

# Celiprolol – wielofunkcyjny $\beta$ -bloker III generacji

Martyna Bak<sup>1</sup>, Dorota Górska<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Apteka Burchacińscy Spółka Jawna, Wieluń

<sup>2</sup> Zakład Farmakodynamiki, Uniwersytet Medyczny, Łódź

Adres do korespondencji: Dorota Górska, Zakład Farmakodynamiki, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź, tel. 042 677 91 79, e-mail: dorota.gorska@umed.lodz.pl

**Celiprolol – multifunctional  $\beta$ -blocker of the third generation** · Celiprolol is a cardioselective  $\beta$ -blocker with intrinsic sympathomimetic activity and  $\beta_2$ -adrenomimetic property. The drug is a weak  $\alpha$ -adrenoreceptor antagonist, generates nitric oxide (NO) and increases an atrial natriuretic peptide (ANP) release. Celiprolol, given in short term period, does not produce adverse respiratory effects in human with mild to moderate reversible airway disease or chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Therapy with celiprolol improves the plasma lipid profile and insulin sensitivity. Although celiprolol is useful in patients with hypertension and stable effort angina, it does not decrease mortality in chronic heart failure.  
**Keywords:** celiprolol,  $\beta$ -blocker III generation.

© Farm Pol, 2009, 65(9): 612–616

Według najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (2008)  $\beta$ -adrenolityki stanowią jedną z pięciu grup terapeutycznych rekomendowanych jako leki pierwszego rzutu w leczeniu nadciśnienia tętniczego (oprócz inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów receptora angiotensynowego AT<sub>1</sub>, antagonistów kanałów wapniowych i diuretyków tiazydowych) [1]. Wiele z nich wykazuje skuteczność także w leczeniu choroby niedokrwiennej serca (rekomendowane przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne 2006), a metoprolol, bisoprolol, karwedilol i nebiwozol również w przypadku farmakoterapii niewydolności mięśnia sercowego. Nie ulega wątpliwości, że ta grupa leków jest niezbędna w terapii chorób układu sercowo-naczyniowego, nawet u pacjentów po zawałe serca. W połączeniu z leczeniem antyagregacyjnym (75 mg kwasu acetylosalicylowego dziennie) kardioselektywne  $\beta$ -bloker obniżają w ciągu pięciu lat ryzyko nagłych incydentów sercowo-naczyniowych o 75%, u pacjentów po przebytych zawałach serca [2].

$\beta$ -bloker stanowią rozbudowaną grupę leków zarówno pod względem budowy chemicznej, jak i właściwości farmakologicznych. Ich podział obejmuje trzy grupy, wśród których na szczególną uwagę zasługuje trzecia generacja, tzw. „wielofunkcyjne  $\beta$ -bloker”. Leki te, oprócz właściwości antagonistycznych wobec receptorów  $\beta$ -adrenergicznych w kardiomiocytach, posiadają także aktywność naczyniową. Jednym ze związków należących do tej generacji jest celiprolol.

## Właściwości farmakodynamiczne

Celiprolol jest związkiem hydrofilnym, optycznie czynnym, posiadającym jedno centrum chiralności. W porównaniu z innymi antagonistami receptorów  $\beta$ -adrenergicznych charakteryzuje się stosunkowo niską lipofilnością [3]. Pod względem chemicznym to N'-[3-acetylo-4-[3[(1,1-dimetylo-etylo)-amino]-2-hydroksypropoksy]-fenylo]-N-N-dietylomocznik.

Celiprolol charakteryzuje się złożonym mechanizmem działania. Posiada silne właściwości antagonistyczne i niewielką aktywność wewnętrzną w odniesieniu do receptorów  $\beta_1$  oraz słabe właściwości agonistyczne w stosunku do receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych. Skutkiem pobudzenia receptorów  $\beta_2$  w naczyniach jest wazodilatacja [3, 4, 5]. Przypisuje mu się także słabą zdolność blokowania receptorów  $\alpha$ -adrenergicznych [5, 6], a nawet zdolność do generowania tlenku azotu [7, 8]. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ośmiotygodniowa terapia celiprololem powodowała wzrost poziomu i aktywności syntazy tlenku azotu (NOS). Inne efekty to spadek poziomu nadtlenu w neutrofilach oraz hamowanie agregacji trombocytów (stymulacja receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych) [7, 8].

