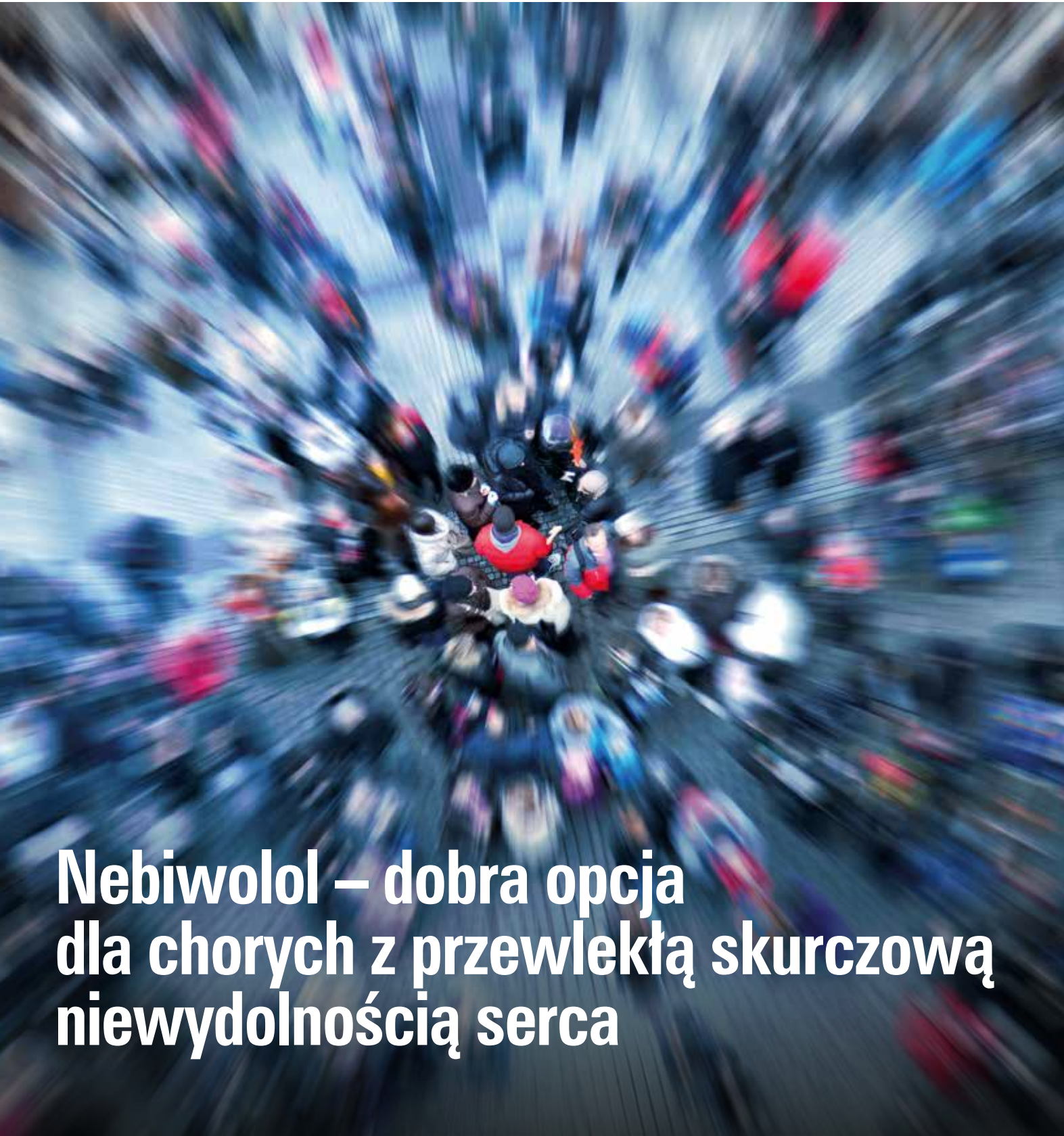


CHOROBY CYWILIZACYJNE w PRAKTYCE LEKARSKIEJ

KARDIOLOGIA *i* DIABETOLOGIA



**Nebiwołol – dobra opcja
dla chorych z przewlekłą skurczową
niewydolnością serca**

Publikacja ukazała się dzięki wsparciu firmy



Nebivolol – dobra opcja dla chorych z przewlekłą skurczową niewydolnością serca

Nebivolol – a good option for patients with chronic, systolic heart failure

TEKST: dr n. med. Agnieszka Kotalczyk
Oddział Kliniczny Kardiologii, Katedry Kardiologii, Wrodzonych Wad Serca i Elektroterapii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu

STRESZCZENIE

Niewydolność serca (HF) to złożony zespół kliniczny spowodowany zaburzeniami w budowie, czynności serca. Kluczową rolę w leczeniu pacjentów z HF stanowi optymalna farmakoterapia. Preferowanymi lekami β -adrenolitycznymi w leczeniu HF są bisoprolol, bursztynian metoprololu, carvedilol i nebiwolol.

