

# STUDIU MULTICENTRIC PRIVIND EFECTUL ANTIHIPERTENSIV AL NEBIVOLOLULUI (NEBILET®)

E. Apetrei\*, Mihaela Rugină\*

## REZUMAT

Se prezintă un studiu multicentric desfășurat în 16 clinici de cardiologie din țară, prin care s-a urmărit evaluarea ambulatorie a eficacității antihipertensive a nebivololului (Nebilet®) pe un număr de 354 bolnavi cu hipertensiune arterială esențială ușoară sau medie. Studiul s-a desfășurat pe o perioadă de 8 săptămâni folosind o singură doză zilnică de Nebilet® (2,5-10 mg în funcție de răspuns). În 68% din cazuri s-a făcut monoterapie, iar în rest a fost asociat cu alte antihipertensive (diuretice, IEC).

Nebivololul (Nebilet®) în doză unică (în medie 5 mg/zi) produce o scădere atât a tensiunii arteriale diastolice cât și sistolice. T.A. diastolică scade sub 90 mm Hg la peste 90% dintre bolnavi, iar cea sistolică scade sub 140 mm Hg la peste 65% dintre bolnavi. Nebivololul nu a influențat metabolismul glucidic și lipidic, iar efectele adverse au fost lipsite de importanță.

**Cuvinte cheie:** Nebivolol (Nebilet®), hipertensiune arterială.

Hipertensiunea arterială (HTA) este una din afecțiunile cardiace cele mai frecvente în România, se apreciază că aproximativ 10% din populație este hipertensivă, ceea ce reprezintă un total de aproximativ 2,2 milioane de hipertensivi.

La pacienții hipertensivi ne confruntăm adesea cu un triplu paradox: 1. HTA este o boală ușor de diagnosticat, dar rămâne nedagnosticată; 2. HTA este simplu de tratat, dar rămâne netratată; 3. în ciuda existenței unor medicamente eficiente, tratamentul rămâne adesea ineficient.

Tratamentul HTA este individualizat și cuprinde două aspecte distincte: tratament nefarmacologic și tratament farmacologic. Mijloacele cele mai utilizate ale tratamentului nefarmacologic sunt: restricția de sare, scăderea în greutate, diminuarea numărului de cafele pe zi, reducerea consumului de alcool, exerciții fizice, întreruperea medicamentelor ce cresc TA (corticosteroizi, anticoncepționale, antidepressiv triciclice, decongestionante nazale, simpatomimetice, antiinflamatorii nesteroidiene etc.).

Tratamentul farmacologic cuprinde 5 grupe principale de medicamente (diuretice, antiadrenergice, vasodilatatoare periferice, blocanți de calciu și inhibitori ai enzimei de conversie) și se aplică bolnavilor hipertensivi ce nu-și pot menține TA sub valori de 140/90 mmHg prin mijloace nefarmacologice.

În tratamentul HTA se utilizează cel mai frecvent diureticele, betablocantele, inhibitorii de enzimă de conversie și blocantele de calciu.

Un medicament antihipertensiv ideal ar trebui să îndeplinească două condiții: administrare unică și absența efectelor secundare, dar acest deziderat încă nu este atins.

## ABSTRACT

### Multicentric study on the antihypertensive effect of Nebivolol (Nebilet®)

A multicentric study, that took place in 16 cardiologic clinics all over the country, is presented. The study was performed on a number of 354 patients with mild and moderate essential hypertension and its purpose was the ambulatory evaluation of the antihypertensive effectiveness of Nebivolol (Nebilet®). The patients were monitored for an 8-weeks period, using a single dose per day (2,5-10 mg, depending on the response). 68% of the patients took only Nebilet® (monotherapy), whereas 32% needed an association with another antihypertensive drugs (diuretics, ACE inhibitors). Nebivolol (Nebilet®) prescribed in a single dose per day induces a decrease in both diastolic and systolic blood pressure. The diastolic blood pressure decreases below 90 mm Hg in over 90% of the patients, as well as the systolic one, which decreases below 140 mm Hg in over 65% of the patients. Nebivolol had no influence on the lipid or carbohydrates metabolism and the adverse events noticed were of no importance.

**Key words.** Nebivolol (Nebilet®), arterial hypertension.

Nebivololul face parte din grupa antiadrenergicelor cu efecte betablocante fiind beta 1 cardioselectiv, fără activitate simpaticomimetică intrinsecă. Selectivitatea beta 1 a unor beta blocante este prezentată în **tabelul I**, unde observăm că nebivololul ( $\beta_1/\beta_2=293$ ) are un efect  $\beta_1$  mult mai mare comparativ cu bisoprololul ( $\beta_1/\beta_2=26$ ). Are acțiune vasodilatatoare prin stimularea sintezei endogene a oxidului nitric (NO) din celulele endoteliale cu efect de relaxare a celulelor musculare netede arteriale și venoase, diminuarea moderată a pre- și postsarcinii, reducerea presiunii telediastolice din ventriculul stâng (1,2). Nebivololul (Nebilet®) prezintă multiple alte avantaje: nu influențează metabolismul carbohidraților, nu interferează cu metabolismul lipidic, prezintă risc redus de bronhospasm (3,4,5).

**Tabel I Betablocante - selectivitate  $\beta_1$ :**

<i>Antagonist</i>	<i>rata <math>\beta_1/\beta_2</math></i>
<b>Nebivolol</b>	<b>293,0</b>
<b>Bisoprolol</b>	<b>26,0</b>
<b>Metoprolol</b>	<b>25,0</b>
<b>Atenolol</b>	<b>15,0</b>
<b>Celiprolol</b>	<b>4,8</b>
<b>Propranolol</b>	<b>1,9</b>

valoare mai mare, selectivitate crescuta

## SCOPUL STUDIULUI

A constat în evaluarea ambulatorie a eficacității antihipertensive a nebivololului pe o perioadă de 8 săptămâni la pacienții cu HTA ușoară, medie .

