

Skuteczność i tolerancja betaxololu w leczeniu chorych z nadciśnieniem tętniczym i chorobą niedokrwienną serca

Efficacy and Tolerance of Betaxolol in the Treatment of Patients with Hypertension and Coronary Heart Disease

Summary

Background The objective of the study was to evaluate the efficacy and tolerance of betaxolol in the therapy of patients with hypertension (HT) and/or coronary heart disease (CHD) in primary care.

Material and methods Patients not receiving a beta blocker were enrolled in an open-label clinical trial. At entry, blood pressure ($2 \times$) and heart rate were measured and a questionnaire was fulfilled. Betaxolol at a dose of 10–20 mg/d was administered for 8 weeks and its efficacy and tolerance were assessed by the physician (using a 4-point scale) and the patient (3-point scale).

Results A total of 6881 patients (46% M) aged from 15 to 93 years (average 67 ± 11.4) were enrolled. CHD was diagnosed in 48% (46% CHD + HT), diabetes, in 15%. The drug was most often added to hypertension (ACEI — 53%, Ca-blockers — 19%, diuretics — 42%), lipid-lowering

(37%), and anti-platelet (35%) treatment. The average administered dose was 16.6 mg. Treatment led to a significant drop in blood pressure from $165 \pm 18.3/99 \pm 10$ mm Hg to $139.6 \pm 13.6/84.2 \pm 8.3$ mm Hg, accompanied by reduction in heart rate from 84 ± 10.3 beats/min to 70.2 ± 8.3 beats/min, at good (55%) or very good (41%) tolerance and effectiveness (good — 53%, very good — 39%). Side effects occurred only in 6% of the patients. Treated patients did not report deterioration of sleep quality (no change + improvement, 98%), mood (no change + improvement, 98%), or sexual performance (91%).

Conclusions Betaxolol is a safe and effective medication in the treatment of patients with hypertension and coronary heart disease in primary care.

key words: betaxolol, hypertension, coronary heart disease
Arterial Hypertension 2003, vol. 7, no 3, pages 157–162.

Wstęp

Miejsce leków β -adrenolitycznych we współczesnej kardiologii jest niepodważalne, gdyż są one podstawową grupą leków w terapii choroby wieńcowej (CHD, *coronary heart disease*), nadciśnienia tętni-

czego, a ostatnio także niewydolności serca, wpływając korzystnie zarówno na jakość życia pacjentów, jak i na rokowanie [1–3]. W latach 60. XX wieku wprowadzono pierwszy preparat z tej grupy — propranolol. Od tego czasu pojawiło się wiele nowych leków, które różnią się właściwościami farmakokinetycznymi i farmakodynamicznymi, selektywnością blokowania receptorów β -adrenergicznych, zdolnościami wazodylatacyjnymi czy występowaniem wewnętrznej aktywności symatykomimetycznej [4]. Nowe generacje β -blokerów wywołują coraz mniej działań niepożądanych, zwłaszcza metabolicznych czy pogarszających jakość życia pacjentów. Szczególnie ważne jest zminimalizowanie objawów zwią-

Adres do korespondencji: dr med. Barbara Gryglewska
Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego
ul. Śniadeckich 10, 31–531 Kraków
e-mail: bgrygle@su.krakow.pl

 Copyright © 2003 Via Medica, ISSN 1428–5851

Badanie zrealizowano dzięki grantowi firmy Sanofi-Synthelabo.

zanych z nagłym przerwaniem leczenia (np. przy pominięciu dawki leku), co w mechanizmie tzw. reakcji z odbicia, przez nagłe zwiększenie aktywności układu sympatycznego, z towarzyszącym wzrostem ciśnienia tętniczego i tachykardią, może wyzwać epizody ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego lub zaburzeń rytmu, zwłaszcza u osób z CHD [4]. Spośród preparatów zmniejszających prawdopodobieństwo tego niebezpiecznego powikłania szczególnie poleca się β -blokery o długim czasie działania, które są wolno metabolizowane, wykazują niewielkie wahania stężenia w osoczu, co warunkuje stabilność działania terapeutycznego. Możliwość stosowania ich raz dziennie poprawia współpracę pacjenta z lekarzem i zwiększa skuteczność leczenia.

