

¹Katedra i Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

²Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

³Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

⁴Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

⁵Klinika Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Beta-adrenolityk z antagonistą kanału wapniowego jako nowy lek złożony w terapii hipotensyjnej — stanowisko ekspertów

Bisoprolol and amlodipine — new type of fixed-dose combination in antihypertensive treatment: experts' position statement

Summary

Fixed-dose combinations are important part of the antihypertensive treatment due to additional benefits in terms of patient's therapeutic persistence and compliance to physician's advice. In grade 2 of arterial hypertension such combinations should be used as first line, basic therapeutic option. Bisoprolol and amlodipine are a new combination of antihypertensive agents accessible in Polish pharmacies. So far only fixed-dose combinations containing angiotensin-converting enzyme were available on the market. Combination of bisoprolol and amlodipine is joining in one pill a modern cardioselective beta-adrenolytic agent with the most popular dihydropyridine calcium channel antagonist. Both drugs are characterized by long time of action and favorable results from large clinical trials. Additionally, these drugs demonstrate different mechanisms of hypotensive action what secures antihypertensive efficacy regardless of patient's age or plasma renin activity. Beneficial influence of amlodipine on central aortic blood pressure levels possibly worse diminishing effect of bisoprolol on that important hemodynamic parameter. Study assessing directly one-pill combination of bisoprolol and amlodipine showed it is highly effective in lowering blood pressure as well as in decreasing heart rate. Treatment was well tolerated by 90% of patients. In BETAMLO — Polish, based on ques-

tionnaires register covering data for over 13 thousands of patients, bisoprolol and amlodipine were most often chosen agents in beta-adrenolytics and calcium channel blockers respectively, and their most popular dose was 5 mg/5 mg. Based on pathophysiological premises, such combination of antihypertensive agents seems to be most suitable for young patients with stage 2 arterial hypertension, who do not require blockade of renin-angiotensin system, in particular women in that population due to possible or planned pregnancy when such blockade would be in general contraindicated. In arterial hypertension complicated with ischemic heart disease or prior ischemic cardiovascular event, combination of bisoprolol and amlodipine can be successfully used altogether with an angiotensin-converting inhibitor, particularly when intensification due to antihypertensive or antianginal purpose to three-drugs based treatment regimen is necessary. Similarly in case of patients with arterial hypertension and diabetes.

key words: bisoprolol, amlodipine, fixe dose combination, antihypertensive treatment

Arterial Hypertension 2012, vol. 16, no 1, pages 40–55.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Andrzej Tykarski
Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań
e-mail: tykarski@o2.pl

 Copyright © 2012 Via Medica, ISSN 1428–5851

Znaczenie terapii skojarzonej i leków złożonych w terapii hipotensyjnej

Skuteczna terapia nadciśnienia tętniczego ma na celu maksymalne obniżenie długoterminowego łącznego ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-

-naczyniowego. Wymaga to skutecznego obniżenia ciśnienia tętniczego do wartości prawidłowych lub, jeśli to niemożliwe, do wartości najbardziej do nich zbliżonych. Leczenie powinno obejmować również wszystkie współistniejące odwracalne czynniki ryzyka [1]. Znaczenie optymalnej strategii leczenia nadciśnienia tętniczego i uzyskanie wartości docelowych w jak najkrótszym czasie od początku terapii wykazano w badaniu *Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation* (VALUE). W grupie chorych, którzy osiągnęli zalecane wartości ciśnienia tętniczego w ciągu 6 pierwszych miesięcy leczenia, wystąpiło o 45% mniej udarów mózgu i o 14% mniej zawałów serca, a śmiertelność całkowita była o 21% niższa niż w grupie, w której nadciśnienie tętnicze nie było dobrze kontrolowane [2].

Z przeprowadzonych dotychczas w Polsce badań epidemiologicznych (NATPOL III PLUS, WOBASZ) wynika, że docelowe ciśnienie tętnicze poniżej 140/90 mm Hg osiąga co siódmy chory z nadciśnieniem tętniczym [3]. Jednym z powodów takiego stanu jest stosowanie monoterapii u chorych, którzy już na początku leczenia mogliby odnieść korzyść z zastosowania leczenia skojarzonego. Zalecenia PTNT z 2011 roku podkreślają, że większość pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wymaga do osiągnięcia dobrej kontroli ciśnienia dwóch leków hipotensyjnych [4]. Dlatego w nadciśnieniu tętniczym 2. i 3. stopnia leczenie powinno rozpoczynać się od dwóch leków hipotensyjnych z możliwością zwiększenia jednego lub obu leków do dawki maksymalnej. Preferowane są preparaty łączące dwa leki w formie jednej tabletki. Zalecenia takie wynikają z obserwacji, że zastosowanie jednego leku w maksymalnej dawce obniża skurczowe ciśnienie tętnicze średnio o 20 mm Hg, a rozkurczowe średnio o 10 mm Hg. Dodatkowo podwojenie dawki leku w monoterapii zwiększa efekt terapeutyczny zaledwie o jedną trzecią, a dwukrotnie zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, podczas gdy dodanie do terapii drugiego leku pozwala na uzyskanie pięciokrotnie silniejszego działania hipotensyjnego [5].

Zasadność stosowania leczenia skojarzonego już od początku terapii została potwierdzona w wielu badaniach klinicznych, takich jak *Losartan Intervention for Endpoint reduction in Hypertension* (LIFE) czy *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial* (ASCOT) [6, 7]. W badaniach *STRAtegies of Treatment in Hypertension: Evaluation* (STRATHE) i *Simplified Treatment Intervention to Control Hypertension* (STITCH) zastosowanie preparatu złożonego pozwoliło dobrze kontrolować ciśnienie tętnicze u ponad 60% badanych [8, 9]. Jeszcze większy, bliski 80 odsetek chorych kontrolujących nadciśnienie tętnicze za pomocą preparatu skojarzonego udało się

osiągnąć w badaniu *Avoiding Cardiovascular Eventst hrough COMBination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension* (ACCOMPLISH) [10]. W świetle tych doniesień można śmiało powiedzieć, że nowoczesna i skuteczna terapia nadciśnienia tętniczego powinna obecnie opierać się na zastosowaniu preparatów skojarzonych. Skojarzona terapia nadciśnienia umożliwi zastosowanie leków w mniejszych dawkach i ogranicza częstość występowania zależnych od dawki działań niepożądanych, redukuje również liczbę zmian dawek i rodzajów leków w początkowej fazie farmakoterapii. Szczególnie dużo korzyści leczenie preparatami złożonymi może przynieść u chorych wysokiego ryzyka, u których powinno się szybko osiągnąć dobrą kontrolę nadciśnienia tętniczego. W badaniu *ADVANCE (Action in Diabetes and VascularDisease-Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation)* zastosowanie połączenia peryndoprylu i indapamidu w terapii chorych z cukrzycą typu 2 zredukowało śmiertelność całkowitą o 14%, a śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych o 18%. Zmniejszone zostało również ryzyko wystąpienia powikłań mikro- i makroangiopatycznych, liczby powikłań nerkowych i wieńcowych. Wszystkie te zjawiska wystąpiły u badanych przyjmujących złożony lek hipotensyjny niezależnie od tego, czy w momencie rozpoczynania terapii chorowali na nadciśnienie tętnicze [11].

Leczenie skojarzone nadciśnienia tętniczego jest skuteczną i bezpieczną formą postępowania, należy jednak przestrzegać kilku zasad kojarzenia leków hipotensyjnych. Efekt działania zastosowanych leków powinien być większy niż działanie poszczególnych preparatów osobno, przy niezmiętej tolerancji, a kojarzone leki powinny mieć różne i uzupełniające się mechanizmy działania. Nie należy łączyć preparatów z tej samej grupy (zasada ta nie dotyczy diuretyków) czy stosować połączeń leków bezpośrednio rozszerzających naczynia z antagonistami receptora α_1 -adrenergicznego lub pochodnymi dihidropirydyny. Siła działania inhibitorów ACE (*angiotensin converting enzyme*) jest zwiększana efektem, jaki wywołuje diuretyk, który, powodując hipowolemię, silnie pobudza aktywność reninową osocza. Zastosowanie inhibitora ACE pozwala z kolei zapobiec takim niekorzystnym efektom działania diuretyków jak hipokaliemia, hiperurykemia i nasilenie insulinooporności [12]. Skojarzenie antagonisty wapnia z sartanem lub inhibitorem ACE zmniejsza częstość występowania obrzęków, poprzez działanie naczyniorozszerzające w różnych miejscach układu naczyniowego.

Lek moczopędny zmniejsza retencję sodu i wody pojawiającą się podczas stosowania β -adrenolityku,

a β -adrenolityk hamuje wywołaną działaniem diuretyku aktywację układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA). Należy jednak zaznaczyć, że to połączenie z racji wywoływania pewnych niekorzystnych działań metabolicznych nie powinno być według obecnie obowiązujących zaleceń stosowane u chorych z zespołem metabolicznym lub z wysokim ryzykiem rozwoju cukrzycy [1]. O tym, że nie wszystkie połączenia lekowe, które teoretycznie powinny działać korzystnie, przynoszą w rzeczywistości taki efekt, przekonują wyniki badania *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial* (ONTARGET) [13], w którym zastosowanie terapii skojarzonej telmisartanu z ramiprilem wiązało się ze wzrostem działań niepożądanych przy skuteczności redukcji zgonów sercowo-naczyniowych, zawałów, udarów i hospitalizacji z powodu niewydolności serca u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka.

Warunkiem prawidłowej kontroli ciśnienia tętniczego jest, oprócz zastosowania leczenia skojarzonego, właściwa współpraca chorego z lekarzem. Obejmuje ona stosowanie się do zaleceń lekarskich odnośnie do modyfikacji stylu życia i diety, regularnego przyjmowania przepisanych leków i przestrzegania terminów okresowych kontroli lekarskich. Określa się ją pochodzącym z języka angielskiego terminem *compliance*, który można przetłumaczyć na język polski jako „przestrzeganie zaleceń terapeutycznych”. W ocenie współpracy lekarz–pacjent stosuje się również określenia, takie jak:

— nieprzestrzeganie zaleceń (*non-compliance*) — gdy chory kontynuuje leczenie, ale samodzielnie modyfikuje zalecenia lekarza co do czasu przyjmowania leków czy ich dawek;

— wytrwałość terapeutyczna (*persistence*) — oznaczająca regularne przyjmowanie leków przez określony czas, przy czym w przypadku nadciśnienia tętniczego leki należy przyjmować zwykle do końca życia;

— brak wytrwałości terapeutycznej (*non-persistence*) — czyli samodzielne odstawienie leków na okres ponad 60 dni (pominięcie dwóch kolejnych recept);

— urlop terapeutyczny lub wakacje lekowe (*drug holiday*) — decyzja chorego o nieprzyjmowaniu leków, podejmowana celowo lub przez zapomnienie, w dni wolne od pracy lub podczas wyjazdów wakacyjnych;

— efekt wizyty u lekarza (*tooth brush effect, white-coat effect*) — przejściowa poprawa w przestrzeganiu zaleceń lekarskich tuż przed i po planowanej wizycie u lekarza.

