

Maciej Niewada<sup>1</sup>, Krzysztof J. Filipiak<sup>1, 2</sup>, Elżbieta Barszcz<sup>3</sup>,  
Michał Jakubczyk<sup>4</sup>, Beata Wożakowska-Kapłon<sup>5</sup>, Andrzej Tykarski<sup>6</sup>, Grzegorz Opolski<sup>2</sup>

PRACA ORYGINALNA

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>2</sup>I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>3</sup>Wydział Elektroniki i Technik Informacyjnych, Politechnika Warszawska

<sup>4</sup>Zakład Wspomagania i Analizy Decyzji, Instytut Ekonometrii, Szkoła Główna Handlowa w Warszawie

<sup>5</sup>I Kliniczny Oddział Kardiologii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii; Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

<sup>6</sup>Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

# Dobór optymalnego połączenia beta-adrenolityk— —antagonista wapnia w praktyce leczenia osób ze współistniejącą chorobą wieńcową i nadciśnieniem tętniczym — analiza wyników badania ankietowego BETAMLO

The optimal choice of combination therapy with beta-blockers and calcium channel antagonists in everyday practice of hypertensive patients with concomitant ischemic heart disease — findings from BETAMLO Registry

## Summary

**Background** Combined use of antihypertensives can result in more effective blood pressure lowering achieved with smaller doses and is associated with reduced risk of dose related adverse events. Apart from fixed combinations of ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers with diuretics or calcium channel antagonists there are also available combinations of beta-blockers and calcium channel antagonists of well documented clinical benefits.

Based on BETAMLO national registry we aimed to evaluate the clinical characteristics of patients treated with both beta-blockers and calcium channel antagonists as well as to focus more on combined pharmacotherapy.

**Material and methods** National BETAMLO registry was conducted from April to June 2011 and focused on „real world” clinical management of hypertensive patients with concomitant objectively confirmed ischemic heart disease. A specially designed questionnaire was used to collect data on: patients demographics, cardiovascular risk factors including lifestyle, risks’ stratification used for both hypertension and ischemic heart disease and current drugs used. A study was fully anonymous and non-interventional.

**Results** A total number of 677 physicians participated in BETAMLO registry and reported on 13 541 patients, including 6343 (46.8%) treated with both beta-blockers and calcium antagonists; females represented 46.6% of patients; mean age: 66.4 yrs for females and 63.7 yrs for males. Combination therapy with beta-blockers and calcium channel antagonists were more common in ischemic heart disease and hypertensive patients and concomitant renal failure and diabetes. However more common use of combined therapy was not associated with better blood pressure or heart rate control. The most prevalent daily dose of amlodipide was 5 mg while for beta-blockers 5, 50, 12.5

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak  
I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego  
SP Centralny Szpital Kliniczny  
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa  
Tel.: (022) 599-19-58, faks: (022) 599-19-57  
e-mail: krzysztof.filipiak@wum.edu.pl

 Copyright © 2012 Via Medica, ISSN 1428-5851

and 5 mg for bisoprolol, metoprolol, carvedilol and nebivolol, respectively. The highest demand for combined preparation was noted for bisoprolol/amlodipine (doses: 5/5, 10/10 and 5/10 mg), metoprolol/amlodipine (doses: 50/5, 100/5, 50/10 and 100/10, 75/5 and 75/10 mg), carvedilol/amlodipine (doses: 12.5/5, 25/5, 25/10 and 12.5/10 mg) and nebivolol/amlodipine (doses: 5/5, 5/10 and 2.5/5 mg).

**Conclusions** In Polish patients with concomitant hypertension and ischemic heart disease the combined therapy with beta-blockers and calcium channel antagonists is very popular and justifies introduction of fixed dose combine preparations; the highest demand can be expected for fixed dose of amlodipine 5 mg and bisoprolol 5 mg.

**key words:** beta-blockers, calcium channel blockers, amlodipine, bisoprolol, hypertension, ischemic heart disease  
*Arterial Hypertension 2012, vol. 16, no 6, pages 364–373.*

---

## Wstęp

Badania epidemiologiczne przeprowadzone w Polsce (takie jak NATPOL III Plus, WOBASZ) wskazują, iż odsetek chorych z nadciśnieniem tętniczym w naszym kraju, uzyskujących wartości ciśnienia tętniczego poniżej 140/90 mm Hg, jest ciągle mały, co prawdopodobnie wynika między innymi ze stosowania monoterapii u chorych, którzy odnieśliby korzyści z leczenia skojarzonego [1–3]. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2011 roku podkreślają korzyści związane z leczeniem skojarzonym oraz konieczność zastosowania co najmniej 2 leków hipotensyjnych u chorych z nadciśnieniem tętniczym [4]. Szczególnie w przypadku chorych z 2. lub 3. stopniem nadciśnienia tętniczego konieczne jest rozpoczęcie leczenia od terapii skojarzonej z możliwością zwiększenia jednego lub obu leków do dawki maksymalnej. Skojarzona terapia hipotensyjna w formie złożonych leków daje lepsze rezultaty kliniczne w zakresie przestrzegania przez chorych zaleceń dotyczących ich przyjmowania. Stosowanie złożonych leków obniżających ciśnienie tętnicze umożliwia uzyskanie większego efektu hipotensyjnego z zastosowaniem mniejszych dawek poszczególnych leków oraz, co szczególnie istotne, wiąże się z istotnie mniejszym ryzykiem działań niepożądanych zależnych od dawki.

Dotychczas większość dostępnych w Polsce preparatów złożonych zawierała inhibitor konwertazy angiotensyny lub sartan w połączeniu z lekiem moczopędnym lub antagonistą wapnia. Od niedawna dostępne jest także połączenie beta-adrenolityku

i antagonisty wapnia. Obie te ostatnie grupy leków mają odmienny mechanizm działania i są możliwym do stosowania połączeniem zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) z roku 2011, które podkreślają addycyjne działanie i dobrą tolerancję takiej terapii skojarzonej [5].

