

# Stosowanie beta-adrenolityków i antagonistów wapnia w leczeniu hipotensyjnym w praktyce polskich lekarzy — raport końcowy z badania ankietowego ALMONDS

Use of beta-blockers and calcium channel blockers in antihypertensive therapy advised by Polish medical doctors — a final report from questionnaire ALMONDS study

Krzysztof J. Filipiak<sup>1</sup>, Aleksandra Gąsecka<sup>1</sup>, Marcin Lewandowski<sup>2</sup>, Anna E. Płatek<sup>1</sup>, Alicja Dudzik-Płocica<sup>1</sup>, Filip M. Szymański<sup>1</sup>, Beata Woźakowska-Kapton<sup>3, 4</sup>, Andrzej Tykarski<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>2</sup>Szkoła Biznesu, Politechnika Warszawska

<sup>3</sup>Klinika Kardiologii i Elektroterapii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach

<sup>4</sup>Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

<sup>5</sup>Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

## STRESZCZENIE

**Wprowadzenie:** Beta-adrenolityki i antagoniści wapnia należą do podstawowych leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego (NT). Dostępność nowych generacji leków o unikatowych właściwościach farmakologicznych w obrębie tych klas stwarza możliwość zwiększenia skuteczności i poprawy tolerancji terapii hipotensyjnej. Celem ankietowego badania ALMONDS była identyfikacja postaw polskich lekarzy wobec nowych leków stosowanych w terapii NT, ze szczególnym uwzględnieniem opinii na temat „efektu klasy” (równoważności leków w obrębie grupy terapeutycznej) w obrębie leków hipotensyjnych.

**Materiał i metody:** Badanie przeprowadzono w formie wystandaryzowanej ankiety, którą wypełniło 784 lekarzy specjalistów lub specjalizujących się w kardiologii, internie, medycynie rodzinnej i diabetologii. Forma listowna i anonimowość kwestionariusza ankietowego pozwoliły zmaksymalizować wiarygodność uzyskanego materiału.

**Wyniki:** Wśród lekarzy biorących udział w badaniu dominowały kobiety oraz osoby w wieku 46–60 lat. Znaczący odsetek lekarzy uzyskał specjalizację z interny i w zawodzie pracował od ponad 20 lat. W leczeniu niepowikłanego NT, NT współistniejącego z cukrzycą/zespołem metabolicznym i NT powikłanego chorobą wieńcową spośród beta-adrenolityków najczęściej wybierano nebiwolol lub bisoprolol. Według badanych, połączenie beta-adrenolityku z diuretykiem w wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) powinno być ujęte jako możliwe, ale tylko w podgrupie chorych ze współistniejącą niewydolnością serca lub dopuszczone, ale tylko dla połączeń diuretyku z nebiwololem i karwedilolem. W opinii uczestników badania, spośród leków z grupy antagonistów wapnia będzie się odchodzić od amlodipiny na rzecz nowszych pochodnych dihydropirydyny III generacji, głównie lerkanidipiny.

**Wnioski:** Wyniki badania wskazują na homogeniczność postaw lekarzy wobec zasad leczenia NT, a także na preferencje dotyczące III generacji preparatów hipotensyjnych z poszczególnych klas. Ankietowani spośród

### Adres do korespondencji:

lek. Aleksandra Gąsecka

I Katedra i Klinika Kardiologii

Warszawski Uniwersytet Medyczny

ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

e-mail: aleksandra.gasecka@wum.edu.pl

beta-adrenolityków preferowali nebiwolol, a wśród antagonistów wapnia — lercanidipinę. Stanowisko to pozostaje w dużej mierze spójne z wytycznymi PTNT 2015.

*Choroby Serca i Naczyń 2016, 13 (2), 79–91*

**Słowa kluczowe:** nadciśnienie tętnicze, beta-adrenolityki, antagoniści wapnia, wytyczne, ankiety w opiece zdrowotnej

## ABSTRACT

**Introduction:** Beta-blockers and calcium channel blockers belong to the most widely established classes of antihypertensive medications. The introduction of novel molecules from these groups, which have the unique pharmacological characteristics, has created the possibility to improve the efficacy and tolerability of antihypertensive therapy.

The aim of the questionnaire ALMONDS study was to identify the attitude of Polish medical professionals towards novel pharmacological agents used in the therapy of arterial hypertension. Especially, we sought to investigate the views regarding the “class effect” within antihypertensive agents.

**Materials and methods:** The study was conducted using the standardized survey, which was filled in by 784 medical doctors, who specialized in cardiology, internal medicine, primary health care and diabetology. All participants received the survey by post and remained anonymous, which allowed to maximize the reliability of collected data.

**Results:** The majority of the study group was female, aged 40–60 years. Substantial part of medical doctors specialized in internal medicine and had more than 20 years of occupational experience. In the therapy of uncomplicated arterial hypertension, hypertension with concomitant diabetes mellitus/metabolic syndrome and hypertension with coexisting coronary artery disease, nebiwolol and bisoprolol were the most frequently selected beta-blockers. According to study participants, the combination of beta-blocker with a diuretic in the Guidelines of Polish Society of Hypertension should be possible, but only in patients with concomitant heart failure, or acceptable, but only for the combination of diuretic with nebiwolol or carvedilol. Among the calcium channel blockers, the study participants prognosed that the clinical application of amlodipine will decrease, whereas the application of newer calcium channel blockers of the III generation, especially lercanidipine, will increase.

**Conclusions:** The results of the study indicate the homogeneity of the views that Polish medical specialists have on antihypertensive therapy. We conclude that medical doctors have clear preferences regarding specific pharmacological agents within the groups. Among beta-blockers, nebiwolol was preferred, whereas among calcium channel blockers, lercanidipine was the most frequently selected. This attitude remains coherent with the Guidelines of Polish Society of Hypertension.

*Choroby Serca i Naczyń 2016, 13 (2), 79–91*

**Key words:** arterial hypertension, beta-blockers, calcium channel blockers, guidelines, health care surveys

## WPROWADZENIE

Beta-adrenolityki i antagoniści wapnia, obok inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), antagonistów receptora AT<sub>1</sub> (tzw. sartanów) i diuretyków tiazydowych/tiazydopodobnych, są zaliczani do podstawowych leków hipotensyjnych w terapii nadciśnienia tętniczego (NT) [1, 2]. Odnosnie wszystkich z wymienionych pięciu grup preparatów hipotensyjnych udowodniono korzystny wpływ na rokowanie

długoterminowe, zmniejszanie ryzyka niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i redukcję związanej z nimi śmiertelności [1, 2]. Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT), ogłoszonymi w maju 2015 roku, terapię hipotensyjną można rozpocząć od preparatu z dowolnej grupy [1]. Ze względu na niejednorodne właściwości farmakologiczne molekuł należących do klasy beta-adrenolityków czy też antagonistów wapnia [3, 4], w dokumencie PTNT

2015 zrezygnowano z „efektu klasy” (domniemania, że wszystkie leki w obrębie grupy terapeutycznej są równocenne), uznając wyższość konkretnych preparatów w obrębie grup [1]. Jednocześnie przedstawiono propozycje leczenia hipotensyjnego pozwalające na indywidualizację terapii w zależności od cech demograficznych i chorób współistniejących [1].

Eksperti PTNT utrzymali beta-adrenolityki w grupie leków podstawowych, podkreślając ich istotną rolę w terapii NT powikłanego chorobą wieńcową czy też korzystny wpływ na rokowanie długoterminowe u chorych z niewydolnością serca [1]. Przekonanie o niższej skuteczności tej grupy leków w prewencji pierwotnej powikłań sercowo-naczyniowych NT, w porównaniu z lekami blokującymi układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) i antagonistami wapnia, ukształtowane zostało ponad 10 lat temu na podstawie wyników badań klinicznych nad ich starymi przedstawicielami (atenololem) [5, 6]. Niekorzystne właściwości farmakokinetyczne i wysokie ryzyko wystąpienia zaburzeń metabolicznych podczas stosowania tych starszych preparatów było powodem zalecenia zastąpienia ich innymi, nowszymi lekami hipotensyjnymi, w tym molekułami o znacząco podwyższonej kardioselektywności oraz lekami o właściwościach naczyniorozszerzających [7]. Ze względu na unikatowy mechanizm działania beta-adrenolityków wazodylatacyjnych (nebiwolol, karwedilol), eksperci PTNT właśnie te leki uznali za preferowane, zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym NT [1].