Do ilościowej oceny *compliance* najczęściej wykorzystuje się dwa wskaźniki: stopień przestrzegania

zaleceń w odniesieniu do przyjmowania poszczególnych dawek (odsetek dawek przyjętych w stosunku do przepisanych — dawki przyjęte/dawki przepisane $\times 100\%$) i odsetek dni, w których przyjęto właściwą liczbę dawek (liczba dni z właściwą liczbą dawek/liczba dni obserwacji $\times 100\%$). W terapii nadciśnienia tętniczego do uzyskania zadowalającej kontroli ciśnienia konieczne jest uzyskanie wartości stopnia przestrzegania zaleceń wynoszącej co najmniej 80%. Nie powinna ona jednak wynosić więcej niż 120%, co może mieć miejsce w sytuacji, gdy chory przyjmuje lek częściej lub w większych dawkach niż zalecone, licząc na szybszą poprawę stanu zdrowia.

W zależności od poziomu współpracy z lekarzem, pacjentów można podzielić na trzy grupy:

— niewspółpracujący (*non-compliers*) — 5–10% chorych;

— częściowo współpracujący (*partial compliers*) — 30–40% chorych, u których odsetek przyjmowanych dawek leku wynosi 50–80%;

— całkowicie współpracujący (*full compliers*) — 50–60% chorych, odsetek przyjmowanych dawek leku w powyżej 80% [14].

Podstawową przyczyną słabego *compliance* chorych na nadciśnienie tętnicze jest brak subiektywnego poczucia choroby, która może przebiegać w sposób całkowicie bezobjawowy. Pacjent z nadciśnieniem tętniczym nie łączy bezpośrednio przyjęcia dawki leku z ustąpieniem konkretnych objawów, dlatego często nieświadomy zagrożenia przerywa terapię zaraz po uzyskaniu normalizacji wartości ciśnienia tętniczego. Terapia hipotensyjna jest przerywana często z powodu rozczarowania nieskutecznością leczenia, wystąpienia działań niepożądanych czy wysokich kosztów zakupu leków. Rozwiązaniem wielu problemów związanych z brakiem przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez chorych otrzymujących leczenie przeciwnadciśnieniowe wydają się złożone preparaty hipotensyjne.

Udowodniono, że wraz ze zwiększaniem liczby przyjmowanych codziennie tabletek i stosowaniem skomplikowanych schematów terapeutycznych pogarsza się współpraca chorego z lekarzem. Zastosowanie preparatu złożonego pozwala dzięki połączeniu dwóch długodziałających leków hipotensyjnych na uproszczenie schematu dawkowania do jednej tabletki raz na dobę. Jest to istotne u chorych leczących się wyłącznie z powodu nadciśnienia tętniczego, ale jeszcze ważniejsze w przypadku osób już otrzymujących leki z powodu często współistniejących schorzeń takich jak cukrzyca czy zaburzenia lipidowe. Dostępne są analizy, które pokazują, że im większa liczba leków przyjmowanych przez chorego, tym bardziej widoczne jest przewaga preparatu

Rycina 1. Korzyści stosowania leków złożonych w terapii nadciśnienia tętniczego**Figure 1.** Benefits of fixed-dose combination drugs in antihypertensive therapy

Skuteczność
Wygoda
Mniej działań niepożądanych
Dobre samopoczucie pacjenta
Niższy koszt
Lepsze przestrzeganie zaleceń
Większa determinacja w osiąganiu celów terapeutycznych przez pacjenta

złożonego, który zapewnia lepszą wytrzymałość terapeutyczną niż dwa osobne leki hipotensyjne [15] (ryc. 1).

Preparaty złożone są z reguły stosowane raz na dobę i dzięki długiemu okresowi działania zapewniają całodobową kontrolę wartości ciśnienia tętniczego, również w godzinach nocnych, zapobiegają wzrostowi poziomu ciśnienia tętniczego nad ranem, kiedy ma miejsce najczęściej epizodów sercowo-naczyniowych, a ryzyko hipotonii podczas stosowania leku jest zmniejszone dzięki łagodniejszemu początkowi działania. W razie pominięcia jednej z dawek leku, co często zdarza się chorym z nadciśnieniem tętniczym, w przypadku leków o długim czasie działania nie dochodzi do niewłaściwej kontroli ciśnienia tętniczego. Przyjmowanie leku raz na dobę wiąże się z najlepszym przestrzeganiem zaleceń terapeutycznych, natomiast przestrzeganie zaleceń gwałtownie pogarsza się, jeśli lek jest przyjmowany więcej niż dwa razy w ciągu doby. Wyniki badań przeprowadzonych wśród lekarzy wskazują, że właśnie w stosowaniu prostych schematów terapeutycznych widzą oni największą możliwość poprawy skuteczności leczenia przeciwnadciśnieniowego [16].

Obserwacje poczynione na podstawie analizy danych z amerykańskich aptek pozwoliły na porównanie wytrzymałości terapeutycznej chorych stosujących lizynopryl lub enalapryl wraz z hydrochlorotiazidem w postaci preparatu złożonego lub dwóch osobnych leków. Po roku terapii preparat złożony (lizynopryl i HCTZ lub enalapryl i HCTZ) kontynuowało blisko 70% badanych i było to o 20% więcej niż w przypadku przyjmowania dwóch osobnych leków.

Obowiązujące wytyczne ESH/ESC przywiązują dużą wagę do właściwej współpracy lekarza z pacjentem. Chorego z nadciśnieniem tętniczym należy edukować co do istoty choroby, ryzyka z nią związanego i możliwych powikłań. Lekarz powinien motywować do zmiany stylu życia i kontynuowania rozpoczętej farmakoterapii. Pacjenta należy poinformo-

wać o ewentualnych działaniach niepożądanych leków hipotensyjnych i stworzyć mu warunki do aktywnego uczestnictwa w procesie leczenia. W zapewnieniu dobrego przestrzegania zaleceń terapeutycznych kluczową rolę odgrywa wspólne uzgodnienie strategii terapii uwzględniające indywidualne uwarunkowania chorego.

Bisoprolol — pozycja w grupie β -adrenolityków

Mechanizm działania hipotensyjnego leków β -adrenolitycznych polega głównie na zmniejszeniu pojemności minutowej serca o 15–20% w wyniku zablokowania receptorów β_1 w sercu, co prowadzi przede wszystkim do zwolnienia czynności serca. Mimo zmniejszenia siły skurczu mięśnia sercowego objętość wyrzutowa nie ulega większym zmianom. Podczas długotrwałej terapii pojemność minutowa pozostaje obniżona przewlekłe, opór obwodowy z kolei stopniowo maleje, osiągając nawet wartości prawidłowe, prowadząc w efekcie do spadku ciśnienia. Za potencjalne przyczyny względnego (w stosunku do przepływu) spadku oporu uważa się zmniejszenie aktywności układu współczulnego i RAA, zmniejszenie wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia oraz zwiększenie uwalniania prostacykliny i przedsionkowego peptydu natriuretycznego (ANP, *atrial natriuretic peptide*) [17]. Leki β -adrenolityczne mogą oddziaływać na układ współczulny na trzech poziomach: centralnego układu nerwowego poprzez ośrodkowe zahamowanie aktywności sympatycznej, baroreceptorów poprzez obniżenie progu pobudzenia oraz nerwów obwodowych poprzez blokadę presynaptycznych receptorów β_2 hamującą uwalnianie noradrenaliny. Działanie hipotensyjne ujawnia się po kilku dniach terapii, a maksymalną siłę działania obserwuje się po 2–3 tygodniach.

Beta-adrenolityki stanowią złożoną grupę leków hipotensyjnych dzielącą się na 3 generacje i 6 podgrup. Leki tej grupy różnią się powinowactwem do receptorów β_1 - lub β_2 -adrenergicznych (selektywność); wewnętrzną aktywnością sympatykomimetyczną, rozpuszczalnością w tłuszczach oraz właściwościami farmakokinetycznymi. Bisoprolol należy do podgrupy II C obejmującej najnowocześniejsze β -adrenolityki bez właściwości wazodilatacyjnych [18].

Bisoprolol należy do wybitnie kardioselektywnych β_1 -adrenolityków [19]. Preparaty te cechują się tym, że posiadają znacznie większe powinowactwo do receptorów β_1 występujących ze szczególnie wysoką gęstością w sercu (stąd nazwa kardioselektywność) niż do receptorów β_2 , których główną lokalizację sta-

nowią tętnice, drzewo oskrzelowe i tkanka tłuszczowa. Stąd bisoprolol jest przydatnym β -adrenolitykiem u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i towarzyszącymi zaburzeniami gospodarki lipidowej (nie wpływa na stężenie cholesterolu całkowitego, triglicerydów, a także na stężenie frakcji HDL i LDL cholesterolu) oraz upośledzoną tolerancją glukozy lub cukrzycą. Przewaga bisoprololu nad β -adrenolitykami nioselektywnymi, nawet wyróżniającymi się wazodilatacją (np. karwedilol), ujawnia się szczególnie w przypadku cukrzycy insulinozależnej ze skłonnością do hipoglikemii. Kardioselektywność bisoprololu sprawia, że jest on także relatywnie bezpieczny u pacjentów z chorobami płuc [20].

Bisoprolol zajmuje pośrednie miejsce, jeżeli chodzi o hydrolipofilność. Jest mniej lipofilny niż propranolol, lecz bardziej niż atenolol. Dzięki temu łączy w sobie właściwości typowe dla β -adrenolityków lipofilnych (szybkie wchłanianie) oraz typowe dla β -adrenolityków hydrofilnych (długi osoczowy okres półtrwania, niewielki efekt pierwszego przejścia) [21]. Bisoprolol nie posiada częściowej aktywności agonistycznej, co czyni go bezpiecznym u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, która stanowi jedno z trzech, obok nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca, podstawowych wskazań do stosowania bisoprololu.

Wskaźnik *trough/peak* dla bisoprololu określający długość działania hipotensyjnego wynosi około 80%, a więc upoważnia do stosowania tego leku 1 raz na dobę z zachowaniem całodobowego efektu hipotensyjnego. Wyniki badań porównawczych bisoprololu i atenololu z zastosowaniem ABPM wykazały znacznie większy efekt obniżenia ciśnienia pod wpływem bisoprololu w godzinach rannych, przed podaniem kolejnej dawki leku [22].

