

## Połączenie bisoprololu z amlodipiną – miejsce w terapii hipertensyjnej

The combination of bisoprolol and amlodipine  
in treatment of arterial hypertension

Beata Wożakowska-Kapłon

I Klinika Kardiologii i Elektroterapii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach  
Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

### Streszczenie

Jedynie 30% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym osiąga za pomocą monoterapii (niezależnie od zastosowanego leku) cel leczenia, tj. obniżenie ciśnienia tętniczego poniżej 140/90 mm Hg. Zastosowanie terapii lekiem złożonym z dwóch klas leków hipotensyjnych pozwala uzyskać cel terapii u większości chorych z nadciśnieniem tętniczym. Korzyści z zastosowania terapii skojarzonej to: intensywniejsze obniżenie ciśnienia tętniczego niż w przy monoterapii, mniej działań niepożądanych, lepsze przestrzeganie zaleceń i prawdopodobnie niższy koszt terapii. Połączenie bisoprololu, nowoczesnego kardioselektywnego beta-adrenolityku, z amlodipiną, najbardziej popularnym dihydroprydynowym antagonistą wapnia, w postaci 1 tabletki pozwala na uzyskanie działania hipotensyjnego w dwóch różnych mechanizmach, co prowadzi do większej skuteczności hipotensyjnej niezależnie od wieku pacjenta i aktywności reninowej osocza. Taka kombinacja wydaje się szczególnie przydatna u młodych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 2. i 3. stopnia, kobiet oraz chorych z nadciśnieniem tętniczym powikłanym chorobą wieńcową lub cukrzycą

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

(Folia Cardiologica 2014; 9, 3: 275–282)

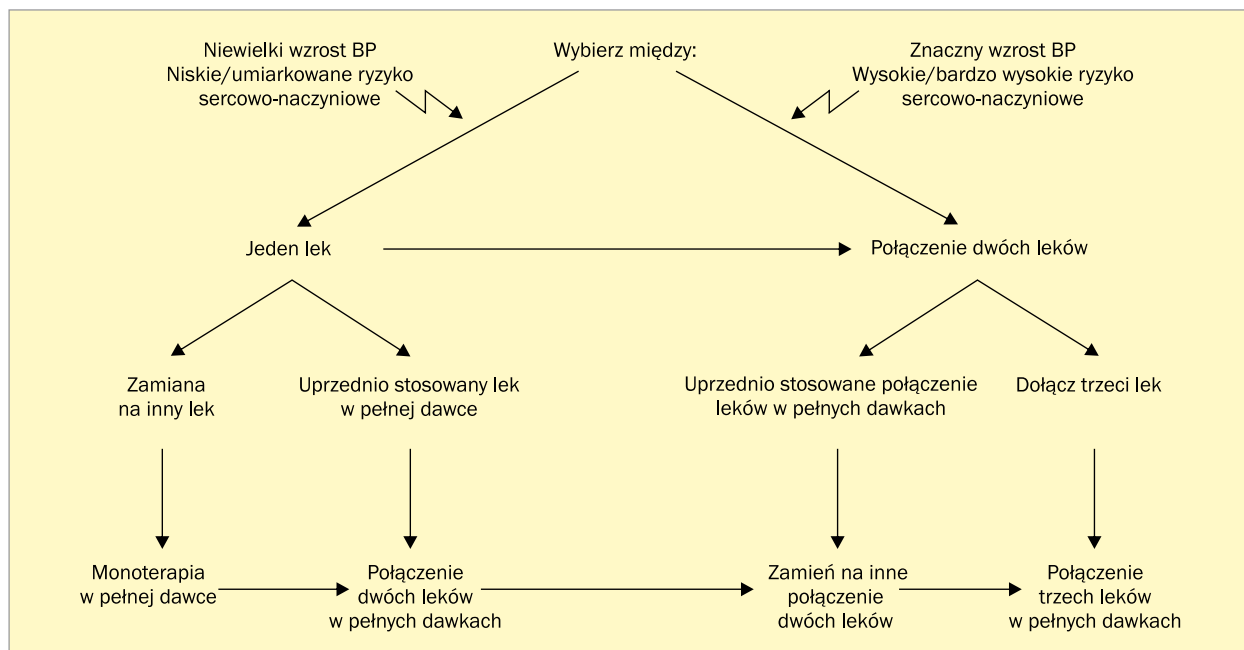
### Wstęp

Nadciśnienie tętnicze jest najważniejszym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, stanowiąc przyczynę około 30% zgonów na całym świecie [1]. Głównym celem terapii nadciśnienia jest zapobieganie rozwojowi powikłań narządowych oraz zmniejszenie zachorowalności, śmiertelności ogólnej i z przyczyn sercowo-naczyniowych. Skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce; mimo obserwowanej w ostatnich latach poprawy, nadal jest niezadowolająca. Niska, bo jedynie 12-procentowa, skuteczność terapii nadciśnienia tętniczego rejestrowana w 2002 roku uległa istotnej poprawie i obecnie wynosi 26% [2, 3]. Wśród

pacjentów z rozpoznaniem i leczonym nadciśnieniem skuteczność jego kontroli wzrosła z 22% do 42%, tym samym odsetek nieskutecznie leczonych chorych zmniejszył się z 78% do 58% [3]. Istotną – jak się wydaje – przyczyną tej poprawy jest wzrost zastosowania terapii skojarzonej i leków złożonych.