Antagoniści wapnia są lekami I rzutu w monoterapii i skojarzonej terapii hipotensyjnej u osób z izolowanym NT skurczowym, w podeszłym wieku oraz w przypadku współwystępującej miażdżycy tętnic obwodowych lub przewlekłej obturacyjnej choroby płuc [1]. Neutralność metaboliczna preparatów należących do tej klasy determinuje ich szczególną przydatność w leczeniu chorych z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej i lipidowej [1].

Zgodnie z wytycznymi PTNT 2015, spośród antagonistów wapnia rekomendowane są pochodne dihydropirydynowe, których skuteczność i bezpieczeństwo w terapii hipotensyjnej jest znacznie szerzej udokumentowana w badaniach klinicznych [5, 8, 9] w porównaniu z preparatami niebędącymi pochodnymi dihydropirydyny (werapamil, diltiazem) [10].

Pojawienie się na polskim rynku farmaceutycznym beta-adrenolityków III generacji (karwedilol, nebiwolol) oraz dihydropirydynowych antagonistów wapnia III generacji (lacidipina, lerkandipina) w połączeniu z rosnącą

liczbą dowodów naukowych na złożony, plejotropowy mechanizm działania tych preparatów są przyczyną istotnych zmian w preferencjach dotyczących leczenia NT przez polskich lekarzy.

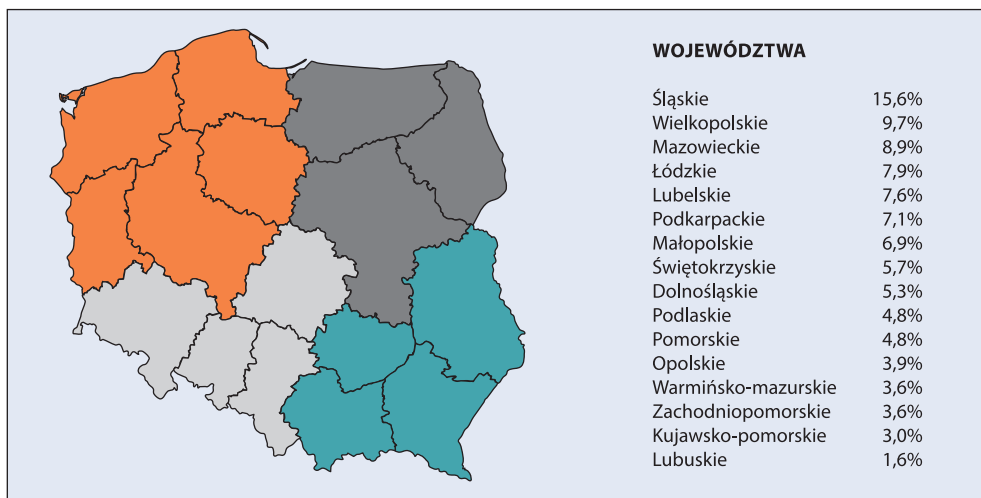
Celem badania ankietowego ALMONDS (*Are ALL pills equal within the Major hypotensive Drug classes?*) była identyfikacja postaw polskich lekarzy wobec nowych leków stosowanych w terapii NT. Szczególnie ważne było poznanie opinii polskich specjalistów w zakresie współczesnych zasad terapii hipotensyjnej, a zwłaszcza na temat „efektu klasy” w obrębie leków hipotensyjnych.

## MATERIAŁ I METODY

Szczegółowa metodologia wykonania badania zaprezentowana została już wcześniej [11]. W celu przeprowadzenia badania zastosowano wystandaryzowaną technikę badawczą w postaci badania ankietowego. Narzędziem służącym do realizacji badania był wystandaryzowany kwestionariusz, który uczestniczący w badaniu lekarze otrzymali w formie listownej. Zawierał on pytania z odpowiedziami wielokrotnego wyboru, spośród których lekarz wybierał tę, którą uważał za najlepszą (najbardziej optymalną). Metoda ankiety indywidualnej umożliwiła badanym ustosunkowanie się do konkretnych pytań i zapewniła porównywalność otrzymanych wyników. Uzyskane w ten sposób wypowiedzi zakodowano w elektronicznej bazie danych i ostatecznie zanalizowano ilościowo przy użyciu metod statystycznych. Zaletą zastosowanej techniki badawczej było uniknięcie tak zwanego efektu ankietarskiego, polegającego na (celowym bądź niezamierzonym) wpływie ankietera/realizatora badania na treść udzielanych odpowiedzi, co podniosło wiarygodność uzyskanego materiału. Co więcej, technika ta zapewniła anonimowość badanych, co skłoniło ich do udzielania szczerych wypowiedzi. Zgodnie z ustawą o ochronie danych osobowych, uzyskane od badanych informacje zostały objęte tajemnicą i posłużyły jedynie do opracowania zbiorczych statystycznych zestawień, niezawierających żadnych danych pozwalających na zidentyfikowanie osoby wypełniającej ankietę.

O przeprowadzonym badaniu poinformowano Komisję Bioetyczną przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, która nie wniosła uwag co do treści ankiety, jak i koncepcji realizacji badania.

Badanie zrealizowano od lipca do września 2015 roku na terenie całej Polski. W badaniu wzięło udział 784 lekarzy specjalizujących się w kardiologii, internie, diabetologii i medycynie rodzinnej. Wyniki badania postaw



Rycina 1. Miejsce pracy biorących udział w badaniu lekarzy

polskich lekarzy wobec nowych leków hipotensyjnych zaprezentowano z podziałem na płeć, wiek, miejsce pracy, posiadaną specjalizację, doświadczenie zawodowe i rodzaj pracy. W celu przedstawienia odpowiedzi specjalistów ze względu na miejsce ich pracy, mapę Polski podzielono na 4 obszary, dokonując kongregacji określonych województw, zgodnie ze schematem zaprezentowanym na rycinie 1.

## WYNIKI

Charakterystykę demograficzną, geograficzną i zawodową badanej populacji przedstawiono w tabeli 1 oraz na rycinie 1.

### Oczekiwania polskich lekarzy wobec beta-adrenolityków

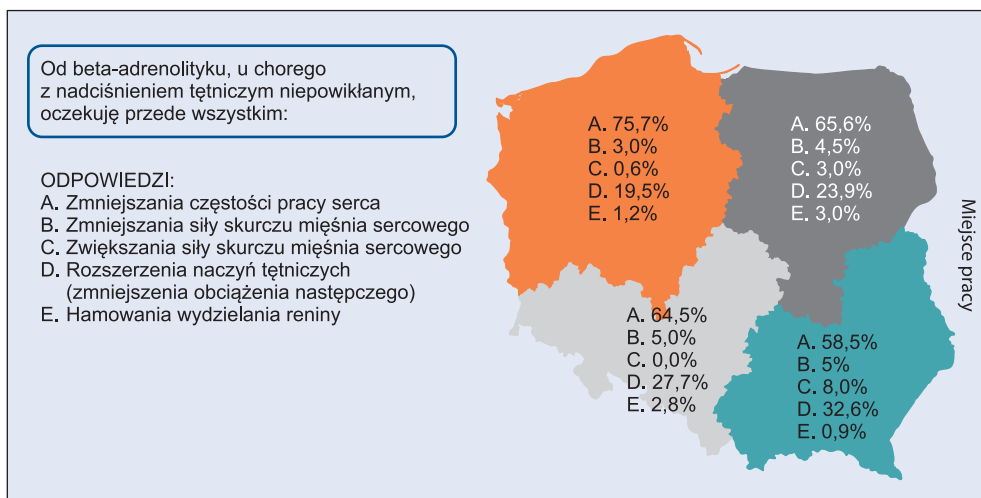
Uczestnicy badania deklarowali, że w przypadku chorego z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym od beta-adrenolityku oczekują przede wszystkim zmniejszenia częstości pracy serca (62,5% kobiet, 69,5% mężczyzn), przy czym cel ten był najistotniejszy dla specjalistów pracujących w Polsce północno-zachodniej (75,7% *v.* 58,5% — 65,6% w innych regionach kraju). Inne najczęściej deklarowane odpowiedzi obejmowały rozszerzenie naczyń tętniczych skutkujące zmniejszeniem obciążenia następczego (29,6% kobiet, 22,5% mężczyzn) oraz zmniejszanie siły skurczu mięśnia sercowego (5,3% kobiet, 5,9% mężczyzn). Zróżnicowanie oczekiwań względem beta-adrenolityków w leczeniu niepowikłanego NT w zależności od miejsca pracy lekarza przedstawiono na rycinie 2.