Spośród β -adrenolityków kardioselektywnych pod tym względem wyróżnia się betaksolol. Charakteryzuje się wyraźnie dłuższym czasem działania (okres połowicznej eliminacji — 14–22 h) niż acebutolol, atenolol, bisoprolol, metoprolol, a także dużą biodostępnością po podaniu doustnym (wyraźnie wyższą niż atenolol, acebutolol, metoprolol) [5]. Podawany raz na dobę wykazuje działanie terapeutyczne u 69% pacjentów przed podaniem kolejnej dawki [6]. Betaksolol cechuje się również małą lipofilnością, co może odpowiadać za dobrą tolerancję i rzadkie występowanie działań niepożądanych ze strony centralnego układu nerwowego [5]. Ponadto lek nie wykazuje wewnętrznego działania sympatykomimetycznego i nie wpływa istotnie na parametry metaboliczne.

Spośród wielu prób klinicznych wykazujących dobrą skuteczność i tolerancję betaksololu [6–13] należy wspomnieć o wielośrodkowym badaniu przeprowadzonym w ośrodkach klinicznych w Polsce. Badanie to dotyczyło zastosowania tego preparatu w leczeniu nadciśnienia u 410 pacjentów z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym, z których tylko u 3,9% osób nie stwierdzono efektu hipotensyjnego [14]. Podobnych badań nie przeprowadzono wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i CHD. Celem pracy była ocena skuteczności i tolerancji betaksololu w leczeniu osób z nadciśnieniem i CHD w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej.

Materiał i metody

Badanie miało charakter otwartej, nieinterwencyjnej próby, do której kwalifikowano pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym i/lub CHD. Osób tych nie leczono wcześniej β -adrenolitykiem, ponadto nie stwierdzano u nich przeciwwskazań do zastosowania leków z tej grupy. Za kryterium niedostatecznej kon-

troli nadciśnienia tętniczego przyjęto utrzymywanie się wartości ciśnienia skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*) ≥ 140 mm Hg i/lub ciśnienia rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*) ≥ 90 mm Hg, mimo dotychczasowego leczenia. W badaniach nie uczestniczyli chorzy z objawami niewydolności serca, astmą oskrzelową, wstrząsem kardiogenym, bradykardią poniżej 50 uderzeń/min, blokiem przedsionkowo-komorowym II lub III stopnia, zespołem chorego węzła zatokowego, dławicą Prinzmetala, chorobą Raynauada, ciężkimi zaburzeniami krążenia w tętnicach obwodowych, nieleczonym guzem chromochłonnym, niedociśnieniem oraz wcześniej stwierdzoną nadwrażliwością na betaksolol. Leczenie koordynowali lekarze podstawowej opieki zdrowotnej, podobnie jak w wielu prowadzonych obecnie programach leczniczych [15].

U każdego pacjenta objętego programem, który wyraził świadomą zgodę na udział w badaniu, odnotowywano wyjściową częstość rytmu serca (HR, *heart rate*) oraz wartość ciśnienia tętniczego, które wyznaczano jako średnią z dwóch pomiarów wykonanych w pozycji siedzącej metodą pośrednią Korotkowa. Wypełniano także ankietę dotyczącą czasu trwania nadciśnienia i/lub choroby wieńcowej, obecności powikłań, obciążeń rodzinnych schorzeniami układu sercowo-naczyniowego, stosowanych ograniczeń dietetycznych, czynników ryzyka chorób układu krążenia oraz stosowanego leczenia towarzyszącego. Odnotowywano również wartości masy ciała i wzrostu, które wykorzystywano do obliczenia wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index* = masa ciała [kg]/(wzrost [m])²).

