolityków przedstawiono schematycznie na rycinie 1 [18–20]. Większość efektów klinicznych stosowania beta-adrenolityków jest więc skutkiem ich wielokierunkowego sympatykolitycznego działania, co determinuje ich szerokie spektrum aktywności farmakodynamicznej. Nadmierna aktywacja współczulna, której jednym z wykładników jest spoczynkowa tachykardia, ale także zwiększony opór obwodowy, jest zatem strategicznym celem terapeutycznym w chorobach serca i naczyń. Modyfikujący wpływ różnych grup leków hipotensyjnych na aktywność współczulną serca i naczyń przedstawiono na rycinie 2 [21].

Bisoprolol, należący podobnie jak nebiwolol do drugiej generacji beta-adrenolityków, pozbawiony jest wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej (ISA, *intrinsic sympathomimetic activity*) i właściwości stabilizujących błonę komórkową. Jest on jednym z najczęściej stosowanych beta-adrenolityków w Ameryce Północnej. Bisoprolol jest wysoce kardioselektywnym lekiem beta1-adrenolitycznym, wobec czego jego powinowactwo do receptorów beta2-ad-



**Rycina 1.** Spektrum farmakodynamiki beta-adrenolityków. RAS — renina–angiotensyna–aldosteron; NO (*nitric oxide*) — tlenek azotu. Na podstawie: [17–20]. Copyright © Autorzy

Klasa leków	Wpływ na układ współczulny naczyń	Wpływ na układ współczulny serca
Ośrodkowe sympatykolytyki	↓↓	↓
Alfa-adrenolityki	↓↓	0
Diuretyki	↑	0
Antagoniści receptora mineralokortykoidowego (MRA)	↓	0
ACE-I	↓ lub 0	0
ARB	↓ lub 0	0
Beta-adrenolityki	↓	↓↓
Dihydropirydynowi antagoniści wapnia	0 lub ↑	↑

**Rycina 2.** Wpływ różnych klas leków hipotensyjnych na modyfikację aktywacji współczulnej. ACE-I (*angiotensin-converting inhibitor*) — inhibitor konwertazy angiotensyny; ARB (*angiotensin receptor blocker*) — antagonist receptoru angiotensyny II. Na podstawie: [21]. Copyright © Autorzy

renergicznych mięśniówki gładkiej oskrzeli i naczyń oraz receptorów beta2 odpowiedzialnych za regulację procesów metabolicznych jest niewielkie, dlatego też tylko w małym stopniu wpływa na opory w drzewie oskrzelowym oraz na procesy metaboliczne regulowane przez receptory beta. Selektyność w stosunku do receptora beta1 utrzymuje się nawet po przekroczeniu dawek terapeutycznych. Co istotne jednak, opór obwodowy, który na początku leczenia bisoprololem jest zwiększony, w trakcie długotrwałego przyjmowania leku zmniejsza się, dzięki czemu przy jego dłuższym stosowaniu dochodzi do spadku ciśnienia centralnego, czego nie obserwuje się na przykład w przypadku atenololu [22]. Bisoprolol cechuje się wysoką biodostępnością wynoszącą około 90%, niezależnie od spożywanego posiłku, a jego okres półtrwania w surowicy to około 12 godzin [23]. Jest rozpuszczalny zarówno w wodzie, jak i w tłuszczach, a eliminowany w połowie przez nerki i w połowie przez wątrobę, dzięki czemu u pacjentów z niewydolnością jednego z tych narządów nie jest konieczna zmiana dawkowania.

Długi półokres eliminacji ( $T_{1/2}$ ) bisoprololu i nebiwololu dający możliwość dawkowania raz na dobę znacząco upraszcza terapię. Oba leki są wchłaniane stosunkowo szybko niezależnie od spożycia posiłku.

Nebivolol, ale nie bisoprolol, podlega intensywnemu, ale zmiennemu metabolizmowi pierw-

szego przejścia, z potencjalnymi interakcjami farmakokinetycznymi z innymi inhibitorami CYP450 2D6. Osobnicze różnice w szybkości metabolizmu nebiwololu wpływają na jego farmakokinetykę, z dłuższym w porównaniu z bisoprololem czasem do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu ( $T_{max}$ ) i dłuższym czasem połowicznej eliminacji ( $T_{1/2}$ ). Poziom całkowitej blokady  $\beta_1$  jest podobny dla tych fenotypów metabolizujących po podaniu standardowej dawki nebiwololu ze względu na większą obecność aktywnych metabolitów nebiwololu u osób intensywnie metabolizujących. Nebivolol niemal całkowicie wiąże się z białkami, podczas gdy stopień tego związania w przypadku bisoprololu wynosi zaledwie około 30%. Te dane pokazują, że szczytowe działanie beta-blokujące bisoprololu, mimo jego relatywnie niższej selektywności, wydaje się silniejsze niż działanie nebiwololu. Jednocześnie nebiwolol charakteryzuje się najwyższym wskaźnikiem *through-to-peak* (T/P), determinującym stabilność działania leku w ciągu doby. Bisoprolol moduluje nocne uwalnianie melatoniny, co może odgrywać pewną rolę w modyfikacji jakości snu [24]. W tabeli 1 zestawiono farmakokinetykę obu leków.

Właściwości farmakokinetyczne beta-adrenolityków trzeciej generacji różnią się znacznie od cech przedstawicieli pierwszej i drugiej generacji.

**Tabela 1.** Porównanie podstawowych parametrów farmakokinetycznych nebiwololu i bisoprololu [25–29]

Parametr	Nebiwolol	Bisoprolol
Wpływ posiłku na biodostępność	Brak	Brak
Efekt pierwszego przejścia	Znaczny (CYP2D6)	Niewielki (ok. 10%)
T <sub>max</sub> [h] — czas do uzyskania max. stężenia w surowicy	1,5–4 h	1,5–5 h
T <sub>1/2</sub> [h] — półokres eliminacji	12 h	10–12 h
Wiązanie z białkami osocza	> 95%	30%
Aktywne metabolity	Tak	Nie
Droga eliminacji	35% z moczem, 45–65% przez przewód pokarmowy	50% niezmieniony z moczem 50% metabolizowany w wątrobie (metabolity wydalone z moczem)

Wykazano, że stężenia bisoprololu w osoczu wyraźnie wzrastają podczas wysiłku [24]. Przyczyną tego wzrostu może być fakt, że beta-adrenolityki drugiej generacji są wychwytywane, magazynowane i uwalniane z komórek adrenergicznych podczas wysiłku razem z adrenaliną i noradrenaliną, co powoduje wzrost stężeń tych leków w osoczu razem aminami katecholowymi. Jednak w przypadku stosowania nebiwololu stężenia leku w osoczu nie wzrastają podczas wysiłku [30]. Może mieć to potencjalne znaczenie u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca w sytuacji, gdy wzrost obciążenia mięśnia sercowego i zapotrzebowania na tlen może sprzyjać komorowym zaburzeniom rytmu.

## Zaburzenia rytmu i tachykardia

Beta-adrenolityki, zwłaszcza kardioselektywne, pozostają jedną z kluczowych grup leków w terapii nadkomorowych zaburzeń rytmu. Związki lipofilne mają w tym względzie szczególne właściwości, powodując zmniejszenie nasilenia arytmii ektopowej. Bisoprolol, ze względu na relatywnie silny efekt chrono- i batmotropowo ujemny, jest skuteczny w farmakoprofilaktyce napadów tachyarytmii oraz w wygaszaniu ektopowych pobudzeń nadkomorowych i komorowych. Nadciśnienie tętnicze predysponuje do zaburzeń rytmu serca, najczęściej migotania przedsionków, które należy uznać za przejaw nadciśnieniowej choroby serca [31]. U chorych z migotaniem przedsionków z dużą częstością komór w leczeniu hipotensyjnym zaleca się stosowanie beta-adrenolityków. U pacjentów z HF beta-adrenolityki z kolei, oprócz optymalizacji częstości rytmu, mogą również zmniejszać obciążenie migotaniem przedsionków (ryc. 3) [32].

W badaniu oceniającym krótkoterminowy wpływ elektrofizjologiczny powszechnie stosowanych leków hipotensyjnych u mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym [33] wykazano, że bisoprolol korzystnie wpływał na parametry EKG dotyczące czasu trwania i niejednorodności repolaryzacji komór, podczas gdy hydrochlorotiazyd istotnie zwiększał niejednorodność repolaryzacji, a amlodypina nie wpływała na poddawane analizie parametry. Wyniki te sugerują możliwą rolę terapii hipotensyjnej w sprzyjaniu lub zapobieganiu zaburzeniom rytmu serca.