U pacjentów z NT i cukrzycą/zespołem metabolicznym od beta-adrenolityku oczekiwano przede wszystkim działania wazodylatacyjnego (50,1% kobiet, 44,7%

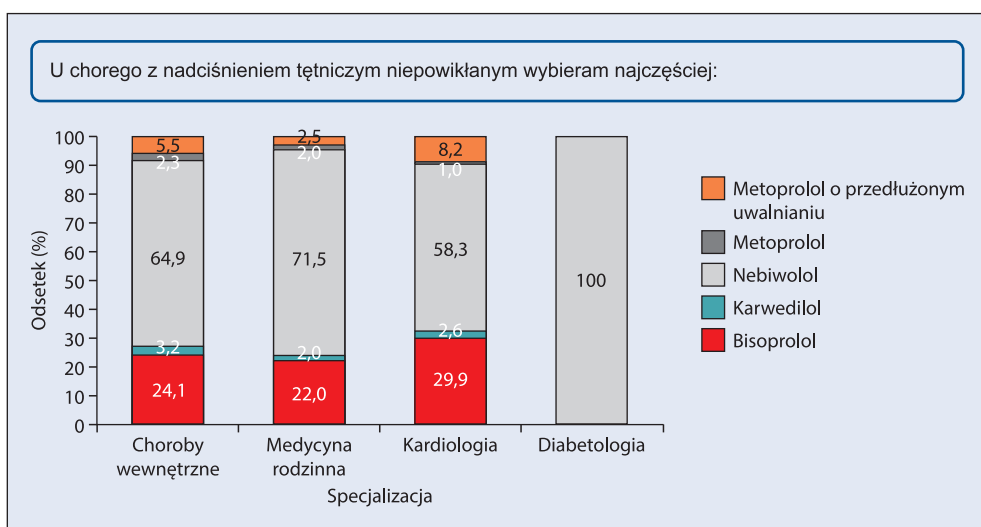
Tabela 1. Charakterystyka badanej populacji lekarzy

Płeć	Odsetek (%)
Mężczyźni	46
Kobiety	54
<b>Wiek (lata)</b>	
< 29	3,7
30–45	37,4
46–60	50,7
> 61	8,2
<b>Specjalizacja</b>	
Choroby wewnętrzne	46,2
Medycyna rodzinna	26,2
Kardiologia	25,8
Diabetologia	1,1
<b>Doświadczenie zawodowe (lata)</b>	
< 10	16,1
10–20	36,6
> 20	47,3
<b>Rodzaj pracy</b>	
Ambulatoryjna	74,6
Szpitalna	25,4

mężczyzn). Innymi deklarowanymi celami leczenia były zmniejszenie częstości pracy serca (31,5% kobiet, 36,3% mężczyzn), zmniejszenie szybkości przewodzenia impulsów w układzie bódzoprzewodzącym (6,7% kobiet, 7,4% mężczyzn), hamowanie wydzielania reniny (7,7% kobiet, 6,5% mężczyzn) i zmniejszenie siły skurczu mięśnia sercowego (4,0% kobiet, 5,1% mężczyzn). Działanie wazodylatacyjne beta-adrenolityków najistotniejsze było dla kardiologów (50,9% *v.* 47,9% — 37,5% wśród innych specjalistów).



**Rycina 2.** Oczekiwania względem beta-adrenolityku w leczeniu niepowikłanego NT w zależności od miejsca pracy lekarza

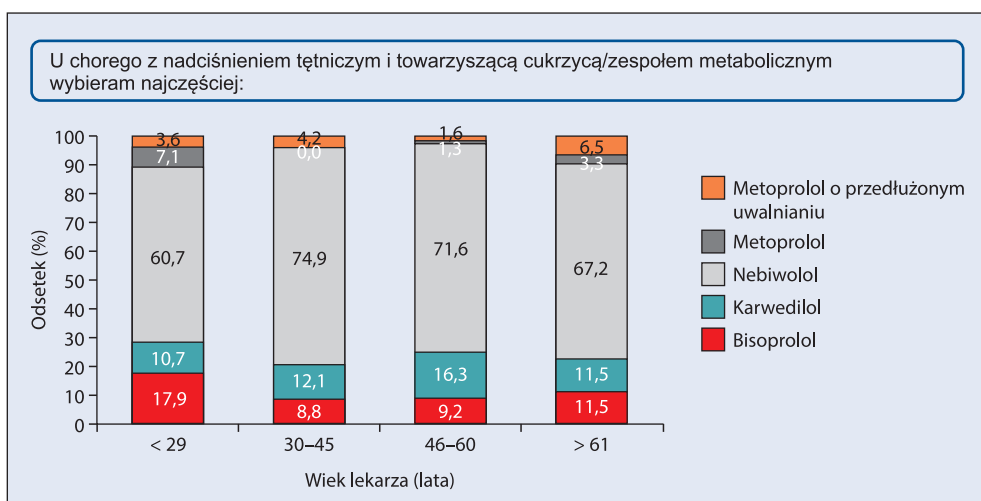


**Rycina 3.** Preferencje polskich lekarzy dotyczące wyboru konkretnego beta-adrenolityku w leczeniu niepowikłanego nadciśnienia tętniczego w zależności od specjalizacji

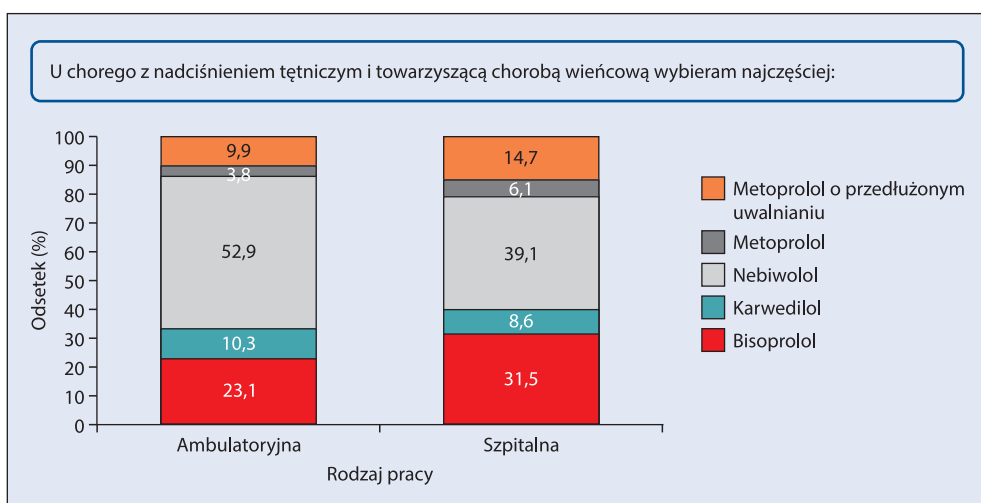
### Preferencje polskich lekarzy w stosunku do konkretnych preparatów beta-adrenolitycznych

W grupie pacjentów z niepowikłanym NT najczęściej wskazywanym beta-adrenolitykiem był nebiwolol (69,5% kobiet, 61,9% mężczyzn), który stanowił jedyny preparat deklarowany przez diabetologów (100% *v.* 58,3% — 71,5% wśród innych specjalistów). Na kolejnych pozycjach znalazły się: bisoprolol (21,9% kobiet, 26,6% mężczyzn), metoprolol o przedłużonym uwalnianiu (4,2% kobiet, 6,9% mężczyzn), karwedilol (2,7% kobiet, 2,6% mężczyzn) oraz klasyczny metoprolol (1,7% kobiet, 2% mężczyzn). Zróżnicowanie opinii dotyczących wyboru konkretnego beta-adrenolityku w zależności od specjalizacji przedstawiono na rycinie 3.