## MATERIAL

Studiul a cuprins 354 pacienți hipertensivi, cu vârsta medie 53.9±10 ani.

Principalele caracteristici ale lotului de studiu au fost următoarele:

- sex: bărbați 40% (142 pacienți), femei 60% (212 pacienți)
- vârsta medie: femei 54,4±10,2, bărbați 53,4±10,5ani
- vechimea medie a HTA: 5,7 ani

La includerea în studiu tensiunea sistolică medie a fost 170,5 mmHg și tensiunea diastolică medie a avut valoarea de 101,4 mmHg.

## CRITERII DE INCLUDERE ÎN STUDIU:

1. sex: masculin sau feminin ;
2. HTA esențială ușoară sau medie,  $TA_{di} \geq 100$  mmHg;
3. vârsta = 40 - 70 ani ;
4. fără patologii majoră asociată determinată pe baza unui examen fizic anterior (vezi criteriile de excludere).

## CRITERII DE EXCLUDERE:

1. supraviețuire < 1 an; neoplasm;
2. intervenție chirurgicală planificată în perioada de studiu (4 - 5 luni);
3. HTA secundară sau malignă;
4. boală de nod sinusal;
5. ECG: BAV grad II/III sau segment PR > 0,24 sec;
6. alura ventriculară < 50 bpm;
7. insuficiență cardiacă necesitând tratament medicamentos;
8. infarct miocardic < 1 an;
9. hipotensiune (ortostatică);
10. boala arterială ocluzivă periferică severă, claudicație intermitentă;
11. TAs > 200 mmHg;
12. diabet zaharat insulino-dependent sever;
13. disfuncție hepatică (enzime hepatice > valoarea normală);
14. boli hematologice (RBC < 3 mil/cmc, WBC > 12000/cmc, trombocite < 150000/cmc, sângerare sau tulburare de coagulare) sau anticoagulante;
15. boli psihiatrice care împiedică cooperarea sau judecata;
16. boli renale (creatinina > 120 mmol/l);
17. astm bronșic sever sau boala pulmonară cronică obstructivă;
18. conducători camioane sau avioane;
19. istoric sau suspiciune de abuz de alcool sau droguri;
20. graviditate sau perioadă de alăptare ;
21. femei sau posibil gravide fără contracepție adecvată;
22. participarea într-un alt trial concomitent sau cu 60 zile anterior selecției.

## CRITERII DE RETRAGERE DIN STUDIU

1. apariția de efecte adverse importante ;

2. investigatorul consideră oportunitatea retragerii din studiu a subiectului pentru motive de securitate ;

3. subiect necompliant.

Forma de prezentare a nebiletului: cp. 5mg

Modul de administrare: doză unică, dimineața, 5-10 mg.

## METODE

Studiul s-a desfășurat prospectiv pe o perioadă de 8 săptămâni (**Tabel II**), cuprinzând 5 vizite consemnate în fișa tip. Protocolul de studiu a cuprins folosirea unei doze zilnice de nebilet (cp=5mg) variabile între 2.5-10 mg, în funcție de răspunsul terapeutic.

**Tabel II** Protocol de studiu

METODE	METODE				
	1	2	3	4	5
CONTROL					
EXAMEN CLINIC	●	●	●	●	●
TA	●	●	●	●	●
AV	●	●	●	●	●
EKG	●				●
PROBE BIOLOGICE	●	●	●	●	●
SAPTAMANI	0	2	4	6	8

Includerea și urmărirea bolnavilor s-a făcut în ambulator.

Prelucrarea datelor s-a făcut după protocoalele de studiu colectate de la fiecare centru, folosind un PC PENTIUM III în programul Excel, iar pentru semnificația statistică variabilele continue sunt exprimate ca valoare medie ± deviația standard, iar cele individuale ca procente. Diferențele între categoriile de variabile au fost evaluate folosind testul chi pătrat, de probabilitate. Regresia logistică uni și multivariată a fost folosită pentru a formula corelații între HTA și ceilalți factori de risc.

Studiul s-a desfășurat în 16 clinici de cardiologie și o Clinica Boli de Nutriție din România (**Fig.1**): București-Institutul de Cardiologie Prof. C.C.Iliescu (Prof. Dr. E. Apetrei), Spitalul Colțea (Prof. Dr. I. Bruckner), Spitalul Caritas (Prof. Dr. A. Câmpeanu), Spitalul de Urgență (Prof. Dr. M. Dorobanțu), Spitalul Militar Central (Gral. Conf. Dr. I. Tintoiu), Cluj-Napoca (Prof. DR. N. Olinic, Prof. Dr. C. Zdrenghea, Prof. Dr. R. Capâlneanu, Prof. Dr. N. Hâncu); Iași (Prof. Dr. A Cosovanu, Prof. Dr. G. Georgescu); Târgu-Mureș (Prof. Dr. C. Georgescu, Prof. Dr. P. Kikeli); Timișoara (Prof. Dr. R. Cristodorescu); Craiova (Dr. D. Cupsa); Suceava (Dr. M. Crețeanu); Bacău (Dr. P. Ionescu).

La fiecare vizită pacienții incluși în studiu au fost examinați clinic, s-au măsurat TA, alura ventriculară și s-au recoltat probe biologice (glicemie, creatinina, colesterol, trigliceride). S-au consemnat eventualele reacții adverse. La vizitele 1 și 5 s-au efectuat în plus EKG, ecocardiografie, Holter TA (opțional).

Tensiunea arterială și alura ventriculară au fost măsurate la fiecare vizită în clinostatism (3 măsurători - după 5 minute de repaus și apoi la interval de 2 minute) și în ortostatism (2 măsurători la intervalul de 2 minute).