Analizując korzyści z leczenia skojarzonego beta-adrenolitykiem oraz antagonistą wapnia, warto podkreślić mniejszą skuteczność beta-adrenolityku w redukcji wskaźnika wzmocnienia (odbita fala od tętniczek oporowych nakładająca się na falę napływu krwi z lewej komory serca do aorty) i tym samym centralnego ciśnienia skurczowego, które to efekty są niwelowane przez jednoczesne zastosowanie antagonisty wapnia o działaniu wazodylatoryjnym [6]. Inne przeciwstawne efekty hemodynamiczne obejmują odmienny wpływ na częstotliwość pracy serca oraz działanie wazopresyjne na naczynia obwodowe. Łączne zastosowanie beta-adrenolityku i antagonisty wapnia cechuje przewaga korzystnych efektów, takich jak umiarkowane zwolnienie czynności serca i przewaga efektu wazodylatoryjnego, a tym samym korzystny wpływ zarówno na obwodowe, jak i centralne ciśnienie tętnicze. Komplementarne działanie obu grup leków przekłada się także na korzyści z ich zastosowania w poszczególnych grupach chorych (pochodne dihydropirydynowe antagonistów wapnia są szczególnie korzystne w grupie chorych w starszym wieku oraz z niską aktywnością reninową osocza, podczas gdy beta-adrenolityki odwrotnie, to znacząco skuteczne zwłaszcza u osób młodszych i z wysoką aktywnością reninową osocza) [7]. Taka terapia skojarzona wydaje się szczególnie wskazana w przypadku pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą chorobą niedokrwinną serca, w której beta-adrenolityk, szczególnie wysoce kardioselektywny, jest jednym z 4 podstawowych grup leków (kwas acetylosalicylowy, statyna, inhibitor konwertazy angiotensyny) zmniejszających ryzyko zawału serca oraz redukujących śmiertelność.

W 2011 roku przeprowadzono ogólnopolski rejestr BETAMLO mający na celu określenie w ramach rutynowej praktyki klinicznej zastosowania beta-adrenolityków oraz antagonistów wapnia w grupie pacjentów ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym i chorobą niedokrwinną serca. Celem niniejszej pracy jest określenie charakterystyki klinicznej chorych poddanych terapii skojarzonej beta-adrenolitykiem oraz antagonistą wapnia, a także bardziej szczegółowy opis farmakoterapii skojarzonej zogniskowany na stosowanych łącznie lekach z obu tych grup i ich dawkach.

## Materiał i metody

Ogólnopolski rejestr BETAMLO 2011 przeprowadzono od kwietnia do czerwca 2011 roku w grupie lekarzy rodzinnych oraz specjalistów kardiologii zaproszonych do wzięcia udziału w badaniu przez przedstawicieli firmy Merck. Każdy przedstawiciel mógł zaprosić od kilku do co najwyżej kilkunastu lekarzy, tym samym do badania włączono lekarzy i chorych równomiernie z terenu całego kraju. Badanie miało na celu przede wszystkim ocenę praktyki leczenia nadciśnienia tętniczego skojarzonego z chorobą niedokrwienną serca ze szczególnym uwzględnieniem częstości stosowania popularnych leków kardiologicznych. Jedynym kryterium włączenia chorych było jednoczesne rozpoznanie nadciśnienia tętniczego oraz współistniejącej i obiektywnie rozpoznanej choroby niedokrwiennej serca. W ramach badania ankietowego wykorzystano 2 ankiety: jedną dedykowaną lekarzowi i umożliwiającą zgromadzenie podstawowych informacji o leczeniu oraz drugą poświęconą choremu. Z zastosowaniem tej ostatniej możliwe było zgromadzenie następujących informacji o chorym: jego dane demograficzne (płeć i rok urodzenia), czynniki ryzyka oraz elementy stylu życia, stratyfikacja ryzyka w chwili zbierania informacji, ocenę ryzyka w stratyfikacji ryzyka w nadciśnieniu tętniczym skojarzonym z rozpoznaną chorobą wieńcową oraz dane dotyczące aktualnej farmakoterapii, ze szczególnym uwzględnieniem poszczególnych leków z grupy beta-adrenolityków, to jest atenololu, bisoprololu, metoprololu, metoprololu o zmodyfikowanym uwalnianiu, karwedilolu, nebiwololu i antagonistów wapnia, to jest amlodipiny, felodipiny, diltiazemu oraz werapamilu, a także ich dawek. W stratyfikacji ryzyka w nadciśnieniu tętniczym skojarzonym z rozpoznaną chorobą wieńcową wykorzystano zmodyfikowane klasyfikacje ESH oraz Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*), wyróżniając odpowiednio:

— ciśnienie prawidłowe (120–129/80–84 mm Hg), wysokie prawidłowe (130–139/85–89 mm Hg), nadciśnienie tętnicze 1. stopnia (140–159/90–99 mm Hg), 2. stopnia (160–179/100–109 mm Hg) oraz 3. stopnia ( $\geq 180/110$  mm Hg);

— chorobę wieńcową izolowaną lub współistniejącą z niewydolnością nerek lub cukrzycą lub niewydolnością nerek i cukrzycą (niewydolność nerek zdefiniowano jako GFR poniżej 60 ml/min lub podwyższone stężenie kreatyniny) [8].