Blokowanie receptorów  $\beta_1$ -adrenergicznych w mięśniu sercowym powoduje ujemne działanie chrono-, dromo-, ino- i batmotropowe, co odpowiada

częściowo za efekt hipotensyjny, antyarytmiczny i przeciwdławicowy. Działanie hipotensyjne nie jest obarczone ryzykiem odruchowej tachykardii. Najsilniejsze działanie kardioselektywne obserwuje się po niskiej dawce leku (do 400 mg jednorazowo), a wraz z jej wzrostem właściwości te słabną [9]. W nerkach blokada receptorów  $\beta_1$ -adrenergicznych skutkuje zmniejszeniem uwalniania reniny i osłabieniem aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron RAA [6].

Pobudzenie receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych w naczyniach krwionośnych powoduje ich rozkurcz. Mechanizm tego zjawiska jest bardziej złożony i opiera się także na hamowaniu syntezy i uwalnianiu endoteliny-1 z komórek śródbłonna [7, 10, 11]. Niektórzy autorzy sugerują nawet udział serotoniny w tym procesie. Wazodilatacja jest wyraźniej zaznaczona w przypadku małych naczyń krwionośnych [7].

W literaturze dostępne są również sugestie na temat zdolności celiprololu do nasilania uwalniania przedsionkowego peptydu natriuretycznego (ANP) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (brak tego efektu u zdrowych ochotników) [7]. Powyższe działanie może nasilać właściwości hipotensyjne leku. Dodatkowym atutem celiprololu jest jego korzystne działanie na profil lipidowy osocza krwi (brak hipercholesterolemii) i poprawa insulinowrażliwości tkanek [12].

Z uwagi na właściwości farmakodynamiczne, celiprolol może być stosowany u pacjentów cierpiących na choroby układu sercowo-naczyniowego ze współistniejącymi [4, 8, 13]:

- cukrzycą (wzrost insulinowrażliwości),
- hiperlipoproteinemią (obniżanie poziomu cholesterolu całkowitego, jego frakcji LDL oraz podwyższenie frakcji HDL-cholesterolu),
- zaburzeniami krążenia obwodowego (wazodilatacja),
- chorobami obturacyjnymi dróg oddechowych (nie wpływa znacząco na parametry wentylacyjne płuc, nie zwiększa zużycia wziewnych leków przeciwastmatycznych [4, 9, 14]).

Interakcje celiprololu w fazie farmakodynamicznej wynikają z jego przynależności do  $\beta$ -blokerów. Należą do nich synergizm z antagonistami kanału wapniowego z grupy werapamilu i diltiazemu (nasilenie ujemnego chrono- i inotropizmu). Podobnie znaczne niedociśnienie występuje po łącznym podaniu celiprololu z innymi lekami hipotensyjnymi: metyldopą i klonidyną, a ponadto także z inhibitorami MAO. Działanie celiprololu osłabiają niesteroidowe leki przeciwwzapalne i glikokortykosteroidy przyjmowane doustnie [13].

W Polsce celiprolol jest zarejestrowany tylko do leczenia łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego krwi [13]. Dane literaturowe dotyczą także dobrze udokumentowanej

skuteczności leku w terapii choroby niedokrwiennej serca. Zmniejsza on o 30% występowanie incydentów miejscowego niedokrwienia mięśnia sercowego i napadów dusznicy bolesnej podczas wysiłku i w spoczynku, gdyż redukuje zapotrzebowanie i zwiększa zaopatrzenie miokardium w tlen [15].

Celiprolol stosowany jest jako rozpuszczalny w wodzie chlorowoderek. Postacią handlową są tabletki powlekane o nazwie Celipres (Celipres® Ranbaxy Laboratories Ltd.), w dawkach 100 i 200 mg. Produkt został dopuszczony do obrotu w Polsce w grudniu 2001 r. [13].