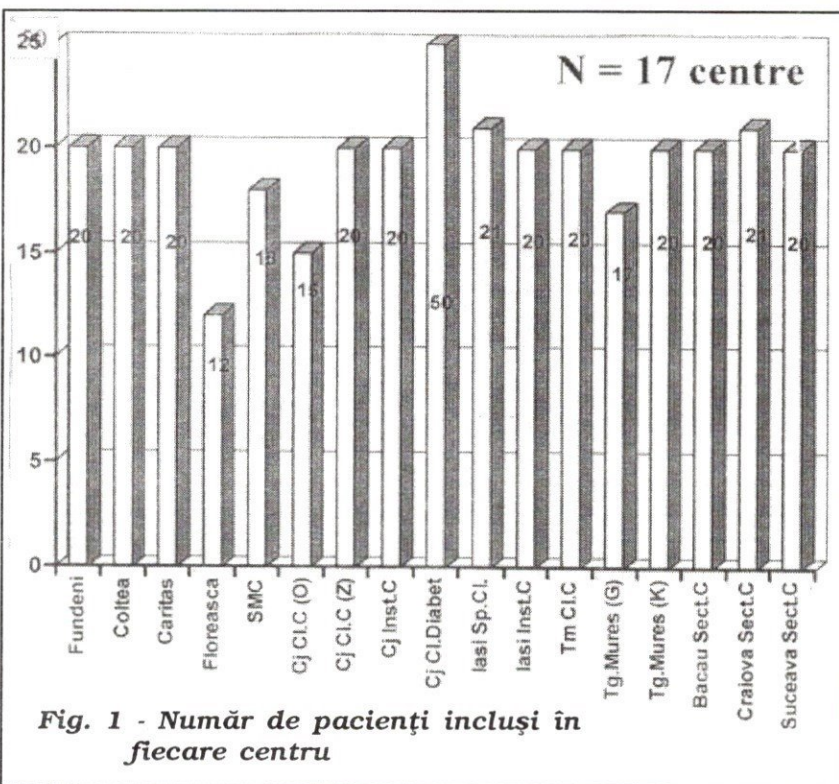


Fig. 1 - Număr de pacienți incluși în fiecare centru

Anamnesic toți cei 354 de pacienți incluși în studiu au avut o durată medie a bolii hipertensive de 5,75 ani.

Analizând factorii de risc cardiovasculari întâlniți la pacienții din studiu am constatat (Fig.2): obezitate 58 pts. (16,4%), diabet zaharat 74 pts. (21%), dislipidemie 143 pts. (40,5%), HVS 62 pts. (17,5%).

Dupa evaluarea inițială, fără o perioadă de placebo, bolnavii au primit nebivolol între 2,5 - 10 mg zilnic. La un număr de 228 (68%) bolnavi, nebivolol s-a administrat ca monoterapie, iar la 128 de bolnavi nebivolol s-a asociat cu alte medicamente hipotensoare (diuretice sau inhibitori ai enzimei de conversie) (Fig. 3).

### REZULTATE

Studiul a fost terminat la 346 (98%) de bolnavi, iar un număr de 8 bolnavi (2%) au fost retrași din studiu.

Privind întregul lot de bolnavi observăm o scădere semnificativă ( $p < 0.001$ ) a TA la sfârșitul studiului, atât a TA sistolice de la o valoare medie de 170,5 mmHg la o valoare medie de 138,3 mmHg, cât și a TA diastolice de la o valoare medie de

101,4 mmHg la o valoare medie de 82,6 mmHg (Fig. 4).

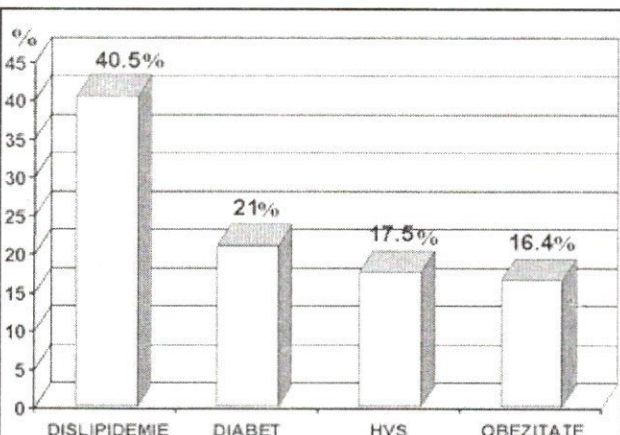


Fig. 2 - Factori de risc asociați la pacienții incluși în studiu

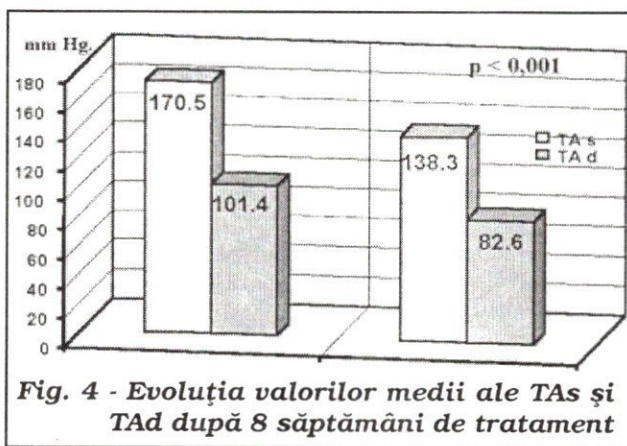


Fig. 4 - Evoluția valorilor medii ale TAS și TAd după 8 săptămâni de tratament

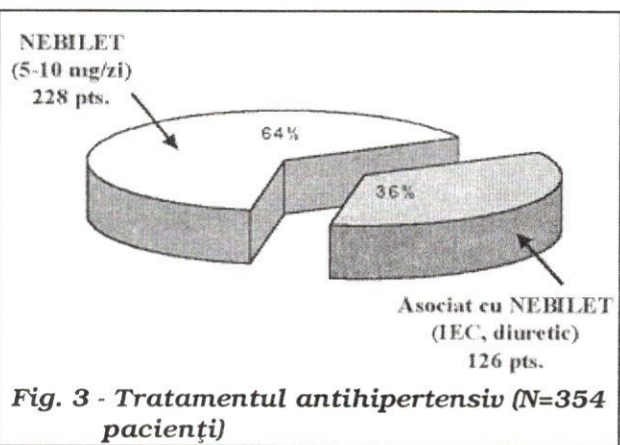


Fig. 3 - Tratamentul antihipertensiv (N=354 pacienți)

