

## Od Redakcji

Na łamach niniejszego numeru „Chorób Serca i Naczyń” rozpoczynamy publikację serii artykułów poświęconych farmakoterapii sercowo-naczyniowej. Chcielibyśmy, aby prezentowane artykuły miały istotny wymiar praktyczny, dlatego pierwsze z nich będą poświęcone działaniom niepożądanym najczęściej stosowanych leków kardiologicznych. Poniżej zamieszczono pierwszy artykuł z tej serii, dotyczący leków  $\beta$ -adrenolitycznych. W kolejnych artykułach, które pojawią się w następnych numerach pisma, wybitni znawcy przedmiotu, znakomici polscy klinicyści, na zaproszenie Redakcji przedstawią inne podstawowe grupy leków pod kątem działań niepożądanych. Wszystkie artykuły z tej serii będą sformułowane według podobnego schematu: będą się składały z opisu podstawowych działań niepożądanych omawianych leków oraz szczegółowego omówienia tych działań z podziałem na układy narządów i organy. Osobno podsumowane zostaną też objawy zatrucia i środki ostrożności przy stosowaniu leków z danej grupy. Dodatkowo, wszystkie artykuły będą zakończone przeglądem nietypowych, kazuistycznych działań niepożądanych, raportowanych dla poszczególnych przedstawicieli omawianej grupy leków lub krótkim omówieniem środków ostrożności przy stosowaniu wybranych przedstawicieli danej grupy leków — ale tylko dla preparatów zarejestrowanych i dostępnych w Polsce. Wszystkich kolejnych Autorów artykułów ukazujących się w tej serii na łamach „Chorób Serca i Naczyń” poproszono o zachowanie identycznego w formie omówienia działań niepożądanych, jak w pierwszym, prezentowanym poniżej, artykule cyklu. Ambicją Redakcji jest, aby nowy dział „Chorób Serca i Naczyń”, publikując ten unikatowy i nieopracowywany dotąd pod tym kątem w polskich periodykach kardiologicznych materiał, zamienił się w „biblioteczkę działań niepożądanych leków”, ważną dla każdego lekarza praktyka. Mamy bowiem poczucie, że o ile wiele mówimy o korzyściach z przyjmowania leków i postępach farmakoterapii, afirmując jej „blaski”, często mało wiemy i mało mówimy o jej „cieniach”.

*Redaktor działu*

*dr hab. med. Krzysztof J. Filipiak*

## Działania niepożądane i środki ostrożności przy stosowaniu leków $\beta$ -adrenolitycznych — spojrzenie z perspektywy 2005 roku

Krzysztof J. Filipiak<sup>1, 2</sup>, Grzegorz Opolski<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Kardiologii Akademii Medycznej w Warszawie

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Akademii Medycznej w Warszawie

Leki  $\beta$ -adrenolityczne to — obok leków przeciwplatekcyjnych, inhibitorów konwertazy angiotensyny i statyn — jedna z podstawowych grup leków stosowanych we współczesnej terapii chorób układu krążenia. Beta-adrenolityki różnią się między sobą także wskazaniami rejestracyjnymi, wynikającymi nie tylko z ich właściwości farmakologicznych, ale i przeprowadzonych badań klinicznych. Leki te stosuje się obecnie między innymi w terapii następujących schorzeń: nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca, zaburzeń rytmu serca, zawału serca i w pozawałowej prewencji wtórnej, niewydolności serca, nadczynności tarczycy. Tak szerokie stosowanie w praktyce klinicznej leków z tej grupy narzuca konieczność znajomości ich potencjalnych działań niepożądanych. W artykule omówiono najczęstsze działania niepożądane leków  $\beta$ -adrenolitycznych z podziałem na układy narządów i organy, a także przegląd środków ostrożności przy stosowaniu poszczególnych leków z tej grupy dostępnych w Polsce.

**Słowa kluczowe:**  $\beta$ -adrenolityki, działania niepożądane, farmakoterapia

### WPROWADZENIE

Leki  $\beta$ -adrenolityczne to — obok leków przeciwplatekcyjnych, inhibitorów konwertazy angiotensyny i statyn — jedna z podstawowych grup leków stosowanych we współczesnej terapii chorób układu krążenia [1].