### Właściwości farmakokinetyczne

Lek występuje w postaci doustnych tabletek powlekanych. Jego biodostępność po podaniu tą drogą zależy od zastosowanej dawki. Badania wykazały, że wynosi ona 30% dla dawki 100 mg i 74% dla dawki 400 mg [3].

Wchłanianie celiprololu może ulec obniżeniu pod wpływem pokarmu, ale także po jednoczesnym podaniu teofiliny, chlortalidonu czy hydrochlorotiazidu [13]. Badania wykazały, że do pokarmów obniżających wchłanianie celiprololu należy sok pomarańczowy i grejpfrutowy, co ze względu na powszechność konsumpcji może mieć istotne znaczenie kliniczne [16, 17].

Wcześniejsze podanie rifampicyny powoduje również zmniejszenie biodostępności, prawdopodobnie przez nasilenie aktywności glikoproteiny P w ścianie jelita cienkiego [18]. Z kolei itrakonazol prawie dwukrotnie zwiększa stężenie celiprololu we krwi [17]. Jedno z badań przeprowadzonych na liniach komórkowych ludzkiego nabłonka jelitowego wykazało, że absorpcja celiprololu zależy od pH i spada pod wpływem dużej ilości kationów sodu. Zmniejszają ją także inne leki stosowane w leczeniu nadciśnienia, będące substratami dla glikoproteiny P, takie jak nifedypina, werapamil, acetazolamid, a także inne  $\beta$ -blokery: atenolol, acebutolol, metoprolol i propranolol [3].

Celiprolol osiąga maksymalne stężenie we krwi po około 3 godzinach po podaniu i wiąże się z albuminami osocza w 25% [13]; przenika przez łożysko (należy do kategorii C w ciąży), a jego stężenie we krwi płodu wynosi od 25 do 50% stężenia we krwi matki [19].

Inne obserwacje dowiodły, że zarówno u zdrowych, młodych ochotników, jak i u ludzi starszych (średni wiek to 65 lat) wraz z liniowym wzrostem dawki leku nie obserwuje się proporcjonalnego przyrostu AUC. Celiprolol podawany u osób starszych

Według najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (2008) [1]  $\beta$ -adrenolityki stanowią jedną z pięciu grup terapeutycznych rekomendowanych jako leki pierwszego rzutu w leczeniu nadciśnienia tętniczego (oprócz inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów receptora angiotensynowego AT<sub>1</sub>, antagonistów kanałów wapniowych i diuretyków tiazydowych).

w dawkach 200, 400 i 600 mg przez tydzień, z dwutygodniowym „okresem wymycia”, osiągał stan stacjonarny we krwi szybko, a okres półtrwania ulegał wydłużeniu z 5 do 7 godzin w ciągu siedmiu dni trwania badania [20].

Celiprolol w niewielkim stopniu ulega metabolizmowi – jedyne znane metabolity to pochodne hydroksylowe. Okres półtrwania leku wynosi od 4 do 5 godzin a większość (85%) podanej dawki jest wydalana z kałem [13].

### Dane kliniczne

Celiprolol posiada udowodnioną, wysoką skuteczność działania hipotensyjnego.

Przeprowadzono szereg badań porównujących skuteczność celiprololu z innymi lekami hipotensyjnymi. Riddell i wsp. wykazali porównywalną efektywność tego leku, stosowanego raz dziennie w dawkach od 200 do 600 mg, z propranololem (od 40 do 80 mg dwa razy dziennie) i atenololem (100 mg raz dziennie) u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym pierwotnym i dławicą piersiową [4].

Kolejne randomizowane badanie kliniczne dotyczyło porównania celiprololu w dawce 400 mg i propranololu w dawce 40 mg z placebo. Obserwacja przeprowadzona u zdrowych ochotników (średni wiek 30 lat) wykazała brak wpływu celiprololu na funkcje dróg oddechowych przy jednoczesnym obniżaniu rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi. Propranolol z kolei wpływał zarówno na skurczowe, jak i rozkurczowe ciśnienie krwi, powodował bradykardię i skurcz mięśni gładkich oskrzeli [6]. Badanie wykazało większe bezpieczeństwo stosowania celiprololu w przypadku upośledzenia kurczliwości kardiomiocytów lewej komory serca (ze względu na brak bradykardii) oraz incydentów skurczu dróg oddechowych i naczyń krwionośnych [6].