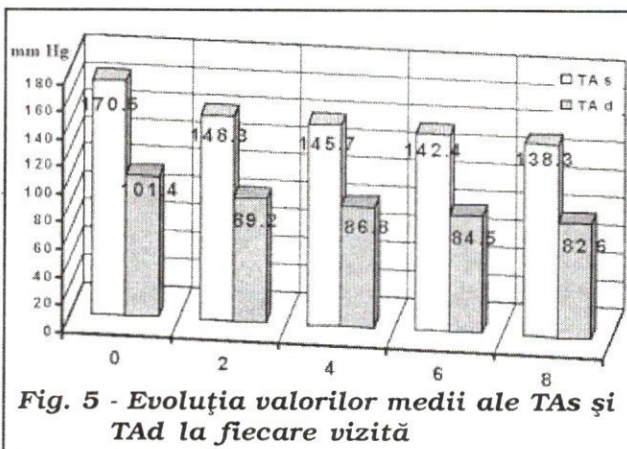


Fig. 5 - Evoluția valorilor medii ale TAS și TAd la fiecare vizită

Scăderea valorilor tensionale se obține în primele două săptămâni de tratament, după care se observă o menținere a valorilor tensiunii arteriale, cu o rată ușoară de scădere spre sfârșitul intervalului de studiu de 8 săptămâni (Fig. 5).

Nu am sesizat diferențe privind efectul hipotensiv favorabil al nebivololului între femeii și bărbații. De asemeni notăm răspunsul hipotensiv și la grupa de pacienți peste 65 ani. În figura 6 este redat răspunsul hipotensiv la nebivolol la un sublot de 50 bolnavi cu vârsta peste 65 ani, unde se observă că nu există dispersare  $\chi$  privind efectul hipotensiv după 8 săptămâni de tratament la această categorie de bolnavi față de bolnavii cu vârsta sub 65 ani.

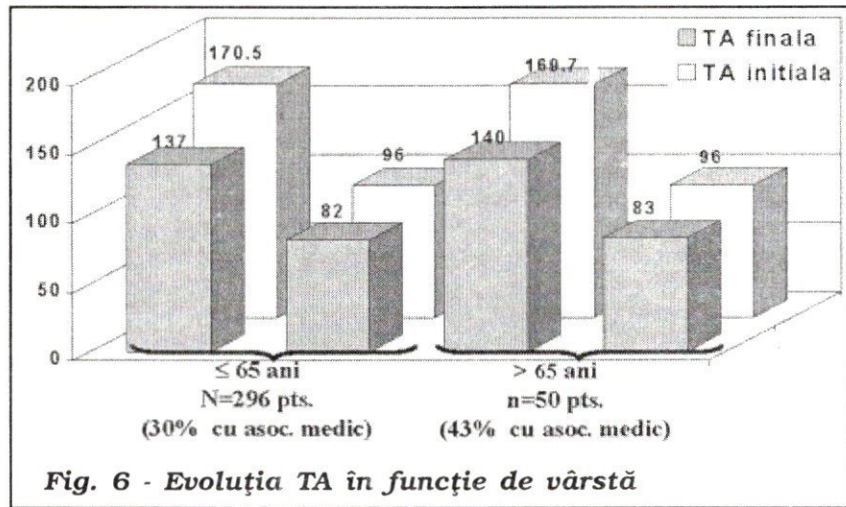


Fig. 6 - Evoluția TA în funcție de vârstă

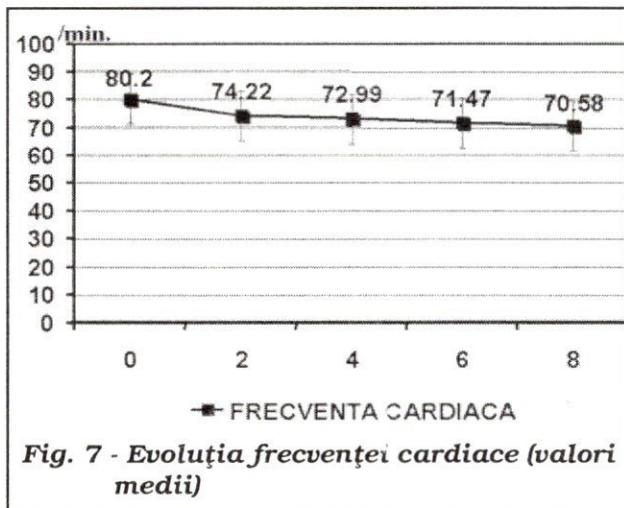


Fig. 7 - Evoluția frecvenței cardiace (valori medii)