Dodatkowo leki kardioselektywne cechują się znacznie bardziej zauważalnym efektem chronotropowo ujemnym, co jest szczególnie istotne u pacjentów z tendencją do tachykardii. Ich stosowanie znajduje zatem uzasadnienie u chorych z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą tendencją do tachykardii. Warto pamiętać, że spoczynkową akcję serca przekraczającą 80 uderzeń na minutę u pacjentów z rytmem zatokowym uznano ostatnio za niezależny czynnik ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu (ryc. 4). Wpływ różnych klas leków hipotensyjnych na modyfikację aktywacji adrenergicznej przedstawiono na rycinie 2.

Lipofilny charakter cząsteczki bisoprololu powoduje, że przenika on także barierę krew-mózg, przez co wyrażone jest działanie ośrodkowe leku, mogące niwelować pobudzenie psychoruchowe i inne objawy nadmiernej aktywacji współczulnej. Zachowana znaczna kardioselektywność i brak wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej powodują, że stanowi on dobrą opcję terapeutyczną u pacjentów z nadczynnością tarczycy, wypierając często stosowany w przeszłości propranolol.





Rycina 3. Mechanizmy korzystnego działania beta-adrenolityków w uszkodzeniu serca. Copyright © Autorzy



Rycina 4. Zwiększona częstość akcji serca w zależności od stanów współistniejących. Copyright © Autorzy

## Choroba niedokrwienna serca

Istnieją silne zależności epidemiologiczne między chorobą niedokrwienną serca a nadciśnieniem tętniczym. W badaniu INTERHEART wykazano, że 25% ryzyka zawału serca można przypisać nadciśnieniu [34]. Zmniejszenie ciśnienia tętniczego korzystnie wpływa na ryzyko zawału serca: w niedawno opublikowanej metaanalizie randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych dotyczących leczenia hipotensyjnego wykazano, że każde zmniejszenie ciśnienia skurczowego o 10 mm Hg powoduje, że częstość występowania choroby niedokrwiennej serca spada o 17% [35]. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobą niedokrwienną serca beta-adrenolityki są preferowanymi składnikami strategii leczenia hipotensyjnego w połączeniu z blokerami układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAS) lub stosowanymi objawowo w dławicy blokerami kanałów wapniowych.

Beta-adrenolityki mają specyficzne właściwości, które mogą być przydatne w leczeniu pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym. Ponieważ niedokrwienne uszkodzenie mięśnia sercowego jest jedną z głównych przyczyn niewydolności, beta-adrenolityki mogą być korzystne w przypadku HF o etiologii niedokrwiennej, nie tylko poprzez przeciwdziałanie hiperaktywacji neuronów lub zapobieganie przebudowie, ale także ze względu na ich specyficzny dodatkowy wpływ na zdarzenia niedokrwienne.

Wiadomo, że w grupie beta-adrenolityków nebiwolol wyróżniają dodatkowe właściwości, które mogą mieć znaczenie z perspektywy działania przeciwniedokrwiennego. Poza działaniem antagonistycznym na receptory beta, nebiwolol ma zdolność stymulowania produkcji NO poprzez zwiększenie aktywności syntazy NO wynikające z aktywacji receptora adrenergicznego beta-3 i przedłużania okresu półtrwania NO poprzez działanie antyoksydacyjne. Powyższe właściwości, których konsekwencją może być rozszerzenie naczyń wieńcowych ze zwiększonym przepływem wieńcowym, a także zmniejszona aktywacja płytek krwi i leukocytów, mogą teoretycznie determinować dodatkowe plejotropowo korzystne efekty nebiwololu w terapii choroby wieńcowej, lecz znaczenie tych zjawisk, opisanych dotąd głównie w badaniach eksperymentalnych, wymaga dalszej prospektywnej obserwacji w dużych badaniach populacyjnych [36].

Podsumowując, beta-adrenolityki są kluczowymi lekami u pacjentów z niedokrwiennym uszkodzeniem mięśnia sercowego, a dodatkowo mają istotne znaczenie jako objawowe leki przeciwdławicowe pierwszego rzutu, jeśli tylko nie współwystępują bezwzględne przeciwwskazania do ich stosowania (zaawansowany blok przedsionkowo-komorowy, ciężka bradykardia i hipotonia). Bisoprolol jest lekiem dobrze przebadanym w tym wskazaniu i z powodzeniem może stanowić pierwszy wybór, ale w pewnych sytuacjach (np. współistniejące zaawansowane obturacyjne choroby płuc lub miażdżyca tętnic kończyn dolnych) wybór nebiwololu jest również w pełni uzasadniony.

## Choroby obturacyjne płuc – POChP i astma oskrzelowa

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest wysoce rozpowszechniona u pacjentów z HF (ok. 30% przypadków), podobnie częstość HF u pacjentów z POChP wynosi około 30%. Obecność POChP wpływa niekorzystnie na rokowanie chorych z HF między innymi wskutek konieczności wielokrotnych hospitalizacji, zarówno ze względu na gwałtowne zaburzenia równowagi hemodynamicznej, będące konsekwencją zaostrzeń POChP, jak i niewystarczające leczenie chorych z HF i współistniejącą POChP, głównie w zakresie niedostatecznego stosowania beta-adrenolityków [37, 38]. Znaczenie prognostyczne podania beta-adrenolityków jest niezależne od obecności POChP w punkcie wyjściowym, a osiągnięcie maksymalnej tolerowanej dawki poprawia rokowanie także w tej grupie chorych [39].

W ostatnich latach obserwuje się znaczną liberalizację przeciwwskazań do stosowania leków beta-adrenolitycznych u pacjentów ze współistniejącymi przewlekłymi chorobami układu oddechowego. Opisywane w starszej literaturze ryzyko nasilenia obturacji okazuje się w praktyce nie tak częste, jak do tej pory uważano. Wykazano, że terapia beta-adrenolitykami może zmniejszać ryzyko i częstość zaostrzeń POChP, stąd leki te nie są już przeciwwskazane u pacjentów z tym schorzeniem. Ponadto nie są one już bezwzględnie przeciwwskazane u pacjentów z astmą oskrzelową — w razie istnienia kardiologicznych wskazań klinicznych do ich stosowania u pacjentów z dobrze kontrolowaną astmą należy podjąć próbę takiej terapii. Jednak również w tym przypadku indywidualizacja terapii i wybór

właściwego beta-adrenolitu mogą mieć znaczenie zarówno z perspektywy korzyści w zakresie układu sercowo-naczyniowego, jak i minimalizacji działań niepożądanych ze strony układu oddechowego. Już 15 lat temu w wytycznych *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI) dotyczących astmy odradzano stosowanie nieselektywnych beta-adrenolityków u chorych ze współistniejącą astmą oskrzelową, jednocześnie dopuszczając podawanie leków kardioselektywnych [40]. Kardioselektywne beta-adrenolityki, jeśli konieczne, można było stosować w najmniejszej możliwej dawce u osób z łagodnymi lub umiarkowanymi objawami ze strony układu oddechowego [41, 42]. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i stabilną, dobrze kontrolowaną astmą oskrzelową nebiwolol nie wpływał na parametry wentylacyjne płuc i subiektywne odczucie duszności nawet podczas szczytowej skuteczności hipotensyjnej, co sugeruje korzystny profil tolerancji również w przypadku odwracalnej obturacji dróg oddechowych [43]. Podobnie u pacjentów z POChP i nadciśnieniem tętniczym 5-tygodniowa terapia nebiwololem nie powodowała nasilenia obturacji oskrzeli, przy jednoczesnej znacznej poprawie dysfunkcji śródbłonna [44]. Podkreśla się także, że korzystne działanie beta-2-mimetyków nie jest znacząco niwelowane przez adrenolityki wysoce selektywne wobec receptora beta-1 i wskazuje, że w przypadku stosowania leków wysoce kardioselektywnych ewentualne nasilenie obturacji dużo łatwiej jest zniwelować beta-2-mimetykami, niż stosując niekardioselektywne beta-adrenolityki [45].

Beta-adrenolityki wpływają ponadto w różny sposób na kilka aspektów wymiany włócnikowo-pęcherzykowej w płucach i hemodynamiki krążenia płucnego. W badaniu CARNEBI wykazano, że dyfuzja gazów w pęcherzykach płucnych i wtórnie do niej wydolność wysiłkowa, prawdopodobnie z powodu mniejszej interferencji z klirensiem pęcherzykowym, w którym pośredniczy aktywacja beta2-adrenergiczna, były wyższe w przypadku stosowania nebiwololu i bisoprololu niż beta-adrenolityków o niższej kardioselektywności [46].

Podsumowując zmianę dotychczasowego paradygmatu myślenia o lekach beta-adrenolitycznych u pacjentów z chorobami płuc, należy przyjąć, że u osób z wyraźnymi wskazaniami do ich stosowania, jak na przykład współistniejąca HF, przewlekły zespół wieńcowy, tachyarytmie czy liczna ekstrasystolia, leki te:

- są bezpieczne, zwłaszcza jeśli stosuje się preparaty beta1-selektywne, zaczynając od małych dawek;
- nie zmieniają rozszerzającego oskrzela działania beta2-mimetyków;
- nie są przeciwwskazane w POChP i są jedynie „względnie” przeciwwskazane w astmie oskrzelowej (głównie niekontrolowanej).