Stanowią one grupę kompetytywnych antagonistów receptorów katecholaminowych typu  $\beta$ , zlokalizowanych w wielu różnych tkankach. Beta-adrenolityki klasyfikuje się najczęściej na podstawie ich kardioselektywności (stosunek powinowactwa do receptorów  $\beta$ -1 w porównaniu z receptorami  $\beta$ -2) i ewentualnej obecności komponentu działania agonistycznego [wewnętrznej aktywności sym-

patykomimetycznej (ISA, *intrinsic sympathomimetic activity*)]. Różnią się między sobą również innymi, mniej znaczącymi dla praktyki klinicznej cechami: działaniem stabilizującym błony komórkowe, parametrami farmakokinetycznymi oraz lipofilnością. Ponadto, niektóre leki  $\beta$ -adrenolityczne wykazują dodatkowe działania farmakodynamiczne: wpływają antagonistycznie na receptory  $\alpha$ -adrenergiczne, wykazują potencjał antyoksydacyjny lub wywierają działanie wazodylatacyjne niezależne od wpływu na receptory adrenergiczne.

Beta-adrenolityki różnią się między sobą także wskazaniami rejestracyjnymi, wynikającymi nie tylko z ich właściwości farmakologicznych, ale i przeprowadzonych badań klinicznych. Obecnie leki te stosuje się w terapii następujących schorzeń:

- nadciśnienia tętniczego;
- choroby niedokrwiennej serca;

#### Adres do korespondencji:

dr hab. med. Krzysztof J. Filipiak  
I Katedra i Klinika Kardiologii Akademii Medycznej  
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa  
tel.: (0 22) 599 19 58, faks: (0 22) 599 19 57  
e-mail: krzysztof.filipiak@amwaw.edu.pl

- zaburzeń rytmu serca;
- zawału serca i w pozawałowej prewencji wtórnej;
- niewydolności serca;
- alkoholowym zespole odstawiennym;
- nadczynności tarczycy;
- drżeniach mięśniowych;
- profilaktyce migreny;
- profilaktyce krwawień z żyłaków przełyku w nadciśnieniu wrotnym;
- jaskry.

Tak szerokie stosowanie leków z tej grupy w praktyce klinicznej narzuca konieczność znajomości ich potencjalnych działań niepożądanych.

### PODSTAWOWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE LEKÓW $\beta$ -ADRENOLITYCZNYCH

Leki  $\beta$ -adrenolityczne wywierają działania niepożądane przede wszystkim w zakresie układu krążenia i układu oddechowego. Pod względem częstości i znaczenia klinicznego najważniejsze z tych zdarzeń obejmują: zaostrenie niewydolności serca, zaburzenia przewodzenia, odczyny bronchospastyczne. Poniżej omówiono szczególnie działania niepożądane opisywane przy stosowaniu leków z tej grupy, z podziałem na układy narządowe oraz wpływ na metabolizm. Nie przedstawiono działań niepożądanych sotalolu — związku wykazującego więcej cech leku przeciwaritmicznego z grupy III w podziale leków przeciwaritmicznych według Williamsa niż klasycznego  $\beta$ -adrenolityku, ale w dalszej części artykułu podano kilka uwag o tym leku.

#### Działania ze strony układu sercowo-naczyniowego

W przypadku stosowania niekardioselektywnych leków  $\beta$ -adrenolitycznych mogą wystąpić efekty związane z zaburzeniami krążenia obwodowego (uczucie oziębienia kończyn, zaostrenie choroby Raynauda). Działania takie obserwowano przede wszystkim przy dożylnym podawaniu leków z tej grupy.

Typowe działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego obejmują bradykardię oraz niedociśnienie. Zaostrenie niewydolności serca oraz wystąpienie bloków przewodzenia może być działaniem niepożądanym stwierdzanym u chorych w wcześniej istotnie uszkodzonym mięśniem sercowym.

Po podaniu nawet standardowych dawek  $\beta$ -adrenolityku mogą się rozwinąć objawy niewydolności serca. Przykładowo, 400 mg acebutololu podane doustnie starszej

osobie z astmą, chorobą wieńcową i niezdiagnozowaną niewydolnością serca powodowało wstrząs kardiogeny [2]. Przy dożylnym podawaniu esmololu można obserwować niedociśnienie, mijające z reguły w około 30 minut po odstawieniu leku lub istotnym zmniejszeniu dawki. Ciężkie niedociśnienie może wystąpić już po pierwszej dawce stosowanego doustnie leku  $\beta$ -adrenolitycznego. Efekt taki opisywano na przykład przy stosowaniu atenololu w dawce 100 mg na dobę [3]. Po dożylnym podaniu atenololu opisywano napad migotania przedsionków u 6 z 12 podanych testom pacjentów [4]. Znaczenie tej obserwacji nie jest jasne.