W przypadku chorych z NT i cukrzycą/zespołem metabolicznym najchętniej wybieranym beta-adrenolitykiem był również nebiwolol (73,4% kobiet, 70% mężczyzn). Kolejnymi pod względem częstości wyboru preparatami były: karwedilol (13,2% kobiet, 14,9% mężczyzn), bisoprolol (9,2% kobiet, 10,5% mężczyzn), metoprolol o przedłużonym uwalnianiu (3,2% kobiet, 3,1% mężczyzn) i klasyczny metoprolol (1,0% kobiet, 1,5% mężczyzn). Ten ostatni relatywnie często wybierany był przez lekarzy poniżej 29. roku życia w porównaniu ze starszymi specjalistami (7,1% *v.* 0% — 3,3% w pozostałych grupach wiekowych). Różnice preferencji względem beta-adrenolityków w zależności od wieku lekarza przedstawiono na rycinie 4.



**Rycina 4.** Preferencje polskich lekarzy dotyczące wyboru konkretnego beta-adrenolityku w leczeniu NT u chorych z cukrzycą/zespołem metabolicznym w zależności od wieku lekarza

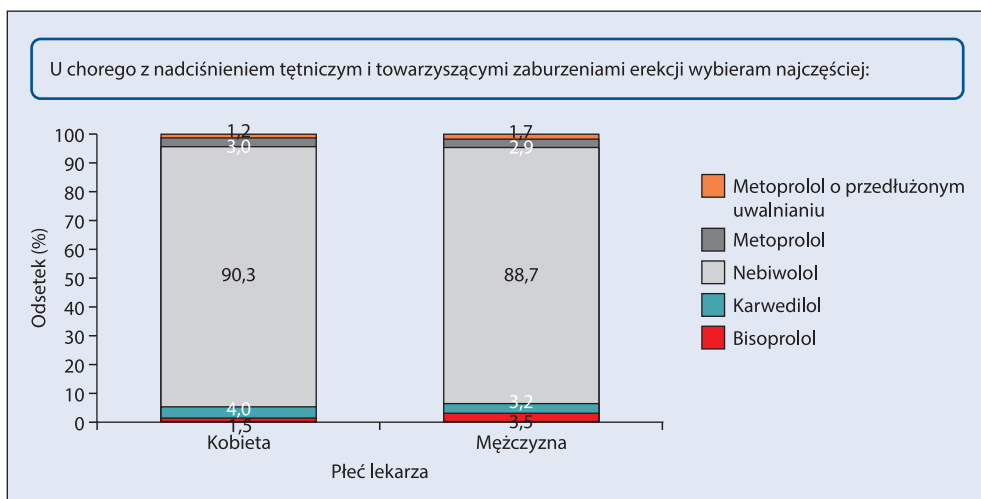


**Rycina 5.** Preferencje polskich lekarzy dotyczące wyboru konkretnego beta-adrenolityku w leczeniu NT z towarzyszącą chorobą wieńcową w zależności od rodzaju pracy lekarza

U chorego z nadciśnieniem tętniczym i towarzyszącą chorobą wieńcową najczęściej deklarowano wybór nebiwololu (49,3% kobiet, 49% mężczyzn), a następnie bisoprololu (25,7% kobiet, 24,5% mężczyzn), metoprololu o przedłużonym uwalnianiu (11,3% kobiet, 11,8% mężczyzn), karwedilolu (9,2% kobiet, 10,1% mężczyzn) i klasycznego metoprololu (4,5% kobiet, 4,6% mężczyzn). Terapię beta-adrenolitykiem wazodylatacyjnym (nebiwolol lub karwedilol) preferowali głównie specjaliści powyżej 61. roku życia (66,6% v. 29,3% < 29. rż.) i lekarze praktykujący w warunkach ambulatoryjnych (63,2% v. 47,7% spośród osób pracujących szpitalu). Zróżnicowanie preferencji względem beta-adrenolityków w leczeniu NT z towarzyszącą chorobą wieńcową w zależności od rodzaju pracy lekarza przedstawiono na rycinie 5.

U pacjenta z NT i towarzyszącymi zaburzeniami erekcji niezależnie od wieku lekarza, miejsca i rodzaju pracy czy też specjalizacji najczęściej zdecydowano się na nebiwolol (90,3% kobiet, 88,7% mężczyzn), podczas gdy inne leki były deklarowane w marginalnym odsetku. Preferencje dotyczące wyboru leku w tej grupie chorych zobrazowano na rycinie 6.

Większość uczestników badania uznała, że dostępne na rynku farmaceutycznym gotowe połączenie beta-adrenolityku z diuretykiem powinno być ujęte w wytycznych PTNT 2015 jako możliwe do zastosowania, ale tylko w podgrupie chorych ze współistniejącą niewydolnością serca (31,9% kobiet, 37,6% mężczyzn) lub dopuszczone, ale tylko dla połączeń diuretyku z nebiwololem i karwedilolem (34,2% kobiet, 32,7% mężczyzn). Pozostała



**Rycina 6.** Preferencje polskich lekarzy dotyczące wyboru konkretnego beta-adrenolityku w leczeniu NT u chorego z zaburzeniami erekcji w zależności od wieku lekarza

część lekarzy uważała, że zestaw taki powinien być rekomendowany jako coraz częściej stosowany w praktyce (15,3% kobiet, 12,2% mężczyzn) lub wymieniony na równi z połączeniami beta-adrenolityku z inhibitorem ACE czy antagonistą wapnia ze względu na taką samą wartość kliniczną (14,3% kobiet, 12,8% mężczyzn). Najmniejszy odsetek badanych twierdził, że schemat ten powinien być w wytycznych PTNT 2015 zakazany, ze względu na jego niekorzystny efekt diabetogenny (4,3% kobiet, 4,7% mężczyzn). Ten ostatni pogląd najszerzej reprezentowany był przez diabetologów (12,5%) w porównaniu z lekarzami innych specjalizacji (3,6–5,5%).

#### Postawy polskich lekarzy wobec antagonistów wapnia

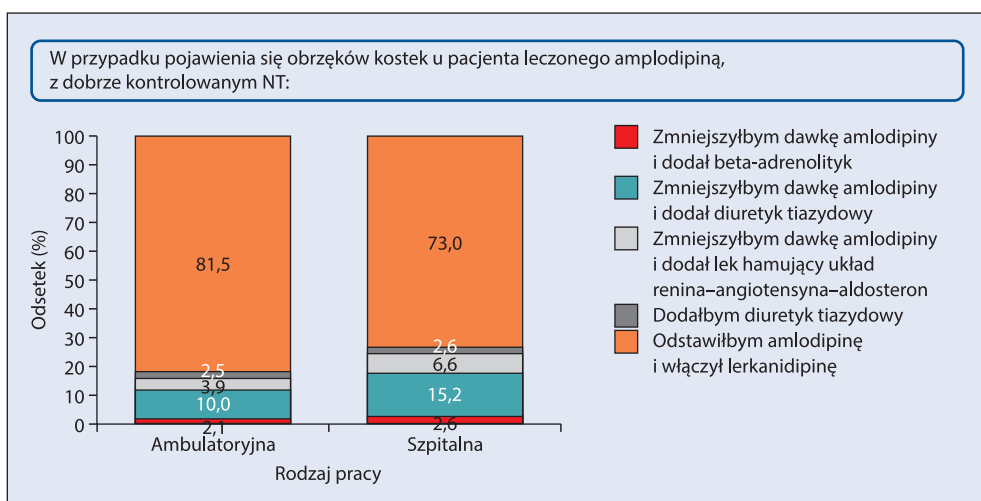
Obrzęki kostek po amlodipinie były najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym w trakcie terapii hipotensyjnej, deklarowanym przez 82,2% kobiet i 79,4% mężczyzn. Drugim pod względem częstości występowania problemem klinicznym była ginekomastia po spironolaktonie (9,8% kobiet, 9,9% mężczyzn), a trzecim — groźna hipokaliemia po furosemidzie (5,3% kobiet, 7,0% mężczyzn). Najrzadziej obserwowano efekt diabetogenny po wieloletnim przyjmowaniu hydrochlorotiazidu (2,0% kobiet, 2,3% mężczyzn). Jedynie 1% lekarzy nie odnotował żadnego z działań niepożądanych.