Z tego powodu u pacjentów z astmą oskrzelową i wyraźnym wskazaniem do leczenia beta-adrenolitykiem [zwłaszcza u chorych z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF, *heart failure with reduced ejection fraction*)] terapię warto zaczynać również od nebiwololu lub innego wysoce beta1-selektywnego leku o udokumentowanym znaczeniu rokowniczym (bisoprolol) w małych dawkach, zwracając uwagę na kontrolę objawów astmy i wszelkie epizody skurczu oskrzeli, rzadko występujące u osób starszych [47]. Jeśli u pacjenta leczonego wziewnie beta2-mimetykami problemem jest nadmierna odpowiedź chronotropowa wskutek ich niepożądanego działania systemowego, warto wybrać z kolei bisoprolol, pamiętając, że spoczynkowa tachykardia > 80/min jest niezależnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego i powinna być przedmiotem adekwatnej terapii [48].

Podsumowując, beta-adrenolityki mogą być zalecane u pacjentów z POChP i z dobrze kontrolowaną astmą oskrzelową, jeśli istnieją wskazania wynikające ze współistniejących chorób układu sercowo-naczyniowego lub po stosowaniu leków wziewnych pojawia się reakcja systemowa w postaci spoczynkowej tachykardii. Stosowanie beta-adrenolityków może zmniejszać częstość zaostżeń POChP. Należy jednak preferować leki wysoce kardioselektywne w celu minimalizacji ryzyka nasilenia obturacji — przede wszystkim nebiwolol, a w następnej kolejności bisoprolol. Metoprolol oraz karwedilol, ze względu na ich niższą kardioselektywność, nie stanowią optymalnego wyboru u pacjentów z obturacyjnymi schorzeniami układu oddechowego.

## Zaburzenia erekcji

Dysfunkcja seksualna indukowana niektórymi lekami jest jedną z częstszych przyczyn zaprzestania terapii przez samego chorego, co w przypadku współistnienia niedokrwiennego uszkodzenia serca może stanowić sytuację stwarzającą zagrożenie dla



życia. Co istotne, pojawienie się *de novo* zaburzeń erekcji u pacjenta może wskazywać na jego wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe i rozpoczynającą się chorobę układu krążenia na podłożu miażdżycy (ASCVD, *atherosclerotic cardiovascular disease*), wyprzedzając o nawet kilka lat wystąpienie niedokrwiennych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Z tego powodu ocena przesiewowa w kierunku zaburzeń erekcji i dalsza diagnostyka ich etiologii w razie potwierdzenia powinny stać się integralnym elementem oceny ryzyka sercowo-naczyniowego podczas każdej konsultacji kardiologicznej, co znalazło swoje odzwierciedlenie w ostatnich wytycznych ESC dotyczących prewencji sercowo-naczyniowej. Z kolei u pacjentów z już rozpoznaną i leczoną chorobą układu krążenia, zgłaszających problemy z erekcją jako schorzenie współistniejące, pierwszym krokiem powinna być ocena działań niepożądanych stosowanej farmakoterapii jako potencjalnej przyczyny dysfunkcji seksualnej. W przeprowadzonym niedawno badaniu epidemiologicznym wykazano, że wysoki odsetek przypadków zaburzeń erekcji może być potęgowany przez błędy jatrogenne wynikające z nieoptymalnej farmakoterapii schorzeń współistniejących. Istnieje zatem konieczność promowania strategii edukacyjnych i nadzoru nad stosowaną farmakoterapią.

Unikalne dla nebiwololu działanie wazodylatacyjne powoduje, że jest on preferowanym lekiem o neutralnym lub nawet korzystnym wpływie na zdolność uzyskania i utrzymania efektywnej erekcji u mężczyzn z chorobami układu sercowo-naczyniowego, zwłaszcza w grupie młodych mężczyzn z obserwowaną wyjściowo zwiększoną aktywnością adrenergiczną. Jego zastosowanie umożliwia bowiem zahamowanie negatywnych następstw przewlekłej nadmiernej aktywacji adrenergicznej przy jednoczesnym braku negatywnego wpływu działającego wazokonstrykcyjnego na wypełnienie ciał jamistych. Interesujące jest, że w badaniu obserwacyjnym wykazano, że terapia bisoprololem i nebiwolelem wiązała się ze znacznym wzrostem napięcia układu parasympatycznego, poprawą skurczowego przepływu krwi w tętnicach jamistych i grzbietowych prącia, zaś analiza danych uzyskanych za pomocą kwestionariuszy jakości wzrodu wykazała poprawę zarówno psychicznych i erekcyjnych komponentów funkcji seksualnych (obejmujących m.in. tempo uzyskania pełnej erekcji, twardość i zdolność penetracji, terminację stosunku ejakulacją bez wcześniejszej

utruty wzrodu) u mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym w wieku 35–55 lat. Bisoprolol i nebiwolol nie pogarszały więc funkcji seksualnych mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym, a dodatkowo poprawiały parametry spektralne zmienności rytmu serca (HRV, *heart rate variability*) i przepływu krwi w tętnicach ciał jamistych [49]. Jednocześnie należy wspomnieć, że parametry te ulegały pogorszeniu w przypadku stosowania metoprololu i atenololu [50]. Wyniki kilku badań wskazują, że w grupie współcześnie stosowanych beta-adrenolityków stosowanie metoprololu i karwedilolu wiąże się z najwyższym odsetkiem jatrogennych zaburzeń erekcji [51, 52].

W prospektywnym, kontrolowanym placebo badaniu obejmującym mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym wykazano, że spośród badanych leków hipotensyjnych w samoocenie pacjentów najbardziej niekorzystny wpływ na funkcje seksualne wywierały metyldopa, atenolol i propranolol, natomiast w obiektywnie mierzonej liczbie wzrodów nocnych (NPT, *nocturnal penile tumescence*) i czasu ich trwania podczas fazy REM snu (Tdur/REM) efekt negatywny obserwowano jedynie dla metyldopy i propranololu, których przyjmowanie dodatkowo wiązało się ze spadkiem stężenia wolnego testosteronu w surowicy [53].

Co ciekawe, w badaniu obejmującym pacjentów z nowo rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową, wyjściowo bez zaburzeń erekcji, wykazano, że pojawiały się one u około 3% w grupie pacjentów niemających wiedzy o trwającym leczeniu, u około 15% badanych, którzy wiedzieli, że otrzymują beta-adrenolityk. W badaniu tym w grupie pacjentów poinformowanych o działaniach niepożądanych leku stwierdzono je aż u 31% badanych, jednocześnie sildenafil i placebo u tych pacjentów były równie skuteczne w odwracaniu dysfunkcji seksualnej. Wskazuje to na znaczną psychogenną komponentę dysfunkcji i potencjalne znaczenie edukacji pacjenta z zakresu wiedzy o działaniach niepożądanych wyszczególnionych na ulotkach leków [54, 55].

Na podstawie dowodów wskazujących na brak szkodliwego wpływu nebiwololu na funkcje seksualne oraz jego korzystne działanie na funkcję śródbłonna [56] Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) w podsumowaniu charakterystyki produktu leczniczego, a także europejskie towarzystwa naukowe ESC/ESH w ostatnich wytycznych leczenia nadciśnienia tętniczego oraz w niedawno opublikowanej aktualizacji Gru-

py Roboczej ESH ds. dysfunkcji seksualnych wskazały nebiwolol jako beta-adrenolityk, który powinien być preferowany jako co najmniej neutralny w aspekcie współwystępujących zaburzeń erekcji u pacjentów wymagających stosowania leków z tej grupy [57]. W obu dokumentach podkreślono różnice wewnątrzklasowe dotyczące wpływu beta-adrenolityków na erekcję, skupiając się na odmiennym działaniu nebiwololu, co czyni go cenną opcją w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Istnieją również przekonujące dane kliniczne potwierdzające neutralny wpływ bisoprololu na zdolność uzyskania i utrzymania erekcji [58].

Podsumowując, optymalizacja farmakoterapii, obejmująca zamianę stosowanych dotychczas z innych wskazań beta-adrenolityków na neutralne lub korzystne z perspektywy sprawności seksualnej, jakimi są nebiwolol lub — jako lek drugiego wyboru — bisoprolol, powinny stanowić integralny pierwszy krok terapii zaburzeń erekcji u pacjentów ze współistniejącymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego.