Ostrożność w zakresie niekardioselektywnych leków  $\beta$ -adrenolitycznych należy zachować również w stosunku do ich małych ilości, zawartych na przykład w kroplach do oczu stosowanych w jaskrze i w innych przypadkach nadciśnienia wewnątrzgałkowego. Opisano przypadek wystąpienia obrzęku płuc, wtórnego do inotropowo i chronotropowo ujemnego działania metipranololu po 6 tygodniach terapii, przy podawaniu jego 0,3-procentowego roztworu w postaci zaledwie 1 kropli do każdego oka. Objawy obrzęku płuc ustąpiły 10 godzin po odstawieniu leku, nawróciły przy ponownym rozpoczęciu terapii kroplami z metipranolem [5]. Stosowanie kropli z timololem prowadziło do głębokiej bradykardii i depresji ośrodkowego układu nerwowego u osoby w podeszłym wieku [6].

Tradycyjnie, w wypadku stosowania starszych generacji leków  $\beta$ -adrenolitycznych, opisywano możliwość wystąpienia zaostrenia choroby wieńcowej przy nagłym odstawieniu leków z tej grupy u chorych przyjmujących je od dłuższego czasu. Wydaje się, że odstawienie  $\beta$ -adrenolityków może również sprzyjać wystąpieniu nagłego zgonu sercowego. Ich przedawkowanie może prowadzić do bloku całkowitego i asystolii.

Z punktu widzenia działań niepożądanych leków  $\beta$ -adrenolitycznych na układ krążenia wybór leku z tak zwaną wewnętrzną aktywnością sympatykomimetyczną nie ma obecnie znaczenia. W tym zakresie w ostatnich latach dokonała się istotna zmiana dotychczasowych poglądów w farmakologii klinicznej i farmakoterapii kardiologicznej.

Wprowadzenie pojęcia wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej (ISA) wiązało się w przeszłości z obserwacjami, że  $\beta$ -adrenolityki obdarzone tą cechą powodują mniej działań niepożądanych (bradykardia, skurcz naczyń obwodowych, zwiększenie oporu w drogach oddechowych). W latach 80. ubiegłego wieku wiąza-

no dużą nadzieję z  $\beta$ -1-kardioselektywnymi lekami adrenolitycznymi wykazującymi ISA (tzw. antago-agoniści receptorów  $\beta$ -adrenolitycznych). Wiele wskazywało na to, że to różne działania niepożądane zmniejszały się w wyniku stosowania zarówno  $\beta$ -adrenolityków bardziej kardioselektywnych, jak i wykazujących wewnętrzną aktywność sympatykomimetyczną.

Okazało się jednak, że wprowadzenie na szerszą skalę wysoce kardioselektywnych przedstawicieli leków  $\beta$ -adrenolitycznych spowodowało, że przesłanki do rekomendowania leków wykazujących ISA straciły na znaczeniu. Leki charakteryzujące się ISA nie okazały się również bardziej korzystne dla pacjentów zagrożonych ryzykiem rozwoju niewydolności serca. Postulowano to przed „erą  $\beta$ -blokady w terapii niewydolności serca”, podkreślając słabsze działanie inotropowo ujemne na mięsień sercowy i słabiej wyrażony komponent zwiększania oporu obwodowego w przypadku leków wykazujących ISA. Jak wiadomo, w dostępnych badaniach klinicznych nad rolą  $\beta$ -adrenolityków w niewydolności serca wykazano, że korzyści z ich przyjmowania dotyczą zarówno kardioselektywnych (bisoprolol, metoprolol, nebiwolol), jak i niekardioselektywnych (karwedilol) leków  $\beta$ -adrenolitycznych zawsze jednak dotyczyły  $\beta$ -adrenolityków pozbawionych ISA [7].

W porównaniu z lekami  $\beta$ -adrenolitycznymi niewykazującymi ISA, takimi jak metoprolol czy atenolol,  $\beta$ -adrenolityki z ISA, na przykład acebutolol, słabiej zwalniają częstość rytmu serca, zwłaszcza w spoczynku, oraz wykazują słabsze działanie inotropowo ujemne, powodując przejściowo mniejsze obniżenie pojemności minutowej [8]. Działanie takie — uważane wcześniej za zachęcające do wyboru acebutololu — jest aktualnie podważane. Słabiej wyrażone zwolnienie częstości rytmu serca można uzyskać, zmniejszając dawkę kardioselektywnego, pozbawionego ISA  $\beta$ -adrenolityku, nie trzeba natomiast sięgać po środki o działaniu częściowo agonistycznym. Słabsze działanie inotropowo ujemne nie ma, jak się wydaje, znaczenia przy długotrwałej terapii lekami  $\beta$ -adrenolitycznymi.