### Znaczenie terapii skojarzonej i leków złożonych w leczeniu nadciśnienia tętniczego

Nowoczesne i skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego opiera się na terapii więcej niż jednym lekiem hipotensyjnym. Monoterapia często okazuje się nieskuteczna,



**Rycina 1.** Strategie monoterapii lub leczenia skojarzonego służące osiągnięciu docelowego ciśnienia tętniczego (BP, blood pressure). W przypadku nieuzyskania docelowego BP zawsze należy przejść od mniej do bardziej intensywnej strategii terapii (na podstawie [12])

szczególnie u chorych z nadciśnieniem 2. i 3. stopnia oraz u chorych o wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym. W metaanalizie Walda i wsp. [4], obejmującej prawie 11 tysięcy chorych uczestniczących w 42 badaniach, wykazano, że terapia dwoma lekami hipotensyjnymi z różnych grup jest 5-krotnie skuteczniejsza oraz bezpieczniejsza niż monoterapia podwojoną dawką jednego leku. Większa skuteczność leczenia kilkoma lekami wynika z różnorodności mechanizmów działania hipotensyjnego, co znacznie zwiększa szanse na osiągnięcie docelowych wartości ciśnienia tętniczego [4]. Skuteczność skojarzonego leczenia hipotensyjnego potwierdzono w randomizowanych próbach klinicznych (RCT, *randomised controlled trial*): *Losartan Intervention for Endpoint reduction in Hypertension* (LIFE), *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial* (ASCOT), *STRATegies of Treatment in Hypertension: Evaluation* (STRATHE), *Simplified Treatment Intervention to Control Hypertension* (STITCH), *Avoiding Cardiovascular Events through COMbination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension* (ACCOMPLISH) [6–10]. Zastosowanie terapii skojarzonej/leku złożonego pozwoliło na osiągnięcie skuteczności terapii w 60–80% przypadków. Po raz pierwszy preparaty złożone w leczeniu nadciśnienia tętniczego zastosowano w latach 60. ubiegłego wieku. Stosowano wówczas połączenia metyldopy, rezerpiny lub hydralazyny z lekiem moczopędnym, uzyskując znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego, ale połączenia te nie były pozbawione działań niepożądanych. Obecnie stosuje się połączenia leków o dłuższym czasie działania i korzystniejszym profilu

metabolicznym. Najczęściej posługujemy się preparatami złożonymi zawierającymi lek blokujący układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) w połączeniu z diuretykiem lub antagonistą wapnia. Na rynku farmaceutycznym jest również dostępne połączenie antagonisty wapnia z beta-adrenolitykiem oraz antagonisty wapnia z indapamidem, a także połączenia trójlekowe – leku blokującego układ RAA z diuretykiem i antagonistą wapnia.

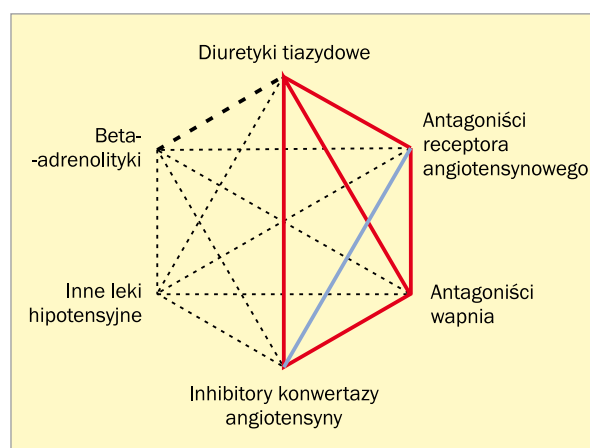
Od skojarzenia dwóch leków w terapii nadciśnienia tętniczego należy rozpocząć leczenie hipotensyjne u chorych z grup bardzo wysokiego lub wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego lub ze znacznie podwyższonym skurczowym lub/i rozkurczowym ciśnieniem tętniczym, tj. z nadciśnieniem 2. i 3. stopnia (ryc. 1) [11, 12]. Jeśli zachodzi potrzeba obniżenia ciśnienia skurczowego o więcej 20 mm Hg i/lub rozkurczowego o ponad 10 mm Hg, to monoterapia jest nieskuteczna. Również u pacjenta z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia podanie jednego leku w małej dawce nie przynosi spodziewanych efektów. W zaleceniach dopuszcza się zwiększenie dawki leku, zamianę na inny bądź też zastosowanie terapii skojarzonej [11, 12]. Skojarzona terapia hipotensyjna redukuje częstość występowania działań niepożądanych i pozwala na zastosowanie leków w mniejszych dawkach. Siła działania inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensyn-converting enzyme*) jest spotęgowana efektem, jaki wywołuje diuretyk pobudzający wskutek hipowolemii aktywność reninową osocza; jednocześnie połączenie takie zmniejsza niebezpieczeństwo hipokaliemii, hiperurykemii i insulinooporności

wywoływanej przez diuretyk. Połączenie inhibitora ACE lub sartanu z antagonistą wapnia zmniejsza częstość i nasilenie obrzęków poprzez działanie rozszerzające w różnych punktach układu naczyniowego.

W wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2011 roku podkreśla się, że w leczeniu skojarzonym warto stosować preparaty złożone, co znacznie upraszcza schemat terapeutyczny i zwiększa współpracę pacjenta z lekarzem. Szczególne korzyści wynikają ze stosowania preparatów złożonych zamiast monoterapii u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia i/lub schorzeniami współistniejącymi [11]. Również autorzy wytycznych *European Society of Hypertension* (ESH) – zarówno tych z 2007 roku, jak i najnowszych z 2013 roku – opowiadają się za stosowaniem połączeń dwóch leków hipotensyjnych w stałej proporcji dawek w jednej tabletki, ponieważ zmniejszenie liczby przyjmowanych tabletek poprawia przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów (słabe w nadciśnieniu tętniczym), a także zwiększa częstość uzyskiwania odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego [12, 13]. Polskiemu określeniu „przestrzeganie zaleceń terapeutycznych” odpowiada angielski termin *compliance*. Regularne przyjmowanie leków przez określony czas, a w przypadku nadciśnienia tętniczego – bezterminowe, opisuje się terminem *persistence*, co oznacza wytrwałość terapeutyczną. Zależnie od poziomu współpracy z lekarzem pacjenci dzielą się na niewspółpracujących (*non-compliers*), częściowo współpracujących (*partial compliers*) oraz współpracujących (*full compliers*). Aż 35–50% pacjentów należy do dwóch pierwszych grup [14]. Wraz ze zwiększaniem liczby przyjmowanych codziennie tabletek i wprowadzaniem skomplikowanych schematów terapeutycznych pogarsza się współpraca chorego z lekarzem. Połączenie dwóch długodziałających leków hipotensyjnych w preparacie złożonym pozwala na uproszczenie schematu dawkowania do jednej tabletki raz na dobę. Poza lepszym przestrzeganiem zaleceń, korzyści odnoszone przez chorego z terapii lekiem złożonym to większa wygoda i poprawa jakości życia, większa skuteczność hipotensyjna i mniejsza liczba działań niepożądanych, a często również niższy koszt terapii.

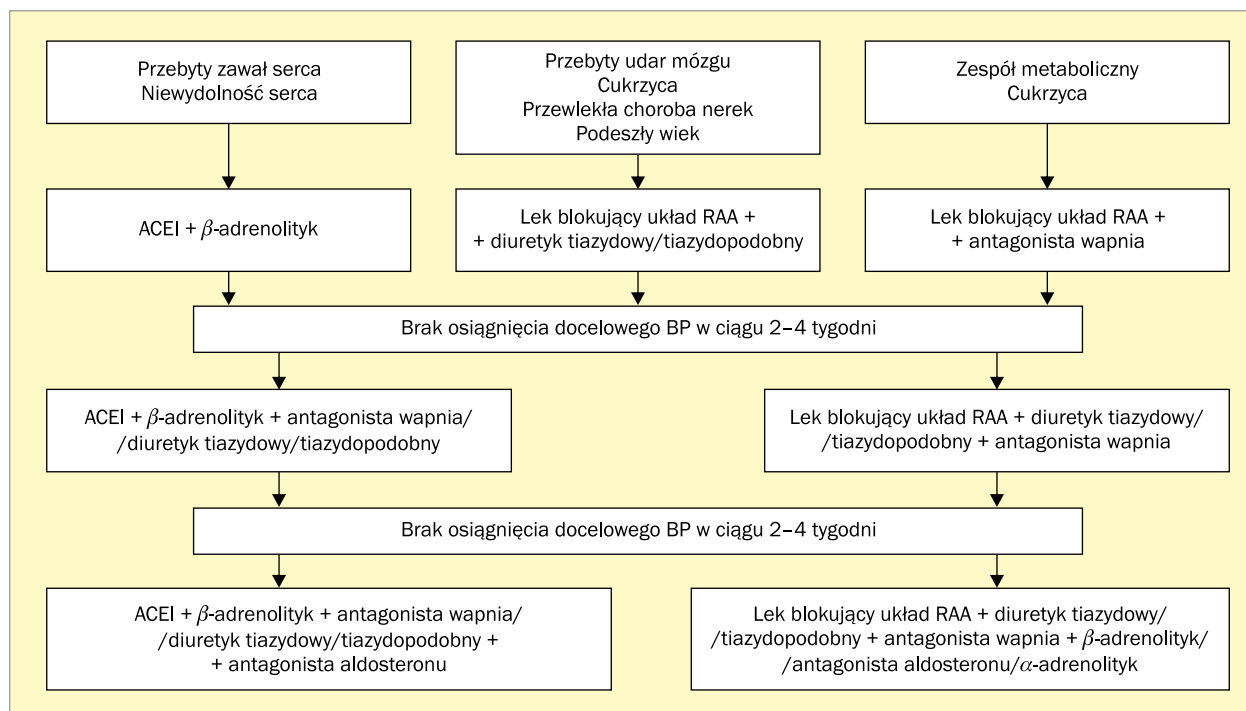
### Zasady kojarzenia leków hipotensyjnych