Wzory ankiet umieszczono jako załącznik do materiałów dodatkowych pod adresem internetowym: <http://medistat.home.pl/WWW/BETAMLO/BE->

TAMLO.pdf. Dane z ankiet były wczytywane automatycznie z wykorzystaniem technologii optycznego rozpoznawania zaznaczeń (OMR), która zmniejsza ryzyko błędów na etapie elektronicznej akwizycji danych z kwestionariuszy papierowych. Ponieważ ankieta była anonimowa (nie zbierano danych osobowych lub jakichkolwiek innych umożliwiających identyfikację chorych) oraz badanie miało charakter w pełni nieinterwencyjny (zorientowany na ocenę praktyki klinicznej bez narzucenia przez protokół konieczności modyfikacji postępowania diagnostyczno-terapeutycznego) nie było konieczne uzyskanie zgody komisji bioetycznej. Badanie było finansowe ze środków grantu naukowego firmy Merck, która nie była zaangażowana w proces analizy danych oraz formułowania wniosków.

## Wyniki

Łącznie w badaniu BETAMLO wzięło udział 677 lekarzy oraz zarejestrowano łącznie 13 541 chorych. Najczęściej stosowaną grupą leków w analizowanej populacji były beta-adrenolityki (łącznie 12 680 chorych, to jest 93,6%), w tym szczególnie bisoprolol (7531; 55,6%), następnie metoprolol w postaci o zmodyfikowanym uwalnianiu (1796; 13,3%); kolejne równie często stosowane beta-adrenolityki to karwedilol, nebiwolol oraz metoprolol o natychmiastowym uwalnianiu (odpowiednio 1341, 1062 oraz 952 chorych, to jest 9,9; 7,8 oraz 7%). Najrzadziej stosowano atenolol (146 chorych; 1,08%). W całej badanej populacji zadeklarowano stosowanie leków z grupy antagonistów wapnia u 6876 chorych, z czego większość, czyli 6004, stosowało amlodipinę, natomiast inną pochodną dihydropirydyny, to jest felodipinę, stosowano blisko 20 razy rzadziej (319 chorych).

Mając na uwadze taką charakterystykę farmakoepidemiologiczną badanej populacji, w dalszej części przedstawiono dodatkowo wyniki dla bardziej homogenicznej grupy chorych poddanych terapii skojarzonej beta-adrenolitykiem oraz antagonistą wapnia, czyli ograniczono się do chorych leczonych amlodipiną, ponieważ stosowania beta-adrenolityków nie charakteryzowała taka dominacja któregoś z leków, jak w przypadku antagonistów wapnia. Dodatkowo inne analizowane leki z tej ostatniej grupy (werapamil i diltiazem) przepisywane były sporadycznie.

## Charakterystyka populacji

Liczba chorych, u których stosowano leczenie skojarzone beta-adrenolitykiem oraz antagonistą wapnia, wyniosła 6343 (46,8% całej populacji rejestru BETAMLO). Kobiety stanowiły 46,6% (3023)

tej podgrupy chorych, natomiast średni wiek wyniósł 66,4 roku w przypadku kobiet oraz 63,7 roku w grupie mężczyzn. Z kolei liczba chorych otrzymujących amlodipinę i beta-adrenolityk w tej podgrupie rejestru BETAMLO wyniosła 5661 (41,8%), w tym 2579 kobiet (45,6%); średni wiek wyniósł 66,4 roku w przypadku kobiet oraz 63,9 roku w grupie mężczyzn. W ankietowanej populacji aż 53% chorych miało spoczynkową akcję serca powyżej 70 ud./min, natomiast kolejne 32% w przedziale 61–70 ud./min. Był to więc trzeci co do częstości, po podwyższonym stężeniu cholesterolu frakcji LDL (59%) oraz otyłości brzusznej (55%), czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego. Palenie tytoniu odnotowano u 37,5% chorych. U co trzeciego chorego stwierdzono nietolerancję węglowodanów lub podwyższoną glikemię na czczo. W tabeli I przedstawiono czynniki ryzyka w całej grupie chorych poddanych terapii skojarzonej beta-adrenolitykiem i antagonistą wapnia, a także w podgrupie stosującej beta-adrenolityk oraz amlodipinę.

W grupie pacjentów stosujących antagonistę wapnia i beta-adrenolityki odnotowano 3378 chorych (53,3%) ze współistnieniem choroby niedokrwiennej serca i nadciśnienia tętniczego bez cukrzycy i bez niewydolności nerek, 485 chorych (7,7%) z dodatkowym współistnieniem niewydolności nerek, 1930 chorych (30,4%) z dodatkowym współistnieniem cukrzycy, 506 chorych (8%) z dodatkowym współistnieniem zarówno cukrzycy, jak i niewydolności nerek. Jeżeli powyższe liczby przedstawić jako odsetki

chorych z poszczególnych grup określonych współwystępowaniem cukrzycy lub niewydolności nerek i stosujących terapię skojarzoną beta-adrenolitykiem i antagonistą wapnia, to wynoszą one odpowiednio 42,2%; 52,7%; 52,7%; 61,4% (natomiast w grupie chorych stosujących amlodipinę i beta-adrenolityki 37,9%; 44,1%; 47,4%; 54,2%). Tym samym wyraźnie wzrasta stosowanie terapii skojarzonej beta-adrenolitykiem i antagonistą wapnia w przypadku współistnienia niewydolności nerek, cukrzycy lub obu tych schorzeń.