Początkowo bisoprolol stosowano w terapii nadciśnienia tętniczego i chorobie wieńcowej. Leki β -adrenolityczne są skuteczniejsze u osób młodych, u których wskutek przewagi aktywności układu współczulnego dochodzi do wzrostu aktywności reninowej osocza, zwiększenia objętości wyrzutowej i częstości pracy serca, na ogół przy prawidłowym oporze. Ponadto wyniki dużych badań klinicznych wykazały przewagę β -adrenolityków nad diuretykami w zakresie redukcji powikłań sercowo-naczyniowych w młodszych grupach wiekowych. Dlatego lek β -adrenolityczny zaleca się jako monoterapię rozpoczynającą leczenie nadciśnienia niepowikłanego u ludzi młodych, chętniej u kobiet oraz w nadciśnieniu wysokoreninowym

Najsilniejsze dowody EBM (*evidence based medicine*) dotyczą korzyści stosowania bisoprololu w niewydolności serca. W badaniu *Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study* (CIBIS-II) wykazano skuteczność bisoprololu w niewydolności serca. Celem badania

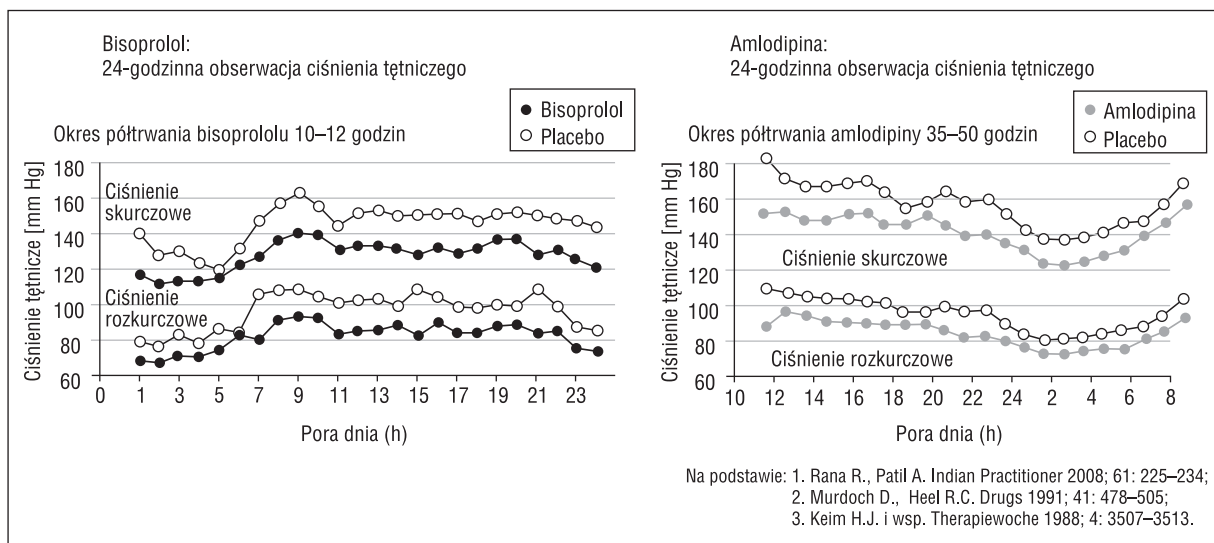
była ocena wpływu bisoprololu dołączonego do terapii konwencjonalnej na całkowitą śmiertelność chorych z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca (III lub IV klasa wg NYHA) wywołaną upośledzeniem funkcji skurczowej lewej komory. Próbę zakończono przed planowanym terminem, ponieważ bisoprolol zmniejszył ryzyko nagłych zgonów o 44%, śmiertelność całkowitą o 34%, a częstość hospitalizacji o 32% ($p < 0,0001$) [23].

Szczególna przydatność na tle innych β -adrenolityków wykazał bisoprolol w nadciśnieniu tętniczym w okresie okołoperacyjnym. Cykl badań DECREASE udowodnił protekcyjną rolę bisoprololu w zapobieganiu zgonom i powikłaniom sercowym przy planowych zabiegach kardiologicznych i poza-kardiologicznych [24, 25]. W badaniu DECREASE I (gdzie przeprowadzono operacje naczyniowe) odsetek zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i zawałów serca niezakończonych zgonem został zredukowany 10-krotnie u pacjentów przyjmujących bisoprolol w porównaniu z grupą kontrolną. Z kolei w badaniu DECREASE IV (operacje z innych przyczyn) odsetek zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i zawałów serca niezakończonych zgonem został zredukowany 4-krotnie u pacjentów przyjmujących bisoprolol w porównaniu z grupą kontrolną.

Takiego wyniku nie udało się osiągnąć w analogicznym zastosowaniu innego ważnego β -adrenolityku — metoprololu w najbardziej rozległym populacyjnie badaniu o akronimie POISE [26].

Amlodipina — pozycja w grupie antagonistów wapnia

Antagoniści wapnia stanowią bardzo heterogenną grupę leków i obejmują trzy główne klasy: fenyloalkiloaminy, benzotiazepiny i dihydropirydyny. Różnią się one budową chemiczną, miejscem i sposobem łączenia z kanałem wapniowym oraz wpływem na układ bodźco-przewodzący. Pochodne dihydropirydyny drugiej i trzeciej generacji mają ulepszone profile farmakokinetyczne — wykazują większą selektywność naczyniową, w mniejszym stopniu aktywują układ współczulny i wpływają na przyspieszenie rytmu serca, słabiej działają inotropowo ujemnie w porównaniu z klasyczną nifedypiną [27]. Amlodipina, należąca do grupy dihydropirydynowych antagonistów wapnia, jest jednym z najchętniej przepisywanych preparatów, wykazującym się jednocześnie bardzo dobrymi właściwościami farmakokinetycznymi oraz posiadającym udowodnioną skuteczność terapeutyczną popartą wynikami licznych badań klinicznych [28].



Rycina 2. Badania wykazujące całodobowe działanie hipotensyjne bisoprololu i amlodipiny
Figure 2. Trial results showing that both bisoprolol and amlodipine exert hypotensive effect over 24 hour

W przeciwieństwie do innych pochodnych dihydropirydyny, amlodipina występuje głównie w postaci zjonizowanej, co wyjaśnia jej unikalne właściwości farmakologiczne. Wysoki stopień jonizacji ogranicza jej przechodzenie przez warstwę lipidów błony komórkowej. Powoduje to opóźnienie początku blokowania kanałów typu L co prowadzi do opóźnionego działania biologicznego tego leku. Taki sposób łączenia z miejscami receptorowymi błony komórkowej i kanałem L istotnie różni amlodypinę od niezjonizowanych form innych pochodnych dihydropirydyny (np.: nitrendypiny i felodypiny) [29–32]. Dowiedziono, że spośród pochodnych dihydropirydyny tylko amlodipina (a nie nifedypina GITS czy lacydypina) powoduje najbardziej stałą, 24-godzinną blokadę kanału wapniowego. Lek ten utrzymuje znaczące i klinicznie istotne działanie do 48 godzin od jego przyjęcia [33–35] (ryc. 2).

Amlodipina należy do grupy pochodnych 1,4-dihydropirydyny. Jedną z najistotniejszych cech tej podgrupy jest wybiórczo silne w porównaniu z pozostałymi grupami działanie na komórki mięśni gładkich w ścianie naczyń przy jednoczesnym znikomym wpływie na komórki miokardium. Ocenia się, że amlodipina wykazuje 10-krotnie silniejszy wpływ na mięśniówkę tętnic w porównaniu z komórkami mięśniowymi serca [36]. Efekt kliniczny powyższych właściwości pochodnych dihydropirydynowych warunkuje ich zastosowanie w nadciśnieniu tętniczym oraz chorobie niedokrwiennej serca. Ich główne działania, które znajdują zastosowanie w terapii tych schorzeń, to bezpośrednie rozszerzenie naczyń, co powoduje obniżenie oporu naczyniowego, a co za tym idzie ciśnienia tętniczego, jak rów-

nież zmniejszenie obciążenia następczego serca, poprawa ukrwienia mięśnia sercowego (zwłaszcza w obrębie warstwy podwiersdziejowej), zapobieganie nadmiernym skurczom tętnic wieńcowych w postaci wazospastycznej dławicy oraz działanie cytoprotekcyjne w okresie niedokrwienia i reperfuzji.

Wykazano, że amlodipina należy do grupy leków hipotensyjnych obniżających ciśnienie centralne [37, 38]. Obecnie uważa się, że najważniejszą cechą leku przeciwnadciśnieniowego warunkującą jego wpływ na różnicę między ciśnieniem centralnym i obwodowym ciśnieniem skurczowym jest rozszerzenie naczyń obwodowych. Zmniejszenie napięcia mięśni gładkich ścian tętniczek oporowych i arterioli, pod wpływem leków wazodilatacyjnych, opóźnia powrót fali odbitej do aorty wstępującej, zmniejsza jej wysokość, a co za tym idzie w mniejszym stopniu wzmacnia ciśnienie skurczowe w aortic wstępującej.

Ponieważ w wielu tych procesach wapń odgrywa kluczową rolę, wydaje się słuszne wdrożenie antagonistów wapnia po to, by spowolnić procesy prowadzące ostatecznie do rozwoju zmian miażdżycowych. Dostępne wyniki badań klinicznych z udziałem amlodipiny potwierdzają, że rozwój zmian miażdżycowych można ograniczyć. Wykazano, że lek ten obniża stężenie oksydowanych LDL w osoczu, choć nie zmienia całkowitego poziomu LDL. Jednak takie działanie wiązało się ze znacznym spowolnieniem rozwoju zmian miażdżycowych [39].

