

# Betaksolol w leczeniu nadciśnienia tętniczego — wyniki wieloośrodkowych badań w Polsce

## Betaxolol in the Treatment of Arterial Hypertension — Results of Multicenter Trial in Poland

### Summary

The results of open multicenter trial of betaxolol — the long-acting cardioselective beta-blocking drug — in the treatment of arterial hypertension are presented. The trial included 410 patients from 25 centers, with mild to moderate essential hypertension, aged 21–65 years. The treatment lasted 14 weeks with four control visits; in all periods of therapy the highly significant decrease of systolic and diastolic blood pressure

as well as pulse rate were observed. The drug was well tolerated; only in 6,3% of patients treatment had to be stopped because of side effects. The place of betaxolol in comparison with other beta-blocking drugs is discussed.

**key words:** betaxolol, beta-blocking drugs, treatment of arterial hypertension

*Arterial Hypertension 2002, vol. 6, no 4, pages 239–242.*

### Wstęp

W ostatnich latach zaznaczył się wyraźny wzrost zainteresowania lekami blokującymi receptory  $\beta$ -adrenergiczne. Wiąże się to z faktem wprowadzenia nowych generacji tych leków o interesujących właściwościach farmakologicznych, które charakteryzują się wysoką skutecznością i dobrą tolerancją. Ich zaletą jest długi czas działania, co pozwala na stosowanie ich w jednej dawce dobowej i zapewnia równomierny wpływ na ciśnienie tętnicze. Upraszcza to schemat leczenia i przyczynia się do lepszej współpracy pacjentów [1–8].

Jednym z takich leków jest betaksolol. Preparat ten wprowadzony do lecznictwa w połowie lat 80.,

charakteryzuje się dużą kardioselektywnością i długotrwałym działaniem (okres połowicznej eliminacji 14–22 h), dużą dostępnością biologiczną i brakiem istotnego wpływu na parametry metaboliczne. Liczne prace, które ukazały się w światowym piśmiennictwie ostatnich lat, potwierdziły dużą skuteczność betaksololu w leczeniu nadciśnienia tętniczego o różnym stopniu zaawansowania [9–11].

Celem niniejszej pracy jest ocena przydatności betaksololu w leczeniu nadciśnienia tętniczego na podstawie wieloośrodkowych badań przeprowadzonych w Polsce.

### Materiał i metody

W badaniu wzięło udział 25 ośrodków; objęło ono łącznie 410 pacjentów z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym — 209 mężczyzn i 201 kobiet w wieku 21–65 lat (śr. wieku  $47,9 \pm 10,3$  lat). Była to próba otwarta i trwała 14 tygodni, podczas których pacjenci zgłaszali się 4-krotnie na wizyty kontrolne. Wyjściowe ciśnienie rozkurczowe (DBP, *diastolic blood pressure*), określane na podstawie V fazy

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Włodzimierz Januszewicz  
ul. Prezydencka 3  
02-072 Warszawa

 Copyright © 2002 Via Medica, ISSN 1428-5851

<sup>1</sup>Koordynator programu

<sup>2</sup>Wykaz wszystkich ośrodków i osób kierujących badaniami zamieszczono na końcu pracy

**Tabela I.** Wpływ stosowania betaksololu na ciśnienie tętnicze i częstość tętna**Table I.** Effect of betaxolol on blood pressure and pulse rate

	Tygodnie				
	0	1	5	9	14
SBP [mm Hg]	165,3 ± 15,5	136,8 ± 13,5*	138,2 ± 13,8*	136,5 ± 13,5*	134,5 ± 12,9*
DBP [mm Hg]	103,6 ± 6,2	87,3 ± 8,0*	86,9 ± 7,9*	85,7 ± 7,6*	84,7 ± 7,5*
Częstość tętna [uderzenia/min]	81,6 ± 10,7	65,8 ± 8,4*	66,4 ± 7,7*	65,8 ± 7,1*	65,4 ± 6,5*

± odchylenie standardowe

\* wszystkie różnice znamienne ( $p < 0,001$ ) w stosunku do wartości wyjściowych