## Cukrzyca i ryzyko kardiometaboliczne

U pacjentów ze współistniejącą cukrzycą, u których występują swoiste wskazania, terapia beta-adrenolitykami wiąże się z porównywalnymi do odnotowanych w populacji bez współistniejących zaburzeń gospodarki węglowodanowej korzyściami w aspekcie redukcji ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelności. Kontinuum kardiometaboliczne inicjowane przez rozwijającą się insulinooporność, występującą powszechnie w społeczeństwach krajów rozwiniętych, prowadzi do akceleracji procesów aterogenezy i efekcie szybszego wystąpienia między innymi przewlekłego zespołu wieńcowego i niedokrwienego uszkodzenia mięśnia sercowego, stanowiących ściśle wskazania do zastosowania blokady beta-adrenergicznej (ryc. 5 i 6). Początkowych obaw opartych na teoretycznych przesłankach patofizjologicznych, dotyczących domniemanego szkodliwego wpływu beta-adrenolityków na kontrolę glikemii i profilu lipidowego, nie potwierdziły wyniki licznych badań klinicznych, w których oceniano nowsze i wysoce kardioselektywne beta-adrenolityki, w tym nebiwolol i bisoprolol.

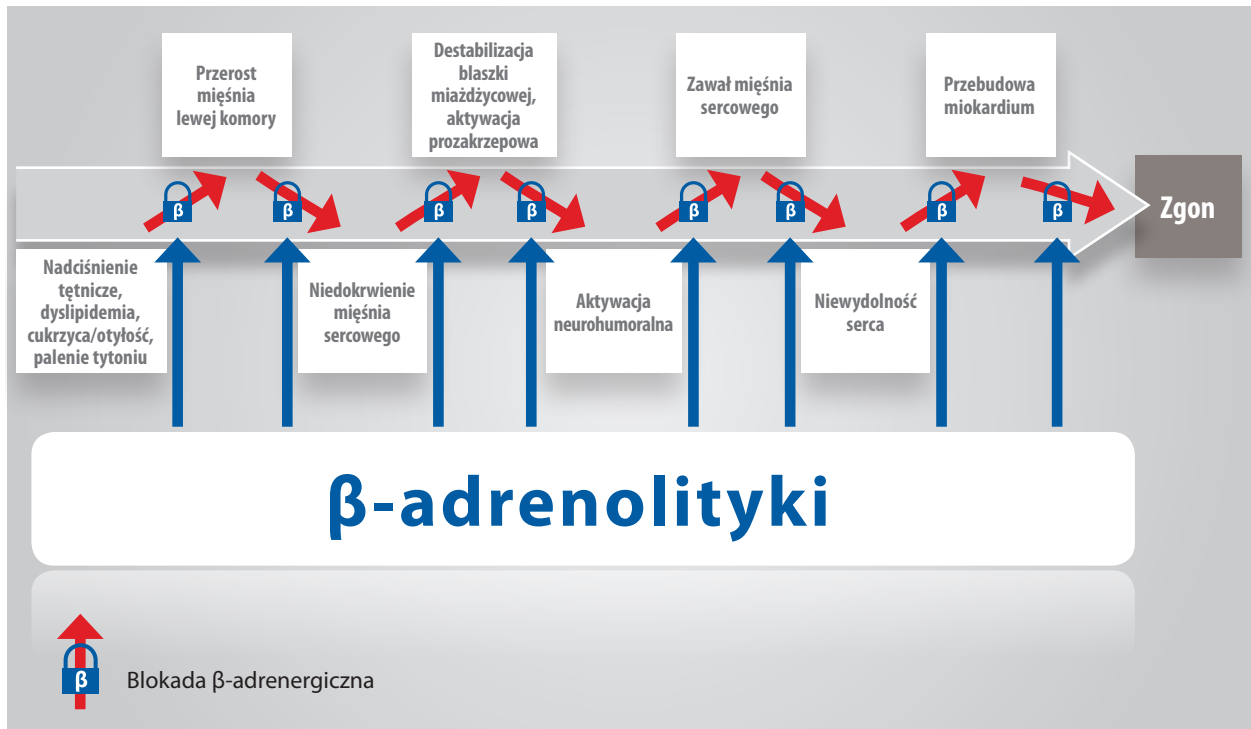
Udokumentowano również, że nebiwolol, w odróżnieniu od starszych beta-adrenolityków

(atenolol, metoprolol), poprawia tolerancję glukozy i zmniejsza insulinooporność u osób otyłych, redukując ryzyko rozwoju cukrzycy na poziomie porównywalnym z inhibitorami enzymu konwertującego, przez co jest zalecany u pacjentów z tak zwanym stanem przedcukrzycowym i cukrzycą. Wykazano, że lek ten w bezpośrednim porównaniu z metoprololem poprawia insulinooporność. W innym badaniu wykazano, że beta-adrenolityki, w tym bisoprolol, nie pogarszają kontroli glikemii, profilu lipidowego i nie nasilają albuminurii u pacjentów z HF w ponad rocznej prospektywnej obserwacji [59]. W badaniu tym bisoprolol okazał się być porównywalny do karwedilolu, który z kolei wykazał wyższość w tym zakresie nad metoprololem (badanie GEMINI) [60]. Stąd metoprolol wydaje się być najmniej korzystną opcją u chorych z cukrzycą typu 2. Ponadto istnieją przesłanki, że przewlekłe leczenie nebiwololem może być skuteczniejsze w zapobieganiu uszkodzeniom narządów, wyrażającym się przerostem mięśnia sercowego, włóknieniem mięśnia lewej komory i aorty oraz miejscową ekspresją biomarkerów włóknienia i stanu zapalnego, takich jak transformujący czynnik wzrostu beta 1 (TGF- $\beta$ , *transforming growth factor  $\beta$* ), czynnik martwicy nowotworu alfa (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis alpha*) i interleukina 6 (IL-6), stanowiących integralny element nadciśnieniowej choroby serca i patofizjologii dysfunkcji rozkurczowej [61].

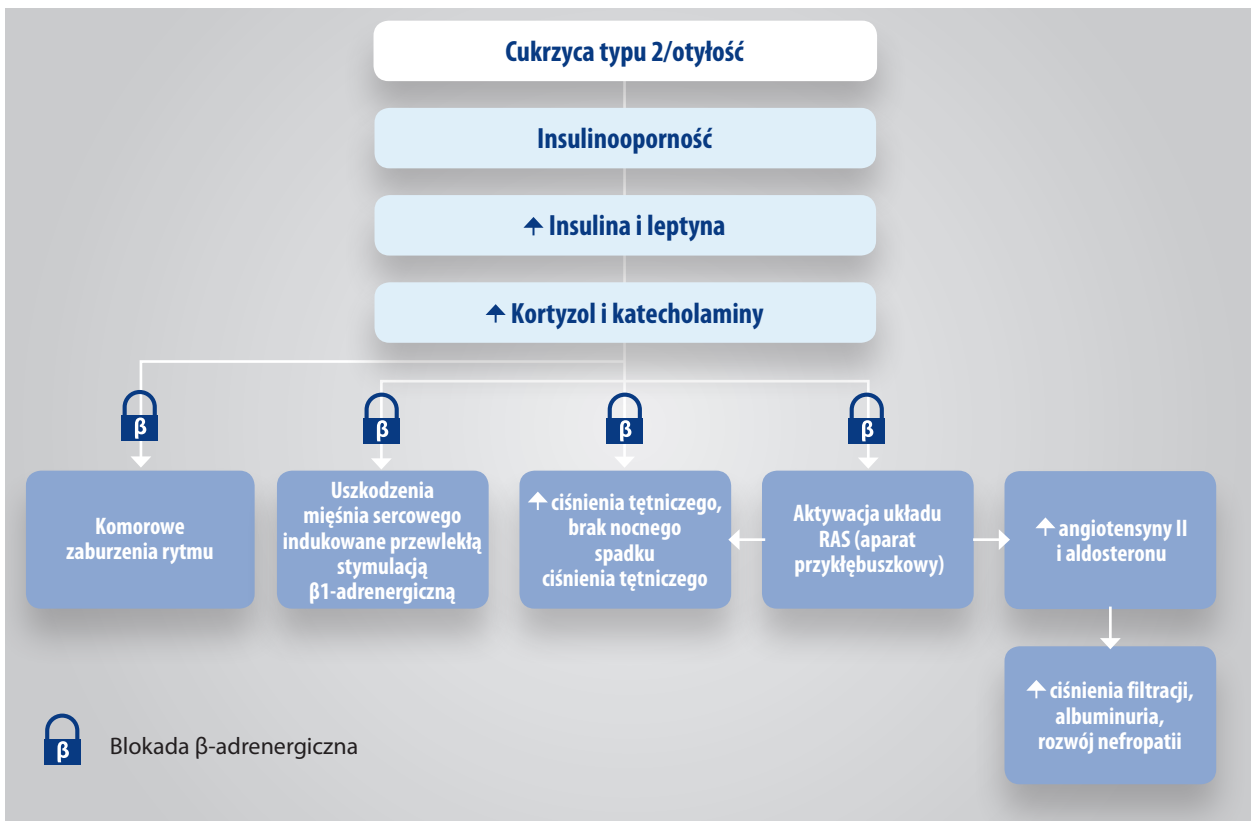
Podsumowując — u pacjentów cukrzycą, w razie zaistnienia wskazań do zastosowania w farmakoterapii beta-adrenolityków, zasadne jest preferowanie nebiwololu jako leku pierwszego wyboru, bisoprololu jako alternatywy — w przypadku występowania oprócz cukrzycy między innymi tachykardii lub tachyarytmii.