W grupie chorych stosujących beta-adrenolityk i antagonistę wapnia aż 70,5% chorych miało nieprawidłowe wartości ciśnienia tętniczego. Podobnie w podgrupie chorych stosujących z antagonistów wapnia amlodipinę. Wartości ciśnienia tętniczego w tej ostatniej podgrupie, w podziale na podgrupy określone współwystępowaniem niewydolności nerek i cukrzycy przedstawiono w tabeli II. Niestety, analiza wskazuje, że odsetek chorych z nieprawidłowymi wartościami ciśnienia we wszystkich grupach był zbliżony, co oznacza, że zwiększonemu ryzyku określonemu współwystępowaniem cukrzycy lub niewydolności nerek nie towarzyszyła bardziej skuteczna kontrola ciśnienia tętniczego. Podobnie częstość akcji serca powyżej 60 ud./min, mimo stosowanego leczenia raportowano w przypadku 84,3, 84,7, 87,1 oraz 87,9% pacjentów leczonych beta-adrenolitykiem i amlodipiną, odpowiednio ze współistnieniem choroby niedokrwiennej serca i nadciśnienia tętniczego bez cukrzycy i bez niewydolności nerek, chorych

**Tabela I.** Rozpowszechnienie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w rejestrze BETAMLO w grupie chorych leczonych beta-adrenolitykiem i antagonistą wapnia, jak i w podgrupie leczonej beta-adrenolitykiem i amlodipiną

**Table I.** Cardiovascular risk factors in BETAMLO population of patients treated with beta-blockers and calcium channel antagonists or beta-blockers and amlodipine

Czynnik ryzyka	Terapia skojarzona beta-adrenolitykiem i antagonistą wapnia (N = 6343) n/%	Terapia skojarzona beta-adrenolitykiem i amlodipiną (N = 5661) n/%
Palenie tytoniu	2378/37,5	2124/37,5
Częstość akcji serca spoczynkowa > 60 ud./min, ale $\geq$ 70 ud./min	2006/31,7	1815/32,3
Częstość akcji serca spoczynkowa > 70 ud./min	3378/53,4	3008/53,3
Otyłość brzuszna: > 102 cm w pasie dla mężczyzn i > 88 cm dla kobiet	3466/54,6	3121/55,1
Cholesterol LDL > 80 mg/dl, ale $\geq$ 100 mg/dl	1449/23,0	1305/23,2
Cholesterol LDL > 100 mg/dl	3741/59,3	3337/59,3
Stwierdzona nietolerancja węglowodanów lub podwyższona glikemia na czczo	2152/33,9	1909/33,7
Codzienna aktywność fizyczna	1614/25,4	1425/25,2
Codziennie spożywanie owoców lub warzyw	2199/34,7	1931/34,1
Regularne spożywanie umiarkowanej ilości alkoholu	1270/20,0	1116/19,7

**Tabela II.** Wartości ciśnienia tętniczego w grupach chorych przyjmujących amlodipinę i beta-adrenolityk określonych współwystępowaniem niewydolności nerek i cukrzycy (odsetki przedstawione względem liczby osób w danej podgrupie, dla których znane były wartości ciśnienia tętniczego — łącznie 5571, tym samym zaledwie u 49 chorych nie podano tych wartości lub były one nieprawidłowo zareportowane)

**Table II.** Blood pressure in subgroups of patients treated with beta-blockers and amlodipine and classified according to coexistent renal failure or diabetes (percentage calculated for total number of patients in the subgroup and reported blood pressure value — total of 5571 patients; the blood pressure was not reported or misreported only for 49 patients)

Podgrupy	120–129/80–84	130–139/85–89	140–159/90–99	160–179/100–109	≥ 180/110
HT + IHD <sup>1</sup>	255 (8,4%)	703 (23,2%)	1172 (38,7%)	779 (25,7%)	120 (4,0%)
HT + IHD + RF <sup>2</sup>	33 (8,2%)	79 (19,6%)	159 (39,5%)	113 (28,0%)	19 (4,7%)
HT + IHD + cukrzyca <sup>3</sup>	108 (6,3%)	352 (20,5%)	737 (42,9%)	470 (27,4%)	50 (2,9%)
HT + IHD + cukrzyca + RF <sup>4</sup>	41 (9,7%)	83 (19,7%)	148 (35,1%)	124 (29,4%)	26 (6,2%)

<sup>1</sup>chorzy ze współistnieniem choroby niedokrwiennej serca i nadciśnienia tętniczego bez cukrzycy i bez niewydolności nerek

<sup>2</sup>chorzy z dodatkowym współistnieniem niewydolności nerek

<sup>3</sup>chorzy z dodatkowym współistnieniem cukrzycy

<sup>4</sup>chorzy z dodatkowym współistnieniem zarówno cukrzycy, jak i niewydolności nerek

**Tabela III.** Inne podstawowe leki stosowane w terapii choroby niedokrwiennej serca i nadciśnienia tętniczego

**Table III.** Other recommended drugs in the management of ischemic heart disease and hypertension

Inne leki	Terapia skojarzona beta-adrenolitykiem i antagonistą wapnia (N = 6343) n/%	Terapia skojarzona beta-adrenolitykiem i amlodipiną (N = 5661) n/%
Kwas acetylosalicylowy	5522/87,1	4966/87,7
Statyna	5452/86,0	4906/86,7
Inhibitor konwertazy angiotensyny	3281/51,7	2993/52,9
Diuretyk tiazydowy	1231/19,4	1119/19,8
Sartan	1050/16,6	939/16,6

z dodatkowym współistnieniem niewydolności nerek, chorych z dodatkowym współistnieniem cukrzycy oraz chorych z dodatkowym współistnieniem zarówno cukrzycy, jak i niewydolności nerek. Podobnie jak w przypadku wartości ciśnienia tętniczego zwiększonemu ryzyku określonego współwystępowaniem cukrzycy lub niewydolności nerek nie towarzyszyła poprawa kontroli czynności serca — wręcz przeciwnie odnotowano nawet niewielki wzrost odsetka chorych z częstością spoczynkową powyżej 60 ud./min.

### Farmakoterapia

W ankietowanej grupie chorych najczęściej stosowanym beta-adrenolitykiem był bisoprolol (3729 chorych, 58,8%), następnie metoprolol XL/CR/ZOK (899, 14,2%), karwedilol (683, 10,8%), nebiwolol (581, 9,2%) oraz metoprolol w postaci o niezmodyfikowanym uwalnianiu (460, 7,3%). Sporadycznie stosowanym beta-adrenolitykiem był atenolol (90 chorych, 1,4%), który z tej przyczyny pominięto w dalszej analizie dawek w terapii skojarzonej z amlodipiną.