Interesujące wyniki uzyskano w badaniu porównującym  $\beta$ -blokerzy III generacji: celiprolol, nebiwolol i karwedilol u palących i niepalących pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Celiprolol obniżał osoczowe stężenie fibrynogenu i PAI-1 (inhibitor aktywatora plazminogenu) oraz homocysteiny u palących, natomiast u niepalących nie wywierał żadnego wpływu na powyższe wartości. Wiadomo, że istnieje związek między zwiększonym stężeniem homocysteiny a rozwojem miażdżycy. Wydaje się więc, że celiprolol powinien być zalecany u palaczy z nadciśnieniem, gdyż może dać tym chorym dodatkowe korzyści wynikające z efektu przeciwkrzepliwego i przeciwmiażdżycowego [21].

W trzymiesięcznej terapii celiprolol, dołączony do podstawowych

leków stosowanych w niewydolności mięśnia sercowego, zwiększał frakcję wyrzutową lewej komory serca [22, 23]. Wykazano ponadto korzystny profil bezpieczeństwa, porównywalny z placebo, w zakresie wpływu na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, generowanie arytmii i pogłębianie niewydolności serca [23]. Natomiast celiprolol wywoływał słabsze efekty niż inne  $\beta$ -blokerzy w farmakoterapii tej choroby, najprawdopodobniej z powodu wewnętrznej aktywności agonistycznej w stosunku do receptorów  $\beta_1$ -adrenergicznych lub stymulacji receptorów  $\beta_2$ . W niewydolnym ludzkim sercu zmienia się stosunek poszczególnych podtypów receptorów  $\beta$ -adrenergicznych – zmniejsza się procentowy udział podtypu  $\beta_1$  a zwiększa  $\beta_2$  (z 70%/30% na 50%/50%). Wyeksponowanie szlaku receptorów  $\beta_2$  z jednej strony zabezpiecza komórki robocze mięśnia sercowego przed apoptozą, z drugiej stymulacja tego typu receptorów może działać proarytmogennie i obniżyć kurczliwość [24]. Prawdopodobnie dlatego wyniki badań klinicznych wykazują niewielką skuteczność celiprololu w leczeniu niewydolności mięśnia sercowego [23].

W badaniu Celisimva study analizowano skuteczność celiprololu (200 mg dziennie) i simwastatyny (10 mg dziennie) w zmniejszaniu całkowitego ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Leki podawano w monoterapii lub łącznie przez 6 miesięcy pacjentom z umiarkowaną hipercholesterolemią i nadciśnieniem tętniczym. Wykazano, że simwastatyna w skojarzeniu z celiprololem silniej obniżała ryzyko choroby niedokrwiennej serca, niż stosowana w monoterapii (o odpowiednio 9 i 7%), a sam celiprolol o 4% (choć nie okazało się to istotne statystycznie) [25].

Przeciwwskazaniem do terapii  $\beta$ -adrenolitykami jest dychawica oskrzelowa, ze względu na zdolność uwalniania histaminy, a w przypadku leków nieselektywnych także z powodu blokowania receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych w drzewie oskrzelowym. Dlatego zdolność celiprololu do pobudzania receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych wydaje się być zaletą, zwłaszcza w tej grupie pacjentów. Działanie bronchodilatacyjne celiprololu wykazano u niektórych chorych na dychawicę oskrzelową [6]. Według Riddella i wsp. celiprolol nie powodował skurczu dróg oddechowych i nie osłabiał działania wziewnych leków przeciwastmatycznych, a mógł nawet powodować łagodny rozkurcz oskrzeli [4]. Busst i wsp. twierdzą nawet, że częstsze stosowanie celiprololu u pacjentów z chorobami obturacyjnymi dróg oddechowych mogłoby zmniejszyć zachorowalność i śmiertelność spowodowaną nierozważnym przepisywaniem innych  $\beta$ -blokerów [6]. Cazzola i wsp. podają, że u 34 pacjentów z dychawicą oskrzelową, chorych na nadciśnienie tętnicze, celiprolol podawany w dawce 200 i 400 mg nie spowodował pogorszenia parametrów wentylacyjnych płuc (w przeciwieństwie do propranololu w dawce 40 mg i atenololu w dawce 100 mg). Jego wpływ na