## Miażdżyca tętnic kończyn dolnych (LEAD)

Wbrew dawnym obawom o negatywny efekt blokady beta-adrenergicznej na ukrwienie kończyny, w tym dystans chromania i ryzyko amputacji, dane z rejestru COPART wskazują, że u pacjentów hospitalizowanych z powodu ciężkiej miażdżycy tętnic kończyn dolnych (LEAD, *lower extremity artery disease*) i jednocześnie leczonych beta-adrenolitykami nie odnotowano wzrostu ryzyka rehospitalizacji, amputacji kończyny ani skrócenia dystansu chromania przestankowego, przekładającego się



**Rycina 5.** Centralna rola beta-adrenolityków w hamowaniu patofizjologicznego kontinuum kardiometabolicznego. Copyright © Autorzy



**Rycina 6.** Korzyści z blokady  $\beta$ 1-adrenergicznej w kontekście zaburzeń kardiometabolicznych. RAS — renina–angiotensyna–aldosteron. Na podstawie: [62]. Copyright © Autorzy

bezpośrednio na jakość życia w ciągu pierwszego roku w porównaniu z pacjentami, którzy nie otrzymali beta-adrenolityku [63].

W nowych wytycznych dotyczących postępowania w przewlekłym niedokrwieniu kończyn dolnych podkreślono, że beta-adrenolityki, zwłaszcza te o działaniu wazodylatacyjnym, mogą wydłużać dystans chromania przestankowego i poprawiać stan kliniczny pacjentów i ich stosowanie warto rozważyć w tej grupie chorych. Stanowi to kolejny krok w zmianie podejścia do tej grupy leków u pacjentów z miażdżycą tętnic obwodowych (od przeciwwskazania w standardach sprzed ponad 10 lat, przez liberalne podejście do ich opcjonalnego stosowania w wytycznych TASC II, do sformułowania zaleceń ich stosowania w obowiązujących obecnie wytycznych ESC i PTK [64]. Zważywszy na zalecenie bezterminowego ich przyjmowania u osób z chorobą niedokrwinną serca, zwłaszcza po zawale oraz z przewlekłą HF, modyfikacja wspomnianych wcześniej zaleceń stanowi bardzo korzystną zmianę paradygmatu dotychczasowego myślenia o tej grupie leków, umożliwiając ich zastosowanie bez obaw i przeciwwskazań u pacjentów z licznymi współwystępującymi schorzeniami przewlekłymi, częstymi zwłaszcza u osób starszych.

Nebivolol, ze względu na unikalne działanie wazodylatacyjne, osiągane poprzez zwiększenie biodostępności NO, może przyczynić się do wydłużenia dystansu chromania przestankowego, co umożliwi z kolei stosowanie się do zaleceń związanych ze zwiększeniem aktywności fizycznej. Co ciekawe, stwierdzono przewagę nebiwololu nad innymi beta-adrenolitykami pod względem istotnej poprawy dystansu chodu do wystąpienia bólu. W badaniu *Nebivolol or Metoprolol in Arterial Occlusive Disease* wykazano, że wprawdzie zarówno nebiwolol, jak i metoprolol u pacjentów z chromaniem przestankowym i nadciśnieniem tętniczym były dobrze tolerowane, to jednak stosowanie nebiwololu wiązało się z istotniejszą w porównaniu z metoprololem poprawą dystansu chromania w około rocznej obserwacji [65].

Warto pamiętać, że nebiwolol przebadano także w populacji osób starszych z HF (badanie SENIORS), wykazując dobrą tolerancję i poprawę rokowania odległego w tej subpopulacji. Nebivolol może stanowić więc beta-adrenolityk z wyboru u chorych ze współistniejącą LEAD wobec zaistnienia wskazań do zastosowania beta-blokady.

Zwiększona biodostępność NO wywiera endogenne działanie przeciwpłytkowe. Wykazano, że nebiwolol hamuje agregację płytek wywołaną przez adenosyno-5'-difosforan (ADP) i kolagen. Potwierdzono także, że lek ten hamuje proliferację ludzkich komórek śródbłonna naczyń oraz mięśni gładkich poprzez dostarczanie NO, co w długoterminowej obserwacji mogłoby znaleźć przełożenie na spowolnienie tempa progresji miażdżycy i niedokrwienia kończyny.

Podsumowując — beta adrenolityki można bezpiecznie stosować u pacjentów z LEAD w razie zaistnienia swoistych wskazań, przy czym warto preferować preparaty wysoce kardioselektywne (nebiwolol lub bisoprolol), preferencyjnie o działaniu wazodylatacyjnym (nebiwolol).

## Niewydolność serca

W przypadku niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF) beta-adrenolityki osłabiają aktywację układu adrenergicznego, a pośrednio również RAS, o których wiadomo, że odgrywają kluczową rolę w progresji choroby i niekorzystnej przebudowie mięśnia sercowego.

W pilotażowym badaniu CIBIS-I 641 pacjentów z HF i frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) < 40% losowo przydzielono do grupy otrzymującej bisoprolol lub placebo. W badaniu tym wykazano, że terapia bisoprololem znacząco poprawiła tolerancję wysiłku fizycznego w klasyfikacji czynnościowej *New York Heart Association* (NYHA). Z kolei badanie CIBIS-II, obejmujące ponad 2500 chorych ze znacznie upośledzoną LVEF (< 35%) przerwano po drugiej analizie pośredniej, ponieważ wykazano, że stosowanie bisoprololu wiązało się ze znaczącą redukcją śmiertelności. Śmiertelność ogólna była istotnie niższa w przypadku bisoprololu, stwierdzono również znamiennej redukcję nagłych zgonów wśród pacjentów przyjmujących ten lek.

Badanie SENIORS objęło z kolei ponad 2000 pacjentów w wieku > 70 lat z LVEF < 35%. Wykazano w nim istotne zmniejszenie złożonego punktu końcowego — śmiertelności ogólnej i hospitalizacji z powodu HF, jednakże nie osiągnięto istotności statystycznej w przypadku spadku śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny. W grupie pacjentów < 75. rż. i z LVEF < 35%, osiągnięto 38-procentowe zmniejszenie śmiertelności z jakiegokolwiek



przyczyny, a wyniki te były podobne do uzyskanych w poprzednich badaniach nad beta-adrenolitykami, obejmujących chorych z HF. Warto także zauważyć, że badanie CIBIS II z bisoprololem nie obejmowało pacjentów w podeszłym wieku. Nebivolol może być zalecany osobom w podeszłym wieku bez względu na wartość LVEF.

Wykazano, że nebiwolol zmniejsza częstość akcji serca i zwiększa LVEF, zmniejsza ciśnienie napełniania lewej komory i wtórnie ciśnienie w kapilarach płucnych, a także obwodowy opór naczyniowy u pacjentów z zaawansowaną HF z LVEF < 25% już w kilkumiesięcznej obserwacji.

W badaniu z randomizacją w układzie naprzemiennym oceniano wpływ dwumiesięcznego leczenia z zastosowaniem karwedilolu, bisoprololu lub nebiwololu u pacjentów z HFrEF o umiarkowanym nasileniu na wybrane parametry hemodynamiczne i biochemiczne. Istniały pewne różnice między grupami w perfuzji tlenowej i odpowiedzi na hipoksję, które według autorów mogły przyczynić się do zindywidualizowanej opieki nad pacjentem, ale nie odnotowano istotnych różnic między terapiami w klasyfikacji NYHA, wynikach kwestionariusza niewydolności serca według Minnesota, czynności nerek, stężeniu peptydu natriuretycznego typu B (BNP, *B-type natriuretic peptide*), wynikach echokardiografii lub mechaniki płuc. W jednym niewielkim badaniu wykazano, że dwutygodniowa terapia z zastosowaniem nebiwololu poprawiała czynność lewej komory serca u zdrowych ochotników w porównaniu z bisoprololem lub karwedilolem, co najwyraźniej wiąże się z poprawą czynności rozkurczowej i podatności mięśnia sercowego, chociaż znaczenie tego badania dla pacjentów z HFrEF jest niejasne. Metaanaliza wyników badań w HFrEF obejmowała badania CIBIS z bisoprololem i badanie SENIORS z nebiwololem. Nie wykazano znaczącej różnicy między bisoprololem a nebiwololem pod względem wpływu na ogólną śmiertelność, śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych lub nagłą śmierć sercową.