Nebivolol jest jedynym selektywnym blokerem receptorów β_1 o działaniu pleiotropowym: ma działanie wazodylatacyjne oraz korzystnie wpływa na śródbłonek naczyniowy.

ABSTRACT

Heart failure (HF) is a complex clinical syndrome affecting the structure and functions of the heart. Optimal pharmacotherapy is the most important aspect in the treatment of HF-patients. β -blockers of first choice in HF-treatment are: bisoprolol, metoprolol succinate, carvedilol and nebiwolol. Nebivolol is the only selective β_1 -blocker with pleiotropic action: a vasodilating effect and a positive impact on the endothelium.

SŁOWA KLUCZOWE:

- nebiwolol
- skurczowa niewydolność serca
- leki β -adrenolityczne
- tlenek azotu

KEYWORDS:

- nebiwolol
- systolic heart failure
- β -adrenolytic
- nitric oxide

Niewydolność serca (HF – *heart failure*) to złożony zespół kliniczny spowodowany zaburzeniami w budowie, czynności serca, w których przebiegu dochodzi do zmniejszonego rzutu serca oraz zwiększonego ciśnienia wewnątrzsercowego. Szacuje się, że w krajach rozwiniętych HF obejmuje 1–2% dorosłej populacji, a w grupie >70. roku życia dotyczy ponad 10% pacjentów [1–3].

Chorobę zwykle rozpoznaje się na podstawie typowych objawów podmiotowych (duszność, obrzęki kończyn dolnych, obniżenie tolerancji wysiłku), przedmiotowych (poszerzenie żył szyjnych, trzeszczenia nad płucami) i dowodów na organiczne uszkodzenie serca. Wyróżnia się:

- niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (LVEF <40%; HF_rEF – *heart failure with reduced ejection fraction*),
- niewydolność serca z pośrednią frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF 40–49%; HF_{mr}EF – *heart failure with mid-range ejection fraction*),
- niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF ≥50%; HF_pEF – *heart failure with preserved ejection fraction*) [1].

Leki β-adrenolityczne w farmakoterapii przewlekłej niewydolności serca

Kluczową rolę w leczeniu pacjentów z HF stanowi optymalna farmakoterapia. Zgodnie z zaleceniami Europejskiego i Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, preferowane jest leczenie skojarzone za pomocą inhibitora konwertazy angiotensyny (ACEI – *angiotensin-converting-enzyme inhibitors*) oraz β-adrenolityku u wszystkich chorych z LVEF <40% (klasa zaleceń IA). W przypadku nietolerancji ACEI należy zastosować antagonistę receptora angiotensyny II (klasa zaleceń IB). Natomiast u chorych z objawami HF i LVEF <35% zaleca się dołączenie do leczenia

antagonisty receptora mineralokortykoidowego (klasa zaleceń IA) [1]. W optymalizacji terapii skojarzonej konieczny jest właściwy wybór leku β-adrenolitycznego i ACEI, w zależności od stanu klinicznego pacjenta, w tym wartości ciśnienia tętniczego oraz częstotliwości rytmu serca [1].

Leki β-adrenolityczne są antagonistami receptorów katecholaminowych typu β, zlokalizowanych w różnych tkankach. β-adrenolityki mają działanie antyarytmiczne, poprawiają hemodynamikę skurczu oraz perfuzję w warstwie podśierdziejowej, a także hamują martwicę kardiomiocytów i przebudowę lewej komory serca. Tym samym β-adrenolityki polepszają stan kliniczny pacjentów i spowalniają progresję HF [4]. W dużych randomizowanych badaniach klinicznych potwierdzono pozytywny wpływ β-adrenolityków na rokowanie pacjentów z HF. Istotnie redukcją one ryzyko zgonu (w tym nagłych zgonów i zgonów z powodu HF), a także zmniejszają częstość hospitalizacji z powodu HF [5–10].