Korotkowa, wynosiło 95–115 mm Hg. Badaniami objęto pacjentów nieotrzymujących leków hipotensyjnych bądź leczonych nieskutecznie, a także tych, u których stosowane wcześniej leki powodowały objawy niepożądane wymagające ich odstawienia. Do badań nie kwalifikowano chorych z nadciśnieniem wtórnym, objawami niewydolności serca, bradykardią poniżej 50 uderzeń na minutę, zaburzeniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego, niestabilną chorobą wieńcową, astmą oskrzelową, cechami uszkodzenia wątroby i niewydolnością nerek. Przeciwwskazaniem do włączenia do badania była także ciąża oraz przyjmowanie leków, które mogłyby spowodować niekorzystne interakcje farmakologiczne. Wszystkich pacjentów poinformowano o celach i sposobie przeprowadzenia badań i wyrazili oni zgodę na swój udział. Protokół badań zaakceptowała Komisja Etyczna Akademii Medycznej w Warszawie, będącej ośrodkiem koordynującym. Podczas wizyty włączającej i przy zakwalifikowaniu chorego do leczenia podawano betaksolol (Lokren firmy Sanofi-Synthelabo) w dawce 20 mg raz dziennie, którą modyfikowano po tygodniu w zależności od potrzeby. Podczas wizyt kontrolnych (po 1, 5, 9 i 14 tygodniach leczenia) dokonywano pomiarów ciśnienia skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*) i DBP oraz częstości tętna w pozycji leżącej, po 3-minutowym odpoczynku, oraz rejestrowano zgłaszane przez pacjenta dane.

### Analiza statystyczna

Wyniki opracowano przy zastosowaniu testu t-Studenta dla obserwacji połączonych w pary dla poszczególnych pomiarów w czasie kolejnych wizyt. Za znamienne statystycznie przyjęto  $p < 0,05$ .

### Wyniki

Spośród 410 pacjentów włączonych do badań pełen okres obserwacji zakończyło 357 osób (87%) i ten materiał poddano analizie statystycznej. Przyczyną przerwania leczenia u 26 chorych były objawy niepożądane (patrz dalej), 17 osób samowolnie przerwało leczenie, nie zgłaszając się na wizyty kontrolne, a u 10 osób dane były niepełne, co uniemożliwiało ich uwzględnienie w ostatecznym opracowaniu. Wartości ciśnienia tętniczego i tętna w czasie wizyty wstępnej oraz kolejnych wizyt kontrolnych podano w tabeli I. Ciśnienie skurczowe i rozkurczowe krwi znacząco obniżyło się w przebiegu leczenia we wszystkich etapach obserwacji ( $p < 0,001$ ). Zmniejszyła się także częstość tętna ( $p < 0,001$ ).

Ocena wyników leczenia na końcu obserwacji wykazała, że u 79,3% badanych chorych uzyskano normalizację ciśnienia tętniczego (DBP < 90 mm Hg), u kolejnych 16,8% nie było pełnej normalizacji, ale DBP obniżyło się o co najmniej 10%; brak efektu hipotensyjnego stwierdzono u 3,9%. Dawka dobowego leku w znacznej większości przypadków (372 chorych) wynosiła 20 mg, u pozostałych chorych podczas kolejnej wizyty zmniejszono ją do 10 mg.

Jak już wspomniano, objawy niepożądane, które spowodowały zaprzestanie leczenia, wystąpiły w 26 przypadkach, co stanowi 6,3% chorych, u których rozpoczęto leczenie. Najczęstszym objawem niepożądanym było nadmierne zwolnienie czynności serca, stanowiące przyczynę przerwania leczenia u 6 chorych, spośród których u jednego doszło do przejściowego omdlenia. Do innych objawów należały: bóle i zawroty głowy, osłabienie, szum w uszach, uczucie duszności. W jednym przypad-

ku w badaniu holterowskim stwierdzono nietrwały częstoskurcz komorowy. W żadnym przypadku nie stwierdzono zgonu ani konieczności hospitalizacji. Wśród chorych, u których wystąpiły objawy niepożądane, większość (70%) przyjmowała lek w dawce 20 mg, u pozostałych stosowana dawka leku wynosiła 10 mg.