Randomizowane próby kliniczne dostarczają jedynie pośrednich danych na temat połączeń leków, które skutecznie ograniczają występowanie niepożądanych incydentów sercowo-naczyniowych. Spośród wielu RCT dotyczących leczenia hipotensyjnego tylko w trzech badaniach systematycznie stosowano określoną kombinację dwóch leków w co najmniej jednej grupie. W badaniu ADVANCE porównano skuteczność połączenia inhibitora ACE i diuretyku z placebo, w badaniu FEVER – antagonisty wapnia i diu-



**Rycina 2.** Możliwe połączenia klas leków hipotensyjnych. Pogrubione linie ciągłe oznaczają preferowane połączenia; pogrubiona linia przerywana – przydatne połączenie (z pewnymi ograniczeniami), czarne linie przerywane – możliwe, ale mniej dokładnie zbadane połączenia, zaś szara linia ciągła – niezalecane połączenie (na podstawie [12])

retyku z samym diuretykiem (oraz placebo), a w badaniu ACCOMPLISH – tego samego inhibitora ACE z diuretykiem lub antagonistą wapnia [10, 15, 16]. Była to jedyna próba (ACCOMPLISH), w której bezpośrednio porównano dwie kombinacje u wszystkich pacjentów i stwierdzono istotną przewagę połączenia inhibitora ACE z antagonistą wapnia nad połączeniem inhibitora ACE z diuretykiem mimo braku różnicy ciśnienia tętniczego między badanymi grupami [10]. W innych próbach klinicznych leczenie rozpoczynano od monoterapii, a następnie u niektórych pacjentów dołączano inny lek. Zalecane połączenia leków przedstawiono na rycinie 2. Jedynym połączeniem, którego na podstawie wyników prób klinicznych nie można zalecać, jest połączenie dwóch różnych inhibitorów układu RAA. Rezultaty badania ONTARGET, w którym stwierdzono, że stosowanie połączenia inhibitora ACE z sartanem wiązało się z istotnym wzrostem liczby przypadków niewydolności nerek, ostatnio potwierdzono w badaniu ALTITUDE u chorych na cukrzycę [17, 18]. Chociaż w aktualnych wytycznych dopuszcza się połączenie beta-adrenolityku z diuretykiem, to należy pamiętać, że w porównaniu z innymi kombinacjami leków połączenie takie powoduje większą liczbę nowych przypadków cukrzycy u podatnych osób [19]. W przypadku kojarzenia leków hipotensyjnych, podobnie jak przy wyborze preparatu złożonego obowiązuje, analogiczna jak podczas monoterapii, indywidualizacja leczenia hipotensyjnego [11, 20]. Ogólne zasady wyboru w określonych sytuacjach klinicznych, poparte wynikami dużych badań klinicznych i uzasadnione charakterystyką działania leków, przedstawiono na rycinie zamieszczonej we wspomnianych wyżej wytycznych (ryc. 3) [11].



**Rycina 3.** Preferowany wybór leku złożonego/terapii skojarzonej u chorych z nadciśnieniem tętniczym zależnie od schorzeń towarzyszących (na podstawie [11, 20]); ACEI (*angiotensin-converting enzyme inhibitor*) – inhibitor konwertazy angiotensyny; RAA – renina-angiotensyna-aldosteron; BP (*blood pressure*) – ciśnienie tętnicze

### Skojarzenie beta-adrenolityku z antagonistą wapnia w badaniach klinicznych i zaleceniach

#### Bisoprolol – znaczenie w terapii kardiologicznej i hipotensyjnej

Law i wsp. [21] w swojej metaanalizie wykazali, że leczenie rozpoczynane od podawania beta-adrenolityku jest równie skuteczne pod względem zapobiegania incydentom wieńcowym, jak stosowanie leków z innych głównych klas leków hipotensyjnych oraz bardzo skuteczne pod względem zapobiegania incydentom sercowo-naczyniowym u pacjentów po niedawno przeżytym zawał serca i u osób z niewydolnością serca. Podobną częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych w trakcie leczenia beta-adrenolitykami i/lub diuretykami oraz ich połączeniami, w porównaniu z lekami z innych klas, stwierdzono również w metaanalizie przeprowadzonej przez *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration* [22]. Nieco mniejszą skuteczność beta-adrenolityków pod względem zapobiegania udarom mózgu przypisuje się ich mniejszej zdolności do obniżania centralnego ciśnienia tętniczego i ciśnienia tętna [21, 23]. Mniejszą skutecznością zapobiegania udarom mózgu charakteryzują się jednak również inhibitory ACE, chociaż stwierdzono, że leki te powodują bardziej znaczne obniżenie ciśnienia centralnego niż beta-adrenolityki [21, 23].

