

FARMAKOTERAPIA CHOROÓB UKŁADU KRAŻENIA

Redaktor działu: prof. dr hab. n. med. Beata Wożakowska-Kapłon

Preparat złożony bisoprololu z amlodipiną — przykładowe scenariusze stosowania

Bisoprolol–amlodipine fix-dosed combinations
— examples of treatment scenarios

Krzysztof J. Filipiak

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Preparat złożony bisoprololu z amlodipiną jest jedynym tego rodzaju połączeniem obu klas leków (beta-adrenolityków i antagonistów wapnia) dostępnym w Polsce. Jego zastosowanie, zarówno w nadciśnieniu tętniczym, jak i w chorobie wieńcowej, będzie sukcesywnie wzrastać. Podniesienie znaczenia takiego połączenia, jakiego dokonano w wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego w 2015 roku również wiązać się będzie z częstszym stosowaniem takiego połączenia. W artykule przedstawiono przykładowe scenariusze kliniczne pokazujące sytuacje, w których stosujemy taki preparat.

*Choroby Serca i Naczyń 2015, 12 (4), 193–198***Słowa kluczowe:** bisoprolol, amlodipina, preparat złożony**ABSTRACT**

Bisoprolol–amlodipine fix-dosed combinations (FDC) are the only FDC of this kind (beta-blocker and calcium channel antagonist) available in Poland. Its usage in arterial hypertension, as well as in coronary artery disease, will be increasing in the coming years. This kind of FDC has been newly recognized by Polish Society of Hypertension guidelines published in 2015. It will also be the reason for the widespread of this kind of FDC. The paper describes the clinical scenarios in which this FDC should be used properly.

*Choroby Serca i Naczyń 2015, 12 (4), 193–198***Key words:** bisoprolol, amlodipine, FDC**SCENARIUSZE KLINICZNE****Pacjentka 1.**

Kobieta w wieku 32 lat, *businesswoman*, dotąd bez wywiadów chorobowych, nieleczona, zgłosiła się do lekarza

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, FESC
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa
tel.: 22 599 19 58, faks: 22 599 19 57
e-mail: krzysztof.filipiak@wum.edu.pl

internisty z powodu rozpoznanego przypadkowo nadciśnienia tętniczego — maksymalne wartości RR 150/100 mm Hg. W wywiadzie rodzinnym: obciążenie hipercholesterolemią i nadciśnieniem tętniczym, chorobę wieńcową. Pacjentka nie pali tytoniu, odżywia się prawidłowo, mimo uciążliwych obowiązków zawodowych stara się uprawiać sporty (od czasu do czasu biega, pływa, gra w tenisa). W badaniu przedmiotowym stwierdzono: RR 150/100 mm Hg, miarową czynność serca

88/min, prawidłową masę ciała — wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) 24 kg/m²; w badaniach biochemicznych: stężenie cholesterolu całkowitego 198 mg/dl, stężenie cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*) 135 mg/dl, stężenie triglicerydów (TG, *triglycerides*) 110 mg/dl, stężenie cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein*) 41 mg/dl, bez innych odchyłeń od normy. Dotychczas nie była w ciąży; deklaruje plany prokreacyjne w najbliższych latach. **Zalecono:** dalszą modyfikację stylu życia, zwiększenie aktywności fizycznej, osiągnięcie metodami niefarmakologicznymi stężenia cholesterolu frakcji LDL poniżej 115 mg/dl i RR poniżej 140/90; leki: 1 tabletkę — bisoprolol 5 mg/amlopidina 5 mg rano; kontrolny lipidogram i 24-godzinny ambulatoryjny pomiar ciśnienia tętniczego (ABPM (*ambulatory blood pressure monitoring*; „Holter ciśnieniowy”) za 3 miesiące.

Pacjent 2.