W przypadku pojawienia się obrzęków kostek u pacjenta z dobrze kontrolowanym NT leczonego amlodipiną znaczna większość badanych odstawiłaby amlodipinę i włączyła lerkandipinę (82% kobiet, 76,2% mężczyzn), przy czym rozwiązanie to było bardziej powszechne u lekarzy praktykujących ambulatoryjnie niż u osób pracujących w warunkach szpitalnych (81,5% v. 73,0%). Inne

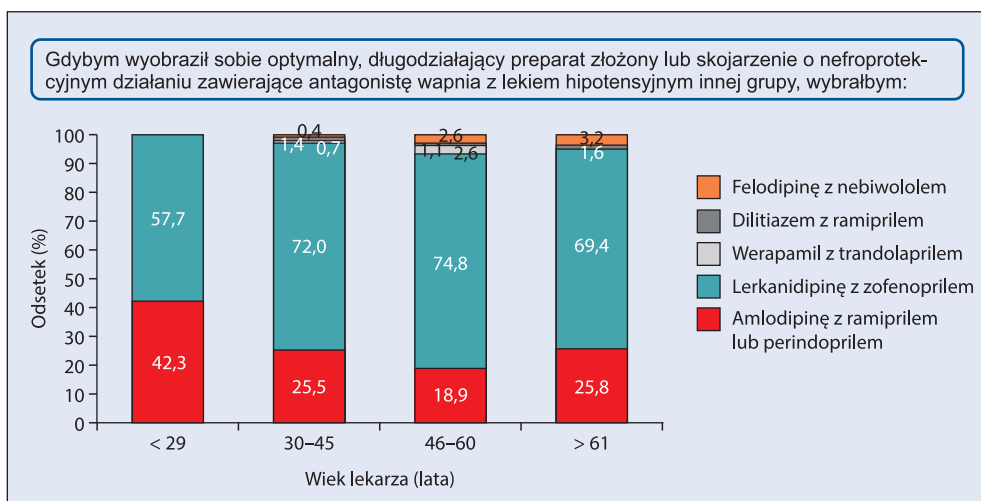
deklarowane w ankiecie odpowiedzi obejmowały zmniejszenie dawki amlodipiny i dodanie diuretyku tiazydowego (10,4% kobiet, 12,2% mężczyzn) lub zmniejszenie dawki amlodipiny i dodanie leku hamującego układ RAA (2,8% kobiet, 6,7% mężczyzn). Marginalny odsetek badanych w tej sytuacji klinicznej dodałby diuretyk tiazydowy lub zmniejszyłby dawkę amlodipiny i dodał beta-adrenolityk. Zróżnicowanie postaw lekarzy w przypadku wystąpienia obrzęków kostek po amlodipinie w zależności od rodzaju zatrudnienia przedstawiono na rycinie 7.

Największa część uczestniczących w badaniu lekarzy uważała, że spośród antagonistów wapnia z grupy pochodnych dihydropirydynowych w najbliższym latach będzie rosła rola lerkandipiny (57,1% kobiet, 53,9% mężczyzn). Istotna część twierdziła, że będzie się odchodzić od amlodipiny na rzecz nowszych leków — w równym stopniu lacidipiny i lerkandipiny (35,4% kobiet, 37% mężczyzn). Znacznie rzadziej deklarowano, że będzie rosła rola lacidipiny, a także rola amlodipiny lub będzie obserwowany powrót do werapamilu i diltiazemu (1–2% uczestników badania).

Za optymalny, długodziałający preparat złożony lub skojarzenie o nefroprotekcijnym działaniu zawierające antagonistę wapnia z lekiem hipotensyjnym innej grupy większość uczestników badania uznała lerkandipinę z zofenoprilem (73,5% kobiet, 71,6% mężczyzn). Drugim pod względem częstości wyboru połączeniem była amlodipina z ramiprilem lub perindoprilem (23,1% kobiet, 22,9% mężczyzn). Schemat ten relatywnie częściej wybierali lekarze poniżej 29. roku życia (42,3% v. 18,9% — 25,8% wśród innych specjalistów), co zaprezentowano na rycinie 8. Zestawy zawierające felodipinę z nebiwolelem,



**Rycina 7.** Zróżnicowanie postaw w przypadku pojawienia się obrzęków kostek po amlodipinie w zależności od rodzaju pracy



**Rycina 8.** Opinie uczestników badania wobec preparatów złożonych o działaniu nefroprotekcynym zawierających antagonistę wapnia

diltiazem z ramipilem lub werapamil z trandolapilem wybierano z niewielką częstotliwością (0,8–2,6%).

## DYSKUSJA

U podłoża działania hipotensyjnego beta-adrenolityków leży kompetycyjne blokowanie receptorów beta-adrenergicznych w sercu oraz innych tkankach, co zapobiega ich aktywacji przez endogenne katecholaminy [12]. Poprzez blok receptorów beta<sub>1</sub>-adrenergicznych w mięśniu sercowym beta-adrenolityki zmniejszają częstość akcji serca, szybkość przewodzenia impulsów w układzie bodźcprzewodzącym oraz siłę skurczu mięśnia sercowego, co skutkuje zmniejszeniem pojemności minutowej serca (CO, *cardiac output*) i w konsekwencji obniżeniem ciśnienia tętniczego [11]. Z kolei, blokując

receptory beta<sub>1</sub> w obrębie aparatu przykłębuszkowego nerki, leki te hamują wydzielanie reniny, przyczyniając się do inhibicji osi RAA [12]. Dodatkowo preparaty III generacji (karwedilol, nebiwolel) mają właściwości wazodylatacyjne, co warunkuje ich wpływ na drugą obok CO komponentę odpowiedzialną za utrzymanie ciśnienia tętniczego — całkowity opór obwodowy (TPR, *total peripheral resistance*) [3]. Warto zaznaczyć, że zmniejszenie TPR pozwala na utrzymanie rzutu serca na stałym poziomie, mimo ujemnych efektów ino- i chronotropowych wywieranych przez te leki [13].

Dwie trzecie lekarzy uczestniczących w badaniu w terapii hipotensyjnej chorych z niepowikłanym NT oczekiwała od beta-adrenolityku zmniejszenia częstości pracy serca. Rzeczywiście, działanie to istotnie przy-



czynia się do zmniejszenia CO, a tym samym obniżenia ciśnienia tętniczego, jednak jest ono pożądane głównie w przypadku chorych z tachykardią, objawami krążenia hiperkinetycznego czy też zaburzeniami rytmu serca [1, 12]. Inną grupą chorych, u których obniżenie częstości akcji serca jest szczególnie wskazane, są pacjenci z niewydolnością serca lub chorobą wieńcową, ze względu na malejące wówczas zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen [1, 12].

Efekt wazodylatacyjny i zmniejszenie obciążenia następczego zostały uznane za najistotniejsze w leczeniu pacjentów z niepowikłanym NT przez 1/4 lekarzy. Tymczasem, zgodnie z wytycznymi PTNT 2015, to właśnie karwedilol i nebiwolol powinny być preferowane w tej sytuacji klinicznej ze względu na mniejszy wpływ na ciśnienie centralne krwi w aorcie, mające istotne znaczenie rokownicze dla chorych z NT [1, 14].

Dwie trzecie lekarzy deklarowało chęć leczenia pacjenta z niepowikłanym NT wazodylatacyjnym nebiwololem, a jedynie 1/4 bisoprololem — istotnie obniżającym częstość pracy serca. Warto pamiętać, że preparaty o właściwościach naczyniorozszerzających (nebiwolol, karwedilol) zmniejszają częstość akcji serca w nieco mniejszym stopniu niż klasyczne leki beta<sub>1</sub>-selektywne (bisoprolol, metoprolol) [15]. Efekt wazodylatacyjny wywołuje bowiem kompensacyjne reakcje organizmu, mające przeciwdziałać hipotonii ortostatycznej [3].