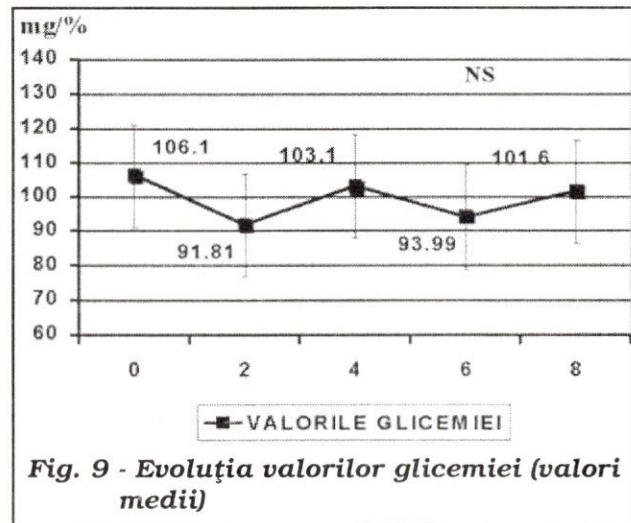


Fig. 9 - Evoluția valorilor glicemiei (valori medii)

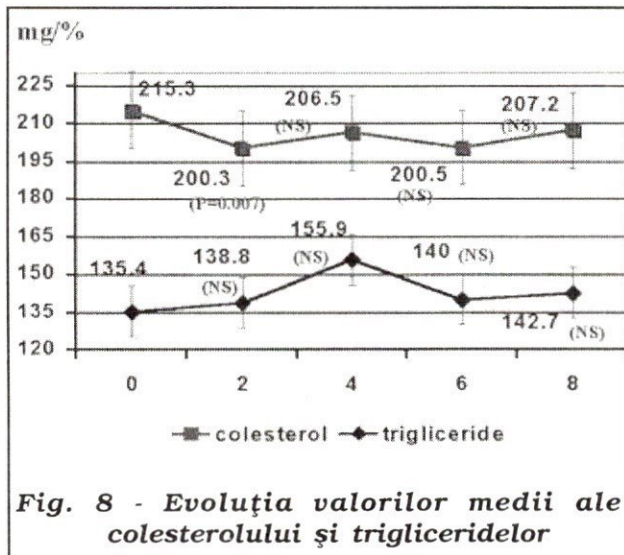


Fig. 8 - Evoluția valorilor medii ale colesterolului și trigliceridelor

Bolnavii hipertensivi dislipidemici (103 bolnavi) sau cu diabet zaharat (32 bolnavi) sau cu diabet și dislipidemie (42 bolnavi) au același răspuns favorabil de scădere atât a TA sistolice cât și a TA diastolice după administrarea de nebivolol.

Nebivololul are un efect bradicardizant moderat. De la o valoare medie a frecvenței cardiace de 80,2±9,5 mmHg la

inclusiunea în studiu, la 2 săptămâni frecvența cardiacă este de 74,22±9,1 mmHg urmând practic un platou ușor descendent până la sfârșitul studiului (Fig.7).

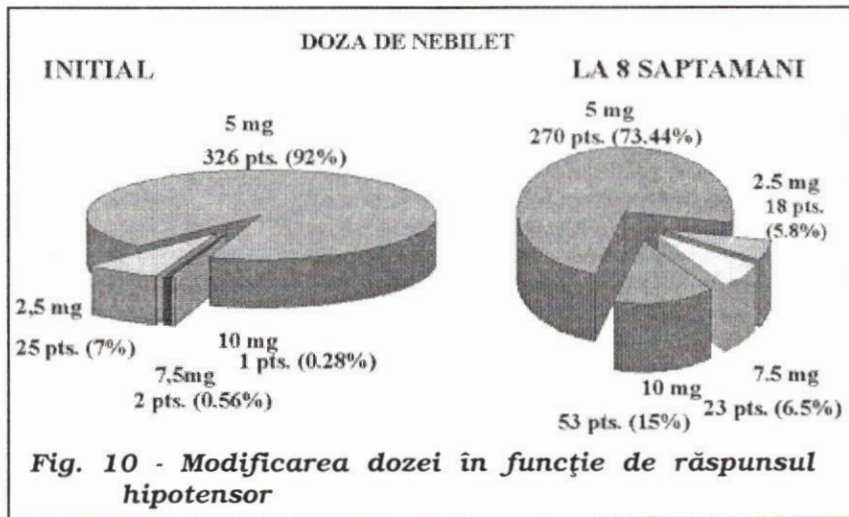
Constantele biologice urmărite în acest studiu de 8 săptămâni nu au fost influențate semnificativ pentru colesterol, trigliceride (Fig. 8) și glicemie (Fig. 9).

Diferențele observate pe cele două grafice din figurile 8 și 9 pot fi interpretate în cadrul limitelor metodelor de determinare folosite în centrele participante la studiu și eventual efectului dietei urmate de bolnavi. În timpul perioadei de observație nu s-au administrat hipolipemiente sau hipoglicemiente.

Evaluarea riscului relativ la pacienții fără răspuns la tratamentul cu nebivolol a arătat că asocierea diabetului zaharat la pacienți crește riscul lipsei de răspuns de 3,27 ori, prezența HVS de 1,41 ori, iar la pacienții de sex masculin riscul de a nu răspunde la tratamentul cu nebivolol este de 1,23 ori mai mare.

Doza de nebivolol a fost crescută pe parcursul observației la bolnavii la care nu s-a obținut un răspuns optim. S-a considerat răspunsul optim, tensiunea arterială sistolică ≤ 140 mmHg. Această valoare s-a obținut la sfârșitul la un număr de 225 bolnavi.