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi leczenia HF: preferowanymi lekami β-adrenolitycznymi są bisoprolol, bursztynian metoprololu, karwedilol i nebiwolol (tabela 1). Farmakoterapię należy rozpocząć od małej dawki leku i stopniowo ją zwiększać (co dwa–cztery tygodnie) do dawki docelowej lub do maksymalnej dawki tolerowanej przez pacjenta. Pożądana wartość rytmu serca u chorych z HF wynosi średnio 60–70 ud./min, a u chorych z towarzyszącym migotaniem przedsionków – średnio 70–80 ud./min [1, 11].

Nebiwolol w leczeniu przewlekłej niewydolności serca

Nebiwolol jest długo działającym i wysoce selektywnym antagonistą receptora β₁-adrenergicznego III generacji, który wykazuje dodatkowo działanie plejotropowe. Lek jest również agonistą receptora β₃ i za pośrednictwem

Tabela 1. Doustne leki β-adrenolityczne u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca [1]

β-adrenolityk	Generacja leku	Kardioselektywność [#]	Dawka początkowa [mg]	Dawka docelowa [mg]
bisoprolol	II C	tak	1,25	10
bursztynian metoprololu	II C	tak	12,5–25	200
karwedilol*	III	nie	2 x 3,125	2 x 25
nebiwolol	III	tak	1,25	10

* stosowany dwa razy dziennie

[#] powinowactwo do receptora β₁

tlenku azotu (NO) rozszerza naczynia krwionośne, a także zmniejsza stres oksydacyjny. Agonizm receptora β_3 odróżnia nebiwolol od innych β_1 -blokerów o właściwościach wazodylatacyjnych, takich jak karwedilol czy labetalol, które działają poprzez antagonizm do receptora β_1 . Nebiwolol nie wykazuje wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej [12].

Wysoka selektywność nebiwololu względem receptorów β_1 znacznie redukuje występowanie działań niepożądanych innych β -adrenolityków, takich jak: zaostrenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, choroby naczyń obwodowych, depresja, dysfunkcje seksualne, zaburzenia metaboliczne, w tym zaburzenia gospodarki węglowodanowej [13]. Natomiast uwalniany przez śródbłonek NO pełni funkcję protekcyjną wobec ścian tętnic – ma działanie antyoksydacyjne i naczyniorozszerzające [14]. W badaniach *in vitro* wykazano także działanie hamujące agregację płytek krwi oraz apoptozę i proliferację mięśniówki gładkiej [15]. Nebiwolol korzystnie wpływa również na skurczową i rozkurczową funkcję mięśnia sercowego – poprzez zmniejszenie oporu naczyniowego zwiększa objętość wyrzutową. Tym samym rzut serca jest zachowany pomimo ujemnego efektu ino- i chronotropowego [13]. Dodanie nebiwololu do optymalnej farmakoterapii u pacjentów >65. roku życia z HF istotnie poprawia LVEF [16].

Skuteczność nebiwololu u pacjentów z HF została potwierdzona w badaniach randomizowanych. Jednym z kluczowych doniesień jest badanie Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure (SENIORS) [17], do którego włączono 2128 pacjentów w wieku ≥ 70 lat z rozpoznaną wcześniej HF (hospitalizacja z powodu HF w ciągu roku przed włączeniem do badania lub LVEF $\leq 35\%$). Pacjentów randomizowano do grupy leczonej nebiwololem (w dawce od 1,25 mg zwiększanej do 10 mg) lub do grupy placebo. Pierwszorzędnym punktem końcowym był zgon z jakiegokolwiek przyczyny lub hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych. W czasie 21-miesięcznej obserwacji zaobserwowano istotną redukcję występowania pierwszorzędnego punktu końcowego w grupie leczonej nebiwololem w porównaniu do grupy placebo (31,1% vs 35,3%; współczynnik ryzyka [HR]: 0,86; 95% przedział ufności [CI]: 0,74–0,99; P = 0,039) [17]. Natomiast w subanalizie badania SENIORS, do której

włączono pacjentów z rozpoznaną wcześniej chorobą niedokrwienną serca, zaobserwowano istotną redukcję incydentów niedokrwiennych u chorych leczonych nebiwololem. Pierwszorzędnym punktem końcowym, na który składał się zgon lub hospitalizacja z powodu zawału serca, dławica niestabilna i nagły zgon sercowy, wystąpił