Wchłanianie celiprololu może ulec obniżeniu pod wpływem pokarmu, ale także po jednoczesnym podaniu teofiliny, chlortalidonu czy hydrochlorotiazynu. Badania wykazały, że do pokarmów obniżających wchłanianie celiprololu należy sok pomarańczowy i grejpfrutowy, co ze względu na powszechność konsumpcji może mieć istotne znaczenie kliniczne.

drogi oddechowe u pacjentów z tym schorzeniem był porównywalny z placebo [26]. Wyniki powyższego badania nie wykluczyły jednak astmy z przeciwwskazań do stosowania celiprololu.

Inne badanie wykazało, że celiprolol w połączeniu z diuretykami zwiększał tolerancję glukozy i insulinowrażliwość komórek u chorych z zespołem metabolicznym [27].

Z udziałem 12 zdrowych ochotników przeprowadzono randomizowane badanie kliniczne, porównujące efekt pojedynczej dawki 3 różnych  $\beta$ -blokerów. Badanym podawano na noc celiprolol (200 i 800 mg), propranolol (160 mg) lub atenolol (50 mg) oraz ich połączenia i oceniano zmienność rytmu serca (HRV). Ten parametr jest wykorzystywany w ocenie ryzyka nagłego zgonu sercowego oraz napięcia układu autonomicznego. Stwierdzono, że celiprolol w obu dawkach zwiększał częstość skurczów serca w nocy w porównaniu z placebo, co tłumaczono komponentą  $\beta_2$ -agonistyczną [28]. Pozostałe  $\beta$ -blokerki wywoływały bradykardię. Stosując metodę Echo-Doppler'a wykazano, że w warunkach spoczynku celiprolol (200 mg) zwiększał skurczowe ciśnienie tętnicze i szybkość przepływu krwi przez lewą komorę serca, a podczas wysiłku fizycznego obniżał ciśnienie skurczowe i częstość akcji serca [5]. Metoprolol w dawce 50 mg silniej redukował częstość akcji serca u 9 zdrowych ochotników podczas spoczynku, jak i wysiłku fizycznego, niż celiprolol w dawce 200 mg [29].

Efekt hipotensyjny pojawiał się dopiero po 24 godzinach od przyjęcia pierwszej dawki leku [4].

### Działania niepożądane i przeciwwskazania do stosowania

Głównymi przeciwwskazaniami do stosowania celiprololu, oprócz nadwrażliwości na lek i inne składniki preparatu, są choroby układu sercowo-naczyniowego:

- blok zatokowo-przedsionkowy i przedsionkowo-komorowy II i III stopnia, zespół chorego węzła zatokowego;
- znaczna bradykardia, niewyrównana niewydolność serca, wstrząs kardiogeny;
- znaczna niewydolność tętnic obwodowych, znaczne niedociśnienie tętnicze krwi.

W danych literaturowych jako przeciwwskazania wymienia się także ciężką niewydolność nerek (z klirensem kreatyniny poniżej 15 ml/min), dychawicę oskrzelową i nieleczonego guza chromochłonny rdzenia nadnerczy. Celiprolol jest przeciwwskazany u dzieci i należy do kategorii C w ciąży. Może także wywołać reakcje nadwrażliwości, szczególnie u osób uczulonych na środki kontrastowe [13].

Celiprolol jest zazwyczaj dobrze tolerowany, a możliwe działania niepożądane to bóle i zawroty głowy

(odpowiednio 3% i 2%), nudności (2%) oraz dyskomfort w jamie brzusznej, kołatanie serca, zaburzenia snu i kurcze mięśniowe (1%). Rzadko może wystąpić objaw Raynauda, depresja, omdlenie ortostatyczne, zmniejszone wydzielanie łez czy dolegliwości ze strony układu pokarmowego (biegunka lub zaparcia) [13]. Można także znaleźć informacje o przypadkach skurczu oskrzeli i wysypkach skórnych, a nawet ciężkim zapaleniu płuc po podaniu celiprololu (ustąpiło ono po odstawieniu preparatu) [8]. Charniot i wsp. podają także informację o przypadku wystąpienia zespołu podobnego do tocznia rumieniowatego u 67-letniej kobiety, która przez 2 lata przyjmowała celiprolol. W tym przypadku konieczne było zastosowanie długotrwałej kortykoterapii [30].