## Omówienie

Wyniki przeprowadzonego otwartego badania wielośrodowego wskazują, że zastosowany lek  $\beta$ -adrenolityczny — betaksolol — spowodował wysoce znamienne obniżenie SBP i DBP oraz zmniejszenie częstości tętna. Wyniki te uzyskano już po pierwszym tygodniu leczenia i utrzymywały się one przez cały okres badania. Lek charakteryzował się dobrą tolerancją, poważniejsze objawy niepożądane wystąpiły u niewielkiego odsetka przypadków. Trzeba dodać, że większość tych objawów wystąpiła u pacjentów przyjmujących większą dawkę, czyli 20 mg leku. Uzyskane wyniki potwierdzają dane z piśmiennictwa, wskazujące na znaczną skuteczność hipotensyjną i dobrą tolerancję betaksololu.

Jedno z największych badań dotyczących betaksololu, którego wyniki ogłoszono w połowie lat 80., obejmowało 4685 chorych z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym w różnym wieku. Wykazało ono znaczące działanie hipotensyjne zarówno po 3, jak i po 6 miesiącach leczenia. Ciśnienie tętnicze skurczowe po 6 miesiącach leczenia było o ponad 30 mm Hg, a rozkurczowe o 20 mm Hg niższe od ciśnienia wyjściowego. Lek był dobrze tolerowany i tylko u 6,5% chorych doszło do jego odstawienia z powodu wystąpienia objawów niepożądanych [9]. Odsetek ten jest bardzo zbliżony do tego, jaki stwierdziliśmy w niniejszym badaniu. Do najczęstszych objawów niepożądanych należały: osłabienie, obniżenie potencji, zaburzenia snu. Lek powodował zwolnienie czynności serca, przy czym istotną klinicznie bradykardię rzadko obserwowano. Warto podkreślić, że betaksolol nie wpływał niekorzystnie na gospodarkę lipidową. Stwierdzono też korzystne działanie leku u chorych z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z otyłością [12]. Także u tych pacjentów nie wpływał on ujemnie na gospodarkę lipidową.

Kilka badań dotyczyło porównania betaksololu z innymi lekami  $\beta$ -adrenolitycznymi [13, 14]. Wykazano, że jego skuteczność jest porównywalna ze skutecznością atenololu, a nawet ją przewyższa [13]. Wykazano również, że lek nie wpływa w istotny sposób na wydolność fizyczną i nie upośledza jakości życia [14, 15].

Na zakończenie warto wspomnieć, że obszernie omówienie właściwości betaksololu ukazało się przed paru laty w wydawnictwie Towarzystwa Terapii Monitorowanej „Leki współczesne, które warto znać” [16].

## Wniosek

Wyniki otwartego badania wielośrodowego wykazały, że betaksolol jest skutecznym i dobrze tolerowanym lekiem hipotensyjnym, przydatnym w farmakoterapii nadciśnienia tętniczego.

## Streszczenie

Przedstawiono wyniki wielośrodowego otwartego badania, dotyczącego zastosowania betaksololu — długodziałającego kardioselektywnego leku  $\beta$ -adrenolitycznego — w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Badaniem objęto 410 pacjentów z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym w wieku 21–65 lat z 25 ośrodków w Polsce. Leczenie trwało 14 tygodni, w czasie których chorzy zgłaszali się 4-krotnie na wizyty kontrolne. We wszystkich okresach obserwacji stwierdzono wysoce znamienne obniżenie SBP i DBP oraz zmniejszenie częstości tętna. Lek był dobrze tolerowany, objawy niepożądane — umiarkowanie nasilone, i tylko u 6,3% chorych były przyczyną przerwania leczenia. Omówiono miejsce betaksololu w leczeniu nadciśnienia tętniczego na tle innych leków z tej grupy.

**słowa kluczowe:** betaksolol, leki blokujące receptory  $\beta$ -adrenergiczne, leczenie nadciśnienia tętniczego  
*Nadciśnienie Tętnicze 2002, tom 6, nr 4, strony 239–242.*

## Załącznik

Przedstawione badania realizowano w latach 1995–1996 w następujących ośrodkach:

Prof. W. Januszewicz — Akademia Medyczna, Warszawa  
Prof. M. Sznajderman — Instytut Kardiologii, Warszawa  
Prof. B. Krupa-Wojciechowska — Akademia Medyczna, Gdańsk  
Prof. L. Ceremużyński — CMKP, Warszawa  
Prof. J. Adamus — CSK WAM, Warszawa  
Prof. B. Raszeja-Wanic — Akademia Medyczna, Poznań  
Prof. S. Czekalski — Akademia Medyczna, Szczecin  
Prof. K. Wrabec — Akademia Medyczna, Wrocław