Mężczyzna w wieku 56 lat, nauczyciel, po zawale serca ściany bocznej przed 5 laty leczonym pierwotną angioplastyką wieńcową z implantacją dwóch stenów, z łagodną pozawałową dysfunkcją lewej komory (frakcja wyrzutowa [EF, *ejection fraction*] 44%), cechami upośledzonej podatności lewej komory. W wywiadzie hipercholesterolemia i nadciśnienie tętnicze. Od 5 lat nie był u lekarza. Zgłosił się do lekarza rodzinnego po skierowanie do sanatorium. Dotąd leczony: kwasem acetylosalicylowym (ASA, *acetylsalicylic acid*) — 75 mg/dobę, metoprololem — 2 × 50 mg/dobę, simwastatyną — 20 mg/dobę, enalaprylem — 2 × 10 mg, amlopidyną — 5 mg/dl, trimetazidyną — 1 tabletkę. Narzekał na zbyt dużą liczbę leków (8 tabl./d.). W badaniu przedmiotowym stwierdzono RR 145/80 mm Hg i częstość akcji serca (HR, *heart rate*) 72/min, bez zastoju w krążeniu małym; w badaniach dodatkowych: stężenie cholesterolu całkowitego 180 mg/dl, stężenie cholesterolu frakcji LDL 105 mg/dl, bez innych odchyłeń od normy. **Zalecono: modyfikację terapii** — 75 mg ASA rano, 20 mg chinaprilu wieczorem, 10/5 mg bisoprololu/amlopidiny rano, 40 mg rosuwastatyny wieczorem (4 tabl. — 2 rano, 2 wieczorem); kontrolne badanie echokardiograficzne, kontrolny lipidogram i wizytę za 6 miesięcy.

Pacjent 3.

Mężczyzna w wieku 69 lat, emerytowany urzędnik, z wywiadem napadowego migotania przedsionków od 10 lat oraz utrwalonego migotania przedsionków od 5 lat, po dwóch nieskutecznych próbach ablacji w przeszłości. Zgłosił się do kardiologa z powodu odczuwanych od nie-