Postulowano również, że leki pozbawione ISA w większym stopniu blokują nadmierne działanie katecholamin i są przez to bardziej skuteczne w pierwotnej i wtórnej prewencji zdarzeń sercowych. Doustne przyjmowanie  $\beta$ -adrenolityku, rozpoczęte po zawale serca i kontynuowane przez kilka lat, zmniejsza — jak powszechnie wiadomo — ryzyko zgonu o co najmniej 20% oraz powtórnego zawału o co najmniej 25% [9]. Skuteczność w tym względzie wykazano jednak przede wszystkim w wypadku leków

$\beta$ -adrenolitycznych pozbawionych ISA [10]. Argumentem na korzyść stosowania acebutololu u chorych po przebytym zawale serca są, z jednej strony, wyniki wielośrodowego badania APSI (*Acebutolol et Prevention Secondaire de L'Infarctus*), przeprowadzonego w latach 1987–1989, a opublikowanego w 1990 roku [11]. Zastrzeżenia metodologiczne do tego badania, sposobu jego przeprowadzenia, kryteriów doboru pacjentów i sformułowanych wniosków nie pozwalają jednak nadać acebutololowi takiego samego znaczenia w prewencji wtórnej, jakie mają obecnie  $\beta$ -adrenolityki pozbawione ISA. Dlatego też w obowiązujących standardach prewencji pozawałowej zaleca się stosowanie leków  $\beta$ -adrenolitycznych pozbawionych ISA jako leków z wyboru [12].

Podsumowując, wewnętrzna aktywność sympatykomimetyczna nie jest obecnie preferowaną cechą  $\beta$ -adrenolityków i nie ma podstaw, aby powołując się na tę cechę, podawać te leki, argumentując, że może to ograniczać działania niepożądane z strony układu sercowo-naczyniowego.

### Działania ze strony układu oddechowego

U wrażliwych chorych po zastosowaniu leków  $\beta$ -adrenolitycznych może dochodzić do odczynu bronchospastycznego, związanego z antagonizowaniem receptorów  $\beta$ -2 obecnych w drogach oskrzelowych. Ryzyko takiego działania niepożądanego zmniejsza wybór bardziej kardioselektywnych związków z tej grupy oraz zmniejszenie dawki stosowanego preparatu.

We współczesnej terapii wysoka  $\beta$ -1-kardioselektywność pozostaje cechą preferowaną głównie ze względu na zmniejszone ryzyko działań niepożądanych ze strony układu oddechowego. Warto jednak zaznaczyć, że nie jest to jedyna przyczyna preferowania tej podgrupy  $\beta$ -adrenolityków. Wiadomo, że stosowanie leków  $\beta$ -adrenolitycznych działających antagonistycznie również względem receptorów typu  $\beta$ -2 wiąże się z działaniami niepożądanymi ze strony oskrzeli, naczyń obwodowych oraz gospodarki węglowodanowej i lipidowej. Udowodniono, że stosowanie niekardioselektywnych leków  $\beta$ -adrenolitycznych wiąże się z większym ryzykiem istotnej hiperkaliemii u chorych dializowanych, pozostających na czczo [13].

Starając się o jak największe zminimalizowanie ryzyka działań niepożądanych ze strony układu oddechowego w praktyce klinicznej, należy sięgać po  $\beta$ -adrenolityki o wysokiej kardioselektywności, w klasyfikacji leków tej grupy zaliczane do grupy II C lub  $\beta$ -adrenolityk III generacji — nebiwolol (tab. 1).

Tabela 1. Podział  $\beta$ -adrenolityków na generacje i grupy według Filipiaka i wsp. [1]

Generacje	Grupy	Opis grupy leków $\beta$ -adrenolitycznych	Przykładowe substancje
I generacja	IA	Niekardioselektywne, z wewnętrzną aktywnością sympatykomimetyczną	Oksprenolol Pindolol
	IB	Niekardioselektywne, bez wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej	Propranolol Nadolol
II generacja	IIA	Kardioselektywne, z wewnętrzną aktywnością sympatykomimetyczną	Acebutolol Celiprolol
	IIB	Kardioselektywne, bez wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej	Atenolol Metoprolol
	IIC	Bez wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej, o znacząco podwyższonej kardioselektywności	Betaksolol Bisoprolol Metoprolol CR*
III generacja	III	Bez wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej, cechujące się dodatkowo: opartym na różnych mechanizmach działaniem wazodylatacyjnym, działaniem antyoksydacyjnym itp.	Karwedilol Nebivolol