U pacjentów z NT współistniejącym z cukrzycą/zespołem metabolicznym połowa uczestników badania oczekiwała od beta-adrenolityku działania rozszerzającego naczynia tętnicze, natomiast ponad 1/3 deklarowała, że najistotniejsze jest zmniejszenie częstości pracy serca. Konsekwentnie, najczęściej wskazywanymi preparatami w tej sytuacji klinicznej były nebiwolol i karwedilol, deklarowane łącznie przez prawie 90% badanych, podczas gdy na wybór bisoprololu zdecydowało się niespełna 10% uczestników badania.

Faktycznie, w populacji osób obciążonych wysokim ryzykiem niekorzystnych incydentów sercowo-naczyniowych, do których należą chorzy z NT i cukrzycą/zespołem metabolicznym, wybór beta-adrenolityku wazodylatacyjnego jest jak najbardziej wskazany [1].

Nebivolol w dawce 5 mg raz dziennie, w przeciwieństwie do winianu metoprololu w dawce 100 mg raz dziennie, zwiększał wrażliwość na insulinę, zmniejszał stężenia adiponektyny i rozpuszczalnej selektyny P oraz redukował stres oksydacyjny u pacjentów z nowo rozpoznany pierwotnym NT [16]. W grupie chorych z zespo-

łem metabolicznym wykazano natomiast jego całkowitą neutralność metaboliczną, w przeciwieństwie do zwiększającego insulinooporność, stres oksydacyjny i gotowość prozakrzepową bursztynianu metoprololu [17].

Podobne efekty zaobserwowano podczas leczenia karwedilolem, który w dawce 6,25–25 mg dziennie poprawiał wrażliwość na insulinę, zmniejszał progresję mikroalbuminurii i nie zwiększał stężenia hemoglobiny glikowanej u chorych na NT i cukrzycę typu 2, w porównaniu z terapią winianem metoprololu w dawce 50–200 mg dziennie [18]. W przeprowadzonej po zakończeniu badania analizie wpływu obu preparatów na parametry gospodarki lipidowej wykazano, że leczenie karwedilolem wiązało się z istotnie niższym wzrostem stężenia triglicerydów, a także istotnie obniżało stężenie cholesterolu całkowitego w porównaniu z komparatorem. Klinicznie skutkowało to niższym odsetkiem pacjentów, u których rozpoczęto lub zintensyfikowano leczenie statyną [19].

Zarówno w terapii niepowikłanego NT, jak i w terapii hipotensyjnej chorych z cukrzycą/zespołem metabolicznym uczestnicy badania znacznie rzadziej oczekiwali od beta-adrenolityku zmniejszenia szybkości przewodzenia impulsów w układzie bódźcprzewodzącym i zmniejszenia siły skurczu mięśnia sercowego (4–7% badanych), co wydaje się uzasadnione. Działanie dromotropowe ujemne ma znaczenie głównie w leczeniu zaburzeń rytmu serca, natomiast negatywny efekt inotropowy beta-adrenolityków może być korzystny u pacjentów z chorobą wieńcową, ze względu na zmniejszone w ten sposób zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen [12].

Podobnie, jedynie niewielki odsetek osób (< 3% w terapii niepowikłanego NT, < 8% w leczeniu chorych z NT i cukrzycą/zespołem metabolicznym) oczekiwał od beta-adrenolityku zmniejszenia aktywności reninowej osocza, co nie budzi zdziwienia wobec dostępności w terapii hipotensyjnej innych klas leków specyficznie blokujących układ RAA (inhibitory ACE, sartany). Warto jednak przy tej okazji podkreślić, że inhibicja uwalniania reniny jest dodatkowym mechanizmem działania przyczyniającym się do skutecznego efektu terapeutycznego leków beta-adrenolitycznych [11].

W przypadku chorych na NT powikłane chorobą wieńcową połowa uczestników badania deklarowała wybór nebiwololu. W porównaniu z grupą pacjentów z NT i cukrzycą/zespołem metabolicznym, w tej sytuacji klinicznej na terapię preparatem wazodylatacyjnym (nebiwololem lub karwedilolem) zdecydowałyby się znacznie mniejsza część lekarzy (90% v. 60%). Jednocześnie,

relatywnie częściej w leczeniu pacjentów z NT i chorobą wieńcową deklarowano wybór bisoprololu (10% v. 25%).

Bisoprolol pozostaje preparatem szeroko rozpowszechnionym wśród polskich specjalistów. Korzystny profil farmakokinetyczny, na który składają się umiarkowana lipofilność, długi osoczowy okres półtrwania oraz niewielki efekt pierwszego przejścia, determinuje całodobowy efekt hipotensyjny tego leku i związaną z tym wygodę stosowania [20]. Kardioselektywność bisoprololu i brak wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej warunkują brak niekorzystnego wpływu tego leku na parametry gospodarki lipidowej i węglowodanowej oraz bezpieczeństwo jego stosowania u pacjentów z chorobą wieńcową [20]. Chociaż u osób z NT i współistniejącymi chorobami układu krążenia preferowane są leki o właściwościach naczyniorozszerzających [1], to w przypadku konieczności osiągnięcia pożądanego redukcji częstości akcji serca terapia klasycznym preparatem  $\beta_1$ -selektywnym, takim jak bisoprolol, może stanowić ich dobrą alternatywę. Warto także przypomnieć, że bisoprolol jest jednym z czterech leków beta-adrenolitycznych poprawiających rokowanie u chorych z niewydolnością serca [21].

Największa homogeniczność odpowiedzi wśród uczestników badania dotyczyła terapii u pacjenta z NT i towarzyszącymi zaburzeniami erekcji. Niezależnie od wieku, miejsca i rodzaju pracy czy też specjalizacji najczęściej wybieranym preparatem w tej sytuacji klinicznej był nebiwolol (90% badanych). Strategia ta znajduje potwierdzenie w wynikach badań klinicznych, które dowodzą, że stosowanie nebiwololu stwarza mniejsze ryzyko zaburzeń erekcji niż terapia innymi beta-adrenolitykami [22].

Nebivolol jest beta-adrenolitykiem najkrócej obecnym na polskim rynku. Preparat ten wykazuje ponad 300-krotnie większe powinowactwo do receptora  $\beta_1$  niż do receptora  $\beta_2$ , co warunkuje jego najwyższą selektywność wśród beta-adrenolityków [13]. Dodatkowo, nebiwolol wywołuje rozszerzenie naczyń krwionośnych poprzez unikatowy mechanizm stymulacji śródbłonna naczyń do produkcji tlenku azotu (NO, *nitric oxide*), prawdopodobnie za pośrednictwem śródbłonkowego receptora  $\beta_3$ , którego lek jest agonistą [13]. Pobudzenie receptorów  $\beta_3$  w tkance tłuszczowej nasila z kolei procesy lipolizy i termogenezy pod wpływem nebiwololu, co przekłada się na poprawę parametrów metabolicznych i zmniejszenie masy ciała podczas terapii [13]. Właściwości antyoksydacyjne, przeciwzakrzepowe, przeciwskurczowe i przeciwproliferacyjne uwalnianego pod wpływem nebiwololu NO leżą u podłoża złożonego,

plejotropowego działania tego leku. Nebivolol wydaje się zatem idealnym preparatem dla chorych z dysfunkcją śródbłonna w przebiegu cukrzycy, zespołu metabolicznego i choroby wieńcowej, jak również dla pacjentów z zaburzeniami potencji. Powyższe argumenty w pełni uzasadniają wysoką popularność tego leku wśród polskich specjalistów.

Uwagę zwraca natomiast znacznie rzadziej deklarowany wybór karwedilolu we wszystkich opisanych sytuacjach klinicznych w porównaniu z nebiwolem (1,8–14,9% v. 49–73,4%). Tymczasem korzystny wpływ obu preparatów na funkcję śródbłonna i parametry stresu oksydacyjnego wydaje się porównywalny [23]. W badaniach potencjału rynkowego beta-adrenolityków obserwuje się w Polsce w perspektywie rok-do-roku spadek przepisywalności karwedilolu i metoprololu, a wzrost nebiwololu i bisoprololu, co również pokrywa się z wynikami niniejszego badania (informacja ustna od pracowników IMS, Poland).