Leczenie betaksololem (Lokren firmy Sanofi-Synthelabo) rozpoczynano od dawki 10 mg raz/d., którą lekarz prowadzący pacjenta zwiększał maksymalnie do 20 mg/d. Dawkowania pozostałych preparatów nie zmieniano w okresie obserwacji. Po 8 tygodniach od rozpoczęcia terapii określano skuteczność i tolerancję betaksololu na podstawie oceny lekarza (skala 4-stopniowa) oraz subiektywnej oceny pacjenta (skala 3-stopniowa: poprawa, bez zmian, pogorszenie) dotyczącej poczucia zdrowia, jakości snu, nastroju, sprawności psychofizycznej oraz seksualnej, a także odnotowywano wartości ciśnienia tętniczego i tętna oraz masę ciała badanych.

Uzyskane dane przedstawiono za pomocą metod statystyki opisowej. Do analizy statystycznej wyników wykorzystano program STAT-7. W prezentacji wyników przedstawiono średnie i odchylenia standardowe. Wyjściowe wartości ocenianych parametrów porównano z wartościami uzyskanymi po leczeniu, stosując test t-Studenta dla obserwacji połączonych w pary. Wnioskowanie statystyczne przeprowadzono opierając się na 5-procentowym poziomie ufności.

Wyniki

Do badania włączono 6881 pacjentów w wieku 15–93 lat. U większości z nich stwierdzono nadciśnienie tętnicze (95%), jako jedyne wskazanie do leczenia, lub z towarzyszącą CHD (tab. I). U badanych występowały także inne czynniki ryzyka chorób układu krążenia, do których należały, oprócz nadciśnienia, hipercholesterolemia, mała aktywność fizyczna, palenie tytoniu, starszy wiek, otyłość i cukrzyca (tab. II). Powikłania nadciśnienia tętniczego w postaci retinopatii stwierdzano u 38% badanych, przerostu lewej komory serca (potwierdzonego elektrokardiograficznie lub echokardiograficznie) — u 49%, choroby niedokrwiennej — u 46% (w tym z przebytym zawałem serca — u 16%), niewydolności nerek — u 16%. U 65% pacjentów stwierdzano dodatni wywiad w kierunku występowania nadciśnienia tętniczego w rodzinie. U 2/3 badanych stosowano betaksolol w dawce 20 mg, a u pozostałych — w dawce 10 mg (średnia dawka — 16,6 mg). U większości badanych

dołączano go do stosowanych leków hipotensyjnych (73%). Leczenie towarzyszące przedstawiono w tabeli III. Najczęściej betaksolol kojarzono z inhibitarami konwertazy angiotensyny, diuretykami oraz lekami hipolipemizującymi i przeciwpłytkowymi.

W wyniku leczenia uzyskano spadek ciśnienia tętniczego o 26/15 mm Hg do wartości $139,6 \pm 13,6/84,2 \pm 8,3$ mm Hg, ze zwolnieniem HR do $70,2 \pm 8,3$ uderzeń/min, przy zmniejszeniu masy ciała o około 0,5 kg (ryc. 1). W podgrupie 3149 chorych z nadciśnieniem powikłanym chorobą wieńcową wyniki były podobne: wartość SBP obniżyła się znacząco ($p < 0,0001$) ze $166,9 \pm 19,0$ do $140,8 \pm 13,9$ mm Hg, wartość DBP z $98,7 \pm 10,2$ do $84,2 \pm 8,5$ mm Hg, wartość HR z $83,4 \pm 10,4$ do $70,1 \pm 8,44$ uderzeń/min, a masa ciała z $79,8 \pm 12,2$ do $79,2 \pm 11,8$ kg. Lekarz

Tabela I. Charakterystyka badanych osób

Table I. Characteristic of analyzed individuals

Parametr	Średnie dane wyjściowe
Wiek (lata)	$57 \pm 11,4$
Mężczyźni (%)	46
BMI [kg/m ²]	$27,9 \pm 4,2$
SBP [mm Hg]	$165 \pm 18,3$
DBP [mm Hg]	99 ± 10
HR (uderzenia/min)	$84 \pm 10,3$
Chorzy z nadciśnieniem i chorobą wieńcową (%)	46

Tabela II. Występowanie czynników ryzyka chorób układu krążenia w badanej populacji