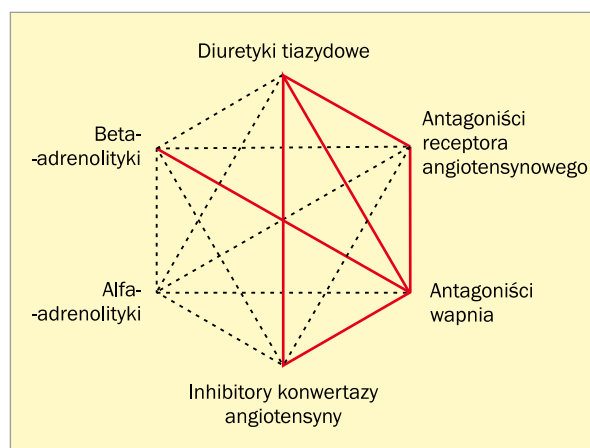
Beta-adrenolityki zmniejszają aktywność układu współczulnego na poziomie centralnym oraz baroreceptorów i nerwów obwodowych, zmniejszają również aktywność układu RAA, natomiast zwiększają uwalnianie przedsionkowego peptydu natriuretycznego i prostacykliny. Poprzez zwolnienie czynności serca zmniejszają pojemność minutową serca. Skutkiem tych działań jest obniżenie ciśnienia tętniczego ujawniające się po kilku dniach terapii. Beta-adrenolityki stanowią zróżnicowaną grupę leków hipotensyjnych dzielącą się na trzy generacje i sześć podgrup różniących się selektywnością, tj. powinowactwem do receptorów  $\beta_1$ -adrenergicznych, wewnętrzną aktywnością sympatykomimetyczną, lipofilnością, właściwościami wazodylatacyjnymi oraz farmakokinetyką. Bisoprolol należy do podgrupy IIC obejmującej najnowocześniejsze beta-adrenolityki bez właściwości wazodylatacyjnych, a jednocześnie jest wybitnie kardioselektywnym beta-adrenolitykiem [24]. Ze względu na dużą selektywność nie wpływa negatywnie na parametry gospodarki lipidowej i węglowodanowej. Jest również względnie bezpieczny u pacjentów z chorobami płuc. Z jednej strony cechuje się umiarkowaną lipofilnością, co powoduje jego szybkie wchłanianie, z drugiej strony cechuje go długi osoczowy okres półtrwania oraz niewielki efekt pierwszego przejścia. Z powodu braku częściowej aktywności agonistycznej jest bezpieczny u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Wysoki wskaźnik *through/peak*,

wynoszący 80%, zapewnia całodobowy efekt hipotensyjny i pozwala na zastosowanie leku raz na dobę. Wskazaniami do podania bisoprololu są nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca i choroba niedokrwienna. Lek ten jest również przydatny u chorych z przyspieszeniem czynności serca i zaburzeniami rytmu. W badaniach klinicznych DECREASE, DECREASE I, DECREASE IV wykazano szczególną przydatność bisoprololu w zapobieganiu zgonom i powikłaniom sercowym u chorych z nadciśnieniem tętniczym w okresie okołoperacyjnym przy planowych zabiegach kardiologicznych i pozakardiologicznych [25]. Takiego wyniku nie osiągnięto w badaniu POISE z zastosowaniem metoprololu [26].

### Amlodipina – dihydropirydynowy antagonistą wapnia

Amlodipinę zalicza się do III generacji antagonistów wapnia. Jest najpowszechniej stosowanym lekiem hipotensyjnym w tej grupie. Charakteryzuje się dobrym wchłanianiem z przewodu pokarmowego, powolną fazą absorpcji i długim okresem półtrwania, co przekłada się na stopniowy początek działania hipotensyjnego, jego niezmiennie utrzymywanie się w ciągu całej doby i stopniowe zmniejszanie. Wykazano, że amlodipina należy do grupy leków hipotensyjnych obniżających ciśnienie centralne [27]. Dostępne wyniki badań klinicznych z jej zastosowaniem wykazały, że wpływała na zahamowanie progresji zmian miażdżycowych. W badaniu *Coronary Artery Project Amlodipine REstenosis Study* (CAPARES) leczenie amlodipiną istotnie zmniejszało potrzebę powtórnej przeszłonkowej plastyki naczyń wieńcowych, jak również wystąpienie złożonego punktu końcowego obejmującego poważne incydenty sercowo-naczyniowe w ciągu następných 4 miesięcy obserwacji [28]. Wpływ amlodipiny na zahamowanie postępu miażdżycy w naczyniach tętniczych był również przedmiotem badań w dużej, obejmującej 825 pacjentów, próbie *Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial* (PREVENT) [29]. W populacji pacjentów z udokumentowaną koronarograficznie chorobą niedokrwienną serca stosowanie 5–10 mg amlodipiny spowodowało po 36-miesięcznej obserwacji istotne zmniejszenie grubości warstwy *intima-media* w badaniu ultrasonograficznym tętnic szyjnych. W grupie leczonej amlodipiną obserwowano ponadto mniejszą częstość hospitalizacji z powodu niestabilnej choroby wieńcowej oraz mniej zabiegów rewaskularyzacji tętnic wieńcowych [29]. W metaanalizie 5 badań u pacjentów po przebytej angioplastyce tętnic wieńcowych dowiedziono obniżenia ryzyka wystąpienia restenozы aż o 30% pod wpływem leczenia z stosowaniem antagonisty wapnia [30].