\*CR (*controlled release*) — postać leku o kontrolowanym uwalnianiu

Kardioselektywność pozostaje istotnym czynnikiem decydującym o wyborze konkretnego preparatu  $\beta$ -adrenolitycznego w praktyce kardiologicznej. Nowsze preparaty tego typu charakteryzują się na ogół wyższą kardioselektywnością. Na przykład, tradycyjny  $\beta$ -1-kardioselektywny związek z tej grupy, lek nadal bardzo często stosowany i promowany w Polsce acebutolol w dostępnej literaturze farmakologicznej opisuje się jako słabo kardioselektywny [14, 15]. Jako powód jego mniejszej kardioselektywności podkreśla się zjawisko akumulacji leku i jego aktywnego metabolitu (diacetolol) w organizmie, wraz z którym dochodzi do działania antagonistycznego zarówno receptory  $\beta$ -1, jak i  $\beta$ -2. Dzieje się tak, mimo że diacetolol również wykazuje właściwości kardioselektywne. Przykład ten ilustruje, że pojęcie kardioselektywności  $\beta$ -adrenolityków jest względne, a sama kardioselektywność pozostaje zjawiskiem wysoce zależnym od dawki leku  $\beta$ -adrenolitycznego.

Według Feely'ego acebutolol jest o wiele mniej kardioselektywny niż atenolol i metoprolol [16]. W badaniach doświadczalnych Smitha i Teitlera, przeprowadzonych *in vitro* na rekombinowanych liniach komórkowych wykazujących wysoką ekspresję receptorów  $\beta$ -adrenergicznych typu 1 i 2, stwierdzano najwyższą  $\beta$ -1-kardioselektywność dla bisoprololu, który przewyższał pod tym względem kolejno: betaksolol, metoprolol i atenolol [17]. Również inne opracowania wskazują na większą kardioselektywność bisoprololu w stosunku do pozostałych kardioselektywnych leków  $\beta$ -adrenolitycznych: betaksololu, atenololu, metoprololu, celiprololu [18].

Według prac Jansensa, nebiwolol wykazuje wyższą kardioselektywność niż porównywane z nim inne  $\beta$ -adrenolityki — był bardziej kardioselektywny niż kolejno: bisoprolol, metoprolol, atenolol, celiprolol, praktolol, bucindolol, propranolol, pindolol, bunolol [19]. W dostępnym piśmiennictwie brakuje porównań betaksololu z nebiwololem pod względem kardioselektywności. W swej pracy Brixius i wsp. wykazali w modelu ludzkiego miokardium z niewydolnością serca, że  $\beta$ -kardioselektywność od związku najbardziej selektywnie  $\beta$ -1-antagonistycznego kształtowała się następująco: nebiwolol > bisoprolol > metoprolol > karwedilol > bucindolol [20]. Według badań przeprowadzonych przez Bunderkirchena i wsp. w modelu ludzkiego miokardium nebiwolol był około 3,5-krotnie bardziej selektywny niż porównywany z nim bisoprolol [21]. Jedynie pojedyncze doniesienie Maacka i wsp. przemawia przeciwko kardioselektywności nebiwololu [22].

Wydaje się, że w praktyce klinicznej  $\beta$ -kardioselektywność nowszych leków  $\beta$ -adrenolitycznych — zaliczanych do grupy II C lub wybranych leków III generacji (**betaksolol, bisoprolol, metoprolol CR, nebiwolol**) — jest wysoce zadawalająca i pozwala na wyodrębnienie tej podgrupy spośród wszystkich pozostałych  $\beta$ -1-adrenolityków. Pośrednio wskazują na to prace kliniczne podkreślające mniejszy wpływ przedstawicieli nowszych kardioselektywnych leków  $\beta$ -adrenolitycznych na opór w drogach oddechowych w porównaniu z tradycyjnymi, starszymi lekami z tej podgrupy, na przykład z atenololem (grupa II B) [23]. Można założyć, że brak podobnych porównań klinicz-

nych między bisoprololem a betaksololem, betaksololem a nebiwololem czy bisoprololem a nebiwololem pośrednio świadczy o tym, że rozważania na temat większej bądź mniejszej kardioselektywności tych leków względem siebie nie mają prawdopodobnie istotnych implikacji praktycznych i są trudne do wykazania w modelu klinicznym.

Istnieje również możliwość zwiększania kardioselektywności oraz zmniejszania natężenia działań niepożądanych przez zmianę formy technologicznej leku. Preparat generacji II B (metoprolol) w postaci o przedłużonym uwalnianiu (metoprolol CR/XL) nabiera wielu cech preparatu generacji II C. Tłumaczy się to „spłaszczeniem” krzywej uwalniania leku, co, z jednej strony, zapewnia długotrwałą, równomierną blokadę receptorów  $\beta$ -adrenergicznych, a z drugiej — niweluje „szczyt” krzywej farmakokinetycznej, przy okazji którego zwiększona dawka leku może wchodzić w oddziaływania z receptorami  $\beta$ -2. Rozważania te zilustrowano na rycinie 1.