W zakresie innych leków podstawowych stosowanych w chorobie niedokrwiennej serca (beta-adrenolityk, kwas acetylosalicylowy, inhibitor konwertazy angiotensyny i statyna) oraz nadciśnieniu tętniczym (beta-adrenolityk, antagonistą wapnia, diuretyk, najczęściej tiazydowy lub tiazydopodobny, inhibitor konwertazy angiotensyny i sartan) zwraca uwagę duże, dotyczące 86–86% chorych wykorzystanie kwasu acetylosalicylowego i statyny oraz mniejsze niż spodziewane zastosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny, które dotyczyło nieznacznie ponad połowy chorych (tab. III).

Najczęściej stosowaną dobową dawką amlodipiny było 5 mg, natomiast w przypadku beta-adrenolityków: 5 mg bisoprololu, 50 mg metoprololu, 12,5 mg karwedilolu i 5 mg nebiwololu (tab. IV). Analizując terapię skojarzoną amlodipiną i beta-adrenolitykami, wydaje się, że największe zapotrzebowanie na preparat złożony istniałoby teoretycznie w tej grupie pacjentów w przypadku kombinacji:

— bisoprololu/amlodipiny — dawek 5/5 mg, a następnie 10/10 i 5/10 mg;

**Tabela IV.** Częstość współwystępowania poszczególnych kombinacji dawek bisoprolol/amlodipina (A), metoprolol/amlodipina (B), metoprolol XL, CR, ZOK/amlodipina (C), karwedilol/amlodipina (D), nebiwolol/amlodipina (E)**Table IV.** The prevalence of doses for combination therapy with bisoprolol/amlodipine (A), metoprolol/amlodipine (B), modified release metoprolol/amlodipine (C), carvedilol/amlodipine (D), nebivolol/amlodipine (E)

A		Amlodipina [mg/d.]										
20	N = 3370 > 20	1,25–2,4	2,5	2,6–4,9	5	5,1–7,5	7,6–9,9	10	10,1%–15	15,1–19,9	20	> 2015,1–19,9
Bisoprolol [mg/d.]	1,25–1,87	0,0%	0,6%	0,0%	1,3%	0,1%	0,0%	1,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	1,875–2,4	0,0%	0,1%	0,0%	0,6%	0,0%	0,0%	0,2%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	2,5–3,7	0,0%	1,9%	0,4	10,1%	0,2%	0,1%	3,7%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	3,75–4,9	0,1%	0,9%	0,1%	4,6%	0,2%	0,0%	1,5%	0,1%	0,0%	0,1%	0,0%
	5–7,4	0,1%	2,8%	0,2%	27,9%	0,9%	0,1%	12,2%	0,1%	0,0%	0,1%	0,0%
	7,5–9,9	0,0%	0,4%	0,1%	2,7%	0,1%	0,1%	2,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	10	0,0%	0,5%	0,1%	7,2%	0,2%	0,2%	12,6%	0,1%	0,0%	0,6%	0,0%
	10,1%–15	0,0%	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	15,1–20	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
	> 20	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

  

B		Amlodipina [mg/d.]										
	N = 385	1,25–2,4	2,5	2,6–4,9	5	5,1–7,5	7,6–9,9	10	10,1%–15	15,1–19,9	20	> 20
Metoprolol [mg/d.]	2,5–4,9	0,0%	0,3%	0,0%	0,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	5–9,9	0,0%	0,0%	0,0%	0,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	10–12,5	0,0%	0,0%	0,0%	1,3%	0,0%	0,0%	0,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	12,6–25	0,0%	1,3%	0,0%	3,4%	0,5%	0,5%	1,6%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	25,1–50	0,0%	1,3%	0,3%	23,4%	0,8%	0,3%	10,4%	0,0%	0,0%	0,5%	0,0%
	51–75	0,0%	0,8%	0,0%	9,6%	0,5%	0,3%	9,9%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	76–100	0,3%	0,8%	0,0%	14,3%	0,0%	0,0%	10,4%	0,0%	0,0%	0,8%	0,0%
	101–149	0,0%	0,0%	0,0%	0,5%	0,0%	0,0%	0,8%	0,0%	0,0%	0,5%	0,0%
	150–199	0,0%	0,0%	0,0%	0,8%	0,0%	0,0%	2,1%	0,5%	0,0%	0,5%	0,0%
	> 200	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

  

C		Amlodipina [mg/d.]										
	N = 779	1,25–2,4	2,5	2,6–4,9	5	5,1–7,5	7,6–9,9	10	10,1%–15	15,1–19,9	20	> 20
Metoprolol XL/CR/ZOK [mg/d.]	5–13	0,1%	0,0%	0,0%	0,5%	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	13,1–25	0,0%	1,2%	0,1%	5,4%	0,1%	0,1%	2,4%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	25,1–50	0,0%	1,8%	0,3%	18,4%	0,4%	0,0%	10,1%	0,0%	0,0%	0,3%	0,0%
	50,1%–75	0,1%	0,6%	0,1%	11,6%	0,1%	0,4%	6,9%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	75,1–100	0,0%	0,8%	0,0%	11,4%	0,8%	0,4%	11,8%	0,0%	0,0%	0,4%	0,0%
	100,1%–125	0,0%	0,5%	0,1%	3,5%	0,1%	0,0%	4,2%	0,3%	0,0%	0,1%	0,0%
	125,1–150	0,0%	0,0%	0,0%	1,0%	0,1%	0,0%	1,5%	0,1%	0,0%	0,3%	0,0%
	150,1%–175	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,5%	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
	175,1–199	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	≥ 200	0,0%	0,1%	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%

Tabela IV. cd.  
Table IV. cont.