W wytycznych kanadyjskich [66] i amerykańskich [67], opierających się na wynikach badań SENIORS, CHARM-Preserved i TOPCAT, zasugerowano rozważenie nebiwololu jako preferowanego beta-blokera u chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF, *heart failure with preserved ejection fraction*), obok kandesartanu i spironolaktonu wobec braku dowodów na skuteczność innych metod terapeutycznych. Zaznaczono

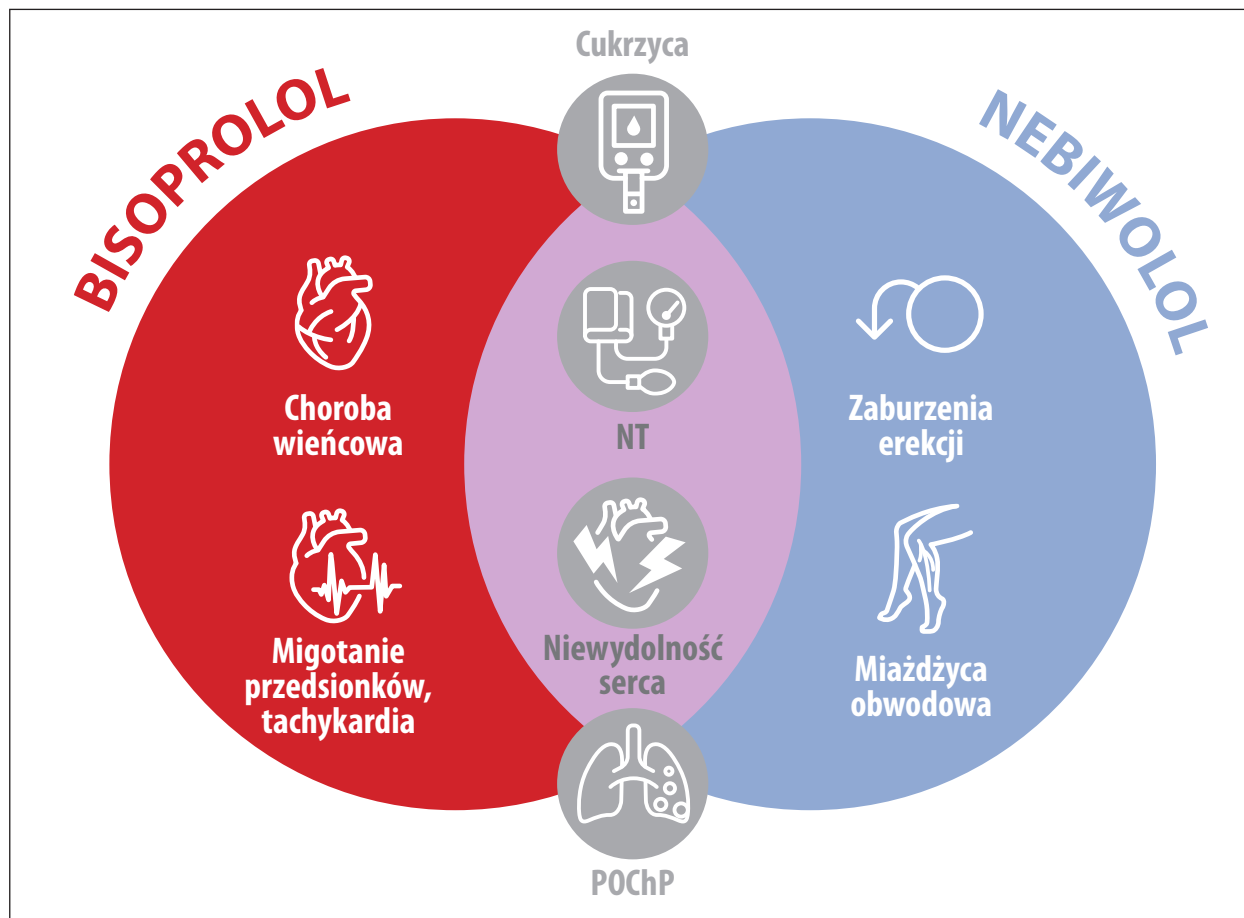
w nich brak udokumentowanego wpływu na redukcję śmiertelności, a jedynie możliwość poprawy kontroli objawów i zmniejszenie częstości dekomensacji. W ostatnich wytycznych ESC przytoczono również powyższe badania, jednak wobec braku udokumentowanego wpływu beta-adrenolityków na redukcję śmiertelności u pacjentów z HFpEF nie sformułowano zaleceń w tym zakresie. Kluczową kwestią pozostaje zatem zapobieganie dekomensacji i kontrola czynników ryzyka, w tym nadciśnienia tętniczego — dobierając schemat terapeutyczny, można rozważyć powyższe przesłanki [68].

Podsumowując, zarówno bisoprolol, jak i nebiwolol są lekami wskazanymi w HFrEF, a ich wpływ na modyfikację przebiegu choroby został udokumentowany. Na podstawie wyników przeprowadzonych badań zasadne jest preferowanie nebiwololu szczególnie u osób starszych, ale także ze współistniejącymi obturacyjnymi schorzeniami dróg oddechowych. Bisoprolol może być lepszym wyborem u pacjentów ze współistniejącą tachykardią spoczynkową oraz w bardziej zaawansowanej HF z poważnie obniżoną LVEF lub u chorych ze współistniejącym migotaniem przedsionków. W przypadku HFpEF obecnie nie są dostępne schematy farmakoterapii wydłużające życie pacjenta, jednak istnieją pewne przesłanki wskazujące, że nebiwolol (w połączeniu z kandesartanem i spironolaktonem) poprzez poprawę kontroli czynników ryzyka może zmniejszyć częstość dekomensacji i wtórnie tempo progresji choroby.

## Podsumowanie

Wysoka kardioselektywność nebiwololu i bisoprololu oraz brak niepożądanego wewnętrznego aktywności sympatykomimetycznej determinują dużą przydatność obu beta-adrenolityków w leczeniu nadciśnienia tętniczego i HF przy współistnieniu często występujących schorzeń, takich jak choroba niedokrwienna serca, zaburzenia gospodarki węglowodanowej i lipidowej, obturacyjne choroby układu oddechowego czy zaburzenia erekcji wtórne do podwyższonego ryzyka kardiometabolicznego. Oba leki są porównywalnie skuteczne w zakresie efektu hipotensyjnego, choć spośród nich bisoprolol rekomenduje się w u pacjentów z nadciśnieniem opornym, zaś nebiwolol poprzez zmniejszenie oporu obwodowego powoduje spadek ciśnienia centralnego w aorcji i poprawia tolerancję wysiłku fizycznego.





**Rycina 7.** Bisoprolol i nebiwolol w terapii personalizowanej w zależności od schorzeń współistniejących. NT — nadciśnienie tętnicze; POChP — przewlekła obturacyjna choroba płuc. Copyright © Autorzy

Oba te leki należą do jednej klasy, ich przydatność w przypadku współwystępowania schorzeń towarzyszących jest jednak różna, co stanowi tym samym podstawę do personalizacji terapii (ryc. 7).

## Piśmiennictwo

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018; 39(33): 3021–3104, doi: [10.1093/eurheartj/ehy339](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339), indexed in Pubmed: [30165516](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30165516/).
- Tykowski A, Filipiak KJ, Januszewicz A, et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2019 rok. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce.* 2019; 5(1): 1–86.
- Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet.* 2015; 386(10008): 2059–2068, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)00257-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00257-3), indexed in Pubmed: [26414968](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26414968/).
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018; 39(2): 119–177, doi: [10.1093/eurheartj/ehx393](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393), indexed in Pubmed: [28886621](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28886621/).
- Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021; 42(14): 1289–1367, doi: [10.1093/eurheartj/ehaa575](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575), indexed in Pubmed: [32860058](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32860058/).
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020; 41(3): 407–477, doi: [10.1093/eurheartj/ehz425](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425), indexed in Pubmed: [31504439](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31504439/).
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020; 41(2): 255–323, doi: [10.1093/eurheartj/ehz486](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486), indexed in Pubmed: [31497854](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31497854/).
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021; 42(5): 373–498, doi: [10.1093/eurheartj/ehaa612](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612), indexed in Pubmed: [32860505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32860505/).
- Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia The Task Force for the management of

- patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020; 41(5): 655–720, doi: [10.1093/eurheartj/ehz467](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz467), indexed in Pubmed: [31504425](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31504425/).
10. Czuringa I, Riecanaky I, Bodnar J, et al. NEBIS Investigators, NEBIS Investigators Group. Comparison of the new cardioselective beta-blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: the Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS). *Cardiovasc Drugs Ther*. 2003; 17(3): 257–263, doi: [10.1023/a:1026180325278](https://doi.org/10.1023/a:1026180325278), indexed in Pubmed: [14574084](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14574084/).
  11. Münzel T, Gori T. Nebivolol: the somewhat-different beta-adrenergic receptor blocker. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54(16): 1491–1499, doi: [10.1016/j.jacc.2009.05.066](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.05.066), indexed in Pubmed: [19815121](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19815121/).
  12. Zhao Y, Vanhoutte PM, Leung SWS. Vascular nitric oxide: Beyond eNOS. *J Pharmacol Sci*. 2015; 129(2): 83–94, doi: [10.1016/j.jphs.2015.09.002](https://doi.org/10.1016/j.jphs.2015.09.002), indexed in Pubmed: [26499181](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26499181/).
  13. Montezano AC, Dulak-Lis M, Tsiropoulou S, et al. Oxidative stress and human hypertension: vascular mechanisms, biomarkers, and novel therapies. *Can J Cardiol*. 2015; 31(5): 631–641, doi: [10.1016/j.cjca.2015.02.008](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2015.02.008), indexed in Pubmed: [25936489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25936489/).
  14. Seleme VB, Marques GL, Mendes AE, et al. Nebivolol for the Treatment of Essential Systemic Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2021; 21(2): 165–180, doi: [10.1007/s40256-020-00422-0](https://doi.org/10.1007/s40256-020-00422-0), indexed in Pubmed: [32710438](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32710438/).
  15. Sawa M, Harada H. Recent developments in the design of orally bioavailable beta3-adrenergic receptor agonists. *Curr Med Chem*. 2006; 13(1): 25–37, indexed in Pubmed: [16457637](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16457637/).
  16. Bakris G. An in-depth analysis of vasodilation in the management of hypertension: focus on adrenergic blockade. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2009; 53(5): 379–387, doi: [10.1097/FJC.0b013e31819fd501](https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e31819fd501), indexed in Pubmed: [19454898](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19454898/).
  17. Olawi N, Krüger M, Grimm D, et al. Nebivolol in the treatment of arterial hypertension. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019; 125(3): 189–201, doi: [10.1111/bcpt.13248](https://doi.org/10.1111/bcpt.13248), indexed in Pubmed: [31066991](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31066991/).
  18. Wehland M, Grosse J, Simonsen U, et al. The effects of newer beta-adrenoceptor antagonists on vascular function in cardiovascular disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2012; 10(3): 378–390, doi: [10.2174/157016112799959323](https://doi.org/10.2174/157016112799959323), indexed in Pubmed: [22022769](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22022769/).
  19. Del Pinto R, Ferri C, Parati G. Reduction of blood pressure variability: an additional protective cardiovascular effect of vasodilating beta-blockers? *J Hypertens*. 2020; 38(3): 405–407, doi: [10.1097/HJH.0000000000002334](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002334), indexed in Pubmed: [32028515](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32028515/).
  20. Ferri C. The role of nebivolol in the management of hypertensive patients: from pharmacological profile to treatment guidelines. *Future Cardiol*. 2021; 17(8): 1421–1433, doi: [10.2217/fca-2021-0048](https://doi.org/10.2217/fca-2021-0048), indexed in Pubmed: [34060323](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34060323/).
  21. Grassi G. Sympathetic overdrive in hypertension: clinical and therapeutic relevance. *J Cardiol Pract*. 2015; 13(24).
  22. Zeng W, Tomlinson B. Temporal haemodynamic changes after bisoprolol treatment in patients with uncontrolled hypertension. *Ann Transl Med*. 2021; 9(11): 923, doi: [10.21037/atm-21-1796](https://doi.org/10.21037/atm-21-1796), indexed in Pubmed: [34350238](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34350238/).
  23. Leopold G, Pabst J, Ungethüm W, et al. Basic pharmacokinetics of bisoprolol, a new highly beta 1-selective adrenoceptor antagonist. *J Clin Pharmacol*. 1986; 26(8): 616–621, doi: [10.1002/j.1552-4604.1986.tb02959.x](https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1986.tb02959.x), indexed in Pubmed: [2878941](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2878941/).
  24. Fares A. Night-time exogenous melatonin administration may be a beneficial treatment for sleeping disorders in beta blocker patients. *J Cardiovasc Dis Res*. 2011; 2(3): 153–155, doi: [10.4103/0975-3583.85261](https://doi.org/10.4103/0975-3583.85261), indexed in Pubmed: [22022142](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22022142/).
  25. Cheymol G, Woestenborghs R, Snoeck E, et al. Pharmacokinetic study and cardiovascular monitoring of nebivolol in normal and obese subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 1997; 51(6): 493–498, doi: [10.1007/s002280050237](https://doi.org/10.1007/s002280050237), indexed in Pubmed: [9112066](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9112066/).
  26. Leopold G, Pabst J, Ungethüm W, et al. Basic pharmacokinetics of bisoprolol, a new highly beta 1-selective adrenoceptor antagonist. *J Clin Pharmacol*. 1986; 26(8): 616–621, doi: [10.1002/j.1552-4604.1986.tb02959.x](https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1986.tb02959.x), indexed in Pubmed: [2878941](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2878941/).
  27. Briciu C, Neag M, Muntean D, et al. Phenotypic differences in nebivolol metabolism and bioavailability in healthy volunteers. *Clujul Med*. 2015; 88(2): 208–213, doi: [10.15386/cjmed-395](https://doi.org/10.15386/cjmed-395), indexed in Pubmed: [26528073](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26528073/).
  28. AlHabeeb W, Mrabeti S, Abdelsalam AA. Therapeutic Properties of Highly Selective  $\beta$ -blockers With or Without Additional Vasodilator Properties: Focus on Bisoprolol and Nebivolol in Patients With Cardiovascular Disease. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021 [Epub ahead of print], doi: [10.1007/s10557-021-07205-y](https://doi.org/10.1007/s10557-021-07205-y), indexed in Pubmed: [34106365](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34106365/).
  29. Stoschitzky K, Stoschitzky G, Klein W, et al. Different Effects of Exercise on Plasma Concentrations of Nebivolol, Bisoprolol and Carvedilol. *Cardiovasc Drugs and Ther*. 2004; 18(2): 135–138, doi: [10.1023/b:ca rd.0000029031.87129.05](https://doi.org/10.1023/b:ca rd.0000029031.87129.05), indexed in Pubmed: [15162075](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15162075/).
  30. Stoschitzky K. Additional Features of Beta-Blockers. *Heart Drug*. 2005; 5(1): 6–10, doi: [10.1159/000083379](https://doi.org/10.1159/000083379).
  31. Lip GYH. Atrial Fibrillation in Patients With Hypertension: Trajectories of Risk Factors in Yet Another Manifestation of Hypertensive Target Organ Damage. *Hypertension*. 2016; 68(3): 544–545, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07901](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07901), indexed in Pubmed: [27402920](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27402920/).
  32. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021; 42(36): 3599–3726, doi: [10.1093/eurheartj/ehab368](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368), indexed in Pubmed: [34447992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34447992/).
  33. Ferri C, Pasqualetti P, Tiberti S, et al. Electrophysiological effects of short-term antihypertensive therapy. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008; 6(10): 1343–1346, doi: [10.1586/14779072.6.10.1343](https://doi.org/10.1586/14779072.6.10.1343), indexed in Pubmed: [19018687](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19018687/).
  34. Yusuf S, Hawken S, Öunpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364(9438): 937–952, doi: [10.1016/s0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)17018-9), indexed in Pubmed: [15364185](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15364185/).
  35. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016; 387(10022): 957–967, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)01225-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01225-8), indexed in Pubmed: [26724178](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26724178/).
  36. Ambrosio G, Flather MD, Böhm M, et al.  $\beta$ -blockade with nebivolol for prevention of acute ischaemic events in elderly patients with heart failure. *Heart*. 2011; 97(3): 209–214, doi: [10.1136/hrt.2010.207365](https://doi.org/10.1136/hrt.2010.207365), indexed in Pubmed: [21138861](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21138861/).
  37. Canepa M, Franssen FME, Olschewski H, et al. Diagnostic and Therapeutic Gaps in Patients With Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *JACC Heart Fail*. 2019; 7(10): 823–833, doi: [10.1016/j.jchf.2019.05.009](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.05.009), indexed in Pubmed: [31521680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31521680/).
  38. Pité H, da Cruz MB, Morais-Almeida M. Obstructive lung diseases and beta-blockers: Where do we stand? *Eur J Intern Med*. 2016; 34:e32–e33, doi: [10.1016/j.ejim.2016.04.024](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.04.024), indexed in Pubmed: [27179413](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27179413/).
  39. Paolillo S, Dell'Aversana S, Esposito I, et al. The use of  $\beta$ -blockers in patients with heart failure and comorbidities: Doubts, certainties and unsolved issues. *Eur J Intern Med*. 2021; 88: 9–14, doi: [10.1016/j.ejim.2021.03.035](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.03.035), indexed in Pubmed: [33941435](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33941435/).
  40. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma—Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120(5): S94–S138, doi: [10.1016/j.jaci.2007.09.029](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.09.029), indexed in Pubmed: [17983880](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17983880/).
  41. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective beta-blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2002; 137(9): 715–725, doi: [10.7326/0003-4819-137-9-200211050-00035](https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-9-200211050-00035), indexed in Pubmed: [12416945](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12416945/).
  42. Morales DR, Jackson C, Lipworth BJ, et al. Adverse respiratory effect of acute  $\beta$ -blocker exposure in asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest*. 2014; 145(4): 779–786, doi: [10.1378/chest.13-1235](https://doi.org/10.1378/chest.13-1235), indexed in Pubmed: [24202435](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24202435/).
  43. Negro RWD, Tognella S, Micheletto C. Pharmacokinetics of the Effect of Nebivolol 5mg on Airway Patency in Patients with Mild to Moderate Bronchial Asthma and Arterial Hypertension. *Clin Drug Invest*. 2002; 22(3): 197–204, doi: [10.2165/00044011-200222030-00007](https://doi.org/10.2165/00044011-200222030-00007).
  44. Martinic C, Branishte T. The use of beta blocker Nebivolol in patients with chronic obstructive pulmonary disease in association with arterial hypertension. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2012; 116(1): 218–221, indexed in Pubmed: [23077899](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23077899/).
  45. Sinagra G, Corrà U, Contini M, et al. Choosing among  $\beta$ -blockers in heart failure patients according to  $\beta$ -receptors' location and functions