Nebiwolol jest długo działającym i wysoce selektywnym antagonistą receptora β_1 -adrenergicznego III generacji, który wykazuje dodatkowo działanie plejotropowe – rozszerza naczynia krwionośne, a także zmniejsza stres oksydacyjny.

u 10,7% pacjentów w grupie badanej vs 15,9% w grupie placebo (HR: 0,68; 95% CI: 0,51–0,90; P = 0,008) w trakcie dwuletniej obserwacji [18]. Korzyści ze stosowania nebiwololu wykazano bez względu na wiek, płeć oraz LVEF [17, 18].

Podsumowanie

Optymalna farmakoterapia stanowi najważniejszy element opieki nad pacjentami z przewlekłą niewydolnością serca. Nebiwolol jest jednym z leków β -adrenolitycznych o udowodnionym korzystnym wpływie na rokowanie w tej grupie chorych.

Nebiwolol jest długo działającym i wysoce selektywnym antagonistą receptora β_1 -adrenergicznego III generacji, który wykazuje dodatkowo działanie plejotropowe – rozszerza naczynia krwionośne, a także zmniejsza stres oksydacyjny.

Nebiwolol w terapii przewlekłej niewydolności serca zalecany jest szczególnie:

- pacjentom z chorobami towarzyszącymi, takimi jak:
 - nadciśnienie tętnicze,
 - cukrzyca,
 - zespół metaboliczny,
 - przewlekły zespół wieńcowy i po przebyłym zawałe serca,
 - przewlekła obturacyjna choroba płuc (POCHP);
- pacjentom >70. roku życia;
- pacjentom z zaburzeniami erekcji, depresją w trakcie stosowania innych β -adrenolityków.

PIŚMIENICTWO

1. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca w 2016 roku. *Kardiologia Polska* 2016; 74 (10): 1037–1147.
2. Mosterd A., Hoes A.W. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007; 93 (9): 1137–1146.
3. Ceia F., Fonseca C., Mota T. et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: The EPICA study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4 (4): 531–539.
4. Fedyk-Łukasik M. Leki beta-adrenolityczne w niewydolności serca u osób starszych. Beta-blocker therapy of heart failure in elderly. *Gerontologia Polska* 2005; (1): 37–47.
5. Chatterjee S., Biondi-Zoccai G., Abbate A. et al. Benefits of blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: Network meta-analysis. *BMJ* 2013; 346 (7893).
6. Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N. et al. The Effect of Carvedilol on Morbidity and Mortality in Patients with Chronic Heart Failure. *N Engl J Med* 1996; 334 (21): 1349–1355.
7. Hjalmarsen A., Goldstein S., Fagerberg B. et al. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353 (9169): 2001–2007.
8. Dargie H.J., Lechat P. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): A randomised trial. *Lancet* 1999; 353 (9146): 9–13.
9. Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.G.F. et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): Randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362 (9377): 7–13.
10. Eichhorn E.J., Bristow M.R. The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001; 2 (1): 20–23.
11. Bhatt A.S., DeVore A.D., DeWald T.A. et al. Achieving a Maximally Tolerated β -Blocker Dose in Heart Failure Patients: Is There Room for Improvement? *J Am Coll Cardiol* 2017; 69 (20): 2542–2550.
12. Münzel T., Gori T. Nebivolol: the somewhat-different beta-adrenergic receptor blocker. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (16): 1491–1499.
13. Gorczyca-Michta I. Nebivolol okiem kardiologa i hipertensjologa. Nebivolol from a cardiologist's and hypertensiologist's point of view. *Folia Cardiol* 2014; 9 (2): 165–172.
14. Cosentino F., Bonetti S., Rehorik R. et al. Nitric-oxide-mediated relaxations in salt-induced hypertension: Effect of chronic β 1-selective receptor blockade. *J Hypertens* 2002; 20 (3): 421–428.
15. Falciani M., Rinaldi B., D'Agostino B. et al. Effects of Nebivolol on Human Platelet Aggregation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 38 (6): 922–929.
16. Edes I., Gasior Z., Wita K. Effects of nebivolol on left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure: results of the ENECA study. *Eur J Heart Fail* 2005; 7 (4): 631–639.
17. Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J.S. et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26 (3): 215–225.
18. Ambrosio G., Flather M.D., Böhm M. et al. β -blockade with nebivolol for prevention of acute ischaemic events in elderly patients with heart failure. *Heart* 2011; 97 (3): 209–214.