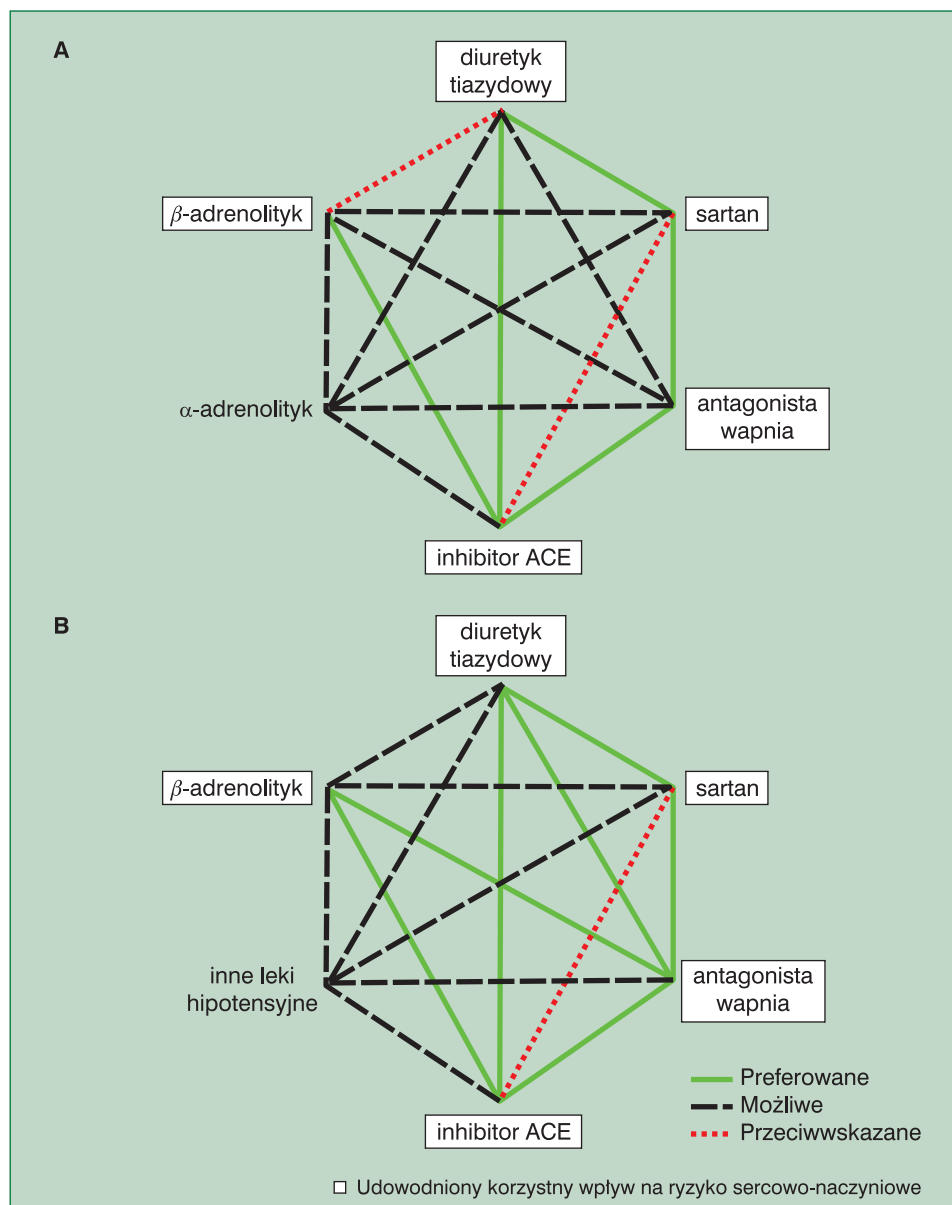
dawna kołatań serca w ciągu całej doby, ale szczególnie w ciągu dnia. W obrazie echokardiograficznym zobrażowano powiększony lewy przedsionek. Nadciśnienie tętnicze rozpoznawane od 20 lat. Bez innych odchyłeń w stanie zdrowia. W badaniu przedmiotowym stwierdzono: RR 175/90 mm Hg, HR około 120/min całkowicie niemierną, bez zastoju w krążeniu małym; w badaniach laboratoryjnych: prawidłowe wartości hormonów tarczycy, prawidłowe wartości parametrów nerkowych, podwyższony międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR, *international normalized ratio*), stężenie cholesterolu frakcji LDL 115 mg/dl, pozostałe badania bez odchyłeń od normy. Dotąd leczony: karwedilem — 2 × 6,25 mg/dobę, perindoprylem — 5 mg oraz acenokumarolem według wartości INR. **Zalecono: modyfikację terapii** — riwaroksaban 20 mg/dobę, atorwastatynę 10 mg/dobę, telmisartan/hydrochlorotiazyd 40 mg/12,5 mg raz/dobę wieczorem, bisoprolol/amlopidynę 10 mg/10 mg raz/dobę rano; kontrolne 24-godzinne badanie elektrokardiograficzne (EKG) metodą Holtera oraz kontrolny 24-godzinny ABPM za miesiąc i ponowną wizytę.

ZASTOSOWANIE PREPARATU ZŁOŻONEGO BISOPROLOL/AMLOPIDINA W KONKRETYCH SYTUACJACH — Dyskusja

W 2015 roku ukazały się nowe wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) w odmienny sposób traktujące sugerowane i zalecane połączenia lekowe. Jedną z większych zmian jest wprowadzenie „zielonych linii” (połączenie zalecane) w odniesieniu do nowych par leków, w tym połączenia beta-adrenolityku i antagonisty wapnia (ryc. 1) [1, 2].

Z analizy zmian, które zaszły w zakresie preferowanych połączeń, widać, że między rokiem 2011 i 2015 zmieniła się liczba połączeń przeciwwskazanych (z dwóch linii czerwonych na jedną), jako nowe połączenia preferowane (linie zielone) dodano zaś dwa połączenia obejmujące antagonistów wapnia, w tym połączenie antagonisty wapnia z beta-adrenolitykiem [1, 2].