Busst i wsp. badając celiprolol w dawce 400 mg, zwrócili uwagę na większą (w porównaniu z placebo) częstość występowania działań niepożądanych, takich jak senność, bóle głowy i uczucie zimna o nieznanym mechanizmie. Zastanawiający jest fakt, że nie obserwowano ich po dawce 600 mg celiprololu. Przypuszcza się jednak, że jest małe prawdopodobieństwo ich wystąpienia przy terapii długotrwałej [6].

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zalecane są w przypadku stosowania celiprololu u pacjentów z chorobami nerek, dróg oddechowych i tarczycy, a także u cierpiących na cukrzycę, osób w starszym wieku i poddawanych znieczuleniu ogólnemu [13].

Celiprolol jest przeciwwskazany u dzieci i należy do kategorii C w ciąży. Może także wywołać reakcje nadwrażliwości, szczególnie u osób uczulonych na środki kontrastowe.

Otrzymano: 2009.06.26 · Zaakceptowano: 2009.07.10

### Piśmiennictwo

1. Tykarski A., Grodzicki T.: Zalecenia ESH / ESC dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego – co nowego? Próba komentarza na temat zmian i ich zasadności; *Nadciśnienie tętnicze*. 2007, 11(4), 261–303.
2. Januszkiewicz A.: Współczesne miejsce leków beta adrenolitycznych w terapii nadciśnienia tętniczego; *Terapia* 2004, 12(7/8), 47–51.
3. Karlsson J., Kuo S.M., Ziemiak J., Artursson P.: Transport of celiprolol across human intestinal epithelial (Caco-2) cells: mediation of secretion by multiple transporters including P-glycoprotein; *British Journal of Pharmacology*; 1993, 110 (3), 1009–1016.
4. Riddell J.G., Shanks R.G., Brogden R.N.: Celiprolol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its therapeutic use in hypertension and angina pectoris; *Drugs*. 1987, 34(4), 438–458.
5. Silke B., Thompson A., Leitch A., Riddell J.G.: A placebo controlled comparison of the effects of metoprolol and celiprolol on echo-Doppler measurements of cardiovascular function in normal volunteers; *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1995, 40(1), 37–42.
6. Busst C.M., Bush A.: Comparison of the cardiovascular and pulmonary effects of oral celiprolol, propranolol and placebo in normal volunteers; *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1989, 27, 405–410.
7. Toda N.: Vasodilating  $\beta$ -adrenoreceptor blockers as cardiovascular therapeutics; *Pharmacology & Therapeutics*. 2003, 100, 215–234.
8. Wiśniewska-Jarosińska M., Drzewoski J.: Celiprolol – lek beta-adrenolityczny wielofunkcyjny; *Problemy Terapii Monitorowanej*. 1994, 5(3), 151–156.
9. Wheeldon N.M., McDevitt D.G., Lipworth B.J.: Selectivity of antagonist and partial agonist activity of celiprolol in normal subjects; *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1992, 34, 337–343.