Nedal[®] nebiwolol na medal!




Nedal (Nebivololum). **Skład i postać:** Każda tabletkę zawiera 5 mg nebiwololu, co odpowiada 5,45 mg nebiwololu chlorowodoru. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 85,96 mg laktozy jednowodnej w 1 tabletkę. **Wskazania:** Leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego. Leczenie stabilnej, łagodnej i umiarkowanej, przewlekłej niewydolności serca, jako uzupełnienie standardowej terapii u pacjentów w podeszłym wieku (70 lat lub więcej). Leczenie objawowe stabilnej choroby wieńcowej serca. **Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkowanie: Nadciśnienie tętnicze: Dorosli: Dawka wynosi jedną tabletkę (5 mg) na dobę, najlepiej przyjmowaną o stałej porze każdego dnia. Działanie obniżające ciśnienie tętnicze występuje po 1-2 tygodniach leczenia. W rzadkich przypadkach optymalne działanie leku może wystąpić dopiero po 4 tygodniach. Leczenie skojarzone z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi: Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą być stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi. Jak dotąd, addycyjne działanie przeciwnadciśnieniowe obserwowano jedynie podczas jednoczesnego stosowania leku Nedal z hydrochlorotiazylem w dawce 12,5-25 mg. Pacjenci z niewydolnością nerek: Zalecana dawka początkowa dla pacjentów z niewydolnością nerek wynosi 2,5 mg na dobę. W razie konieczności dawkę dobową można zwiększyć do 5 mg. Pacjenci z niewydolnością wątroby: Dane dotyczące pacjentów z niewydolnością wątroby lub zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone. Dlatego stosowanie leku Nedal u tych pacjentów jest przeciwwskazane. Pacjenci w podeszłym wieku: U pacjentów w wieku powyżej 65 lat zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg na dobę. W razie potrzeby dawkę dobową można zwiększyć do 5 mg. Jednocześnie, ze względu na ograniczone doświadczenie u osób w wieku powyżej 75 lat, należy zachować ostrożność i ściśle obserwować pacjentów. Dzieci i młodzież: Nie przeprowadzono badań u dzieci i młodzieży. Dlatego nie zaleca się stosowania u dzieci i młodzieży. Przewlekła niewydolność serca: Leczenie stabilnej przewlekłej niewydolności serca należy rozpocząć poprzez stopniowe zwiększanie dawki, aż do uzyskania optymalnej dawki podtrzymującej, określonej dla każdego pacjenta. Pacjenci powinni mieć stabilną przewlekłą niewydolność serca bez ostrej niewydolności przez ostatnie sześć tygodni. Zaleca się, aby lekarz prowadzący miał doświadczenie w leczeniu przewlekłej niewydolności serca. U pacjentów otrzymujących leki działające na układ sercowo-naczyniowy, w tym leki moczopędne i (lub) digoksynę, i (lub) inhibitory ACE, i (lub) antagonistów receptora angiotensyny II, dawkowanie receptora angiotensyny II, dawkowanie i podtrzymanie dawki powinno być ustalane podczas ostatnich dwóch tygodni przed rozpoczęciem leczenia lekiem Nedal. Dawkę początkową należy zwiększać co 1-2 tygodnie w zależności od tolerancji leku przez pacjenta: 1,25 mg nebiwololu, zwiększyć do 2,5 mg nebiwololu raz na dobę, następnie do 5 mg raz na dobę i następnie do 10 mg raz na dobę. Maksymalna zalecana dawka wynosi 10 mg nebiwololu raz na dobę. Rozpoczęcie leczenia i każde zwiększenie dawki powinno być wykonane pod nadzorem doświadczonego lekarza, trwającym co najmniej 2 godziny, dla upewnienia się, że stan kliniczny pacjenta pozostaje stabilny (zwłaszcza ciśnienie tętnicze krwi, częstość akcji serca, zaburzenia przewodzenia, objawy nasilenia niewydolności serca). Występowanie działań niepożądanych może uniemożliwić leczenie maksymalną zalecaną dawką leku. W razie konieczności dawkę podtrzymującą można również stopniowo zmniejszać i ponownie zwiększać, jeżeli jest to wskazane. Podczas stopniowego zwiększania dawki, w przypadku nasilenia niewydolności serca lub nietolerancji leku, najpierw zalecane jest zmniejszenie dawki nebiwololu lub, w razie konieczności, natychmiastowe przerwanie leczenia (w