Z analizy częstości stosowania poszczególnych leków hipotensyjnych w Polsce wiadomo, że najczęściej stosowanym antagonistą wapnia jest **amlopidyna**, a najczęściej stosowanym beta-adrenolitykiem — **bisoprolol**. Z tego względu podkreślenie w nowych wytycznych PTNT preferowania właśnie tego skojarzenia leków ma szczególny wymiar i znaczenie. Obecność na rynku farmaceutycznym gotowego połączenia amlopidyna/bisoprolol ma więc zalety — również w kontekście znajomości i własnych doświadczeń polskich lekarzy z tymi preparatami.



Rycina 1A, B. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego dotyczące zalecanych połączeń podstawowych grup leków hipotensyjnych z 2011 (**A**) oraz z 2015 roku (**B**) (opracowano na podstawie [1, 2]); ACE (*angiotensin-converting enzyme*) — konwertaza angiotensyny

Nie ma żadnych wątpliwości, że antagonistą wapnia powinien być z wyboru przedstawiciel pochodnych dihydropirydyny, a nie werapamil czy diltiazem. W zakresie wyboru beta-adrenolityku kwestia jest bardziej skomplikowana, ponieważ eksperci PTNT zdecydowanie zalecają preferowanie beta-adrenolityków III generacji — karwedilolu i nebiwololu [3]. Mechanizm działania beta-adrenolityków wazodylatacyjnych (rozszerzanie naczyń obwodowych, spadek oporu obwodowego) paradoksalnie może jednak powodować ich nieco słabsze

właściwości chronotropowo ujemne — mniejszy potencjał w zakresie zwalniania HR.

Przeanalizujmy to na przykładzie scenariusza 3. klinicznego, w którym u chorego z utrwalonym migotaniem przedsionków z szybką częstością akcji komór, w celu kontrolowania częstości rytmu komór, w pierwszym odruchu klinicznym odstawiamy nieskuteczny karwedilol i wdrażamy **bisoprolol** w dużej dawce 10 mg/dobę. Chory ma przy tym wysokie wartości ciśnienia tętniczego, dlatego wprowadzamy u niego leczenie dwoma preparatami

złożonymi (2 tabletki/d. — 1 rano, 1 wieczorem), w praktyce wykorzystując aż cztery podstawowe grupy leków hipotensyjnych. Nie bez przyczyny wybrano podawanie złożenia leku hamującego układ renina–angiotensyna z diuretykiem na wieczór (w dostępnej literaturze chronofarmakologicznej wskazuje się na korzyści ze stosowania sartanów podawanych wieczorem), a preparat łączący bisoprolol z amlodipiną — rano, co zapewni lepszą kontrolę częstości rytmu komór w obrębie migotania przedsionków w ciągu dnia, a więc wtedy, gdy chory subiektywnie odczuwał kołatania serca. Czy takie postępowanie będzie optymalne? Zarówno w zakresie kontroli ciśnienia tętniczego, jak i kontroli HR dowiemy się tego za miesiąc, wykonując kontrolne 24-godzinne ABPM i 24-godzinne badanie EKG metodą Holtera. Z opisu pierwszej wizyty wynika jednak jasno, że jest to idealny kandydat do zastosowania preparatu złożonego **bisoprolol/amlodipina w dawce 10/10** raz/dobę.