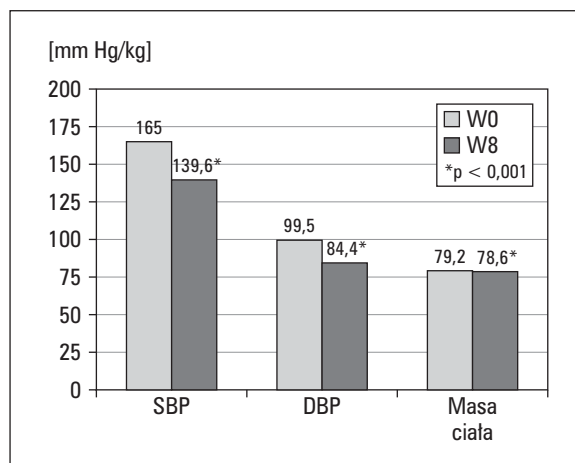
Table II. Prevalence of cardiovascular risk factors in analyzed population

Czynnik	Występowanie (%)
Wiek ≥ 55 lat	57
Cukrzyca	15
Zaburzenia gospodarki lipidowej	54
Otyłość (BMI ≥ 30)	26
Palenie tytoniu ≥ 10 paczek rocznie	35
Mała aktywność fizyczna	62

Tabela III. Stosowane leczenie towarzyszące w badanej populacji

Table III. Concomitant treatment in analyzed population

Grupy leków	Stosowanie (%)
Diuretyki	42
Inhibitory konwertazy angiotensyny II	53
Blokery kanałów wapniowych	19
Leki antyarytmiczne	5
Leki hipolipemizujące	37
Leki przeciwcukrzycowe	13
Leki przeciwpłytkowe	35
Leki nasenne	12



Rycina 1. Zmiana wartości ciśnienia skurczowego (SBP), rozkurczowego (DBP) oraz masy ciała po 8 tygodniach (W8) leczenia betaksololem

Figure 1. Changes of systolic, diastolic blood pressure and body mass after 8 weeks of treatment with betaxolol

Tabela IV. Skuteczność i tolerancja betaksololu w opinii lekarza**Table IV.** Efficacy and tolerance of betaxolol assessed by physicians

Oceniany parametr	Ocena (%)			
	Bardzo dobra	Dobra	Średnia	Zła
Skuteczność	39	53	6	2
Tolerancja	41	55	3	1
Współpraca pacjenta	65	33	2	
Zadowolenie pacjenta	52	42	5	1

prowadzący tylko sporadycznie oceniał skuteczność działania betaksololu oraz tolerancję jako niedostateczne (tab. IV). Tylko u 3% chorych nie zaobserwowano wyraźnego obniżenia wartości SBP, a u 8,5% — DBP. Działania niepożądane występowały rzadko (6%) i były to głównie: bradykardia poniżej 50 uderzeń/min (1,3%), bóle i zawroty głowy (0,8%), nadmierny spadek ciśnienia tętniczego (0,7%) (tab. V).

Tabela V. Działania niepożądane w trakcie leczenia betaksololem**Table V.** Side effects of treatment with betaxolol

Działania niepożądane	Występowanie (%)
Bóle i zawroty głowy	0,8
Objawy dyspeptyczne	0,3
Bradykardia	1,3
Znaczny spadek ciśnienia tętniczego	0,7
Zaburzenia snu	0,2
Pogorszenie nastroju	0,1
Zaburzenia potencji	0,3
Duszność	0,2
Inne	2,1

W ocenie 75% pacjentów nastąpiła poprawa stanu zdrowia, w tym szczególnie nie pogorszyła się jakość snu ani nastrojów oraz nie doszło do obniżenia sprawności psychofizycznej czy seksualnej (tab. VI).

Dyskusja

Stosowanie betaksololu podczas 8-tygodniowej terapii znacząco obniżyło wartość ciśnienia tętniczego u chorych z nadciśnieniem i CHD przy bardzo dobrej i dobrej skuteczności. Lek ten wykazywał niewiele działań niepożądanych oraz nie wpływał znacząco na wybrane aspekty jakości życia leczonych (jakość snu, nastrojów, sprawność psychofizyczną i seksualną). Ponadto u badanych zaobserwowano zmniejszenie masy ciała, prawdopodobnie na skutek intensyfikacji leczenia nefarmakologicznego.