La grupul inițial de bolnavi s-a început cu 5 mg nebivolol pe zi la 326 bolnavi (92%) și 2,5 mg pe zi la 25 (7%), 7,5 mg la 2 (0.56%) și 10 mg la 1 (0.28%). La sfârșitul studiului un

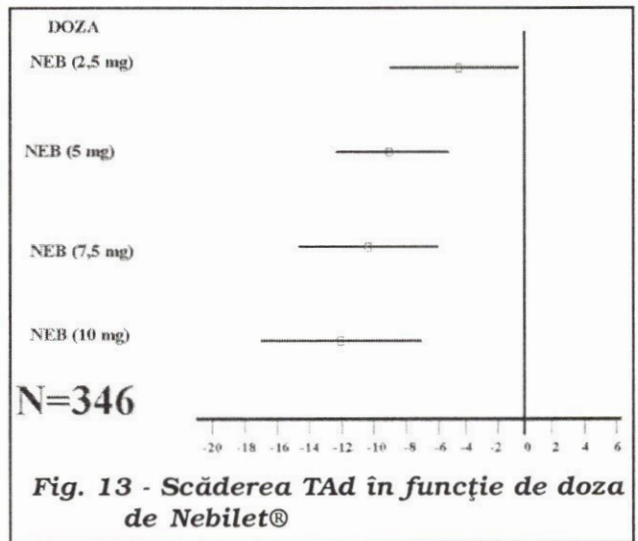
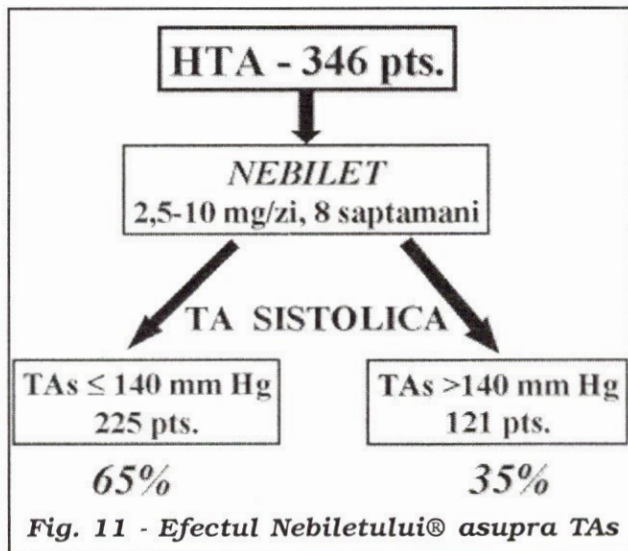


număr de 260 bolnavi (73,44%) au rămas la 5mg/zi. Doza de nebigolol s-a crescut la 10mg pe zi la 53 bolnavi (15%), 7,5 mg/zi la 23 bolnavi (6,5%) (Fig. 10).

În total la 18% din bolnavi a fost necesară reajustarea dozei.

La un număr de 121 bolnavi la care TA sistolică s-a menținut la sfârșitul studiului > 140 mmHg, creșterea dozei a fost necesară la un număr de 33 bolnavi (27%).

În figurile 11 și 12 este arătat efectul hipotensor al nebigololului pe lotul de bolnavi incluși în studiu. Se remarcă scăderea valorilor tensiunii arteriale sistolice la 140 mmHg sau sub această valoare la 65% din bolnavi și scăderea tensiunii arteriale diastolice la



90 mmHg sau sub această valoare la 92,8% din bolnavi.

Scăderea TA diastolice în funcție de doză este prezentată în figura 13.

Astfel la 2,5 mg TA diastolică scade cu 4 mmHg (±4), la 5 mg cu 8 mmHg (±4), la 7,5 mg cu 10 mmHg (±5) și la 10 mg cu 12 mmHg (±6).

**Reacții adverse** au apărut la 12 (3±4%) pacienți astfel: greață 3 pts.; astenie 3 pts.; dispnee 2 pts.; adinamie 1 pt.; cefalee 1 pt.; somnolență 1 pt.; vertij 1pt.

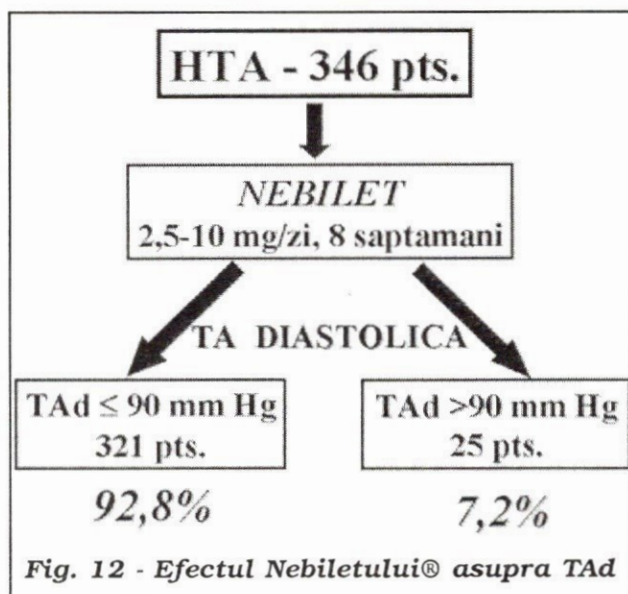
Reacțiile adverse au apărut mai frecvent în primele 4 săptămâni de studiu și s-au redus după săptămâna 6.