Zapewne podobne przesłanki towarzyszyły decyzjom terapeutycznym podjętym w 2. scenariuszu klinicznym — pacjent po przebytym zawale serca powinien zawsze przyjmować lek beta-adrenolityczny (chyba, że go nie toleruje), i to w takiej dawce, by HR wynosiła poniżej 60/min. U pacjenta stwierdzano HR 72/min; zamieniono metoprolol na bisoprolol w dawce 10 mg, a — ze względu na podwyższone wartości ciśnienia tętniczego — dodano do niego małą dawkę amlodipiny (5 mg), która zarówno wraz z bisoprololem, jak i zaproponowanym inhibitorem konwertazy angiotensyny zapewne obniży wartości ciśnienia tętniczego do aktualnie zalecanych (< 140 mm Hg dla ciśnienia skurczowego u pacjentów ze współistniejącą chorobą wieńcową). „Rewolucja farmakologiczna”, jakiej dokonano u tego pacjenta po 5 latach braku wizyt u lekarza, polegała na zmniejszeniu liczby leków z 8 do 4, przy zachowaniu obowiązujących zasad leczenia pacjenta po zawale serca ze współistniejącymi nadciśnieniem tętniczym i uszkodzeniem lewej komory. To pacjent, u którego racjonalne było zastosowanie preparatu skojarzonego **bisoprolol/amlodipina 10/5**, ponieważ w tym przypadku bardziej zależy nam na redukcji częstości HR (spośród zastosowanych leków takie działanie wykazuje tylko beta-adrenolityk) niż na kontroli ciśnienia tętniczego, którą zapewnią trzy leki stosowane u chorego.

Zastosowanie złożonych preparatów bisoprololu i amlodipiny w powyższych scenariuszach — co jeszcze raz należy podkreślić — wiązało się zapewne z chęcią użycia nowoczesnego skojarzonego preparatu hipotensyjnego, ale zawierającego bardzo skuteczny w zakresie

redukcji HR beta-adrenolityk. Powróćmy jeszcze raz do tego wątku, cytując przytaczany już wcześniej dokument ekspertów z 2010 roku, w którym przeczytamy: „Beta-adrenolityki wazodylatacyjne (...) nieco mniej skutecznie obniżają częstość akcji serca w porównaniu z klasycznymi adrenolitykami beta₁-kardioselektywnymi. Efekt zwolnienia częstości akcji serca za pomocą beta-adrenolityków wazodylatacyjnych (nebiwolol, karwedilol) jest prawdopodobnie mniej wymierny, z uwagi na towarzyszące tym lekom rozszerzanie naczyń, spadek oporu obwodowego i próbę przeciwdziałania przez organizm nadmiernemu spadkowi ciśnienia tętniczego. O wiele skuteczniej i szybciej redukują częstość akcji serca klasyczne, pozbawione efektów naczyniowych, beta-adrenolityki, stąd też częściej i szerzej są stosowane w zaburzeniach rytmu serca oraz w kontroli częstości akcji serca, na przykład w migotaniu przedsionków” [3]. Słowa te można również odnieść do pacjentów, u których obniżanie HR jest wysokiej rangi priorytetem klinicznym, na przykład do chorych po zawale serca.

Przejdźmy zatem do omówienia scenariusza 1., w którym zastosowanie preparatu złożonego bisoprolol/amlodipina 5/5 była *de facto* początkiem terapii hipotensyjnej. Preparatami skojarzonymi w małych dawkach można inicjować leczenie hipotensyjne według zaleceń towarzystw naukowych. Zdajemy sobie sprawę, że w charakterystyce produktów leczniczych dostępne w Polsce preparaty złożone są opatrzone komentarzem „do stosowania w razie niepowodzenia monoterapii”, ale ufamy, że sytuacja ta się zmieni, dostosowując te nieaktualne już dzisiaj zapisy do treści wytycznych PTNT. Można polemizować — czego autor tych scenariuszy jest całkowicie świadom — czy zalecenie rozpoczynania terapii od preparatu dwuskładnikowego dotyczy akurat tej chorej. Ciśnienie tętnicze nie jest u niej znacznie podwyższone, a chorej jeszcze nie można uznać za obciążoną wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Uważam jednak — trochę wyprzedzając wytyczne, które będą w tym kierunku ewoluować — że w obliczu jej obciążenia rodzinnego, stylu życia i pracy (zabiegana *businesswoman*), przy chęci osiągnięcia dobrej kontroli ciśnienia tętniczego za pomocą jednego leku, mój wybór, nie do końca zgodny z aktualnymi opiniami ekspertów, będzie usprawiedliwiony. W ten sposób leczylbym tę pacjentkę, a ryzyko zbyt intensywnej odpowiedzi hipotensyjnej (czego nie zakładam) ocenę w kontrolnym 24-godzinnym ABPM.