10. Heusser K., Schobel H.P., Adamidis A., Fischer T., Frank H.: Cardiovascular Effects of Beta-Blockers with and without Intrinsic Sympathomimetic Activity; ProQuest Medical Library; Kidney & Blood Pressure Research. 2002, 25(1), 34.
11. Garlachs C.D., Zhang H., Mugge A., Daniel W.G.: Beta-blockers reduce the release and synthesis of endothelin-1 in human endothelial cells; *European Journal of Clinical Investigation*. 1999, 29, 12–16.
12. Shikata C., Sekikawa T., Kimura N., Kojima A., Seki S., Oka H., Nishiyama A., Takeda N.: Beneficial effect of combination therapy with antihypertensive drugs in patients with hypertension; *Experimental and Clinical Cardiology*. 2007, 12(1), 33–36.
13. Charakterystyka Produktu Leczniczego Celipres 100, Celipres 200.
14. Szmidt M., Minc P., Wasiak W.: Porównanie wpływu celiprololu, metoprololu i atenololu na wentylację płuc u chorych na astmę oskrzelową; *Pneumonologia i Alergologia Polska*. 1999, 67(9/10), 452–461.
15. McLenachan J.M., Wilson J.T., Dargie H.J.: Importance of ancillary properties of  $\beta$ -blockers in angina: study of celiprolol and atenolol; *British Heart Journal*. 1988, 59, 685–689.
16. Lilja J.J., Juntti-Patinen L., Neuvonen P.J.: Orange juice substantially reduces the bioavailability of the beta-adrenergic-blocking agent celiprolol; *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2004, 75(3), 184–190.
17. Lilja J.J., Backman J.T., Laitila J., Luurila H., Neuvonen P.J.: Itraconazole increases but grapefruit juice greatly decreases plasma concentrations of celiprolol; *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2003, 73(3), 192–198.
18. Lilja J.J., Niemi M., Neuvonen P.J.: Rifampicin reduces plasma concentrations of celiprolol; *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2004, 59(11), 819–824.
19. Kofahl B., Henke D., Hettenbach A., Mutschler E.: Studies on placental transfer of celiprolol; *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1993, 44(4), 381–382.
20. Norris R.J., Lee E.H., Muirhead D., Sanders S.W.: A pharmacokinetic evaluation of celiprolol in healthy elderly volunteers; *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1986, 8(4), 91–92.
21. Vyssoulis G.P., Marinakis A.G., Aznaouridis K.A., Karpanou E.A., Arapogianni A.N., Cokkinos D.V., Stefanadis C.I.: The impact of third-generation beta-blocker antihypertensive treatment on endothelial function and the prothrombotic state: effects of smoking; *American Journal of Hypertension: Journal of The American Society of Hypertension*. 2004, 17(7), 582–589.
22. Hennesdorf M.G., Perings C., Vester E.G.: Hemodynamic effects of celiprolol in patients with ischemic and non-ischemic cardiomyopathy; *International Journal of Cardiology*. 1999, 68, 289–295.
23. Witchitz S., Cohen-Solal A., Dartios N., Weisslinger N., Juste K., Darnon J.Y.: Treatment of heart failure with celiprolol, a cardioselective beta blocker with beta-2 agonist vasodilatory properties; *The American Journal of Cardiology*. 2000, 85(15), 1467–1471.
24. Mackiewicz U., Klemenska E., Beręsewicz A.: Receptory beta-adrenergiczne w zdrowym i niewydolnym sercu; *Kardiologia Polska*. 2007, 65, 294–302.
25. Olkinuora J.T., Viikari J., Vanhanen H., Makkonen N., Kalliomaki T.: Effects of celiprolol and simvastatin on the calculated risk of coronary heart disease (the Celisimva study); *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2006, 40(3), 160–166.
26. Cazzola M., Noschese P., D'Amato G., Matera M.G.: The pharmacologic treatment of uncomplicated arterial hypertension in patients with airway dysfunction; *Chest*. 2002, 121(1), 230–241.
27. Israili Z.H., Lyoussi B., Hernández-Hernández R., Velasco M.: Metabolic syndrome: treatment of hypertensive patients; *American Journal of Therapeutics*. 2007, 14(4), 386–402.
28. Silke B., Guy S., Riddell J.G.: Effects of beta-adrenoceptor agonists and antagonists on heart-rate variability in normal subjects assessed using summary statistics and nonlinear procedures; *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1997, 30(6), 817–823.
29. Silke B., Thompson A., Riddell J.G.: Contrasting actions of celiprolol and metoprolol on cardiac performance in normal volunteers; *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 1997, 11(1), 57–61.
30. Charniot J.C., Genereau T., Mouthon L.: Celiprolol-induced lupus-like syndrome; *Acta Cardiologica*. 2006, 61(6), 661–663.