Prof. A. Szczeklik — *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

Prof. M. Krzemińska-Pakuła — Akademia Medyczna, Łódź

Prof. J. Kuch — Akademia Medyczna, Warszawa

Prof. K. Kawecka-Jaszcz — *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

Prof. G. Opolski — Akademia Medyczna, Warszawa

Prof. M. Bielawiec — Akademia Medyczna, Białystok

Prof. F. Kokot — Akademia Medyczna, Katowice

Prof. M. Trusz-Głuza — Akademia Medyczna, Katowice

Prof. H. Adamska-Dyniewska — Wojskowa Akademia Medyczna, Łódź

Prof. M. Markiewicz — Akademia Medyczna, Katowice

Prof. A. Rynkiewicz — Akademia Medyczna, Gdańsk

Prof. E. Nartowicz — Akademia Medyczna, Bydgoszcz

Prof. A. Śliwowski — CMKP, Warszawa

Dr M. Janion — Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, Kielce

Dr P. Kołodziej — Samodzielny Specjalistyczny Szpital Wojewódzki, Siedlce

Dr P. Kardaszewicz — Wojewódzki Szpital Zespolony, Częstochowa

Doc. M. Kochmański — Centralny Szpital Kliniczny MSW, Warszawa

Analizę statystyczną wyników opracował zespół pod kierunkiem dr. W. Kupścia (Instytut Kardiologii, Warszawa).

## Piśmiennictwo

1. Gao Y., Nagao T., Bond R. i wsp. Nebivolol induces endothelium — dependent relaxation of canine coronary arteries. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1991; 17: 964–969.

2. Wierchowicki M. Nowe generacje beta-blokerów. *Kard. Pol.* 1994; 40: 311–317.

3. Cockcroft J.R., Chowieńczyk P.J., Brett S.E. i wsp. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an L-arginine/NO dependent mechanism. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1995; 272: 1067–1071.

4. Cruickshank J.M. Beta-blockers continue to surprise us. *Eur. Heart J.* 2000; 21: 354–364.

5. Januszewicz W., Sznajderman M. Nadciśnienie tętnicze. W: Januszewicz W., Kokot F. (red.). *Interna*. Wyd. Lekarskie PZWL, Warszawa 2001: 197–221.

6. Kawecka-Jaszcz K. Leki blokujące beta-receptory adrenergiczne. W: Januszewicz A., Januszewicz W., Szczepańska-Sadowska E., Sznajderman M. (red.). *Nadciśnienie tętnicze*. Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2000: 557–561.

7. Sznajderman M., Januszewicz W., Cybulska I. Leczenie nadciśnienia tętniczego. Wyd. Lekarskie PZWL, Warszawa 1998.

8. Kaplan N.M. *Kaplan's Clinical Hypertension*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2002.

9. Djian J. Clinical evolution of betaxolol (Kerlone) as a once-daily treatment for hypertension in 4685 patients. *Br. J. Clin. Pract.* 1985: 188–191.

10. Guidicelli J., Chaurin M., Thuilliez C. i wsp. Beta-adrenoceptor blocking effects and pharmacokinetics of betaxolol in man. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1980; 10: 41–49.

11. Beresford R., Heel R.C. Betaxolol: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in hypertension. *Drugs* 1986; 31: 6–28.

12. van Os J.S., van Brummelen P., Woittiez A.J.J. Betaxolol in obese hypertensive patients. Long-term effects on blood pressure and serum lipids. *Neth. J. Med.* 1992; 40: 227–231.

13. 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.

14. Burris J.F., Davidov M.E., Jenkins P. i wsp. Comparison of the antihypertensive effects of betaxolol and chlorthalidone as monotherapy and in combination. *Arch. Intern. Med.* 1989; 149: 2437–2441.

15. Ameling E.H., de Korte D.F., Man in't Veld A. Impact of diagnosis and treatment of hypertension on quality of life. A double-blind, randomised placebo-controlled, cross-over study of betaxolol. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1991; 18: 752–760.

16. Rubinsztajn R. Betaksolol — selektywny lek beta1-adrenolityczny o długim działaniu. W: Adamska-Dyniewska H. (red.). *Leki współczesne, które warto znać*. Towarzystwo Terapii Monitorowanej, Łódź 1998: 27–36.