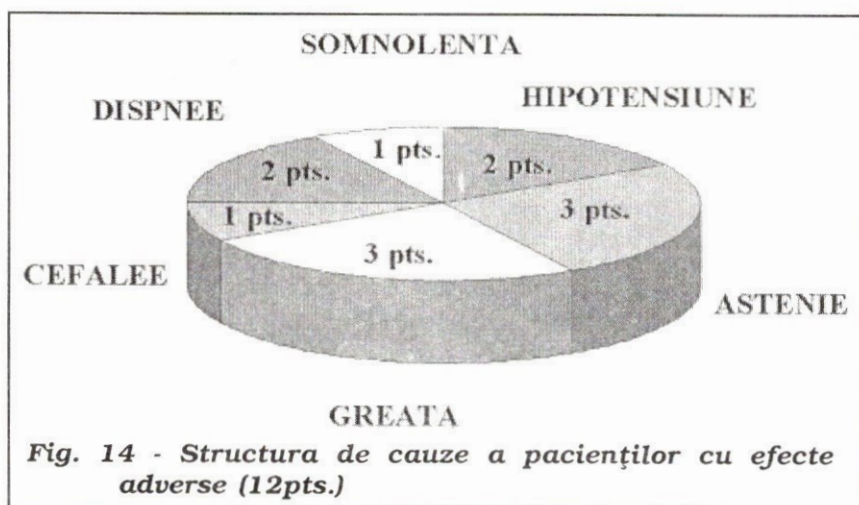
Conform protocolului au fost retrași din studiu un număr de 8 bolnavi (2%) pentru următoarele motive: lipsa de complianța 1 bolnav, hipotensiune arterială 2 bolnavi, greață și dispnee 1 bolnav, diabet zaharat greu controlabil 1 bolnav, deces 1 bolnav și cauză nespecificată la 2 bolnavi.

## DISCUȚII

Tratamentul cu medicamente hipotensoare în hipertensiunea arterială este larg utilizat astăzi atât în hipertensiunea arterială moderată cât și în hipertensiunea arterială severă.

S-au realizat numeroase studii comparative care au urmărit efectele terapeutice ale nebigololului versus alți agenți





zi, o singura priză, este un beta-blocant bine tolerat, la fel de eficient ca atenololul și alte clase de agenți antihipertensivi. De aceea, nebiololul poate fi recomandat ca o alternativă utilă între opțiunile de tratament de prima linie în managementul pacienților cu hipertensiune arterială esențială necomplicată (12-19).

## CONCLUZII

1. Nebivololul (Nebilet) administrat în doză unică - în medie 5 mg pe zi - scade atât tensiunea arterială diastolică la bolnavii cu hipertensiune moderată, cât și tensiunea arterială sistolică.

2. Tensiunea arterială diastolică scade sub 90 mmHg la peste 92% din bolnavi, iar tensiunea arterială sistolică scade sub 140 mmHg la peste 65% din bolnavi.

3. Nebivololul (Nebilet) nu are influență asupra metabolismului glucidic și lipidic și este bine tolerat (reacții adverse nesemnificative la 3,4% din bolnavi).

Tabel III Reacții adverse apărute la fiecare vizită

REACȚIA SAPT.	Greata	Astenie	Dispnee	hTA	Adinamie	Cefalee	Somnol.	Vertij	Total r. adv. /nr.pac
2 sapt.	3 (3p)	1 (1p)	2 (2p)	2 (2p)	1 (1p)	1 (1p)	1 (1p)	1 (1p)	10/ 9p
4 sapt.	2 (2p)	2 (2p)	2 (2p)	-	-	-	-	1 (1p)	7/ 5p
6 sapt.	1 (1p)	2 (2p)	1 (1p)	-	-	-	-	-	4/ 4p
8 sapt.	-	1 (1p)	1 (1p)	-	-	-	-	-	2/ 2p

antihipertensivi.

Nebivololul este un agent beta-blocant beta1-selectiv nou, care prezintă un profil farmacodinamic aparte și o structură chimică originală, prin care diferă de beta1-blocantele tradiționale. Prezintă o selectivitate beta1 importantă, și nu prezintă activitate simpatomimetică intrinsecă (1).

De asemenea, nebiololul are proprietăți vasodilatatoare periferice, mediate prin modularea producției endogene de NO (2, 3).

Din grupa beta-blocanților, studiul randomizat dublu orb nebiolol vs. atenolol (4) a arătat că nebiololul a avut un efect antiischemic de durată mai lungă decât al atenololului, iar studiul condus de Van Bortel et al (5) a arătat că toleranța la efort este mai bună sub tratament cu nebiolol decât cu atenolol. S-au înregistrat efecte comparative asupra tensiunii arteriale atât cu nifedipina (6), hidroclorotiazida (7), lisinoprilul (8) și enalaprilul (9).

În plus, la doza antihipertensivă, nebiololul are efect mai redus asupra bronhodilației induse de salbutamol (efect  $\beta_2$  selectiv) decât atenololul și propranololul, ceea ce dovedește o mai bună  $\beta_1$  selectivitate a nebiololului (10).

În majoritatea studiilor efectuate s-a dovedit că nebiololul nu influențează semnificativ nivelul glicemiei și al lipidelor plasmatiche, apărând să aibă și un efect protector asupra funcției ventriculare stângi (11).

Toate aceste dovezi arată că nebiololul în doze de 5 mg/

Chowienczyk, S. E. Brett, C. Pi-H. Chen, A. G. Dupont, Luc Van Nueten, S. J. Wooding, J. M. Ritter, Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an L-Arginine/NO-dependent mechanism, JPET 274: 1067-1071, 1995

4. G. Ruf, D. Trenk, E. Jahnchen, H. Roskamm, Determination of the anti-ischemic activity of nebiolol in comparison with atenolol, International Journal of Cardiology, 43: 279-285, 1994

5. Luc M. A. B. Van Bortel, M. A. Van Baak Exercise tolerance with Nebivolol and Atenolol, Cardiovascular drugs and therapy, 1992, 6: 239-247

6. Van Neuten L, Lacourciere Y, Vyssoulis G et al, Nebivolol versus Nifedipine in the treatment of essential hypertension: a double-blind, randomized, comparative trial, Am J Ther 1998, 5(4):237-243

7. Y. Lacourciere, J. Lefebvre, L. Poirier, F. Archambault, W. Arnott, Treatment of ambulatory hypertensives with nebiolol and hydrochlorothiazide alone and in combination. A randomised, double-blind, placebo-controlled, factorial-design trial, AJH, 7: 137-145, 1994