Karwedilol wykazuje działanie antagonistyczne wobec receptorów  $\alpha_1$ -adrenergicznych w obrębie naczyń krwionośnych, co odpowiada za jego właściwości wazodylatacyjne. Dodatkowo lek hamuje ekspresję genów dla receptorów  $\beta_3$ -adrenergicznych w kardiomiocytach, których stymulacja prowadzi do zmniejszenia kurczliwości mięśnia sercowego [24]. Preparat wykazuje także wiele działań pozareceptorowych. Wymienia się wśród nich zdolność do hamowania peroksydacji lipidów w śródbłonnku naczyń, zmniejszenie produkcji wolnych rodników tlenowych, obniżenie stężenia markerów stanu zapalnego, hamowanie proliferacji mięśni gładkich naczyń krwionośnych i apoptozy kardiomiocytów, efekt antyagregacyjny czy wreszcie działanie stabilizujące blaszkę miażdżycową [24]. Karwedilol działa również antyarytmicznie w mechanizmie stabilizacji błony komórkowej, blokowania kanałów potasowych i kanałów wapniowych typu L [24].

Wielokierunkowość działania beta-adrenolityków III generacji wydaje się szczególnie korzystna w populacji pacjentów po zawale serca i z niewydolnością serca, co potwierdzono w badaniach CAPRICORN (*Carvedilol Post-Infarct Survival Control In Left Ventricular Dysfunction*), CARMEN (*Carvedilol ACE Inhibitor Remodelling Mild Congestive Heart Failure Evaluation*) i SENIORS (*Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors*) [25–27].

Wyniki przeprowadzonego badania wskazują na malejącą popularność w leczeniu hipotensyjnym za-

równobursztynianu (3,1–11,8%), jak i winianu metoprololu (1–4,6%) wśród polskich lekarzy. Porównując oba preparaty, bursztynian metoprololu cieszył się jednak większym uznaniem uczestników badania niż starszej generacji winian. Rzeczywiście, wyższa kardioselektywność bursztynianu metoprololu stwarza mniejsze ryzyko zaburzeń metabolicznych, a jego dostępność w formie tabletek o przedłużonym uwalnianiu zwiększa wygodę stosowania. Znaczenie terapeutyczne tego preparatu pozostaje istotne w populacji chorych z niewydolnością serca — w metaanalizie podsumowującej badania czterech beta-adrenolityków zarejestrowanych w leczeniu niewydolnością serca największe korzyści w zakresie zmniejszenia śmiertelności i najlepszą tolerancję odnotowano w przypadku metoprololu ZK/CR [28].

Ponad 2/3 uczestników badania uznało, że połączenie beta-adrenolityku z diuretykiem powinno być w wytycznych PTNT uznane za możliwe u chorych ze współistniejącą niewydolnością serca lub dopuszczalne dla połączeń leku moczopędnego z nebiwolem. Eksperti PTNT uznają ten schemat za możliwy, jednak w przypadku konieczności jego stosowania preferują diuretyk tiazydopodobny i beta-adrenolityk wazodylatacyjny w celu zwiększenia efektywnej prewencji ryzyka sercowo-naczyniowego [1]. To postępowanie w zakresie wytycznych PTNT, które jeszcze w poprzedniej edycji uznawały takie połączenie (diuretyk–beta-adrenolityk) za niewskazane.

Obrzęki kostek po amlodipinie były wśród uczestników badania najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym terapii hipotensyjnej, deklarowanym przez 80% lekarzy. Inne problemy kliniczne występowały znacznie rzadziej: jedynie co dziesiąty lekarz spotkał się z ginekomastią po spironolaktonie, co dwudziesty z groźną hipokaliemią po furosemidzie, a co pięćdziesiąty z diabetogennym efektem hydrochlorotiazyny. Taka proporcja częściowo wynika zapewne ze znacznie większego rozpowszechnienia amlodipiny niż innych wymienionych preparatów w terapii NT. Tym niemniej, według statystyk obrzęki kończym dolnych występują nawet u 30% pacjentów leczonych amlodipiną [4]. W tej sytuacji klinicznej większość lekarzy zamieniłaby lek na lerkanidipinę, co w świetle wyników badania porównującego tolerancję antagonistów wapnia wydaje się dobrym rozwiązaniem [29]. Proponowane przez nieco ponad 10% lekarzy zmniejszenie dawki amlodipiny i dodanie diuretyku tiazydowego jest znacznie mniej przydatne klinicznie, gdyż u podłoża występowania obrzęków nie leży przewodnienie, ale rozszerzenie drobnych naczyń

tętniczych podudzi z następowym wzrostem ciśnienia włośniczkowego i aktywacją układu RAA [4, 29]. W związku z tym patomechanizmem pewną korzyść może przynieść dodatkowo inhibitor ACE lub sartanu [30].

Znaczna większość uczestników badania prognozowała, że nowi antagoniści wapnia III generacji w najbliższym latach zastąpią amlodipinę w terapii NT. Ponad połowa lekarzy była przekonana o rosnącej roli lerkanidipiny, natomiast ponad 1/3 w równym stopniu lerkanidipiny i lacidipiny.

Dobrze ugruntowana pozycja amlodipiny w leczeniu hipotensyjnym jest uzasadniona potwierdzoną w wielu badaniach klinicznych zdolnością tego leku do redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego [5, 8, 9]. Pojawiające się podczas terapii obrzęki kończym dolnych związane z jej stosowaniem pozostają jednak częstą przyczyną odstawienia leku [29]. Wykazano, że nowe pochodne dihydropirydynowe znacznie rzadziej powodują występowanie obręzków, co przypisuje się mniejszej dysproporcji między rozszerzeniem tętniczych i żylnych naczyń mikrokrążenia, a w konsekwencji mniejszemu ciśnieniu filtracji [28]. Warto jednak zaznaczyć, że częstość występowania innych działań niepożądanych, obejmujących zaczerwienienie twarzy, bóle i zawroty głowy oraz palpacje, jest porównywalna podczas stosowania wszystkich preparatów III generacji [29]. Trzeba również wskazać, że zarówno amlodipina, jak i nowsze pochodne mają porównywalne właściwości stabilizujące blaszkę miażdżycową, jednak lacidipina i lerkanidipina wykazują dodatkowe działanie antyoksydacyjne, którego nie zaobserwowano w przypadku amlodipiny [31].

Obok indywidualizacji terapii NT w zależności od wskazań dodatkowych oraz rezygnacji z efektu klasy, w wytycznych PTNT 2015 zaleca się stosowanie w leczeniu skojarzonym preparatów złożonych. Za optymalne, długodziałające skojarzenie o działaniu nefroprotektoryjnym zawierające antagonistę wapnia z lekiem hipotensyjnym innej grupy blisko 3/4 uczestników badania uznało lerkanidipinę z zofenoprilem. Sugerowałoby to zasadność pojawienia się takiego preparatu złożonego w przyszłości. Istotnie, inhibitory ACE i sartany skuteczniej niż inne grupy leków hipotensyjnych opóźniają wystąpienie nefropatii [8]. Ich skojarzenie z antagonistą wapnia wydaje się najlepszym połączeniem zapobiegającym przewlekłej chorobie nerek [8]. Korzyści ze stosowania lerkanidipiny opisano powyżej. Zofenopril ma natomiast bardzo korzystny profil farmakokinetyczny. Wysoka siła i długotrwałość efektu hipotensyjnego, właściwości

wazodylatoryjne, a także korzystny wpływ na profil lipidowy tego preparatu sprawiają, że jego połączenie z lerkanidipiną wydaje się niezwykle korzystne zarówno w leczeniu niepowikłanego NT, jak również u pacjentów z towarzyszącymi zaburzeniami metabolicznymi [32].

Wyniki badania wskazują na marginalną rolę niedihydropirydynowych antagonistów wapnia (werapamil, diltiazem) tak w monoterapii NT, jak i w leczeniu skojarzonym. Preparaty te działają ujemnie chronotropowo na węzeł zatokowy oraz ujemnie dromotropowo na węzeł przedsionkowo-komorowy [12], przez co stwarzają ryzyko bradykardii, hipotonii, ujawnienia się choroby węzła zatokowego czy też zaostrzenia niewydolności serca. Uporczywe zaparcia podczas stosowania werapamilu są niegroźnym, ale istotnie pogarszającym jakość życia skutkiem leczenia [4]. Istnieją również doniesienia o toksycznym wpływie werapamilu na wątrobę i ośrodkowy układ nerwowy [4]. Jednocześnie, korzyści w postaci zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego w przypadku tych leków są znacznie mniej udokumentowane, co uzasadnia ich niską popularność wśród polskich lekarzy.