Co do wyboru tego właśnie połączenia u młodej kobiety z nadciśnieniem tętniczym w wieku prokreacyjnym nie

mamy chyba wątpliwości. Wydaje się, że wybór połączenia złożonego właśnie z dihydropirydynowej pochodnej antagonistów wapnia i kardioselektywnego beta-adrenolityku jest bezpieczny dla kobiety w pierwszych tygodniach ciąży, zanim „przestawi się” ją na docelowe, zalecane leczenie hipotensyjne oparte na metyldopie. Zupełnie na marginesie dodajmy, chociaż nie ma to żadnego znaczenia dla praktyki klinicznej, że nie każdy kardioselektywny beta-adrenolityk może być bezpieczny w okresie ciąży. W ostatnio opublikowanym badaniu nad podawaniem nebiwololu w porównaniu z bisoprololem u ciężarnych szczurzy wykazano, że ten pierwszy lek — ze względu na indukowanie tlenu azotu, większe spadki ciśnienia tętniczego i mniejsze przepływy w obrębie narządów rodnych samic — indukował poszerzenie tętnic jajnikowych i macicznych, a w konsekwencji powodował większą śmiertelność osesków szczurzych i spadek ich masy urodzeniowej w porównaniu ze stosowaniem bisoprololu [4].

Wróćmy jednak do zasadniczego pytania: czy leczenie tymi właśnie lekami (bisoprolol/amlodipina), w małych dawkach, jest skuteczne hipotensyjnie?

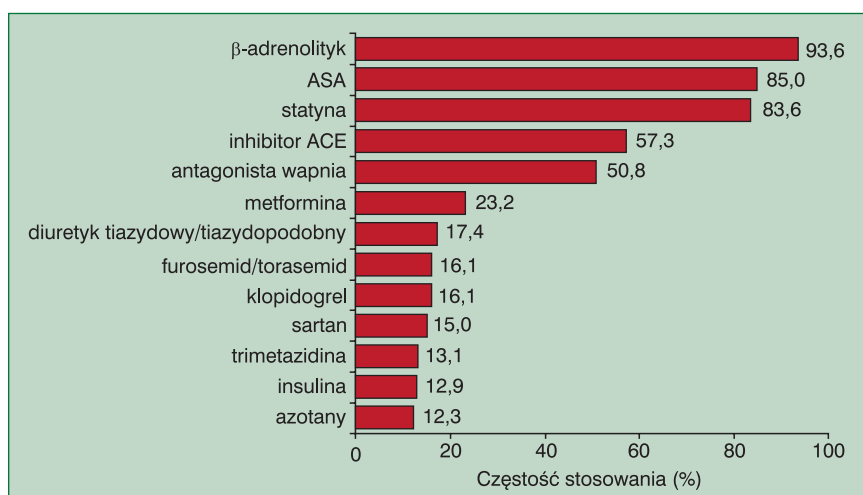
W najnowszej literaturze znajdziemy wiele potwierdzeń tezy zawartej w tym pytaniu. W lipcu 2015 roku opublikowano dużą pracę hiszpańskich autorów (*Spanish ABPM Registry*), w której przeanalizowano skuteczność monoterapii hipotensyjnej u 22 617 pacjentów, w odniesieniu do których były znane wyniki zarówno pomiarów ciśnienia w gabinecie, jak i w ABPM. Przy porównywaniu leków hipotensyjnych w obrębie tej samej grupy naj-

skuteczniejsza spośród antagonistów wapnia okazała się amlodipina, a najskuteczniejsze spośród beta-adrenolityków — bisoprolol i atenolol. Tego drugiego z innych przyczyny, jak pamiętamy, praktycznie się dziś nie zaleca [5]. W polskim badaniu dotyczącym preparatu złożonego bisoprolol/amlodipina również podkreślano znakomity poziom stosowania się pacjentów do zaleceń (ang. *adherence to treatment*) i dobrą skuteczność hipotensyjną [6].