- in the cardiopulmonary system. *Pharmacol Res.* 2020; 156: 104785, doi: [10.1016/j.phrs.2020.104785](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104785), indexed in Pubmed: [32224252](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32224252/).
46. Contini M, Apostolo A, Cattadori G, et al. Multiparametric comparison of CARvedilol, vs. NEbivolol, vs. Bisoprolol in moderate heart failure: the CARNEBI trial. *Int J Cardiol.* 2013; 168(3): 2134–2140, doi: [10.1016/j.ijcard.2013.01.277](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.01.277), indexed in Pubmed: [23506636](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23506636/).
  47. Verdecchia P, Cavallini C, Coiro S, et al. Certainties fading away:  $\beta$ -blockers do not worsen chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J Suppl.* 2021; 23(Suppl E):E172–E176, doi: [10.1093/eurheartj/suab116](https://doi.org/10.1093/eurheartj/suab116), indexed in Pubmed: [34650380](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34650380/).
  48. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. ESC National Cardiac Societies, ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021; 42(34): 3227–3337, doi: [10.1093/eurheartj/ehab484](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484), indexed in Pubmed: [34458905](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34458905/).
  49. Mustafaev II, Nurmamedova GS. [Effect of monotherapy with nebivolol, bisoprolol, carvedilol on the state of vegetative nervous system and sexual function in men with arterial hypertension]. *Kardiologija.* 2013; 53(2): 48–54, indexed in Pubmed: [23548391](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23548391/).
  50. Vertkin AL, Loran OB, Topolianskii AV, et al. [Clinical effectiveness of beta-adrenoblockers and their effects on copulative function in patients with hypertension]. *Kardiologija.* 2002; 42(9): 39–42.
  51. Gür Ö, Gurkan S, Yumun G, et al. The Comparison of the Effects of Nebivolol and Metoprolol on Erectile Dysfunction in the Cases with Coronary Artery Bypass Surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2017; 23(2): 91–95, doi: [10.5761/atcs.oa.16-00242](https://doi.org/10.5761/atcs.oa.16-00242), indexed in Pubmed: [28302931](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28302931/).
  52. Cordero A, Bertomeu-Martínez V, Mazón P, et al. Erectile dysfunction in high-risk hypertensive patients treated with beta-blockade agents. *Cardiovasc Ther.* 2010; 28(1): 15–22, doi: [10.1111/j.1755-5922.2009.00123.x](https://doi.org/10.1111/j.1755-5922.2009.00123.x), indexed in Pubmed: [20074255](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20074255/).
  53. Rosen RC, Kostis JB, Jekelis A, et al. Sexual sequelae of antihypertensive drugs: treatment effects on self-report and physiological measures in middle-aged male hypertensives. *Arch Sex Behav.* 1994; 23(2): 135–152, doi: [10.1007/BF01542095](https://doi.org/10.1007/BF01542095), indexed in Pubmed: [8018020](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8018020/).
  54. Paolillo S, Dell'Aversana S, Esposito I, et al. The use of  $\beta$ -blockers in patients with heart failure and comorbidities: Doubts, certainties and unsolved issues. *Eur J Intern Med.* 2021; 88: 9–14, doi: [10.1016/j.ejim.2021.03.035](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.03.035), indexed in Pubmed: [33941435](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33941435/).
  55. Silvestri A, Galetta P, Cerquetani E, et al. Report of erectile dysfunction after therapy with beta-blockers is related to patient knowledge of side effects and is reversed by placebo. *Eur Heart J.* 2003; 24(21): 1928–1932, doi: [10.1016/j.ehj.2003.08.016](https://doi.org/10.1016/j.ehj.2003.08.016), indexed in Pubmed: [14585251](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14585251/).
  56. Simova II, Todorova-Konstantinova RR, Denchev SV. Effects of nebivolol versus bisoprolol on endothelial function in hypertensive patients. *Exp Clin Cardiol.* 2009; 14(4): 45–49, indexed in Pubmed: [20198199](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20198199/).
  57. Viigimaa M, Vlachopoulos C, Doumas M, et al. European Society of Hypertension Working Group on Sexual Dysfunction. Update of the position paper on arterial hypertension and erectile dysfunction. *J Hypertens.* 2020; 38(7): 1220–1234, doi: [10.1097/HJH.0000000000002382](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002382), indexed in Pubmed: [32073535](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32073535/).
  58. Broekman CP, Haensel SM, Van de Ven LL, et al. Bisoprolol and hypertension: effects on sexual functioning in men. *J Sex Marital Ther.* 1992; 18(4): 325–331, doi: [10.1080/00926239208412857](https://doi.org/10.1080/00926239208412857), indexed in Pubmed: [1291703](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1291703/).
  59. Wai B, Kearney LG, Hare DL, et al. Beta blocker use in subjects with type 2 diabetes mellitus and systolic heart failure does not worsen glycaemic control. *Cardiovasc Diabetol.* 2012; 11: 14, doi: [10.1186/1475-2840-11-14](https://doi.org/10.1186/1475-2840-11-14), indexed in Pubmed: [22330091](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22330091/).
  60. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 292(18): 2227–2236, doi: [10.1001/jama.292.18.2227](https://doi.org/10.1001/jama.292.18.2227), indexed in Pubmed: [15536109](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15536109/).
  61. Del Mauro JS, Prince PD, Allo MA, et al. Effects of third-generation  $\beta$ -blockers, atenolol or amlodipine on blood pressure variability and target organ damage in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens.* 2020; 38(3): 536–545, doi: [10.1097/HJH.0000000000002284](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002284), indexed in Pubmed: [32028517](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32028517/).
  62. Cruickshank JM. *Modern Role of Beta-Blockers in Cardiovascular Medicine.* PMPH-USA, Shelton 2010.
  63. Mirault T, Galloula A, Cambou JP, et al. Impact of betablockers on general and local outcome in patients hospitalized for lower extremity peripheral artery disease: The COPART Registry. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(5): e5916, doi: [10.1097/MD.0000000000005916](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005916), indexed in Pubmed: [28151868](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28151868/).
  64. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MLEL, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018; 39(9): 763–816, doi: [10.1093/eurheartj/ehx095](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095), indexed in Pubmed: [28886620](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28886620/).
  65. Espinola-Klein C, Weisser G, Jagodzinski A, et al.  $\beta$ -Blockers in patients with intermittent claudication and arterial hypertension: results from the nebivolol or metoprolol in arterial occlusive disease trial. *Hypertension.* 2011; 58(2): 148–154, doi: [10.1161/HYPERTENSION-AHA.110.169169](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSION-AHA.110.169169), indexed in Pubmed: [21646599](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21646599/).
  66. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, et al. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Can J Cardiol.* 2017; 33(11): 1342–1433, doi: [10.1016/j.cjca.2017.08.022](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.08.022), indexed in Pubmed: [29111106](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29111106/).
  67. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2017; 136(6): e137–e161, doi: [10.1161/CIR.0000000000000509](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000509), indexed in Pubmed: [28455343](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28455343/).
  68. van der Meer P, Gaggin HK, Dec GW. ACC/AHA Versus ESC Guidelines on Heart Failure: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73(21): 2756–2768, doi: [10.1016/j.jacc.2019.03.478](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.478), indexed in Pubmed: [31146820](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31146820/).