D	Amlodipina [mg/d.]											
	N = 590	1,25–2,4	2,5	2,6–4,9	5	5,1–7,5	7,6–9,9	10	10,1–15	15,1–19,9	20	> 20
Karwedilol [mg/d.]	< 1,56	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	1,56–3,12	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	3,125–3,13	0,2%	0,0%	0,0%	0,5%	0,0%	0,0%	0,8%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	3,14–6,24	0,0%	0,2%	0,0%	1,9%	0,0%	0,2%	0,7%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	6,25	0,0%	1,0%	0,2%	9,7%	0,3%	0,0%	4,1%	0,0%	0,0%	0,3%	0,0%
	6,26–12,4	0,0%	0,5%	0,2%	3,1%	0,0%	0,0%	2,0%	0,0%	0,2%	0,2%	0,0%
	12,5	0,0%	1,9%	0,3%	17,8%	0,5%	0,0%	10,7%	0,2%	0,0%	0,2%	0,0%
	12,6–24	0,0%	0,3%	0,0%	1,7%	0,2%	0,2%	2,0%	0,0%	0,0%	0,2%	0,0%
	25	0,0%	1,5%	0,0%	12,9%	0,2%	0,0%	11,7%	0,0%	0,0%	0,8%	0,0%
	> 25	0,0%	0,5%	0,0%	4,1%	0,5%	0,0%	4,7%	0,2%	0,0%	0,5%	0,2%
E	Amlodipina [mg/d.]											
N = 512	1,25–2,4	2,5	2,6–4,9	5	5,1–7,5	7,6–9,9	10	10,1–15	15,1–19,9	20	> 20	
Nebivolol [mg/d.]	1,25–2,4	0,0%	0,8%	0,0%	1,4%	0,0%	0,0%	0,2%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	2,5	0,0%	2,0%	0,0%	11,9%	0,8%	0,0%	4,1%	0,2%	0,0%	0,0%	0,0%
	2,6–4,9	0,0%	0,6%	0,0%	2,1%	0,6%	0,4%	0,6%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	5	0,2%	2,1%	0,6%	36,9%	0,6%	0,4%	24,8%	0,2%	0,0%	0,2%	0,0%
	5,1–9,9	0,0%	0,2%	0,0%	0,6%	0,0%	0,0%	1,2%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	10	0,0%	0,0%	0,2%	1,2%	0,2%	0,0%	3,9%	0,0%	0,0%	0,4%	0,0%
	> 10	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

— metoprololu/amlodipiny — dawek 50/5 mg, a następnie 100/5, 50/10 i 100/10 mg oraz 75/5 i 75/10 mg;

— karwedilolu/amlodipiny — dawek 12,5/5 mg, a następnie 25/5, 25/10 i 12,5/10 mg;

— nebiwololu/amlodipiny — dawek 5/5 mg, a następnie 5/10 i 2,5/5 mg.

## Dyskusja

W całej populacji badania rejestrowego BETAMLO, czyli chorych ze współistniejącą chorobą niedokrwienną serca oraz nadciśnieniem tętniczym 46,8% pacjentów otrzymywało terapię skojarzoną beta-adrenolitykiem oraz antagonistą wapnia. Jest to potencjalny odsetek chorych mogących skorzystać z zastosowania preparatów złożonych tych leków. Odsetek ten jest zależny od współwystępowania cukrzycy i niewydolności nerek, które z uwagi na konieczność intensyfikacji leczenia zwiększają potrzebę terapii skojarzonej beta-adrenolitykiem i antagonistą

wapnia do blisko 2 na 3 chorych ze współwystępowaniem nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca, cukrzycy i niewydolności nerek.

W rejestrze BETAMLO głównym stosowanym beta-adrenolitykiem był bisoprolol, natomiast amlodipina była najczęściej stosowanym antagonistą wapnia. Pojawienie się zatem na polskim rynku farmaceutycznym leku złożonego o takim właśnie składzie, uznać należy za bardzo celowe. Bisoprolol jest selektywnym beta<sub>1</sub>-adrenolitykiem, który pozbawiony jest wewnętrznej aktywności agonistycznej i przez to wydaje się bezpieczny u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. To jeden z 4 beta-adrenolityków, dla których dowiedziono także korzystne, to jest zmniejszające ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, działanie w niewydolności serca [9, 10]. Oba te schorzenia, oprócz nadciśnienia tętniczego, są podstawowymi wskazaniami do zastosowania bisoprololu. Amlodipinę w przeciwieństwie do innych pochodnych dihydropirydyny, charakteryzuje bardzo stała i długotrwała blokada kanału wapniowego typu L,

co wynika z jej występowania głównie w postaci zjonizowanej warunkującej takie właściwości farmakodynamiczne. Amlodipina należy do grupy pochodnych 1,4-dihydropirydyny, którą charakteryzuje istotnie większe powinowactwo do komórek mięśni gładkich ścian naczyń niż do komórek mięśniowych serca, co warunkuje ich zastosowanie w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz choroby niedokrwiennej serca.