Wyniki uzyskane w niniejszym badaniu są zgodne z wynikami otrzymanymi w badaniach Januszewicza i Sznajdermana [14]. W badaniu tym na 410 osób leczonych tylko u około 3% chorych nie uzyskano także zadowalającej kontroli ciśnienia oraz u około 6% leczonych wystąpiły objawy niepożądane. Również w badaniach przeprowadzonych przez Djiana obejmujących dużą grupę 4685 chorych z nadciśnieniem tętni-

Tabela VI. Subiektywna ocena pacjenta wpływu leczenia betaksololem na wybrane parametry jakości życia**Table VI.** Subjective patients' evaluation of the influence of betaxolol treatment on selected quality of life aspects

Oceniany parametr	Ocena (%)		
	Poprawa	Bez zmian	Pogorszenie
Ogólne poczucie zdrowia	75	23	1
Jakość snu	37	61	2
Nastroj	36	62	2
Sprawność psychofizyczna	39	59	2
Sprawność seksualna	6	91	3

czym wykazano bardzo dobry i długotrwały efekt hipotensyjny preparatu [7]. Obniżenie wartości ciśnienia wynosiło 30/20 mm Hg i było znaczące po 3 i po 6 miesiącach, z istotnym zwolnieniem HR, zaś objawy niepożądane obserwowano w 6,7% przypadków. Podczas leczenia nie stwierdzono pogorszenia wartości glikemii czy zmian w lipidogramie [7]. W badaniach Wiliamsa i wsp. przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną placebo, obejmujących 317 chorych, potwierdzono słabszą skuteczność hipotensyjną betaksololu w dawce 5 mg, a podobną dawek 10 i 20 mg, przy nieznacznie wolniejszej HR towarzyszącej stosowaniu większej dawki [16]. Ostatnio stwierdzono, że szczególnie wyraźny efekt hipotensyjny betaksololu obserwuje się u chorych z cechami agresji w ocenie osobowości [17]. Betaksolol okazał się również skuteczny, podobnie jak inne leki β -adrenolityczne w leczeniu CHD, z wydłużeniem czasu do wystąpienia bólu dławicowego, czasu do obniżenia odcinka ST o 1 mm i całkowitego czasu trwania wysiłku fizycznego [8]. Podczas terapii betaksololem stwierdzono również zmniejszenie częstości bólów dławicowych, a także konieczność zażywania nitratów.

Najczęściej porównywano działanie betaksololu z innym kardioselektywnym β -blokerem — atenololem. Betaksolol w dawce 10–20 mg i atenolol w dawce 100–200 mg, jak opisano w większości opracowań, w podobnym stopniu obniżają ciśnienie tętnicze [6, 9, 11], ale u chorych leczonych betaksololem stwierdzono niższe wartości ciśnienia tętniczego przy najniższych stężeniach leku [11]. U 114 chorych, których przydzielano losowo metodą podwójnie ślepej próby do leczenia atenololem lub betaksololem, uzyskano porównywalny efekt hipotensyjny, ale w 24-godzinnym monitorowaniu ciśnienia, wykonanym 24–48 godzin po zastosowaniu ostatniej dawki, wykazano że betaksolol działa dłużej niż atenolol [6]. Stwierdzono także, że w trakcie leczenia mniejszego odsetka chorych (29% leczonych betaksololem *vs.* 42% atenololem) konieczne jest stopniowe dobieranie wielkości dawki w celu uzyskania efektu terapeutycznego. Ponadto u tych chorych zaobserwowano mniejsze wahania wartości ciśnienia tętniczego [6]. Również u pacjentów z CHD wpływ betaksololu na ciśnienie tętnicze i HR, ocenianą w 24-godzinnym monitorowaniu EKG, był bardziej stabilny niż wpływ atenololu [10]. W czasie próby wysiłkowej, wykonanej 20–22 godziny po podaniu ostatniej dawki leku, betaksolol istotnie bardziej niż atenolol zmniejszał tachykardię i niedokrwienie wywołane wysiłkiem.