Ostrożność w zakresie stosowania niekardioselektywnych leków  $\beta$ -adrenolitycznych należy zachować również w stosunku do ich małych ilości, zawartych na przykład w kroplach do oczu stosowanych w jaskrze i w innych przypadkach nadciśnienia wewnątrzgałkowego. Opisano między innymi przypadek kobiety, u której wystąpiła 20-minutowa duszność w 8 godzin od rozpoczęcia terapii 0,25-procentowym roztworem ocznym lewobunololu (stosowanym po 1 kropli do worka spojówkowego każdego oka). Po drugim podaniu analogicznej dawki leku u kobie-

ty rozwinęła się ciężka niewydolność oddechowa wymagająca hospitalizacji [24].

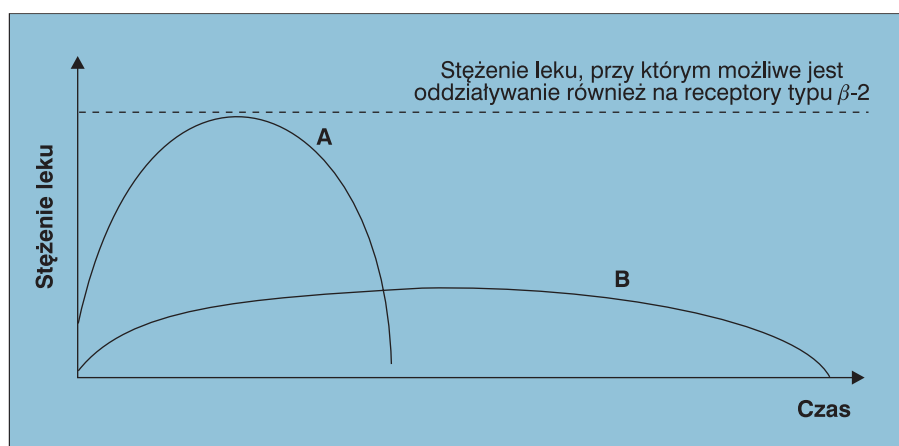
Oprócz odczynów bronchospastycznych, związanych z kardioselektywnością, w wypadku przyjmowania  $\beta$ -adrenolityków bardzo rzadko opisywano również inne działania niepożądane ze strony układu oddechowego. Opisywano przypadki wystąpienia zapalenia pęcherzyków płucnych, włóknienia płuc i zapalenia opłucnej podczas długotrwałego stosowania  $\beta$ -adrenolityków.

W trakcie terapii acebutololem stwierdzano przypadki zapalenia opłucnej, jak również rozwój zapalenia pęcherzyków płucnych w mechanizmie nadwrażliwości [25].

### Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego i jamy brzusznej

Działania niepożądane ze strony leków  $\beta$ -adrenolitycznych obejmują w tym przypadku przede wszystkim uczucie nudności i wymioty. Są to jednak działania niezwykle rzadkie. Opisywano również przypadki biegunek, zatwardzenia i bólów brzucha powiązanych z zastosowaniem leków z tej grupy.

Donoszono o przypadkach zapalenia otrzewnej i włóknienia zaotrzewnowego przy długotrwałym stosowaniu atenololu [26, 27]. Podobne doniesienia wiązano również ze stosowaniem metoprololu [28, 29]. Podobnie terapia oksprenololem lub propranololem wiązała się z przypadkami włóknienia zaotrzewnowego [30, 31]. Opisywano silne uczucie nudności i intensywne wymioty u kobiety



**Rycina 1.** Uproszczony graficzny obraz krzywej wchłaniania/eliminacji krótkodziałającej (krzywa A) oraz długodziałającej (krzywa B) postaci metoprololu. Krzywa B obrazuje wchłanianie/eliminację leku o kontrolowanym uwalnianiu, dłużej działającego, ale nieosiągającego stężeń, przy których może dochodzić również do oddziaływania antagonistycznego receptory  $\beta$ -2 (stężenie takie zobrazowano prostą linią przerywaną). Lek taki nabiera więc cech większej kardioselektywności. Na podstawie: Januszewicz A., Opolski G., Grodzicki T. (red.). Leki  $\beta$ -adrenolityczne w chorobach układu sercowo-naczyniowego. Via Medica, Gdańsk 2004; 5

leczonej z powodu jaskry kroplami zawierającymi timolol. Objawy ustępowały po zaprzestaniu terapii i nawracały przy ponownej próbie podawania kropli do oczu [32].