W badaniu *Coronary AngioPlasty Amlodipine Restenosis Study* (CAPARES) [40] oceniano wpływ leczenia amlodipiną na restenozę i kliniczne punkty końcowe u chorych po przeszkońskiej wewnątrzna-

Tabela I. Najistotniejsze badania oceniające wpływ amlodipiny na rokowanie sercowo-naczyniowe
Table I. The most important trials evaluating the effect of amlodipine on cardiovascular prognosis

<p>PREVENT¹ 825 pacjentów z chorobą niedokrwinną serca ($\geq 30\%$): badanie wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo</p>	<p>Pierwszorzędowy efekt: brak różnicy w zmianach angiograficznych po 3 latach wobec placebo ↓ o 35% hospitalizacji z powodu niewydolności serca + dławicy piersiowej ↓ o 33% procedur rewaskularyzacji</p>
<p>CAMELOT² 1991 pacjentów z chorobą niedokrwinną serca ($> 20\%$): badanie przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, randomizowane, porównanie z placebo i enalaprilem w dawce 20 mg</p>	<p>Pierwszorzędowy efekt: ↓ o 31% zdarzeń sercowo-naczyniowych wobec placebo ↓ o 41% hospitalizacji z powodu dławicy piersiowej ↓ o 27% rewaskularyzacji naczyń wieńcowych</p>
<p>ASCOT-BPLA/CAFE^{3,4} 19 257 pacjentów z nadciśnieniem: badanie wieloośrodkowe, randomizowane, prospektywne, porównanie z atenolem</p>	<p>Pierwszorzędowy efekt: ↓ o 10% niezakończonych zgonem zawałów i zakończonej zgonem choroby niedokrwiennej serca ↓ o 16% wszystkich zdarzeń i procedur sercowo-naczyniowych ↓ o 30% nowej cukrzycy ↓ o 27% udaru ↓ o 11% umieralności całkowitej ↓ o 4,3 mm Hg centralnego ciśnienia w aorcie</p>
<p>ALLHAT⁵ 18 102 pacjentów z nadciśnieniem: badanie randomizowane, prospektywne, porównanie z lisinoprilem</p>	<p>Pierwszorzędowy efekt: brak różnicy w złożonym punkcie: niezakończonych zgonem zawałów i zakończonej zgonem choroby niedokrwiennej serca wobec lisinoprilu ↓ o 6% złożonej choroby wieńcowej ↓ o 23% udaru</p>

Na podstawie: 1. Pitt i wsp. *Circulation* 2000; 102: 1503–1510; 2. Nissen i wsp. *JAMA* 2004; 292: 2217–2226; 3. Dahlof i wsp. *Lancet* 2005; 366: 895–906; 4. Williams i wsp. *Circulation* 2006; 113: 1213–1225; 5. Leenen i wsp. *Hypertension* 2006; 48: 374–384

czyniowej płastyce naczyń wieńcowych. Podawanie tego leku istotnie zmniejszało potrzebę powtórnej płastyki, jak również zmniejszało ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego poważne incydenty sercowo-naczyniowe w ciągu następujących 4 miesięcy obserwacji. Wpływ na rozwój miażdżycy w naczyniach tętniczych był również przedmiotem badań w dużej, obejmującej 825 pacjentów, próbie *Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial* (PREVENT) [41]. W badaniu tym oceniono, czy w populacji chorych z udokumentowaną koronarograficznie chorobą niedokrwinną serca stosowanie 5–10 mg amlodipiny prowadzi do regresji zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych i szyjnych. Po średnio 36-miesięcznej obserwacji w badaniu ultrasonograficznym tętnic szyjnych wykazano w grupie amlodipiny istotne zmniejszenie grubości warstwy intima-media. Dodatkowo stwierdzono również w grupie amlodipiny mniejszą częstość hospitalizacji z powodu niestabilnej choroby wieńcowej oraz mniej zabiegów rewaskularyzacji tętnic wieńcowych. Metaanaliza 5 prac, dotycząca pacjentów po przebytej angioplastyce tętnic wieńcowych, wykazała że stosowanie antagonisty wapnia zmniejsza ryzyko wystąpienia restenozy aż o 30% [42] (tab. I).

Większość dużych badań klinicznych z zastosowaniem antagonistów wapnia była oparta na amlodipinie

i lek ten wykazywał dużą skuteczność hipotensyjną. W zaleceniach PTNT 2011 po uwzględnieniu wyników ASCOT, VALUE, ACCOMPLISH podkreślono skuteczność i bezpieczeństwo amlodipiny zarówno w monoterapii, jak i leczeniu skojarzonym [43].

Beta-adrenolityk + antagonistą wapnia — nowy typ połączenia leków hipotensyjnych

Choć nowoczesne leki z grupy β -adrenolityków, takie jak bisoprolol, i z grupy dihydropirydynowych antagonistów wapnia, takie jak amlodipina, mają ugruntowaną pozycję w leczeniu nadciśnienia i jego powikłań sercowo-naczyniowych, co staraliśmy się przedstawić w poprzednich rozdziałach, to połączenie ich w preparacie złożonym nie było dotąd stosowane. Wszystkie dostępne w Polsce preparaty złożone w terapii hipotensyjnej stanowią połączenie inhibitora konwertazy angiotensyny lub sartanu, albo z diuretykiem tiazydowym, albo z antagonistą wapnia. Wymienione cztery typy leków złożonych mają uzasadnienie hemodynamiczne, stanowiąc połączenie tak zwanego leku oporowego (lek blokujący RA) z tak zwanym lekiem objętościowym (diuretyk tiazydowy lub antagonistą wapnia) i były testowane w wielu wieloośrodkowych badaniach klinicznych.

Z tego względu są wymieniane w wytycznych ESH 2009 i PTNT 2011 jako połączenia preferowane.

Warto jednak zauważyć, że połączenie β -adrenolityk–dihydropirydynowy antagonistą wapnia spełnia również te kryteria. Oba komponenty mają odmienny mechanizm działania hipotensyjnego i, o czym nie pamięta się, były stosowane w kilku dużych badaniach klinicznych (HOT, FEVER, ELSA). W charakterystyce połączeń dwulekowych w wytycznych ESH 2007 skojarzenie β -adrenolityku z antagonistą wapnia należy do preferowanych. Wydaje się, że w świetle omawianych tu korzyści połączenia beta-adrenolityk-antagonista wapnia i faktu pojawienia się pierwszego preparatu złożonego z leków tych dwóch grup, pominięcie tego połączenia wśród preferowanych w wytycznych PTNT 2011 należy uznać za niedociągnięcie. W opublikowanym w 2011 dokumencie Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego odnośnie postępowania w terapii złożonej nadciśnienia tętniczego podkreślono, że połączenie beta-adrenolityka i dihydropirydynowego antagonisty kanału wapniowego powoduje addycyjne obniżenie ciśnienia tętniczego i zwykle jest dobrze tolerowane [44].

Potencjalne korzyści połączenia β -adrenolityk + antagonistą wapnia

Generalnie monoterapia nadciśnienia tętniczego z wykorzystaniem β -adrenolityku budzi zastrzeżenia związane z efektywnością obniżania ciśnienia centralnego. Jednak analiza patofizjologiczna tego zjawiska tłumaczy, dlaczego jednoczesne zastosowanie antagonisty wapnia oddala te obawy.

Wątpliwości wobec leków β -adrenolitycznych przyniosły wyniki badania ASCOT, wykazujące przewagę terapii hipotensyjnej opartej na amlodipinie nad leczeniem opartym na atenololu, zarówno w zakresie redukcji ryzyka udaru mózgu, jak i zmniejszenia śmiertelności ogólnej oraz sercowo-naczyniowej [45], a także rezultaty metaanalizy Lindholma i wsp., która wykazała istotnie mniejsze korzyści stosowania β -adrenolityków w porównaniu z innymi grupami leków hipotensyjnych w prewencji udaru mózgu, mimo porównywalnego efektu hipotensyjnego [46]. Wśród potencjalnych przyczyn tych niekorzystnych dla β -adrenolityków wyników, po raz pierwszy zwrócono uwagę na wpływ leków hipotensyjnych na ciśnienie centralne w aorcie, a więc to ciśnienie, które bezpośrednio oddziałuje na serce, mózg i nerki, czyli na narządy docelowe związane z powikłaniami nadciśnienia tętniczego.

Wynik badania CAFE przeprowadzonego w subpopulacji badania ASCOT wykazał, że ciśnienie

centralne w aorcie było istotnie wyższe w grupie leczonej atenololem, za co odpowiadał podwyższony tak zwany wskaźnik wzmocnienia, parametr hemodynamiczny wynikający z istnienia fali odbitej od tętniczek oporowych, która nakłada się na falę napływu krwi z lewej komory serca do aorty, podwyższając w niesprzyjających warunkach centralne ciśnienie skurczowe [46].

Istnieją trzy potencjalne mechanizmy mogące prowadzić do niekorzystnego wpływu β -adrenolityku na wskaźnik wzmocnienia i w konsekwencji mniej efektywnego obniżania ciśnienia centralnego w aorcie w porównaniu z wpływem na ciśnienie obwodowe. Pierwszy to ewentualny gorszy wpływ na szybkość fali tętna (PWV, *pulse wave velocity*), która jest miarą sztywności tętnic. Zwiększona PWV oznacza przyspieszenie fali odbitej, która trafia na szczyt fali napływu, powodując wyższy wskaźnik wzmocnienia. W badaniu CAFE nie wykazano jednak różnic szybkości fali tętna pomiędzy badanymi grupami, co sprawia, że ten mechanizm jest mniej prawdopodobny. Drugi mechanizm to możliwość zmiany oddalenia miejsc odbicia fali ciśnienia pod wpływem stosowanych leków. Zablokowanie receptorów β_2 może prowadzić do relatywnie większego obkurczenia tętniczek oporowych i fala tętna może odbijać się bardziej proksymalnie, a skrócenie drogi prowadzi ponownie do wzrostu wskaźnika wzmocnienia przez falę odbitą, szczególnie w porównaniu z lekiem działającym wazodilatacyjnie, jak miało to miejsce w badaniu ASCOT. Trzeci mechanizm to przedłużone trwanie skurczu lewej komory na skutek chronotropowoujemnego działania β -adrenolityku. W konsekwencji szczyt fali napływu ulegałby opóźnieniu i nawet biegnąca z tą samą szybkością fala odbita w przypadku leczenia β -adrenolitykiem zwiększałaby wskaźnik wzmocnienia i ciśnienie centralne. Rzeczywiście w populacji badania ASCOT grupa leczona atenololem cechowała się niższą czynnością akcji serca. Wydawało się, że przyjęcie tego trzeciego mechanizmu jest niemożliwe, ponieważ bu-

Tabela II. Mechanizmy różnego wpływu leków hipotensyjnych na wskaźnik wzmocnienia i ciśnienie centralne

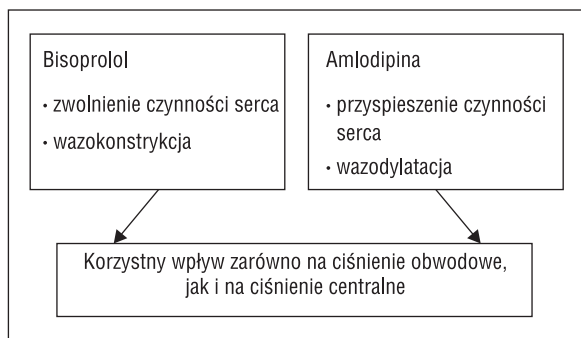
Table II. Mechanism responsible for different effects of hypotensive drugs on augmentation index and central aortic blood pressure

Spadek prędkości fali tętna pod wpływem nowych leków
Zwiększony czas wędrowki fali odbitej (działanie chronotropowoujemne — β -adrenolityki)
Różnica miejsca odbicia w tętnicach oporowych (leki wazokonstrykcyjne — np. β -adrenolityki v. wazodylatacyjne — np. dihydropirydynowy antagonistą wapnia)

ryłyoby trudny do obalenia kanon, że im wolniejsza — w granicach fizjologicznych — czynność serca, tym mniejsze ryzyko sercowo-naczyniowe (tab. II).