**Skojarzenie bisoprololu i amlodipiny – potencjalne korzyści i miejsce w wytycznych**  
Zarówno amlodipina, jak i bisoprolol są liderami wśród leków w swoich grupach; są powszechnie stosowane, przetestowano je w wielu wieloośrodkowych badaniach klinicznych

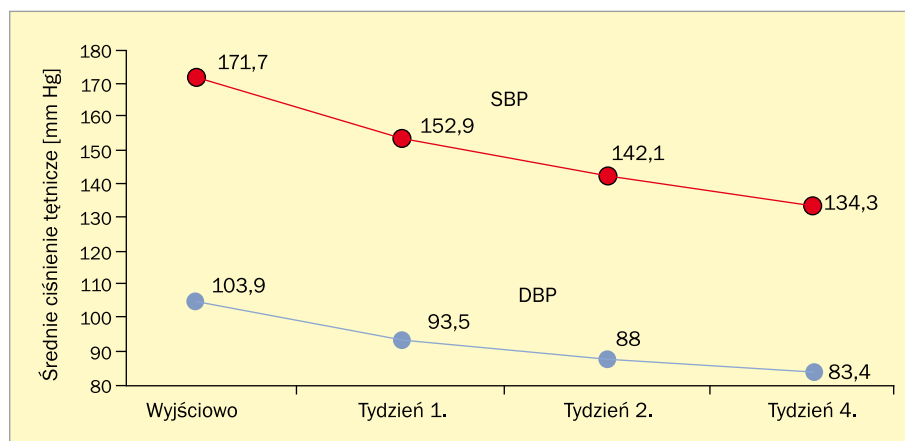


**Rycina 4.** Możliwe połączenia niektórych klas leków hipotensyjnych. Liniami ciągłymi zaznaczono połączenia preferowane w ogólnej populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (wg zaleceń *European Society of Hypertension* z 2007 roku [13]); ACE (*angiotensin-converting enzyme*) – konwertaza angiotensyny

i mają ugruntowaną pozycję w terapii kardiologicznej i hipotensyjnej. Bisoprolol i amlodipina mają przeciwstawne i wzajemnie się uzupełniające właściwości hemodynamiczne, które stanowią uzasadnienie ich zastosowania kombinacji w terapii hipotensyjnej. Bisoprolol wywołuje zwolnienie czynności serca i wazokonstrykcję, amlodipina zaś przyspiesza czynność serca i działa wazodylatacyjnie, korzystnie wpływając na ciśnienie centralne. Oba leki w skojarzeniu powodują umiarkowane zwolnienie czynności serca i efekt wazodylatacyjny, działając skutecznie hipotensyjnie zarówno u osób z wysoką, jak i niską aktywnością reninową osocza. W wytycznych ESH dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego – zarówno z 2007, jak i 2009 roku – rekomenduje się połączenie beta-adrenolityku z antagonistą wapnia, podkreślając addycyjne obniżenie ciśnienia tętniczego przy takiej kombinacji leków i jej dobrą tolerancję (ryc. 4) [13, 31]. Biorąc powyższe pod uwagę, pominięcie w wytycznych PTNT z 2011 roku połączenia bisoprololu i amlodipiny wśród preferowanych i rekomendowanych skojarzeń należy uznać za niedociągnięcie, które z pewnością zostanie skorygowane w następnym polskim dokumencie zaleceń [32].