### Działania niepożądane ze strony wątroby

W drugiej połowie lat 80. ubiegłego wieku w Stanach Zjednoczonych zidentyfikowano 6 przypadków ciężkiego uszkodzenia wątroby związanego ze stosowaniem acebutololu. Zespół objawów obejmował istotne podwyższenie wartości wskaźników biochemicznych uszkodzenia wątroby, gorączkę i inne objawy ogólnoustrojowe. Objawy rozwijały się w okresie około 10–31 dni od rozpoczęcia terapii; u 5 chorych dawka acebutololu wynosiła 400 mg na dobę. Objawy ustąpiły po zaprzestaniu terapii acebutolem — u 2 chorych nawróciły po próbie ponownego włączenia tego leku [33].

Podobnie, uszkodzenie wątroby obserwowano w przypadku terapii atenololem [34]. Lek ten może również wywoływać cholestatyczne zapalenie wątroby [35]. Zapalenie wątroby opisywano także u 56-letniej kobiety po podaniu metoprololu [36]. W latach 90. ubiegłego wieku Amerykańska Agencja Rejestracji Leków i Żywności (FDA, *Food and Drug Administration*) otrzymała łącznie 11 opisów uszkodzenia wątroby po zastosowaniu labetalolu, 3 spośród opisanych pacjentów zmarło [37]. Dilewalol — prawoskrętny enancjomer labetalolu — wycofano z rynku farmaceutycznego z uwagi na istotną hepatotoksyczność [38].

### Działania niepożądane ze strony ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego oraz narządów zmysłów

Działania niepożądane leków  $\beta$ -adrenolitycznych na ośrodkowy układ nerwowy mogą obejmować: wywołanie depresji, drżenia uogólnione, halucynacje, zawroty głowy, zaburzenia snu, a nawet koszmary nocne. Działania niepożądane tego typu przypisuje się przede wszystkim  $\beta$ -adrenolitykom rozpuszczalnym w tłuszczach, łatwiej przenikającym przez barierę krew–mózg. Pogląd taki ma jednak raczej charakter teoretyczny i brak jest szerszych kontrolowanych badań potwierdzających tę hipotezę.

Opisywano przypadki polineuropatii obwodowej, parestezji, utrat przytomności oraz miopatii po zastosowaniu  $\beta$ -adrenolityków. Przyjmowanie pindololu związane z przypadkami drżenia kończyn, a działanie to przypisano silnej wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej tego leku [39].

Przedawkowanie leków  $\beta$ -adrenolitycznych może prowadzić do uogólnionych drgawek i śpiączki. Przy dożylnym podawaniu esmololu obserwowano napady uogól-

nionych drgawek toniczno-klonicznych [40]. Stosowanie wycofanego z użytku praktololu powiązane z przypadkami utraty słuchu.

Stosowanie  $\beta$ -adrenolityków — podobnie jak innych leków hipotensyjnych — może się wiązać z zaburzeniami erekcji. Z niektórych spośród badań z udziałem małej liczby uczestników wynika, że nowsze leki  $\beta$ -adrenolityczne, wysoce kardioselektywne, o właściwościach wazodylatacyjnych i/lub generujących powstawanie tlenu azotu (nebiwolol), mogą korzystnie odróżniać się pod tym względem od starszych przedstawicieli tej grupy.

W stosowaniu atenololu upatrywano przyczynę zaburzeń widzenia bez innych objawów neurologicznych u osoby stosującej ten lek w profilaktyce migrenowej, która wcześniej podobnie reagowała na podawany nadolol [41]. Stosowanie  $\beta$ -adrenolityków w postaci preparatów do oczu może prowadzić do zaburzenia produkcji łez, zamglonego widzenia, uczucia suchości oka. Timolol — stosowany w kroplach do oczu — powiązane z wystąpieniem ciężkiej depresji ze współistniejącą bradykardią.

Opisano interesujący przypadek 50-letniego mężczyzny, jękającego się od urodzenia, u którego włączenie terapii 20 mg betaksololu na dobę z powodu nadciśnienia tętniczego znacząco poprawiło jakość wymowy [42].

Stosowanie metoprololu powiązane z przypadkami utraty słuchu, a związek przyczynowo-skutkowy potwierdziła obserwacja o dawkozależności tego działania niepożądanego. Upośledzenie słuchu miało stopniowo po odstawieniu leku w okresie kilku miesięcy [43].