W badanej populacji BETAMLO zwraca uwagę niedostateczna kontrola zarówno częstości akcji serca, jak i ciśnienia tętniczego, mimo stosowania leczenia beta-adrenolitykiem i antagonistą wapnia. W analizowanej grupie około 30% chorych miało wartości ciśnienia tętniczego poniżej 140/90 mm Hg. Wydaje się, że w tym zakresie pewną poprawę może przynieść stosowanie preparatów złożonych zamiast 2 leków podanych oddzielnie, a nie tylko zwiększenie dawek leków. Poza tym, te dwa sposoby poprawy skuteczności farmakoterapii nie wykluczają się i można je zrealizować, stosując preparat złożony zawierający większe dawki poszczególnych składników. Tym bardziej, że wyniki dotąd opublikowanych badań wskazują na dużą skuteczność i dobrą tolerancję leczenia beta-adrenolitykiem i antagonistą wapnia. Rana i Patil ocenili skuteczności preparatu łączonego amlodipiny (5 mg) z bisoprololem (5 mg) w leczeniu chorych z nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia i wykazali, że odsetek osób, u których uzyskano obniżenie ciśnienia tętniczego poniżej 140/90 mm Hg po 4 tygodniach terapii wyniósł aż 82,5% [11]. W innym badaniu z randomizacją potwierdzono także, iż preparat złożony metoprololu i felodipiny w małych dawkach (odpowiednio 25 i 2,5 mg) o zmodyfikowanym uwalnianiu był porównywalny w zakresie skuteczności hipotensyjnej z dużymi dawkami tych leków stosowanymi w monoterapii, jednak znacznie lepiej tolerowany [12]. Jakość życia chorych z nadciśnieniem tętniczym leczonych nawet dużymi dawkami preparatu łączonego metoprololu i felodipiny (50 i 5 mg) pozostała niezaburzona, nawet mimo znacznego (większego niż obserwowanego dla 10 mg enalaprilu) zmniejszenia ciśnienia tętniczego [13, 14].

Analiza dawek beta-adrenolityku i amlodipiny stosowanych w polskiej grupie pacjentów ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową wskazuje na zapotrzebowanie na dość duże dawki tych leków (odpowiednio bisoprolol/amlodipina 5/5 mg, 10/10 i 5/10 mg, metoprolol/amlodipina 50/5 mg, 100/5, 50/10 i 100/10 mg, karwedilol/amlodipina 12,5/5 mg, 25/5, 25/10 i 12,5/10 mg i nebiwolol/amlodipina 5/5 mg, 5/10 i 2,5/5 mg). Dane literaturowe o znaczeniu dawek połączonych amlodipiny i beta-adrenolityków są dość skąpe. Analizując najczęściej stosowane dawki w przypadku połą-

czenia amlodipiny i metoprololu, zwraca uwagę popularność dawek odpowiednio 5 i 50 mg. Właśnie dla takiej, dużej dawki w preparacie skojarzonym Devi i wsp. odnotowali w badaniu z randomizacją chorych z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym największą redukcję ciśnienia tętniczego w porównaniu z dawką 2,5 i 25 mg oraz stosowanymi w monoterapii metoprololem o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 50 lub 25 mg i amlodipiną w dawce 5 mg [15]. W innym badaniu z randomizacją potwierdzono podobną skuteczność hipotensyjną i dobrą tolerancję preparatu skojarzonego mniejszych dawek amlodipiny (2,5 mg) i metoprololu o zmodyfikowanym uwalnianiu (25 mg), porównywalną z terapią łączoną z wykorzystaniem amlodipiny (2,5 mg) i losartanu (25 mg) [16].

Na korzyści z leczenia beta-adrenolitykiem (bisoprolol) i antagonistą wapnia (amlodipina) zwraca się szczególnie uwagę w grupie chorych młodszych (zwłaszcza kobiet z uwagi na możliwość zajścia w ciążę, w której leki hamujące układ renina–angiotensyna–aldosteron są przeciwwskazane) z nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia, u których nie jest konieczna blokada układu renina–angiotensyna–aldosteron [7]. W przypadku nadciśnienia 1. stopnia lek złożony można zastosować w przypadku nieskuteczności monoterapii. Natomiast w połączeniu z inhibitorem konwertazy angiotensyny terapia skojarzona beta-adrenolitykiem i antagonistą wapnia jest wskazana zwłaszcza u chorych z nadciśnieniem tętniczym i towarzyszącą chorobą niedokrwinną serca (także w profilaktyce wtórnej zawału serca), cukrzycą (w której obok inhibitorów konwertazy angiotensyny polecane są także sartany), dną moczaniową lub hiperurykemią (przeciwwskazania do zastosowania tiazydowych leków moczopędnych).

## Wnioski

1. W polskiej populacji pacjentów ze współistnieniem nadciśnienia tętniczego i choroby niedokrwiennej odsetek równoczesnego stosowania beta-adrenolityków i antagonistów wapnia jest duży (blisko 50%), co uzasadnia potrzebę wprowadzenia na rynek preparatu złożonego.

2. W praktyce lekarskiej w Polsce powinien to być w pierwszym rzędzie preparat złożony amlodipiny i bisoprololu, z uwagi na przeważającą liczbę tak właśnie leczonych pacjentów.

3. Analizując rozkład dawkowania bisoprololu i amlodipiny w analizowanej populacji, można przypuszczać, że największą popularność uzyskają preparaty zawierające 5 mg bisoprololu i 5 mg amlodipiny.



## Konflikt interesów

Deklaracja konfliktu interesów w zakresie honorariów wykładowych, udziałów w gremiach doradczych, współwłasności podmiotów wykonujących usługi na rzecz następujących producentów beta-adrenolityków i/lub amlodipiny:

MN — Adamed, AstraZeneca, Berlin Chemie, Egis, Merck, Polpharma, Grunenthal; KJF — Adamed, AstraZeneca, Berlin Chemie, Egis, Merck, Polfa Warszawa, Polpharma; EB — AstraZeneca, Berlin Chemie, Egis, Merck, Grunenthal; MJ — AstraZeneca, Berlin Chemie, Egis, Merck, Grunenthal; BWK — Adamed, AstraZeneca, Berlin Chemie, Merck; AT — Adamed, Berlin Chemie, Egis, Merck, Polpharma; GO — Adamed, AstraZeneca, Berlin Chemie, Egis, Merck, Polpharma.