### Badania z zastosowaniem kombinacji bisoprololu z amlodipiną

Dużą skuteczność hipotensyjną połączenia bisoprololu (5 mg) z amlodipiną (5 mg) wykazano w otwartej wieloośrodkowej prospektywnej próbie klinicznej przeprowadzonej w 169 ośrodkach indyjskich u 801 chorych z nowo wykrytym nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia [33]. Do badania włączano również pacjentów leczonych uprzednio amlodipiną, ramiprilem lub atenololem w monoterapii. Po 4 tygodniach obserwacji u 82,5% pacjentów uzyskano docelową wartość ciśnienia tętniczego (< 140/90 mm Hg), obserwując średnie



**Rycina 5.** Wpływ terapii skojarzonej bisoprololem i amlodipiną w dawkach 5 mg/5 mg na wysokość ciśnienia tętniczego (na podstawie [33]); SBP (systolic blood pressure) – skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (diastolic blood pressure) – rozkurczowe ciśnienie tętnicze

obniżenie ciśnienia skurczowego o 37 mm Hg, a rozkurczowego – o 20 mm Hg (ryc. 5). Odnotowano zmniejszenie częstości rytmu serca średnio o 10,4% w czasie od pierwszej do kończącej badanie wizyty. Jednocześnie obserwowano znakomitą lub bardzo dobrą tolerancję leczenia u 90,6% chorych, satysfakcjonującą zaś – u 8,7% pacjentów. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były obrzęki okolicy kostek (7,48% pacjentów) [33].

### Badanie BETAMLO, czyli jak często stosuje się bisoprolol i amlodipinę w populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową

Badanie ankietowe BETAMLO przeprowadzono w Polsce w grupie 677 lekarzy, którzy do rejestru włączyli 13 541 chorych [34]. Celem było określenie charakterystyki i obecnego stanu farmakoterapii pacjentów z jednoczesnym występowaniem nadciśnienia tętniczego i udokumentowaną chorobą wieńcową. W całej populacji u ponad 60% pacjentów wartości ciśnienia tętniczego przekraczały 140/90 mm Hg, a u 51,1% pacjentów spoczynkowa częstość rytmu serca wynosiła ponad 70/min. Beta-adrenolityk był najczęściej stosowanym lekiem hipotensyjnym w raportowanej grupie (93,6%), a najczęściej stosowanym beta-adrenolitykiem był bisoprolol (55,6% ogółu badanych, następnie metoprolol – 13,3% i karwedilol – 9,9%). W badanej populacji 50,3% pacjentów przyjmowało antagonistę wapnia, w tym 44,3% – amlodipinę; 2,4% – felodipinę; 2,3% – diltiazem; 1,4% – werapamil. Najczęściej stosowaną dawką bisoprololu było 5 mg/dobę, najczęściej stosowaną dawką amlodipiny – również 5 mg. W całej populacji odsetek pacjentów przyjmujących jednocześnie bisoprolol i amlodipinę w postaci preparatu złożonego, zamiast przyjmowanych dotychczas beta-adrenolityku i antagonisty wapnia osobno, mógłby wynosić nawet 46,8% chorych [34].

### Bisoprolol i amlodipina w leku złożonym w praktyce klinicznej – kiedy, dla kogo?

U chorych, którzy nie wymagają blokady układu RAA, na przykład u młodych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 2. i 3. stopnia, połączenie bisoprololu z amlodipiną stanowi bardzo dobrą kombinację do rozpoczęcia terapii hipotensyjnej. Połączenie takie jest szczególnie wartościowe u kobiet w wieku rozrodczym, u których ze względu na możliwość zajścia w ciążę, a czasem planowaną ciążę, leki blokujące układ RAA są przeciwwskazane. W przypadku nadciśnienia tętniczego 1. stopnia u osób młodych lek złożony bisoprolol-amlodipina warto zastosować jako kontynuację leczenia w razie nieskuteczności monoterapii [32, 34]. W przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji leku blokującego układ RAA połączenie beta-adrenolityku z dihydropirydynowym antagonistą wapnia jest najbardziej racjonalnym i uzasadnionym hemodynamicznie połączeniem, gdyż połączenie diuretyku tiazydowego z beta-adrenolitykiem jest raczej niewskazane, a połączenie diuretyku tiazydowego

**Tabela 1.** Wskazania do zastosowania bisoprololu z amlodipiną w terapii hipotensyjnej

Nadciśnienie tętnicze 2. i 3. stopnia u osób w młodym i średnim wieku
Nadciśnienie tętnicze u kobiet w wieku rozrodczym
Nadciśnienie tętnicze z towarzyszącą chorobą niedokrwienną serca (z inhibitorem ACE)
Nadciśnienie tętnicze w prewencji wtórnej zawału serca (z inhibitorem ACE)
Nadciśnienie tętnicze z towarzyszącą cukrzycą (z inhibitorem ACE lub sartanem)

ACE (angiotensin-converting enzyme) – konwertaza angiotensyny

z antagonistą wapnia — nieefektywne hemodynamicznie (dwa leki objętościowe) [32]. Jak wykazał rejestr BETAMLO, kombinacja bisoprololu z amlodipiną znajduje szerokie zastosowanie u osób z nadciśnieniem tętniczym powikłanym chorobą niedokrwinną serca, wtedy — zwłaszcza w razie konieczności intensyfikacji leczenia hipotensyjnego lub przeciwdławicowego — należy dołączyć inhibitor ACE [32]. Kolejną grupą pacjentów, u których skojarzenie bisoprololu

z amlodipiną w zwiększanych dawkach można zastosować łącznie z lekiem blokującym układ RAA, są pacjenci z towarzyszącą cukrzycą. Opisane połączenie może być przydatne również w innych sytuacjach klinicznych, w których istnieją przeciwwskazania do zastosowania diuretyku tiazydowego, na przykład przy towarzyszącej dnie moczanowej lub hiperurykemii. Wskazania do zastosowania leku złożonego z bisoprololu i amlodipiny przedstawiono w tabeli 1.