Stosowanie hipotensyjnego preparatu złożonego zamiast dwóch identycznych substancji stosowanych osobno zawsze jest związane z korzyściami farmakoeconomicznymi. W polskich warunkach opisano to w przypadku nowoczesnego połączenia amlodipiny z indapamidem; połączenie amlodipiny z bisoprololem czeka na publikację takiej analizy [7].

Kilka lat temu, próbując oszacować, jaki jest potencjał dla stosowania preparatów złożonych z bisoprololu z amlodipiną, przeprowadziliśmy badanie BETAMLO. Miało dotyczyć populacji osób, u których nadciśnienie tętnicze (w Polsce 9 mln osób) współlistnieje z chorobą niedokrwienną serca (w Polsce populacja szacowana na 1 mln osób). Wyniki tego badania częściowo opublikowano [8].

Celem ogólnopolskiego rejestru BETAMLO, bo o nim mowa, obejmującego okres od kwietnia do czerwca 2011 roku, była ocena praktyki leczenia farmakologicznego nadciśnienia tętniczego skojarzonego z obiektywnie rozpoznaną chorobą wieńcową. Wykorzystując specjalnie skonstruowaną ankietę, zgromadzono następujące dane o chorych: dane demograficzne, czynniki ryzyka oraz



Rycina 2. Częstość stosowania poszczególnych leków w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i potwierdzoną chorobą niedokrwienną serca — dane z populacji badania BETAMLO. Koordynator badania — prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, 2011; ASA (*acetylsalicylic acid*) — kwas acetylosalicylowy; ACE (*angiotensin-converting enzyme*) — konwertaza angiotensyny

elementy stylu życia, stratyfikacja ryzyka w nadciśnieniu tętniczym skojarzonym z rozpoznaną chorobą wieńcową, dane dotyczące aktualnej farmakoterapii. Ankieta była anonimowa, a badanie miało charakter w pełni nieinterwencyjny. Łącznie w badaniu BETAMLO wzięło udział 677 lekarzy, którzy zebrali dane o 13 541 chorych. Liczba chorych, u których stosowano leczenie skojarzone beta-adrenolitykiem oraz antagonistą wapnia, wyniosła 6343 (46,8% całej populacji rejestru BETAMLO), w tym kobiety stanowiły 46,6%; w grupie pacjentów ze współistniejącymi chorobami niedokrwienną serca i nadciśnieniem tętniczym odsetek stosujących antagonistę wapnia i beta-adrenolityki wzrastał w przypadku dodatkowego występowania niewydolności nerek i cukrzycy.

Bardzo interesujące okazały się dane o częstości stosowania poszczególnych leków w tej populacji chorych, co zobrazowano na rycinie 2.

Najczęściej stosowaną dobową dawką amlodipiny było 5 mg, natomiast w przypadku beta-adrenolityków — 5 mg bisoprololu; największe zapotrzebowanie na preparat złożony odnotowano w przypadku kombinacji bisoprolol/amlodipina — dawek 5/5, 10/10 i 5/10 mg. Czy nasze prognozy się sprawdzają? Poczekajmy z odpowiedzią na to pytanie do czasu, gdy stosowanie tych preparatów będzie bardziej powszechne.