Betaksolol, podobnie jak w prezentowanym badaniu, był dobrze tolerowany w leczeniu skojarzonym. U chorych ze stabilną dławicą piersiową po dołączeniu betaksololu do blokera kanałów wapniowych za-

obserwowano znamienne wydłużenie się czasu do wystąpienia objawów dławicy oraz do momentu obniżenia odcinka ST o 1 mm, a także wydłużenie się czasu tolerancji wysiłku fizycznego [18]. W leczeniu nadciśnienia tętniczego skojarzenie małych dawek betaksololu (5–10 mg) i doksazosyny (2 mg) dawało lepszy efekt hipotensyjny i było lepiej tolerowane niż stosowanie 40 mg chinaprilu czy 25 mg hydrochlorotiazidu w monoterapii [13]. Według wyników analizy terapii nadciśnienia tętniczego obejmującej 510 chorych leczonych przez rok w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej, wykazano, że brak leczenia β -blokerem 2,6 razy zwiększa ryzyko występowania oporności na stosowane leczenie przeciwnadciśnieniowe [19].

Jakość życia chorych powinna stanowić stały element oceny efektów leczenia. Leki β -adrenolityczne pod tym względem oceniano różnie. Szczególnie preparaty niekardioselektywne charakteryzowały się negatywnym wpływem na jakość życia, ponieważ głównie obniżały sprawność psychofizyczną i seksualną oraz jakość snu [4]. Oceniając jakość życia na podstawie 8-tygodniowego badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną placebo, obejmującego 468 chorych, stwierdzono, że stosowanie betaksololu w dawce 20 mg nie pogarszało sprawności fizycznej, funkcji seksualnych ani snu chorego [20]. Również w prezentowanym badaniu chorzy ocenili tolerancję leku jako bardzo dobrą. Tylko w 6% przypadków wystąpiły objawy niepożądane. Większość badanych (75%) stwierdziła poprawę stanu zdrowia, a u ponad 1/3 poprawiła się jakość snu, nastrój i sprawność fizyczna. U przeważającej większości chorych (97%) lek nie wpływał negatywnie na sprawność seksualną i tylko sporadycznie obserwowano pogorszenie ocenianych parametrów jakości życia.

Wnioski

Betaksolol stosowany w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem lub CHD w podstawowej opiece zdrowotnej jest skuteczny i dobrze tolerowany w ocenie zarówno lekarza, jak i pacjenta.

Streszczenie

Wstęp Celem pracy była ocena skuteczności i tolerancji betaksololu w terapii chorych z nadciśnieniem i/lub chorobą wieńcową (CHD) w podstawowej opiece zdrowotnej.

Materiał i metody Do badania przeprowadzonego metodą otwartej próby zakwalifikowano chorych,

którzy nie otrzymywali leków β -adrenolitycznych. Na początku badania wykonano pomiar ciśnienia (2-krotnie), częstości rytmu serca oraz wypełniono ankietę. Betaksolol w dawce 10–20 mg/d. stosowano przez 8 tygodni i oceniano jego skuteczność i tolerancję na podstawie opinii lekarza (skala 4-stopniowa) oraz pacjenta (skala 3-stopniowa).

Wyniki W badaniu uczestniczyło 6881 pacjentów (w tym 46% stanowili mężczyźni) w wieku 15–93 lat (średnia $67 \pm 11,4$). U 48% badanych stwierdzano CHD (z czego u 46% CHD i naciśnienie tętnicze), a u 15% — cukrzycę. Lek najczęściej dołączano do leczenia hipotensyjnego (inhibitory konwertazy angiotensyny — 53%, blokery kanałów wapniowych — 19%, diuretyki — 42%), hipolipemizującego (37%) oraz przeciwpłytkowego (35%). Średnia stosowana dawka wynosiła 16,6 mg. Leczenie spowodowało znaczące obniżenie ciśnienia tętniczego z $165 \pm 18,3/99 \pm 10$ mm Hg do $139,6 \pm 13,6/84,2 \pm 8,3$ mm Hg, ze zwolnieniem rytmu z $84 \pm 10,3$ uderzeń/min do $70,2 \pm 8,3$ uderzeń/min, przy dobrej (55%) lub bardzo dobrej (41%) tolerancji oraz skuteczności (dobra — 53%, bardzo dobra — 39%). Działania niepożądane wystąpiły u 6% pacjentów. U leczonych nie stwierdzano pogorszenia jakości snu (bez zmian i poprawa — 98%), nastroju (bez zmian i poprawa — 98%) czy sprawności seksualnej (91%).