Okazało się jednak, że zasada ta może nie dotyczyć pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym. W 2009 roku ukazała się metaanaliza Bangalore i wsp., która wykazała, że w przypadku niepowikłanego nadciśnienia tętniczego, w odróżnieniu od pacjentów z niewydolnością serca, stabilną chorobą wieńcową lub osób po przebytych zawale serca, zwolnienie czynności serca za pomocą β -adrenolityku wiąże się ze zwiększeniem ryzyka zgonu i incydentów sercowo-naczyniowych [47]. Obserwacja ta składa się w logiczną, patofizjologiczno-kliniczną całość z wynikami badania CAFE, stanowiąc poważną podstawę do zakwestionowania roli β -adrenolityków w terapii niepowikłanego nadciśnienia tętniczego, ponieważ podważa korzyści podstawowego mechanizmu działania klasycznych leków β -adrenolitycznych, jakim jest zwolnienie czynności serca. Te przesłanki stały się w wytycznych PTNT 2011 podstawą do preferowania w terapii nadciśnienia niepowikłanego podgrupy β -adrenolityków wazodilatacyjnych w monoterapii w przypadku wskazań do zastosowania leków tej grupy.

Uzupełnienie terapii β -adrenolitykiem za pomocą dihydropirydynowego antagonisty wapnia sprawia, że te zastrzeżenia patofizjologiczno-hemodynamiczne tracą podstawy. Bisoprolol i amlodipina posiadają przeciwstawne właściwości hemodynamiczne, odpowiednio zwolnienie i przyspieszenie czynności serca, działanie wazokonstrykcyjne i wazodilatacyjne, mniej i bardziej korzystny udokumentowany wpływ na ciśnienie centralne. Obserwacje wykazują, że w skojarzeniu dominują cechy korzystne: umiarkowane zwolnienie czynności serca i jednocześnie efekt wazodilatacyjny (ryc. 3).



Rycina 3. Odmienne mechanizmy działania hipotensyjnego bisoprololu i amlodipiny i wynikające z tego przeciwstawne efekty hemodynamiczne

Figure 3. Different mechanisms of hypotensive action of bisoprolol and amlodipine resulting in opposed hemodynamic effects

Te przeciwstawne właściwości hemodynamiczne β -adrenolityku i dihydropirydynowego antagonisty wapnia przekładają się również na komplementarny efekt hipotensyjny w różnych grupach pacjentów. Beta-adrenolityk jest skuteczniejszy u osób młodszych i z wysoką aktywnością reninową osocza, a dihydropirydynowy antagonist wapnia u osób starszych i z niską aktywnością reninową osocza. Tłumaczy to dużą skuteczność preparatu złożonego bisoprolol–amlodipina przedstawioną w poniższym badaniu (ryc. 4).

Badania dotyczące połączenia bisoprololu z amlodipiną

W badaniu Rana i Patila [48] oceniano preparat hipotensyjny łączący amlodipinę i bisoprolol u chorych z 2. stopniem nadciśnienia tętniczego.

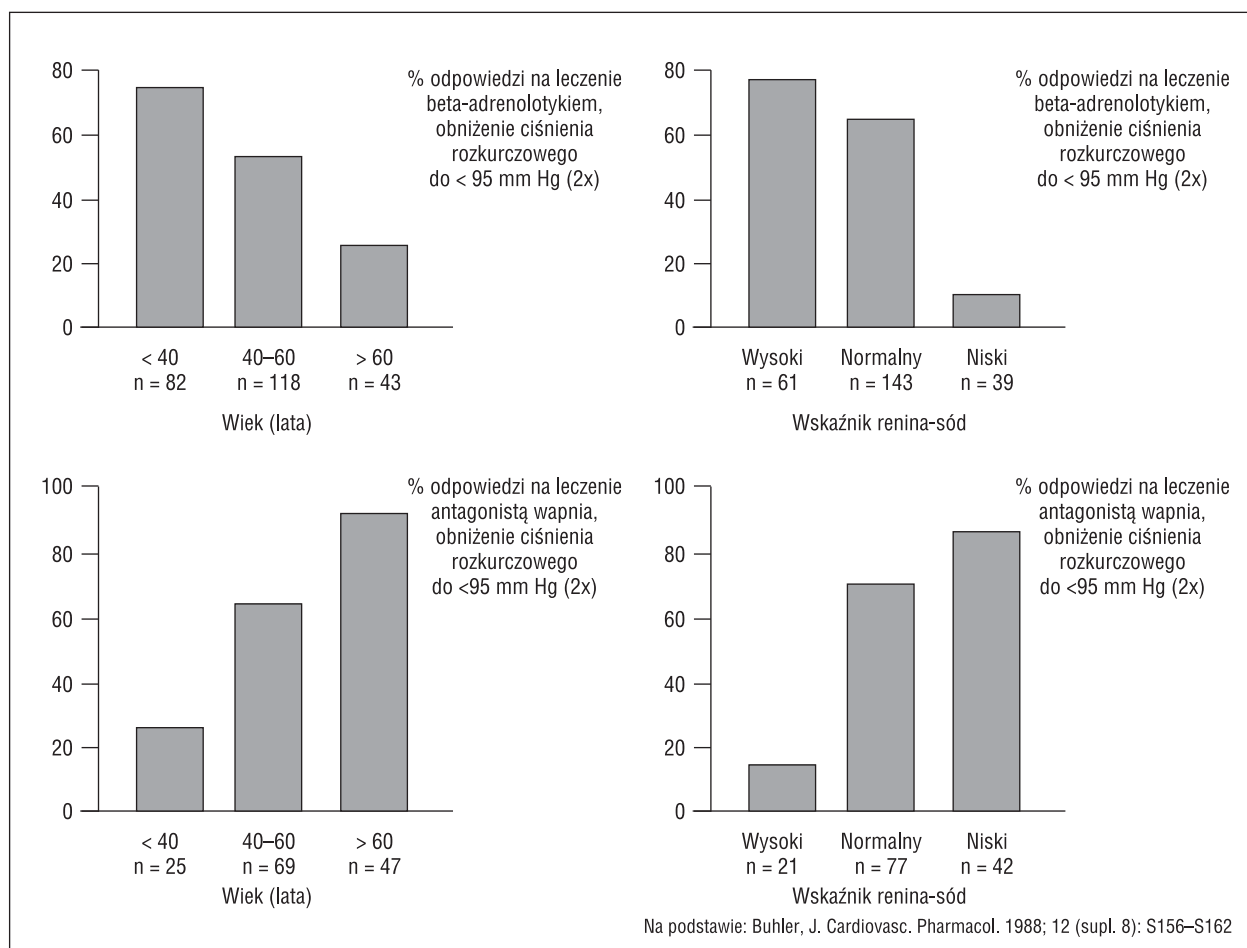
Autorzy postawili sobie jako główne cele:

1. ocenę skuteczności preparatu łączonego amlodypiny (5 mg) z bisoprololem (5 mg) w leczeniu chorych z 2. stopniem nadciśnienia tętniczego;
2. ocenę odsetka osób uzyskujących zakładane wartości ciśnienia tętniczego przy stosowaniu badanego preparatu łączonego (amlodypina 5 mg, bisoprolol 5 mg);
3. ocenę bezpieczeństwa i tolerancji stosowanego preparatu łączonego w leczeniu nadciśnienia tętniczego 2. stopnia.

Badanie zostało zaprojektowane jako otwarta, wielośrodkowa próba prospektywna, w której udział wzięło 169 ośrodków. W sumie do badania zakwalifikowano 801 chorych ze świeżo wykrytym nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia w wieku 18–70 lat. Do badania kwalifikowano również osoby z 2. stopniem nadciśnienia leczone w monoterapii amlodipiną, ramiprilem lub atenololem.

W czasie badania pacjenci otrzymywali przez 4 tygodnie preparat łączony amlodipiny (5 mg) i bisoprololu (5 mg) raz dziennie, rano. W czasie obserwacji odbyły się 4 wizyty kontrolne w odstępach tygodniowych. Opinie na temat tolerancji i zadowolenia z leczenia zbierano w czasie ostatniej wizyty po 4 tygodniach leczenia. W czasie każdej z wizyt odnotowywano również występowanie działań niepożądanych.

Pacjenci opisani zostali jako osoby odpowiadające na leczenie (responders) gdy ciśnienie tętnicze (BP) na końcu obserwacji wynosiło skurczowe < 140 mm Hg, a rozkurczowe < 90 mm Hg. Skuteczność leczenia po 4 tygodniach obserwacji oceniał badacz w 4-stopniowej skali jako: doskonała, dobra, zadowalająca, słaba. Oceniano częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych przez pacjenta oraz zidentyfikowanych przez lekarza prowadzącego w 4-stopniowej skali na końcu obserwacji.



Rycina 4. Komplementarna odpowiedź hipotensyjna beta-adrenolityku i antagonisty wapnia w różnych grupach pacjentów

Figure 4. Complementary hypotensive response to beta-blocker and calcium antagonist in different patients populations

Z wszystkich 801 pacjentów zakwalifikowanych do badania pełne dane uzyskano dla 749 osób, dla których przeprowadzono wszystkie analizy statystyczne. Średnia wieku pacjentów w badaniu wynosiła $53,6 \pm 10,1$ roku (59,7% mężczyzn). Wyjściowa średnia akcja serca w badanej grupie wynosiła 83,2/min, średnie SBP i DBP wynosiło odpowiednio 171,7/103,5 mm Hg.

Średnie skurczowe ciśnienie tętnicze w badanej grupie wyjściowo wynosiło $171,9 \pm 17,1$ mm Hg, obniżyło się ono znacząco w czasie kolejnych wizyt kontrolnych (wizyta 1, 2 i 3 odpowiednio $152,9 \pm 16,4$ mm Hg, $142,1 \pm 13,1$ mm Hg, oraz $134,3 \pm 10,1$ mm Hg; $p < 0,001$). Obserwowano średni spadek ciśnienia skurczowego o 21,8% od pomiaru wyjściowego do badania końcowego.