## Abstract

Only approximately 30% of hypertensive patients will achieve goal blood pressures of < 140/90 mm Hg with monotherapy, regardless of the medication used. Fixed-dose combination therapy with two different classes of antihypertensive agents will achieve goal pressures in most of hypertensive patients. The advantages of combinations include: greater blood pressure decrease than monotherapy, fewer side effects, improved adherence to treatment and possibly lower cost of therapy. Combination of bisoprolol, a modern cardioselective beta-adrenolytic agent, and amlodipine, the most popular dihydropyridine calcium channel antagonist, mixed in one pill demonstrate different mechanisms of hypotensive action, which secures antihypertensive efficacy regardless of patient's age or plasma renin activity. Such combination seems to be most suitable for young patients with stage 2 and 3 arterial hypertension, women, and patients with hypertension complicated with ischemic heart disease or diabetes.

Key words: bisoprolol, amlodipine, antihypertensive treatment, fixed dose combination

(Folia Cardiologica 2014; 9, 3: 275–282)

## Piśmiennictwo

1. Wolf-Maier K., Cooper R.S., Kramer H. i wsp. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004; 43: 10–17.
2. Zdrojewski T., Bandosz P., Szpakowski P. i wsp. Ocena wybranych problemów dotyczących rozpowszechnienia i terapii nadciśnienia tętniczego w Polsce na podstawie badania NATPOL-PLUS. W: Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym. Tom II. Medycyna Praktyczna, Kraków 2002: 11–15.
3. www.natpol.pl
4. 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: 290–300.
5. Moser M., Black H.R. The role of combination therapy in the treatment of hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1998; 11: S73–S78.
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: 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: 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: 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: 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: 2417–2428.
11. Widecka K., Grodzicki T., Narkiewicz K. i wsp. Zalecenia postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśn. Tętn.* 2011; 15: 55–82.
12. Mancia G., Fagart 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). *Eur. Heart J.* 2013; 34: 2159–2219.
13. Mancia G., De Backer 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.
14. Gaciong Z., Kuna P. Adherence, compliance, persistence — współpraca, zgodność i wytrwałość — podstawowy warunek sukcesu terapii. *Medycyna po Dyplomie* 2008; 3: 2–3.
15. ADVANCE Collaborative Group. 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: 829–840.

16. Liu L., Zhang Y., Liu G i wsp. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2005; 23: 2157–2172.
17. Mann J.F., Schmieder R.E., McQueen M. i wsp. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547–553.
18. Parving H.H., Brenner B.M., McMurray J.J.V. i wsp. Cardiorenal endpoints in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 2204–2213.
19. Mancia G., Grassi G., Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J. Hypertens.* 2006; 24: 3–10.
20. Gaciong Z., Narkiewicz K., Tykarski A. i wsp. Miejsce gotowych połączeń lekových w terapii nadciśnienia tętniczego – stanowisko ekspertów. *Nadciśn. Tętn.* 2009; 13: 363–370.
21. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665.
22. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165: 1410–1419.
23. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. i wsp. 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.
24. 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.
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). *Ann. Surg.* 2009; 249: 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 randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1839–1847.
27. 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.
28. 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: 592–599.
29. Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D. i wsp. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation* 2000; 102: 1503–1510.
30. Hillegass W.B., Ohman E.M., Leimberg J.D. i wsp. A metaanalysis of randomized trials of calcium antagonists to reduce restenosis after coronary angioplasty. *Am. J. Cardiol.* 1994; 73: 835–839.
31. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. i wsp. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Blood Press.* 2009; 18: 308–347.
32. Czarnecka D., Filipiak K.J., Narkiewicz K. i wsp. K. Beta-adrenolityk z antagonistą kanału wapniowego jako nowy lek złożony w terapii hipotensyjnej – stanowisko ekspertów. *Nadciśn. Tętn.* 2012; 16: 40–55.
33. Rana R., Patil A. Efficacy and safety of bisoprolol plus amlodipine fixed dose combination in essential hypertension. *Indian Pract.* 2008; 61: 225–234.
34. Niewada M., Filipiak K.J., Barszcz E. i wsp. Dobór odpowiedniego połączenia beta-adrenolityk-antagonista wapnia w praktyce leczenia osób ze współistniejącą chorobą wieńcowa i nadciśnieniem tętniczym – analiza wyników badania ankietowego BETAMLO. *Nadciśn. Tętn.* 2012; 16: 364–373.