Uzyskane wyniki opisywanego badania ankietowego co do postrzegania poszczególnych preparatów antagonistów wapnia w obrębie grupy terapeutycznej zgodne są z potencjałem przepisywalności tych leków przez polskich lekarzy. W badaniach potencjału rynkowego antagonistów wapnia obserwuje się w Polsce w perspektywie rok–do–roku bardzo wyraźny procentowy wzrost sprzedaży opakowań lerkanidipiny i w mniejszym stopniu lacidipiny, istotny spadek sprzedaży werapamilu i diltiazemu, stabilną pozycję rynkową pozostałych antagonistów wapnia (informacja ustna od pracowników IMS, Poland).

## WNIOSKI

- Zarówno w leczeniu niepowikłanego NT, jak również w terapii hipotensyjnej osób ze współistniejącą cukrzycą/zespołem metabolicznym oraz chorobą wieńcową w opisywanym badaniu spośród beta-adrenolityków najczęściej deklarowano wybór nebiwololu. Preparat ten był niemal jednogłośnie uznany za najkorzystniejszy w leczeniu NT u pacjentów z zaburzeniami potencji.
- Według badanych połączenie beta-adrenolityku z diuretykiem w wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego powinno być ujęte jako możliwe, ale tylko w podgrupie chorych ze współistniejącą niewydolnością serca lub dopuszczone, ale tylko dla połączeń diuretyku z nebiwololem i karwedilem.
- W opinii uczestników badania spośród grupy antagonistów wapnia będzie się odchodzić od amlodipiny czy też leków niedihydropirydynowych na rzecz nowszych pochodnych dihydropirydyny III generacji, głównie lerkanidipiny.
- Preferowanym przez badanych preparatem złożonym o działaniu nefroprotekcijnym zawierającym antagonistę wapnia z lekiem hipotensyjnym innej grupy byłoby połączenie lerkanidipiny z zofenopilem.

## ŹRÓDŁA FINANSOWANIA

Badanie sfinansowano z grantu badawczego firmy Berlin-Chemie/Menarini Polska sp. z o.o., a zrealizowała je firma badawcza QAH sp. z o.o. z Łodzi.

## PODZIĘKOWANIA

Autorzy pragną podziękować Grantodawcy badania Berlin-Chemie/Menarini Polska sp. z o.o. za wsparcie finansowe projektu oraz firmie QAH Sp. z o.o. za przeprowadzenie ankiet, przygotowanie raportu i statystyczne opracowanie danych.

## KONFLIKT INTERESÓW

Współautorzy badania nie pobierali honorariów za przeprowadzenie badania; główny autor i senior autor badania (KJE, AT) otrzymali honorarium od Grantodawcy za zaprojektowanie ankiety, ułożenie pytań, koncepcję przeprowadzenia badania. Współautorzy pełnili funkcje konsultantów i uczestników przygotowania raportu końcowego. Grantodawca nie miał wpływu na raport końcowy badania, proces przygotowania raportu i publikację.

## PIŚMIENNICTWO

- Tykarski A., Narkiewicz K., Gaciong Z. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2015 rok. *Nadciś. Tętn. Prakt.* 2015; 1: 1–70.
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. i wsp. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2013; 31: 1281–1357.
- Filipiak K.J., Tykarski A., Czarnecka D. i wsp. Miejsce wazodylatoryjnych leków beta-adrenolitycznych w terapii nadciśnienia tętniczego i jego powikłań sercowo-naczyniowych. Stanowisko ekspertów. *Nadciśnienie Tętnicze* 2010; 14: 421–433.
- Gluszek J., Pawlaczyk K. Działania niepożądane antagonistów wapnia. *Choroby Serca i Naczyń* 2006; 1: 18–31.
- Dahlöf 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: 895–906.

6. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. i wsp. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
7. Mancia G., De B.G., Dominiczak A. i wsp. Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2007; 25: 1105–1187.
8. Kjeldsen S.E., Weber M., Oparil S., Jamerson K.A. Combining RAAS and calcium channel blockade: ACCOMPLISH in perspective. *Blood Press.* 2008; 17: 260–209.
9. 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: 544–548.
10. Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M. i wsp. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805–2816.
11. Filipiak K.J., Gąsecka A., Lewandowski M. i wsp. Postawy polskich lekarzy wobec nowych leków hipotensyjnych — raport końcowy z ankiety badania ALMONDS. *Folia Cardiol.* 2016; 11: 85–95.
12. Finkel R., Clark M.A., Cubeddu L.X. Chapter 7: Adrenergic antagonists. W: Whalen K. (red.). Lippincott illustrated reviews: pharmacology. Wyd. 4. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2009: 84–92.
13. Wożakowska-Kapłon B., Gorczyca-Michta I. Nebivolol okiem kardiologa i hipertensjologa. *Folia Cardiol.* 2014; 9: 165–171.
14. McEniery C.M., Cockcroft J.R., Roman M.J. i wsp. Central blood pressure: current evidence and clinical importance. *Eur. Heart J.* 2014; 35: 1719–1725.
15. Filipiak K.J. Beta-adrenolityki w praktyce klinicznej — przykładowe scenariusze stosowania. *Folia Cardiol.* 2014; 9: 283–287.
16. Celik T., lysoy A., Kursakliglu H. i wsp. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2006; 24: 591–596.
17. Ayers K., Byrne L.M., DeMatteo A., Brown N.J. Differential effects of nebivolol and metoprolol on insulin sensitivity and plasminogen activator inhibitor in the metabolic syndrome. *Hypertension* 2012; 59: 893–898.
18. Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.E. i wsp. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2227–2236.
19. Bell D.S., Bakris G.L., McGill J.B. Comparison of carvedilol and metoprolol on serum lipid concentration in diabetic hypertensive patients. *Diabetes Obes. Metab.* 2009; 11: 234–238.
20. Wożakowska-Kapłon B. Połączenie bisoprololu z amlodipiną — miejsce w terapii hipotensyjnej. *Folia Cardiologica* 2014; 9: 275–282
21. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13.
22. Fongemie J., Felix-Getzik E. A Review of Nebivolol Pharmacology and Clinical Evidence. *Drugs* 2015; 75: 1349–1371.
23. Zepeda R.J., Castillo R., Rodrigo R. Effect of carvedilol and nebivolol on oxidative stress-related parameters and endothelial function in patients with essential hypertension. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2012; 111: 309–316.
24. Górska D. Karwedilol — więcej niż  $\beta$ -bloker. *Farm. Pol.* 2009; 65: 780–787.
25. Dargie H.J. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385–1390.
26. Remme W.J., Riegger G., Hildebrandt P. i wsp. The benefits of early combination treatment of carvedilol and an ACE-inhibitor in mild heart failure and left ventricular systolic dysfunction. The carvedilol and ACE-inhibitor remodelling mild heart failure evaluation trial (CARMEN). *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2004; 18: 57–66.
27. Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J. i wsp. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur. Heart J.* 2005; 26: 215–225.
28. Wikstrand J., Wedel H., Castagno D., McMurray J.J. The large-scale placebo-controlled beta-blocker studies in systolic heart failure revisited: results from CIBIS-II, COPERNICUS and SENIORS-SHF compared with stratified subsets from MERIT-HF. *J. Intern. Med.* 2014; 275: 134–143.
29. Leonetti G., Magnani B., Pessina A.C. Tolerability of long-term treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15: 932–940.
30. Messeri F.H. Vasodilatory edema: a common side effect of anytihypertensive therapy. *Curr. Cardiol. Rep.* 2002; 4: 479–482.
31. Cominacini L., Fratta-Pasini A., Garbin U. i wsp. Antioxidant activity of different dihydropyridines. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003; 4: 679–684.
32. Evangelista S., Manzini S. Antioxidant and cardioprotective properties of the sulphhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril. *J. Int. Med. Res.* 2005; 33: 42–54.