przypadku ciężkiego niedociśnienia tętniczego, nasilenia niewydolności serca z ostrym obrzękiem płuc, wstrząsu kardiogenego, objawowej bradykardii lub bloku przedsionkowo-komorowego). Leczenie stabilnej przewlekłej niewydolności serca nebiwolem jest zwykle leczeniem długotrwałym. Nie zaleca się nagłego przerywania leczenia nebiwolem, ponieważ może to prowadzić do przejściowego nasilenia niewydolności serca. Jeśli przerwanie leczenia jest konieczne, dawka powinna być zmniejszana stopniowo, o połowę co tydzień. Pacjenci z niewydolnością nerek: Nie jest wymagane dostosowanie dawki w przypadku łagodnej do umiarkowanej niewydolności nerek, gdyż dawkę zwiększa się stopniowo do dawki maksymalnej tolerowanej przez pacjenta. Brak doświadczenia u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 250 \mu\text{mol/l}$). Dlatego stosowanie nebiwololu u tych pacjentów nie jest zalecane. Pacjenci z niewydolnością wątroby: Dane dotyczące pacjentów z niewydolnością wątroby są ograniczone. Dlatego stosowanie leku Nedal u tych pacjentów jest przeciwwskazane. Pacjenci w podeszłym wieku: Nie jest wymagane dostosowanie dawki, gdyż dawkę zwiększa się stopniowo do dawki maksymalnej tolerowanej przez pacjenta. Dzieci i młodzież: Nie przeprowadzono badań u dzieci i młodzieży. Dlatego nie zaleca się stosowania u dzieci i młodzieży. Choroba wieńcowa: Dorosli - Leczenie stabilnej choroby wieńcowej należy rozpocząć poprzez stopniowe zwiększanie dawki, aż do uzyskania optymalnej dawki podtrzymującej określonej dla każdego pacjenta. Dawkę początkową należy zwiększać co 1-2 tygodnie w zależności od tolerancji leku przez pacjenta: 1,25 mg nebiwololu, zwiększyć do 2,5 mg nebiwololu raz na dobę, następnie do 5 mg raz na dobę i następnie do 10 mg raz na dobę. Maksymalna zalecana dawka wynosi 10 mg nebiwololu raz na dobę. Pacjenci z niewydolnością nerek - Nie jest wymagane dostosowanie dawki w przypadku łagodnej do umiarkowanej niewydolności nerek, gdyż dawkę zwiększa się stopniowo do dawki maksymalnej tolerowanej przez pacjenta. Brak doświadczenia u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 250 \mu\text{mol/l}$). Dlatego stosowanie nebiwololu u tych pacjentów nie jest zalecane. Pacjenci z niewydolnością wątroby - Dane dotyczące pacjentów z niewydolnością wątroby są ograniczone. Dlatego stosowanie leku Nedal u tych pacjentów jest przeciwwskazane. Pacjenci w podeszłym wieku - Nie jest wymagane dostosowanie dawki, gdyż dawkę zwiększa się stopniowo do dawki maksymalnej tolerowanej przez pacjenta. Dzieci i młodzież - Nie przeprowadzono badań u dzieci i młodzieży. Dlatego nie zaleca się stosowania u dzieci i młodzieży. Sposób podawania: Tabletkę lub jej części należy połączyć, popijając wystarczającą ilością płynu (np. jedną szklanką wody). Tabletki mogą być przyjmowane z pokarmem lub bez pokarmu. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Niewydolność wątroby lub zaburzenia czynności wątroby. Ostra niewydolność serca, wstrząs kardiogeny lub epizody niewyrównanej niewydolności serca wymagające dożylnego podawania leków o działaniu inotropowym dodatnim. Dodatkowo, podobnie jak inne leki beta-adrenolityczne, Nedal jest przeciwwskazany w zespołach chorych zatoki, w tym bloku zatokowo-przedsińcowym; bloku serca drugiego i trzeciego stopnia (bez rozrusznika); skurczu oskrzeli i astmie oskrzelowej w wywiadzie; nieleczonym guzie chromochłonny m nadnerczy; kwasicy metabolicznej; bradykardii (czynność serca < 60 uderzeń na minutę przed rozpoczęciem leczenia); niedociśnieniu tętniczym (skurczowe ciśnienie tętnicze krwi $< 90 \text{ mmHg}$); ciężkich zaburzeniach krążenia obwodowego. **Ostrzeżenia i zalecane środki ostrożności:** Poniższe ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą wszystkich leków blokujących receptory beta-adrenergiczne. Znieczulenie ogólne: Utrzymująca się blokada receptorów beta-adrenergicznych zmniejsza ryzyko arytmii w czasie wprowadzenia do znieczulenia oraz