PODSUMOWANIE

W przedstawionych scenariuszach klinicznych decyzje terapeutyczne skutkowały zastosowaniem trzech różnych, spośród czterech dostępnych w zakresie miligramowych możliwości połączeń, preparatów złożonych **bisoprololu i amlodipiny**. Możliwość stosowania takiego nowoczesnego preparatu skojarzonego w różnych grupach pacjentów jest coraz szerzej akceptowana przez lekarzy i podpowiadana w zmianach wytycznych dotyczących leczenia, w których takie połączenia są faworyzowane. Cieszy się również dobrą opinią najwybitniejszych polskich hipertensjologów, tak więc w podsumowaniu to właśnie im warto oddać głos: „[Połączenie takie należy rozważyć] u chorych, którzy nie wymagają blokady układu renina–angiotensyna–aldosteron, na przykład u młodych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 2. i 3. stopnia (...). 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 renina–angiotensyna są przeciwwskazane.

Wskazania do zastosowania leku złożonego z bisoprololu i amlodipiny obejmują zatem:

- 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 konwertazy angiotensyny);
- nadciśnienie tętnicze w prewencji wtórnej zawału serca (z inhibitorem konwertazy angiotensyny);
- nadciśnienie tętnicze z towarzyszącą cukrzycą (z inhibitorem ACE lub sartanem)” [9].

Nic dodać, nic ująć z głosu Autorytetu [9]. Pozostało tylko jeszcze raz zaapelować o częstsze stosowanie preparatu złożonego bisoprolol/amlodipina w praktyce klinicznej.

KONFLIKT INTERESÓW

Autor deklaruje udział w sesjach satelitarnych, grupach doradczych, wykłady na zaproszenie i prowadzenie badań klinicznych sponsorowanych przez następujących producentów bisoprololu i/lub amlodipiny: Adamed, Boehringer Ingelheim, Krka, Merck, Pfizer, Polpharma, Polfarmex, Sandoz, Servier, Teva, Zentiva.

PIŚMIENNICTWO

1. Widecka K., Grodzicki T., Narkiewicz K. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciś. Tętn.* 2011; 15: 211–235.
2. Tykarski A., Narkiewicz K., Gaciong Z. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2015 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciś. Tętn. Prakt.* 2015; 1: 1–70.
3. Filipiak K.J., Tykarski A., Czarnecka D. i wsp. Miejsce wazodylatacyjnych leków beta-adrenolitycznych w terapii nadciśnienia tętniczego i jego powikłań sercowo-naczyniowych. Stanowisko ekspertów. *Nadciś. Tętn.* 2010; 14: 421–433.
4. Altoama K., Yassine Mallem M., Thorin C. i wsp. Effect of nebivolol treatment during pregnancy on the genital circulation, fetal growth and postnatal development in the Wistar rat. *Eur. J. Pharmacol.* 2015; 5: 31–39.
5. de la Sierra A., Gorostidi M., Banegas J.R. i wsp. Ambulatory blood pressures in hypertensive patients treated with one antihypertensive agent: differences among drug classes and among drugs belonging to the same class. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)* 2015 Jul 24. doi: 10.1111/jch.12623 [złożono do druku].
6. Czarnecka D., Koch E.M., Gottwald-Hostalek U. Benefits of a fixed-dose combination of bisoprolol and amlodipine in the treatment of hypertension in daily practice: results of more than 4000 patients. *Curr. Med. Res. Opin.* 2015; 31: 875–881.
7. Kawalec P., Holko P., Stawowczyk E. i wsp. Economic evaluation of single-pill combination of indapamide and amlodipine in the treatment of arterial hypertension in the Polish setting. *Kardiol. Pol.* 2015 May 19. doi: 10.5603/KPa.2015.0089 [złożono do druku].
8. Niewada M., Filipiak K.J., Barszcz E. i wsp. Dobór optymalnego połączenia beta-adrenolityk–antagonista wapnia w praktyce leczenia osób ze współistniejącą chorobą wieńcową i nadciśnieniem tętniczym — analiza wyników badania ankietowego BETAMLO. *Nadciś. Tętn.* 2012; 16: 364–373.
9. Woźniakowska B. Połączenie bisoprololu z amlodipiną — miejsce w terapii hipotensyjnej. *Folia Cardiol.* 2014; 9: 275–282.