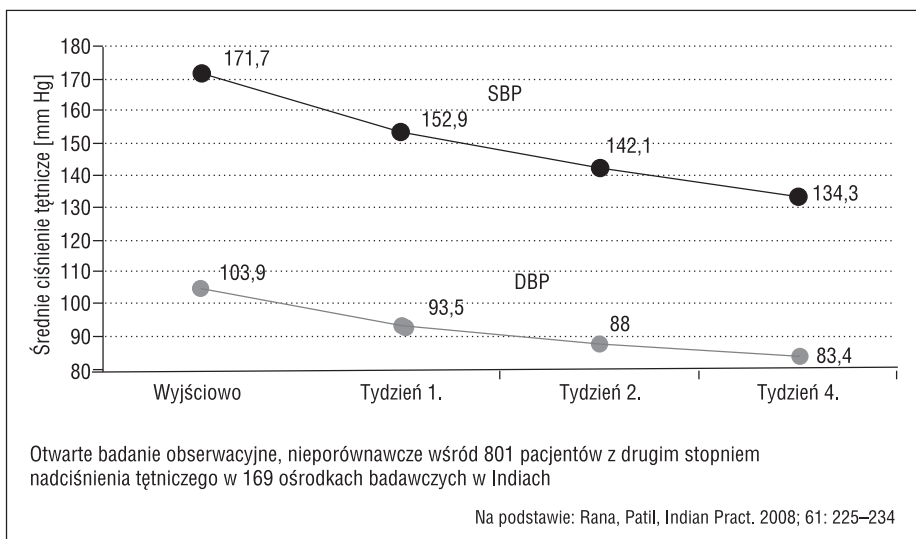
Średnie ciśnienie rozkurczowe obniżyło się w badanej grupie z $103,9 \pm 9,6$ mm Hg do $93,5 \pm 8,8$ mm Hg, $88 \pm 7,3$ oraz $83,4 \pm 6,2$ mm Hg odpowiednio w czasie pierwszej, drugiej i trzeciej wizyty kontrolnej ($p < 0,001$). Obserwowano średni spadek ciśnienia rozkurczowego w badanej grupie w 4 tygo-

dniu obserwacji o 19,7%. W czasie ostatniego badania kontrolnego średnie uzyskane ciśnienie tętnicze w badanej grupie było znacznie niższe niż zakładany przez *Joint National Committee* (JNC) cel terapeutyczny.

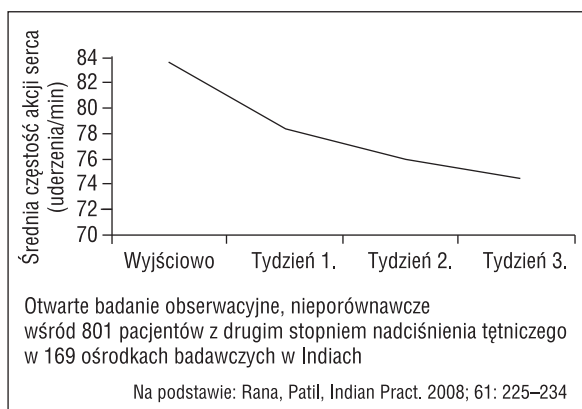
Obliczony odsetek osób, u których uzyskano obniżenie ciśnienia tętniczego $< 140/90$ mm Hg wynosił 82,5% po 4 tygodniach obserwacji (ryc. 5).

Średnia akcja serca w momencie rozpoczęcia badania wynosiła $83,3 \pm 9,6$ uderzeń/min i obniżyła się znacząco ($p < 0,0001$) do $78,3 \pm 7,2$, $75,8 \pm 6,8$ oraz $74,6 \pm 6,8$ uderzeń/min w czasie kolejnych wizyt kontrolnych. Zaobserwowano średni spadek akcji serca o 10,4% w czasie od pierwszej do kończącej wizyty (ryc. 6).

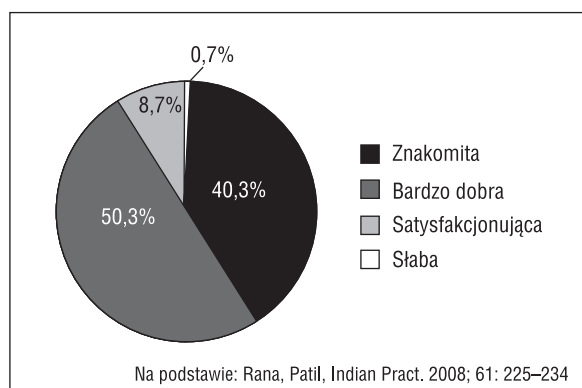
Działania niepożądane notowane były dość rzadko, a najczęściej występowały obrzęki kończyn dolnych u ~8% badanych, kolejne jak ból głowy, zmęczenie, skurcze mięśniowe czy suchość w ustach zgłaszane były rzadziej. Wszystkie objawy uboczne były łagodne i nie wymagały hospitalizacji czy przerwania leczenia.



Rycina 5. Wpływ terapii skojarzonej bisoprololem i amlodipiną w dawkach 5 mg/5 mg na wysokość ciśnienia tętniczego
Figure 5. Effect of combination therapy with bisoprolol and amlodipine (5 mg/5 mg) on blood pressure values



Rycina 6. Wpływ terapii skojarzonej bisoprololem i amlodipiną na częstość akcji serca
Figure 6. Effect of combination therapy with bisoprolol and amlodipine on heart rate



Rycina 7. Ocena tolerancji terapii skojarzonej bisoprololem i amlodipiną przez pacjentów
Figure 7. Assessment of patient tolerance of combination therapy with bisoprolol and amlodipine

Doskonała i dobra skuteczność została zgłoszona przez 91,4% pacjentów, jedynie w 0,8% przypadków oceniono skuteczność jako słabą (ryc. 7).

Podsumowując, stosowanie preparatu łączonego amlodipiny z bisoprololem zapewniło średni spadek skurczowego ciśnienia tętniczego w czasie 4-tygodniowej obserwacji o 37 mm Hg, a rozkurczowego o 20 mm Hg. Zarówno ciśnienie tętnicze skurczowe, jak i rozkurczowe osiągnęło poziom celu terapeutycznego odpowiednio w 4. i 2. tygodniu leczenia. W czasie obserwacji 82,5% pacjentów osiągnęło cel terapeutyczny (ciśnienie < 140/90 mm Hg) po 4 tygodniach leczenia. Zaobserwowano również doskonałą tolerancję leczenia (90%), a najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były obrzęki okolicy kostek (7,48%) pacjentów.

W świetle przedstawionych wyników można stwierdzić, że stosowanie preparatu łączonego amlodipiny (5 mg) z bisoprololem (5 mg) raz dziennie u chorych z nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia wykazuje się dużą skutecznością hipotensyjną i bardzo dobrą tolerancją.

Badanie BETAMLO — wnioski dotyczące potencjalnego miejsca połączenia bisoprololu z amlodipiną

Preparat skojarzony bisoprololu z amlodipiną mógłby stanowić bardzo ważny element terapii pacjentów ze współistnieniem choroby niedokrwiennej serca i nadciśnienia tętniczego. O ile w nadciśnieniu tętniczym nowoczesny, długodziałający antagonistą wapnia jest lekiem bardzo często stosowanym, o czym była mowa powyżej, β -adrenolityk jest zaliczany do czterech podstawowych leków stosowanych

w stabilnej chorobie wieńcowej w celu uniknięcia zawału serca i zmniejszenia śmiertelności (kwas acetylosalicylowy, inhibitor ACE, statyna, β -adrenolityk). Beta-adrenolityk wysoce selektywny, z często większym od tak zwanych β -adrenolityków wazodilacyjnych potencjałem obniżania częstości akcji serca (np. bisoprolol) jest chętnie stosowany w populacji osób ze zdiagnozowaną chorobą niedokrwienną serca.

Aby określić rzeczywistą częstość stosowania antagonisty wapnia i β -adrenolityku wśród chorych ze współistnieniem nadciśnienia tętniczego i stabilnej choroby wieńcowej podjęto w 2011 roku badanie BETAMLO przeprowadzone w Polsce w grupie 677 lekarzy, którzy do tego swego rejestru włączyli 13 541 chorych (dane nieopublikowane, Filipiak i wsp., 2012).

Celem badania ankietowego BETAMLO było określenie charakterystyki i aktualnego stanu farmakoterapii tych właśnie pacjentów. Jedynym kryterium włączenia było jednoczesne rozpoznanie nadciśnienia tętniczego i udokumentowanej, obiektywnie rozpoznanej choroby niedokrwiennej serca. Wszyscy chorzy pozostawali pod opieką lekarza. W ankietowanej populacji przeważali mężczyźni (54,2%), najliczniej reprezentowani byli chorzy w 7. (32,5%) oraz w 6. dekadzie życia (27,2% ankietowanych). Co interesujące, w populacji tej aż 51,1% pacjentów miało spoczynkową akcję serca > 70 /min, a kolejne 34,4% ankietowanych miało spoczynkową częstość akcji serca w przedziale 61–70/min. Ten czynnik ryzyka (podwyższona częstość akcji serca powyżej wartości zalecanych w chorobie wieńcowej) był drugim co do częstości występowania czynnikiem ryzyka tej populacji, zaraz po nieprawidłowo kontrolowanym stężeniu cholesterolu frakcji LDL (54,3% pacjentów z LDL-cholesterolem > 100 mg/dl pomimo leczenia). Pozostałe czynniki ryzyka i elementy prozdrowotnego stylu życia pacjentów z populacji BETAMLO przedstawiały się następująco:

- palenie papierosów 36,5%,
- otyłość brzuszna > 102 cm w talii dla mężczyzn i > 88 cm dla kobiet 48,7%,
- stwierdzona nietolerancja węglowodanów lub podwyższona glikemia na czczo 29,4%,
- codzienna, deklarowana aktywność fizyczna 27,2%,
- deklarowane codzienne spożywanie warzyw lub owoców 36,2%,
- regularne spożywanie umiarkowanej ilości alkoholu 19,3%.

W całej ankietowanej populacji $> 60\%$ pacjentów miało wartości ciśnienia tętniczego $> 140/90$ mm Hg.

Beta-adrenolityk był najczęściej stosowanym lekiem w tej grupie pacjentów (93,6%), wyprzedzając pod względem częstości stosowania: kwas acetylosalicylowy (85%), statynę (83,6%), inhibitor ACE (57,3%) i anta-

gonistę wapnia (50,8%). Kolejne leki o potencjalnym wpływie hipotensyjnym stosowane w tej populacji to: diuretyki tiazydowe lub tiazydopodobne (17,4%), diuretyki pętlowe (16,1%), sartany (15%), azotany (12,3%).