Wnioski Betaksolol jest skutecznym i bezpiecznym preparatem w leczeniu pacjentów z naciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową w podstawowej opiece zdrowotnej.

słowa kluczowe: betaksolol, choroba wieńcowa, naciśnienie tętnicze

Naciśnienie Tętnicze 2003, tom 7, nr 3, strony 157–162.

Piśmiennictwo

- Gibbons R.J., Abrams J., Chatterjee K. i wsp. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina-summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 159–68.
- World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J. Hypertens.* 1999; 17: 151–183.
- Stanowisko Polskiego Towarzystwa Naciśnienia Tętniczego: Zasady postępowania w naciśnieniu tętniczym. *Naciśnienie Tętnicze* 2000; 4: B1–B34.

- Prichard B.N.C., Cruickshank J.M. Beta-blockade in hypertension. W: Mancia G. i wsp. (red.). Churchill Livingstone, London 2002: 318–335.
- Beresford R., Heel R.C. Betaxolol: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in hypertension. *Drugs* 1986; 31: 6–28.
- Sambol N.C., Sheiner L.B. Population dose versus response of betaxolol and atenolol: a comparison of the cardioselectivity of potency and variability. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1991; 49: 24–31.
- Dijan J. Clinical evaluation of betaxolol (*Kerlone) as a once-daily treatment for hypertension in 4685 patients. *Br. J. Clin. Pract.* 1985; 39: 188–191.
- Chrysant S.G., Bittar N. Betaxolol in the treatment of stable angina pectoris. *Cardiology* 1994; 84: 316–321.
- Mroczek W.J., Burris J.F., Hogan L.B. i wsp. Comparison of the antihypertensive effects of betaxolol to atenolol. *Am. J. Cardiol.* 1988; 61: 807–811.
- McLenachan J.M., Findlay I.N., Wilson J.T. i wsp. Twenty-four-hour β -blockade in stable angina pectoris: a study of atenolol and betaxolol. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1992; 20: 311–315.
- Tonkon M., Collins H. Comparative effects of betaxolol and atenolol on heart-rate control, blood-pressure, and exercise capacity. *CVR & R* 1991; 52: 57–63.
- De Backer G., Derese A. Double-blind study of betaxolol in patients with stable angina pectoris. W: Morselli i wsp. (red.). LERS Monograph Series. Tom 1. New York, Raven Press 1983: 261–266.
- Mann S.J., Gerber L.M. Low-dose alpha/beta blockade in the treatment of essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2001; 14: 553–558.
- Januszewicz W., Sznajderman M. Betaksolol w leczeniu naciśnienia tętniczego — wyniki wielośrodkowych badań w Polsce. *Naciśnienie Tętnicze* 2002; 6: 239–242.
- Wing L.M.H. i wsp. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 583–592.
- Williams R.L., Goyle K.K., Herman T.S., Rofman B.A., Ruoff G.E., Hogan L.B. Dose-dependent effects of betaxolol in hypertension: a double-blind, multicenter study. *J. Clin. Pharmacol.* 1992; 32: 360–367.
- Mann S.J., Gerber L.M. Psychological characteristics and responses to antihypertensive drug therapy. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)* 2002; 4: 25–34.
- Glasser S.P., Friedman R., Talibi T. i wsp. Safety and compatibility of betaxolol hydrochloride combined with diltiazem or nifedipine therapy in stable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 1994; 73: 213–218.
- Grodzicki T., Gąsowski J., Rywik S., Gryglewska B., Broda G. Risk of uncontrolled hypertension according to current treatment regimen. XIII Europ. Meeting, Mediolan 2003 (streszczenie).
- Ameling E.H., de Korte D.F., Man in't Veld A.J. Impact of diagnosis and treatment of hypertension on quality of life: a double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over study of betaxolol. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1991; 18: 752–760.