8. Y. Lacourciere, J. Lefebvre, L. Poirier, F. Archambault, W. Arnott, A double-blind crossover comparison of nebiolol and lisinopril in the treatment of ambulatory hypertension, American Journal of Therapeutics, 1: 74-80, 1994

9. Van Neuten L, Rishoj Nielsen M, Vertommen C et al, Nebivolol versus enalapril in essential hypertension: a long-term double-blind comparative trial, *Acta Clin Belg* 1999, 54(1):19-25

10. F. Mohammed, G. Hulks, C. Thomson, S. E. Gould, Effects of Nebivolol, Atenolol and Propranolol on airway beta-adrenergic responsiveness in normal subjects, *Drug Investigation* 3 (Suppl.1): 196-198, 1991

11. Mc. Neely W, Goa K.L., Nebivolol in the management of essential hypertension: a review. *Drugs* 1999, 57(4):633-51

12. Y. Lacourciere, L. Poirier, J. Lefebvre, F. Archambault, J. Cleroux, Comparative assesment of antihypertensive efficacy of DL-Nebivolol and D-Nebivolol in patients with confirmed mild to moderate hypertension, *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 25: 619-624, 1995

13. L. M. A. B. Van Bortel, J. N. J. M. de Hoon, M. J. F. Kool, J. A. G. Wijnen, C.I. M. Vertommen, L. G. M. Van Nueten, Pharmacological properties of nebivolol in man, *Eur J Clin Pharmacol*, 51: 379-384, 1997

14. G. Cheymol, R. Woestenborghs, E. Snoeck, R.

Ianucci, J.-P Le Moing, L. Naditc'i, J. C. Levron, J. M. Poirier, Pharmacokinetic study and cardiovascular monitoring of nebivolol in normal and obese subjects, *Eur J Clin Pharmacol*, 51: 493-498, 1997

15. L. Van Nueten, A. G. Dupont, C. Vertommen, H. Goyvaerts, J. I. S. Robertson, A dose-response trial of nebivolol in essential hypertension, *Journal of Human Hypertension*, 11: 139-144, 1997

16. Himmelmann, T. Hedner, E. Snoeck, B. Lundgren, J. Hedner, Haemodynamic effects and pharmacokinetics of oral d- and l-nebinolol in hypertensive patients, *Eur J Clin Pharmacol*, 51: 259-264, 1996

17. Ton J. Cleophas Experimental evidences of selective antagonistic action of Nebivolol on beta-1 adrenergic receptors, *Journal of Clinical Medicine*, vol. II, april, 1998

18. A. Van de Water, W. Janssens, J. Van Neuten, R. Xhonneux, J. De Cree, H. Verhaegen, R. S. Reneman, P. A. J. Janssen, Pharmacological and haemodynamic profile of Nebivolol, a chemically novel, potent and selective beta-1 adrenergic antagonist, *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, vol.11, no. 5, 1988

## Apariții editoriale

### ENDOCARDITE INFECȚIOASE

*Gabriel Adrian Popescu, Cristina Popescu  
Editura Didactică și Pedagogică, 1999*

Chiar și acum, la sfârșit de mileniu, în endocarditele infecțioase (EI) există mai puține certitudini, dar mai multe controverse. Într-un editorial recent din *Lancet*, EI era caracterizată "hard to diagnose, hard to treat, hard to prevent".

Într-adevăr, în practică diagnosticul este deseori ignorat sau se stabilește cu săptămâni sau luni de întârziere, medicii căutând la bolnav un clișeu clinic tipic - "clasic", întâlnit, în prezent, din ce în ce mai rar. În plus, diagnosticul microbiologic rămâne imperfect, fără să se țină seama de diversitatea spectrului etiologic al EI cu implicarea virusurilor, rickettsiilor, fungilor și a unor bacterii rare (*Corynebacterii*, *Rothia*, *Brucella*...). Se pune întrebarea dacă EI "cu hemoculturi negative" reprezintă o entitate aparte sau un rezultat al imperfecțiunii diagnosticului microbiologic.

În ceea ce privește schemele de tratament cu antibiotice, fie "clasice", fie "moderne", ele nu au modificat semnificativ letalitatea. Există controverse privind asocierile de "primă intenție", dozele, ritmul de administrare și, mai ales, durata terapiei.

În privința intervenției chirurgicale cardiace, cu sau fără material protetic, care are un efect net de reducere a letalității globale în EI, se nasc alte întrebări: când? cum? încotro înclină balanța risc/beneficiu?

**Profilaxia** - soluție ideală - constă, din păcate, mai mult din recomandări și instrucțiuni, și mai puțin din realizări practice.

Iată de ce, pentru aceste aspecte larg dezbătute în volum, apariția monografiei "Endocarditele infecțioase" reprezintă nu numai o oportunitate, ci și un act necesar.

Autorii, **Gabriel-Adrian Popescu**, doctor în medicină și **Cristina Popescu**, doctorandă, cadre universitare și medici specialiști în boli infecțioase, abordează problemele EI în mod temerar, folosind plener achizițiile științifice și clinice ale ultimului deceniu precum și rezultatele obținute prin analiza statistică a "fenomenului EI" atât în spitalul în care lucrează cât și în datele din literatura. "Disecția" practică delimitază certitudini și controverse, capătă răspunsuri - unele provizorii - și aduce clarificări de mare utilitate clinicienilor din toate specialitățile medicochirurgicale.

"Endocardite infecțioase" este o carte remarcabilă, de mare actualitate, scrisă de doi clinicieni și cercetători relativ tineri, dar de certă perspectivă; este o monografie care nu trebuie să lipsească din biblioteca oricărui medic care dorește să se mențină în actualitate.

*Prof. dr. MIRCEA ANGELESCU*