Wśród polskich pacjentów z populacji badania BETAMLO najczęściej wybieranym β -adrenolitykiem był bisoprolol (55,6% ogółu badanych), wyprzedzając metoprolol o przedłużonym uwalnianiu (13,3%) i karwedilole (9,9%). Biorąc pod uwagę antagonistów wapnia, częstość ich stosowania wskazywała na niepodzielny prymat amlodipiny (osoby nieprzyjmujące antagonistów wapnia: 49,7%, przyjmujące amlodipinę: 44,3%, felodipinę: 2,4%, diltiazem: 2,3%, werapamil: 1,4%). Najczęściej stosowaną dawką bisoprololu było 5 mg/dobę (45,6% pacjentów stosujących bisoprolol), w mniejszym stopniu dawki 10 mg (18,2%) i 2,5 mg (18,1%). Najczęściej stosowaną dawką amlodipiny było 5 mg/dobę (54% pacjentów przyjmujących amlodipinę), w mniejszym stopniu 10 mg/dobę (34,6%). Analiza tych wyników pośrednio wskazała na największe zapotrzebowanie rynkowe na preparat bisoprolol/amlodipina w dawkach 5/5 mg, lecz również dawek 5/10 mg oraz 10/10 mg, a w mniejszym stopniu dawek 10/5 mg (ryc. 8).

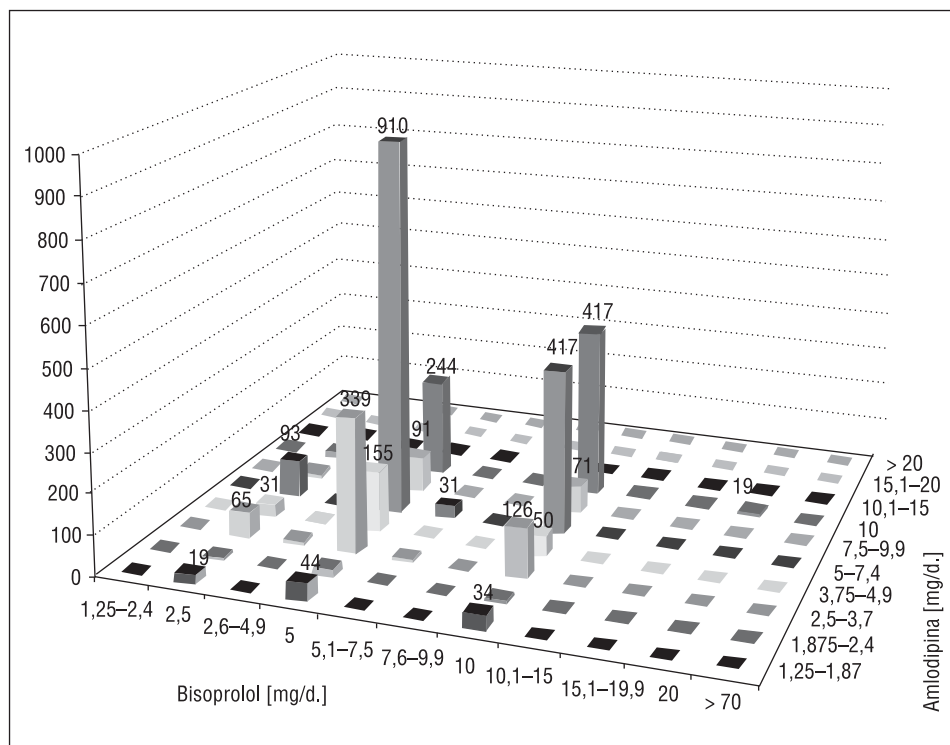
Badaną populację BETAMLO rozbito ponadto na cztery podgrupy:

- pacjenci ze współistnieniem choroby wieńcowej i nadciśnienia tętniczego bez cukrzycy i bez niewydolności nerek (7997 osób),
- pacjenci z dodatkowym współistnieniem niewydolności nerek (GFR < 60 ml/min, 921 osób),
- pacjenci z dodatkowym współistnieniem cukrzycy (3661 osób),
- pacjenci z dodatkowym współistnieniem zarówno cukrzycy, jak i niewydolności nerek (824 osoby).

W badanych podgrupach częstość spoczynkowej akcji serca > 60 /min, pomimo leczenia, wynosiła odpowiednio: 84,4%; 83,2%; 87,4% oraz 88,6%. Nieprawidłowe wartości ciśnienia tętniczego w czasie pomiaru w trakcie ankietowania wynosiły odpowiednio: 69,8%; 62,1%; 68,3% oraz 65,6%.

W badanych podgrupach częstość równoczesnej terapii β -adrenolitykiem i antagonistą wapnia wynosiła odpowiednio: 42,2%; 52,7%; 52,7%; 61,4%. Częstość równoczesnej terapii β -adrenolitykiem i amlodipiną wynosiła natomiast odpowiednio: 37,9%; 44,1%; 47,4%; 54,2%.

Autorzy badania doszli do wniosku, że taki właśnie może być potencjalnie odsetek pacjentów z powyżej wymienionych podgrup chorych mogących stosować preparat skojarzony bisoprololu i amlodipiny zamiast dotychczas przyjmowanych osobno: preparatu β -adrenolityku i tabletki amlodipiny. Dla całej populacji BETAMLO oznaczałoby to odsetek około 41,8 (pacjenci dotąd przyjmujący β -adrenoli-



Rycina 8. Częstość współwystępowania poszczególnych kombinacji dawek bisoprolol/amlodipina w rejestrze BETAMLO
Figure 8. Frequency of specific combinations of bisoprolol and amlodipine at various doses

tyk i amlodipinę osobno) lub nawet 46,8% (pacjenci przyjmujący dotąd β -adrenolityk i antagonistę wapnia osobno). Należy uznać zatem, że wprowadzenie pierwszego w Polsce preparatu skojarzonego bisoprololu z amlodipiną może mieć istotne implikacje dla aktualnej farmakoterapii pacjentów ze współistnieniem nadciśnienia tętniczego i choroby wieńcowej.

Co więcej, z uwagi na nieadekwatną do zaleceń kontrolę zarówno częstości akcji serca, jak i ciśnienia tętniczego w badanej grupie i podgrupach chorych w rejestrze BETAMLO wydaje się, że przestawienie pacjenta z dwóch preparatów podawanych osobno na lek skojarzony pozwoli na poprawę zarówno skuteczności hipotensyjnej, jak i kontroli częstości akcji serca w populacji choroby wieńcowej. Być może warto nawet rozważyć, dokonując takiej zamiany leków, zastosowanie preparatu skojarzonego o większej potencji niż dotąd stosowane pojedyncze składniki.

Wskazania do stosowania terapii skojarzonej bisoprolol + amlodipina

Nowy typ połączenia leków hipotensyjnych wymaga określenia preferencyjnych wskazań do jego stosowania w terapii hipotensyjnej. Jest to o tyle trudne, że wielu pacjentów wymaga zastosowania leku z jednej z grup blokującego układ renina-angioten-

syna ze względu na ich działanie narządowooprotekcyjne i ugruntowaną pozycję w terapii powikłań sercowo-naczyniowych nadciśnienia tętniczego.

Niewątpliwie bisoprolol z amlodipiną stanowi bardzo dobre połączenie do rozpoczęcia terapii hipotensyjnej u pacjentów młodych z nadciśnieniem tętniczym 2 stopnia, którzy nie wymagają blokady układu renina-angiotensyna. Szczególnie dotyczy to kobiet w tej grupie wiekowej, ale także starszych w wieku 30–50 lat, miesiączkujących, gdzie ze względu na możliwość, a czasem planowanie zajścia w ciążę, leki blokujące RA są przeciwwskazane. W przypadku nadciśnienia tętniczego 1 stopnia u osób młodych lek złożony bisoprolol-amlodipina warto zastosować jako kontynuację leczenia w razie nieskuteczności monoterapii, na ogół β -adrenolitykiem. Warto zauważyć, że w przypadku przeciwwskazań do blokady układu RA połączenie β -adrenolityku z dihydropirydynowym antagonistą wapnia jest jedynym racjonalnym hemodynamicznie, ponieważ łączenie dwulekowe diuretyku tiazydowego z β -adrenolitykiem jest zasadniczo niewskazane, a połączenie diuretyku tiazydowego z antagonistą wapnia jest nieefektywne hemodynamicznie (dwa leki objętościowe).

W nadciśnieniu tętniczym powikłanym chorobą niedokrwienną serca, po przebytym incydencie wieńcowym, połączenie to może być z powodzeniem stosowane łącznie z inhibitorem konwertazy angioten-

Tabela III. Wskazania do zastosowania bisoprololu z amlodipiną w terapii hipotensyjnej**Table III.** Indications for combination therapy with bisoprolol and amlodipine in antihypertensive therapy

Nadciśnienie tętnicze II stopnia w młodym i średnim wieku
Szczególnie u kobiet w wieku rozrodczym
Nadciśnienie tętnicze z towarzyszącą chorobą niedokrwinną serca (z ACE-I)
Nadciśnienie tętnicze — prewencja wtórna zawału serca (z ACE-I)
Nadciśnienie tętnicze z towarzyszącą cukrzycą (z ACE-I lub sartanem)

syny, szczególnie w razie konieczności intensyfikacji leczenia hipotensyjnego lub przeciwdławicowego za pomocą trzech leków.

Kolejną grupą pacjentów, u których skojarzenie bisoprololu z amlodipiną we wzrastających dawkach może być zastosowane łącznie z lekiem blokującym układ renina–angiotensyna są pacjenci z towarzyszącą cukrzycą.

Inne sytuacje kliniczne, w których to połączenie może być przydatne, to przypadki, gdy względnie lub bezwzględnie przeciwwskazany jest diuretyk tiazydowy, np. pacjenci z towarzyszącą dną moczową lub hiperurykemią. Sytuacje te zostały podsumowane w tabeli III.

Streszczenie

Złożone leki hipotensyjne stanowią istotny element terapii nadciśnienia tętniczego ze względu na dodatkowe korzyści, jakie przynoszą w zakresie wytrzymałości terapeutycznej i stopnia współpracy pacjenta z lekarzem. W nadciśnieniu tętniczym 2 stopnia są podstawową opcją terapeutyczną. Dostępne dotychczas w Polsce preparaty złożone zawierały lek blokujący układ renina–angiotensyna. Bisoprolol z amlodipiną stanowi nowy typ połączenia leków hipotensyjnych w preparacie złożonym. W tym wypadku mamy do dyspozycji skojarzenie w jednej tabletkie nowoczesnego beta-adrenolityku kardioselektywnego z najpopularniejszym dihydropirydynowym antagonistą wapnia. Oba leki cechuje długi okres działania i korzystne wyniki dużych prób klinicznych z ich udziałem. Ponadto leki te wykazują odmienne mechanizmy działania hipotensyjnego, co zapewnia skuteczność hipotensyjną niezależnie od wieku pacjenta i jego aktywności reninowej osocza. Korzystny wpływ amlodipiny na ciśnienie centralne niweluje ewentualną mniejszą efektywność obniżania tego istotnego parametru hemodynamicznego przez bisoprolol.