intubacji. Jeśli blokada receptorów beta-adrenergicznych jest przerywana w celu przygotowania pacjenta do zabiegu chirurgicznego, należy przerwać podawanie beta-adrenolityków co najmniej na 24 godziny przed zabiegiem. Należy zachować ostrożność podczas stosowania niektórych środków znieczulających, wpływających depresyjnie na mięsień sercowy. Można zapobiec wystąpieniu reakcji ze strony nerwu błędnego poprzez dożylny podanie atropiny. Układ sercowo-naczyniowy: Nie należy stosować leków beta-adrenolitycznych u pacjentów z nieleczoną zastoinową niewydolnością serca, aż do ustabilizowania się ich stanu. U pacjentów z chorobą niedokrwinną serca leczenie beta-adrenolitykami należy przerywać stopniowo, tj. przez ponad 1-2 tygodnie. W razie konieczności należy w tym samym czasie rozpocząć leczenie zastępcze, aby zapobiec zaostreniu dławicy piersiowej. Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą wywoływać bradykardię; jeśli częstość tętna wynosi poniżej 50-55 uderzeń na minutę w spoczynku i (lub) pacjent odczuwa objawy wskazujące na bradykardię, dawkę należy zmniejszyć. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania leków beta-adrenolitycznych: u pacjentów z zaburzeniami krążenia obwodowego (choroba lub objaw Raynauda, chromanie przestankowe), ponieważ może wystąpić zaostrenie tych zaburzeń; u pacjentów z blokiem serca pierwszego stopnia, z powodu wydłużenia prędkości przewodzenia; u pacjentów z dławicą piersiową typu Prinzmetala z powodu ryzyka niehamowanego skurczu tętnic wieńcowych za pośrednictwem receptorów alfa; leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą zwiększać liczbę i czas trwania napadów dławicowych. Zwykle nie zaleca się jednoczesnego podawania nebiwololu z antagonistami wapnia typu werapamilu i diltiazemu, z lekami przeciwartymiwnymi klasy I oraz z lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi osłódkowo. Metabolizm/układ endokrynologiczny: Nedal nie wpływa na stężenie glukozy u pacjentów z cukrzycą. Mimo to należy zachować ostrożność u tych pacjentów, ponieważ nebiwolol może maskować niektóre objawy hipoglikemii (tachykardia, kołatanie serca). Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować objawy tachykardii w nadczynności tarczycy. Nagłe odstawienie produktu może nasilić objawy. Układ oddechowy: U pacjentów z przewlekłymi obturacyjnymi chorobami płuc leki blokujące receptory beta-adrenergiczne należy stosować ostrożnie, ponieważ leki te mogą nasilić zwiększenie dróg oddechowych. Inne: Pacjenci z łuszczycą w wywiadzie powinni przyjmować beta-adrenolityki jedynie po dokładnym rozważeniu. Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą zwiększać wrażliwość na alergeny oraz ciężkość reakcji anafilaktycznych. Rozpoczęcie leczenia przewlekłej niewydolności serca nebiwolem wymaga regularnej obserwacji. Nie należy nagle przerywać leczenia, chyba że jest to wyraźnie zalecone. Produkt leczniczy zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem z chorobą wchłaniania glukozy-galaktozy. **Działania niepożądane:** Oddzielnie wymieniono objawy niepożądane występujące podczas leczenia nadciśnienia tętniczego i przewlekłej niewydolności serca ze względu na różnice pomiędzy chorobami podstawowymi. Nadciśnienie tętnicze: Zgłoszone działania niepożądane, które w większości przypadków miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego, wymieniono poniżej według klasyfikacji układowo-narządowej oraz częstości występowania: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); bardzo rzadko ($< 1/10000$); nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Zaburzenia układu immunologicznego: Częstość nieznaną: obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość; Zaburzenia psychiczne: Niezbyt często: koszmary sennie, depresja; Zaburzenia układu nerwowego: Często: bóle głowy, zawroty głowy, parestezie; Bardzo rzadko: omdlenia; Zaburzenia oka: Niezbyt często: zaburzenia widzenia; Zaburzenia serca: Niezbyt