## Streszczenie

**Wstęp** Stosowanie terapii skojarzonej lekami obniżającymi ciśnienie tętnicze umożliwia uzyskanie większego efektu hipotensyjnego z zastosowaniem mniejszych dawek poszczególnych leków oraz wiąże się z istotnie mniejszym ryzykiem działań niepożądanych zależnych od dawki. Oprócz preparatów złożonych zawierających inhibitor konwertazy angiotensyny lub sartan oraz lek moczopędny lub antagonistę wapnia dostępne są także połączenia beta-adrenolityku i antagonisty wapnia, charakteryzujące się również istotnymi korzyściami klinicznymi. Celem pracy było określenie w ogólnopolskim rejestrze BETAMLO charakterystyki klinicznej chorych poddanych terapii skojarzonej beta-adrenolitykiem oraz antagonistą wapnia, w tym także szczegółowy opis farmakoterapii skojarzonej.

**Materiał i metody** Ogólnopolski rejestr BETAMLO przeprowadzony od kwietnia do czerwca 2011 roku miał na celu ocenę 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 elementy stylu życia, stratyfikacja ryzyka w nadciśnieniu tętniczym skojarzonym z rozpoznaną chorobą wieńcową oraz dane dotyczące aktualnej farmakoterapii. Ankieta była anonimowa oraz badanie miało charakter w pełni nieinterwencyjny.

**Wyniki** 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%; średni wiek: 66,4 roku w przypadku kobiet i 63,7 roku w grupie mężczyzn. W grupie chorych ze współistnieniem choroby niedokrwiennej serca i nadciśnienia tętniczego odsetek stosujących antagonistę wapnia i beta-adrenolityki wzrastał w przypadku dodatkowego występowania niewydolności nerek i cukrzycy. Nie towarzyszyła temu jednak poprawa kontroli ciśnienia tętniczego i spoczynkowej czynności serca. Najczęściej stosowaną dobową dawką amlodipiny było 5 mg, natomiast w przypadku beta-adrenolityków: 5 mg bisoprololu, 50 mg metoprololu, 12,5 mg karwedilolu i 5 mg nebiwololu. Największe zapotrzebowanie na preparat złożony odnotowano w przypadku kombinacji bisoprololu/amlodipiny (dawek 5/5, 10/10 i 5/10 mg), metoprololu/amlodipiny (dawek 50/5, 100/5, 50/10 i 100/10, 75/5 i 75/10 mg), karwedilolu/amlodipiny (dawek 12,5/5, 25/5, 25/10 i 12,5/10 mg) oraz nebiwololu/amlodipiny (dawek 5/5, 5/10 i 2,5/5 mg).

**Wnioski** W polskiej populacji pacjentów ze współistnieniem choroby wieńcowej i nadciśnienia tętniczego odsetek równoczesnego stosowania beta-adrenolityków i antagonistów wapnia jest wysoki, co uzasadnia potrzebę wprowadzenia na rynek preparatu złożonego; szczególną popularność mogłoby zdobyć połączenie amlodipiny i bisoprololu w dawce po 5 mg.

**słowa kluczowe:** beta-adrenolityk, antagonistę wapnia, amlodipina, bisoprolol, nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienne serca

*Nadciśnienie Tętnicze 2012, tom 16, nr 6, strony 364–373.*

## Piśmiennictwo

1. Tykarski A., Posadzy-Malaczynska A., Wyrzykowski B. i wsp. Prevalence of hypertension and effectiveness of its treatment in adult residents of our country. Results of the WOBASZ program. *Kardiol. Pol.* 2005; 63 (6 supl. 4): p. S614–619.
2. Zdrojewski T., Wyrzykowski B., Szczech R. i wsp. Epidemiology and prevention of arterial hypertension in Poland. *Blood Press.* 2005; 14 (supl. 2): 10–16.
3. Zdrojewski T., Szpakowski P., Bandosz P. i wsp. Arterial hypertension in Poland in 2002. *J. Hum. Hypertens.* 2004; 18: 557–562.
4. Widecka K., Grodzicki T., Narkiewicz K. i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2011 Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2011; 15: 55–82.
5. Sever P.S., Messerli F.H. Hypertension Management 2011: optimal combination therapy. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 2499–2506.
6. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. i wsp. for the CAFÉ Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure lowering drugs

on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213–1225.

7. Czarnecka D., Filipiak K.J., Narkiewicz K. i wsp. Beta-adrenolityk z antagonistą kanału wapniowego jako nowy lek złożony w terapii hipotensyjnej — stanowisko ekspertów. *Nadciśnienie Tętnnicze* 2012; 16: 40–55.

8. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. i wsp. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J. Hypertens.* 2007; 25: 1751–1762.

9. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees. *Circulation*. 1994; 90: 1765–1773.

10. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13.

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

12. Frishman W.H., Hainer J.W., Sugg J.; M-FACT Study Group. A factorial study of combination hypertension treat-

ment with metoprolol succinate extended release and felodipine extended release results of the Metoprolol Succinate-Felodipine Antihypertension Combination Trial (M-FACT). *Am. J. Hypertens.* 2006; 19: 388–395.

13. Dahlöf B., Degl' Innocenti A., Elmfeldt D. i wsp. Felodipine-metoprolol combination tablet: maintained health-related quality of life in the presence of substantial blood pressure reduction. *Am. J. Hypertens.* 2005; 18: 1313–1319.

14. Waerber B., Detry J.M., Dahlöf B. i wsp. Felodipine-metoprolol combination tablet: a valuable option to initiate antihypertensive therapy? *Am. J. Hypertens.* 1999; 12: 915–920.

15. Devi P., Xavier D., Sigamani A. i wsp. Effect of fixed dose combinations of metoprolol and amlodipine in essential hypertension: MARS — a randomized controlled trial. *Blood Press. Suppl.* 2011; 2: 5–12.

16. Pareek A., Chandurkar N.B., Sharma R. i wsp. Efficacy and tolerability of a fixed-dose combination of metoprolol extended release/amlodipine in patients with mild-to-moderate hypertension: a randomized, parallel-group, multicentre comparison with losartan plus amlodipine. *Clin. Drug Investig.* 2010; 30: 123–131.