Wynik badania oceniającego bezpośrednio preparat złożony bisoprolol–amlodipina wykazał jego wysoką skuteczność obniżania ciśnienia tętniczego i jednocześnie zwolnienie czynności serca. Leczenie było bardzo dobrze tolerowane przez 90% pacjentów.

W polskim rejestrze ankietowym BETAMLO obejmującym ponad 13 000 pacjentów bisoprolol i amlodipina były najczęściej wybieranymi lekami w grupie, odpowiednio β -adrenolityków i antagonistów wapnia, a najpopularniejsza dawka to 5 mg/5 mg.

Naturalne wskazanie dla połączenia bisoprololu z amlodipiną to nadciśnienie tętnicze 2 stopnia u pacjentów młodych, którzy nie wymagają blokady układu renina–angiotensyna (RA). Szczególnie dotyczy to kobiet w tej grupie wiekowej, gdzie ze względu na możliwość, a czasem planowanie zajęcia w ciąży leki blokujące układ RA są przeciwwskazane. W nadciśnieniu tętniczym powikłanym chorobą niedokrwinną serca, po przebytych incydencie wieńcowym połączenie bisoprololu z amlodipiną może być z powodzeniem stosowane łącznie z inhibitorem konwertazy angiotensyny, szczególnie w razie konieczności intensyfikacji leczenia hipotensyjnego lub przeciwdławicowego za pomocą trzech leków. Podobnie u pacjentów z nadciśnieniem i towarzyszącą cukrzycą.

słowa kluczowe: bisoprolol, amlodipina, lek złożony, terapia hipotensyjna

Nadciśnienie Tętnicze 2012, tom 16, nr 1, strony 40–55.

Piśmiennictwo

1. Mancía G., De Backer G., Dominiczak A. i wsp. ESH/ESC 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *Rev. Esp. Cardiol.* 2007; 60 (9): 968 e1–94.
2. Julius S., Kjeldsen S.E., Brunner H. i wsp. VALUE trial: Long-term blood pressure trends in 13,449 patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Am. J. Hypertens.* 2003; 16 (7): 544–548.
3. Tykarski A., Posadzy-Malaczynska A., Wyrzykowski B. i wsp. Prevalence of hypertension and effectiveness of its treatment in adult residents of our country. Results of the WOBASZ program. *Kardiologia Pol.* 2005; 63 (6 suppl. 4): p. S614–619.
4. Widecka K., Grodzicki T., Narkiewicz K. i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2011 Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2011; 15 (2): 55–82.
5. Sica D.A. Clinical management/principles of management. 1998; 119: 342–344.
6. Devereux R.B., de Faire U., Fyhrquist F. i wsp. Blood pressure reduction and antihypertensive medication use in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension (LIFE) study in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Curr. Med. Res. Opin.* 2007; 23 (2): 259–270.
7. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R. i wsp. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian

- Cardiac Outcomes Trial—Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366 (9489): 895–906.
8. Mourad J.J., Waeber B., Zannad F. i wsp. Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a low-dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped-care approach. *J. Hypertens.* 2004; 22 (12): 2379–2386.
 9. Feldman R.D., Zou G.Y., Vandervoort M.K. i wsp. A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension: a cluster randomized, controlled trial. *Hypertension* 2009; 53 (4): 646–653.
 10. Jamerson K., Weber M. A., Bakris G. L. i wsp. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (23): 2417–2428.
 11. Patel A., MacMahon S., Chalmers J. i wsp. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370 (9590): 829–840.
 12. Nash D.T., Rationale for combination therapy in hypertension management: focus on angiotensin receptor blockers and thiazide diuretics. *South Med. J.* 2007; 100 (4): 386–392.
 13. Yusuf S., Teo K. K., Pogue J. i wsp. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (15): 1547–1559.
 14. Gaciong Z., Kuna P., Adherence, compliance, persistence — współpraca, zgodność i wytrwałość — podstawowy warunek sukcesu terapii. *Medycyna po Dyplomie* 2008; 03: 2–3.
 15. Wald D.S., Law M., Morris J.K. i wsp. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am. J. Med.* 2009; 122 (3): 290–300.
 16. Campbell N.R., McAlister F. A., Duong-Hua M. i wsp. Polytherapy with two or more antihypertensive drugs to lower blood pressure in elderly Ontarians. Room for improvement. *Can. J. Cardiol.* 2007; 23 (10): 783–787.
 17. Man in't Veld A.J., van der Meiracker A.H., Schalekamp M.A. Do beta-blockers really increase peripheral vascular resistance? Review of literature and new observations under basal conditions. *Am. J. Hypertens.* 1988; 1: 91–96.
 18. Filipiak K.J., Grabowski M., Opolski G. *Farmakologia kliniczna leków beta-adrenolitycznych*. W: Grodzicki T., Januszewicz A., Opolski G. (red.). *Leki beta-adrenolityczne w chorobach układu sercowo-naczyniowego*. Wyd. Medyczne Via Medica, Gdańsk 2004: 1–42.
 19. Bisoprolol — cardioselective beta-blocker. Merck Cardiovascular. Feb. 2001: 19 (www.bisoprolol.com).
 20. Dorow P and Tönnesmann U. Dose-response relationship of the b-adrenoceptor antagonist bisoprolol in patients with coronary heart disease and chronic obstructive bronchitis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1984; 27: 135.
 21. Cruickshank J.M. The clinical importance of cardioselectivity and lipophilicity in beta-blockers. *Am. Heart J.* 1980; 100: 160.
 22. Neutel J.M., Smith D.H., Ram C.V., Lefkowitz M.P., Kazempour M.K., Weber M.A. Comparison of bisoprolol with atenolol for systemic hypertension in four population groups (young, old, black and nonblack) using ambulatory blood pressure monitoring. *Am. J. Cardiol.* 1993; 72: 41.
 23. A randomized trial of beta-blockade in heart failure: the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees. *Circulation* 1994; 90: 1765–1773.
 24. CIBIS-II Investigators and Committees The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13.
 25. Dunkelgrun M., Boersma E., Schouten O. i wsp. Bisoprolol and fluvastatin for the reduction of perioperative cardiac mortality and myocardial infarction in intermediate-risk patients undergoing noncardiovascular surgery: a randomized controlled trial (DECREASE-IV) *Annals of Surgery* 2009; 249 (6): 921–926.
 26. Devereaux P.J., Yang H., Yusuf S. POISE Study Group Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1839–1847.
 27. Opie L.H. Calcium channel antagonists in the treatment of coronary artery disease: fundamental pharmacological properties relevant to clinical use. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1996; 38 (4): 273–290.
 28. Toyo-oka T., Naylor W.G. Third generation calcium entry blockers. *Blood Press.* 1996; 5 (4): 206–208.
 29. Williams D.M., Cubeddu L.X. Amlodipine pharmacokinetics in healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.* 1988; 28 (11): 990–994.
 30. Beresford A.P., McGibney D., Humphrey M.J., Macrae P.V., Stopher D.A. Metabolism and kinetics of amlodipine in man. *Xenobiotica* 1988; 18 (2): 245–254.
 31. Meredith P.A., Elliott H.L. Clinical pharmacokinetics of amlodipine. *Clin. Pharmacokinet.* 1992; 22 (1): 22–31.
 32. Meredith P.A., Elliott H.L. Amlodipine; clinical relevance of a unique pharmacokinetic profile. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1993; 22 suppl. A: S6–8.
 33. Donnelly R., Meredith P.A., Miller S.H., Howie C.A., Elliott H.L. Pharmacodynamic modeling of the antihypertensive response to amlodipine. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1993; 54 (3): 303–310.
 34. Ueda S., Meredith P.A., Howie C.A., Elliott H.L. A comparative assessment of the duration of action of amlodipine and nifedipine GITS in normotensive subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1993; 36 (6): 561–566.
 35. Abernethy D.R., Gutkowska J., Winterbottom L.M. Effects of amlodipine, a long-acting dihydropyridine calcium antagonist in aging hypertension: pharmacodynamics in relation to disposition. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1990; 48: 76–86.
 36. Godfraind T., Salomone S., Dessy C. i wsp. Selectivity scale of calcium antagonists in the human cardiovascular system based on in vitro studies. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1992; 20 suppl. 5: S34–41.
 37. Morgan T., Lauri J., Bertram D. i wsp. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17: 118–123.
 38. MacKenzie I.S., McEniery C.M., Dhakam Z. i wsp. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2009; 54: 409–413.
 39. Kramsch D.M., Sharma R.C. Limits of lipid-lowering therapy: the benefits of amlodipine as an anti-atherosclerotic agent. *J. Hum. Hypertens.* 1995; 9 suppl. 1: S3–9.
 40. Jørgensen B., Simonsen S., Endresen K. i wsp. Restenosis and clinical outcome in patients treated with amlodipine after angioplasty: results from the Coronary AngioPlasty Amlodipine REStenosis Study (CAPARES). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35 (3): 592–599.
 41. Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D. i wsp. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence

ce of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation* 2000; 102: 1503–1510.

42. Hillegass W.B., Ohman E.M., Leimberg J.D. i wsp. A meta-analysis of randomized trials of calcium antagonists to reduce restenosis after coronary angioplasty. *Am. J. Cardiol.* 1994; 73 (12): 835–839.

43. Tykarski A., Widecka K. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2011 rok. Próba komentarza na temat zmian i ich zasadności. *Nadciśnienie Tętnicze* 2011; 15 (4): 211–235.

44. Sever P.S., Messerli F.H. Hypertension Management 2011: optimal combination therapy. *Eur. Heart. J.* 2011; 32: 2499–2506.

44. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R. i wsp. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm

(ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.

45. Lindholm L.H., Carlberg B., Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 1545–1553.

46. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. i wsp. for the CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213–1225.

47. Bangalore S., Sawhney S., Messerli F.H. Relation of beta-blocker-induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: 1482–1489.

48. Rana R., Patil A. Efficacy and safety of bisoprolol plus amlodipine fixed dose combination in essential hypertension. *Indian Pract.* 2008; 61: 225–234.