często: bradykardia, niewydolność serca, spowolnienie przewodzenia przedsionkowo-komorowego/blok przedsionkowo-komorowy; Zaburzenia naczyniowe: Niezbyt często: niedociśnienie tętnicze, chromanie przestankowe (lub jego nasilenie); Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: Często: duszność; Niezbyt często: skurcz oskrzeli; Zaburzenia żołądka i jelit: Często: zaparcia, nudności, biegunka; Niezbyt często: niestrawność, wzdęcia, wymioty; Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Niezbyt często: świąd, wysypka rumieniowa, Bardzo rzadko: nasilenie łuszczycy; Częstość nieznaną: pokrzywka. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: Niezbyt często: impotencja; Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: Często: zmęczenie, obrzęk. Podczas stosowania niektórych leków blokujących receptory beta-adrenergiczne obserwowano także następujące działania niepożądane: omamy, psychozy, splątanie, oziębienie/zasinienie kończyn, objaw Raynauda, suchota oczu i zespół oczno-słuzówkowo-skrótny typowy dla prakrololu. Przewlekła niewydolność serca Dostępne są dane dotyczące działań niepożądanych występujących u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca pochodzące z jednego kontrolowanego placebo badania klinicznego z udziałem 1067 pacjentów otrzymujących nebiwolol i 1061 pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu tym działania niepożądane, których związek z leczeniem oceniano jako możliwy, zostały zgłoszone łącznie przez 449 pacjentów otrzymujących nebiwolol (42,1%) w porównaniu do 334 pacjentów otrzymujących placebo (31,5%). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów otrzymujących nebiwolol były bradykardia i zawroty głowy, oba wystąpiły u około 11% pacjentów. Częstość występowania wśród pacjentów otrzymujących placebo wynosiła odpowiednio około 2% i 7%. Stwierdzono następującą częstość występowania działań niepożądanych (których związek z lekiem oceniano przynajmniej jako możliwy), które uznano za specyficznie związane z leczeniem przewlekłej niewydolności serca: nasilenie niewydolności serca wystąpiło u 5,8% pacjentów otrzymujących nebiwolol w porównaniu do 5,2% pacjentów otrzymujących placebo; ortostatyczne niedociśnienie tętnicze odnotowano u 2,1% pacjentów otrzymujących nebiwolol w porównaniu do 1,0% pacjentów otrzymujących placebo; nietolerancja leku wystąpiła u 1,6% pacjentów otrzymujących nebiwolol w porównaniu do 0,8% pacjentów otrzymujących placebo; blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia wystąpił u 1,4% pacjentów otrzymujących nebiwolol w porównaniu do 0,9% pacjentów otrzymujących placebo; obrzęki kończyn dolnych odnotowano u 1,0% pacjentów otrzymujących nebiwolol w porównaniu do 0,2% pacjentów otrzymujących placebo. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych; Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa; tel.: +48 22 49 21 301; faks: +48 22 49 21 309; strona internetowa: <https://smz.uzdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny:** Polfa Warszawa S.A. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nr 14542 wydane przez MZ. Dodatkowych informacji o leku udziela: Polpharma Biuro Handlowe Sp. z o.o., ul. Bobrowiecka 6, 00-728 Warszawa; tel.: +48 22 364 61 00; faks: +48 22 364 61 02; www.polpharma.pl. Lek wydawany na podstawie recepty. Cena urzędowa detaliczna leku Nedal 5 mg x 28 tabl. wynosi w PLN: 17,95. Kwota dopłaty pacjenta (We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji) wynosi w PLN: 10,05. ChPL: 2020.03.16.

* Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r.

Nedal[®]
nebiwolol
na medal!



Wskazany w leczeniu:

-  Objawowej stabilnej
CHOROBY WIEŃCOWEJ
-  **NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO**
samoistnego
-  **Stabilnej, łagodnej i umiarkowanej,**
przewlekłej NIEWYDOLNOŚCI SERCA,
jako uzupełnienie standardowej terapii u pacjentów
w podeszłym wieku (70 lat lub więcej)



Polfa Warszawa S.A. GRUPA



polpharma