Osobną kwestię dotyczącą działań niepożądanych leków  $\beta$ -adrenolitycznych stanowią działania związane z podawaniem tych leków w postaci preparatów ocznych, bezpośrednio do worka spojówkowego. Oprócz objawów miejscowych, związanych z podrażnieniem narządu wzroku, opisywano incydentalnie tak rzadkie przypadki, jak odbarwienie tęczówki pod wpływem terapii lewobunololem w kroplach [44]. Wszystkie  $\beta$ -adrenolityki stosowane miejscowo w postaci preparatów ocznych mogą powodować typowe działania niepożądane ze strony układów sercowo-naczyniowego, oddechowego i ośrodkowego układu nerwowego [45].

### Działania niepożądane ze strony krwi

Opisano przypadki, w których powiązane stosowanie  $\beta$ -adrenolityków z wystąpieniem plamicy innej niż małopłytkowa, trombocytopenii oraz — niezwykle rzadko — agranulocytozy. U niektórych chorych po rozpoczęciu terapii lekami z tej grupy może wystąpić przejściowa eozynofilia.

### Działania niepożądane ze strony układu kostno-szkieletowego

Istnieją nieliczne opisy bólów stawowych, związanych z przyjmowaniem leków  $\beta$ -adrenolitycznych. *Food and Drug Administration* do początku lat 90. dysponowała zgłoszeniem 5 przypadków artralgi po stosowaniu metoprololu, 6 — po stosowaniu propranololu i 1 — po przyjęciu atenololu [46]. Opisywano również zespół polimialgii reumatycznej wywołany podawaniem metoprololu [47].

Znany jest przypadek masywnej rhabdomyolizy i mioglobulinurii u chorego, który z przedawkował oksprenolol [48].

### Działania niepożądane ze strony skóry i miejsc podania leku

Działania niepożądane leków  $\beta$ -adrenolitycznych ze strony skóry obejmują przede wszystkim przypadki zaczerwienienia, wysypki, odwracalnego łysienia. Opisywano wystąpienie uczuleń skórnych, łącznie z przypadkami alergii kontaktowej, przy stosowaniu alprenololu [49]. U osób przyjmujących wycofany później z użycia praktolol obserwowano zwiększone ryzyko rozwoju toczenia układowego. Podobne obserwacje — zwiększone ryzyko wystąpienia toczenia polekowego — poczyniono w odniesieniu do acebutololu. Terapia tym lekiem może się wiązać ze wzrostem stężenia przeciwciał przeciwjądrowych [50].

W trakcie podawania *i.v.* esmololu u niektórych osób obserwowano reakcje związane z miejscem wkłucia (zaczerwienie, zapalenie, obrzęk, zapalenie żył), opisywano też przypadki lokalnej martwicy tkanki w wyniku podania leku poza żyłę. Wszystkie powyższe zjawiska występowały w wypadkach stosowania leku w stężeniu 20 mg/ml.

W przypadku kropli do oczu zawierających  $\beta$ -adrenolityki istnieje niebezpieczeństwo wywołania zapalenia spojówek, leukoplakii spojówkowej, uczucia szczypania i łzawienia. Opisywano nawet przypadki wyłysienia u chorych stosujących leki  $\beta$ -adrenolityczne w postaci kropli do oczu [51].

### Działania niepożądane o charakterze uczuleniowym

Wycofany z użycia praktolol potencjalnie wywoływał śmiertelny zespół oczno-słuzówkowo-skrótny, wiązał się też ze zwiększonym ryzykiem rozwoju twardniejącego zapalenia otrzewnej. Podobne doniesienia — zapalenie otrzewnej i włóknienie zaotrzewnowe — obserwowano również przy terapii niestosowanym w Polsce w postaci doustnej timololem [52, 53].

Opisywano przypadki reakcji nadwrażliwości na labetalol, przebiegające pod postacią gorączki [54]. Podobne

przypadki, potwierdzone w próbach odstawiania i ponownego podawania leku, opisywano w przypadku terapii oksprenololem [55]. Z piśmiennictwa znane są również opisy wstrząsu anafilaktycznego po zastosowaniu labetalolu [56]. Nadolol z kolei w rzadkich przypadkach wywoływał zapalenie pęcherzyków płucnych [57].

### Niekorzystny wpływ leków $\beta$ -adrenolitycznych na metabolizm węglowodanowy i lipidowy

Nieselektywnym lekiem  $\beta$ -adrenolitycznym przypisywano istotny, niepożądany wpływ na gospodarkę węglowodanową i lipidową, obejmujący wywoływanie zaburzeń glikemii, wzrost stężeń cholesterolu całkowitego i triglicerydów.

W zakresie wpływu na glikemię, pierwsze doniesienia o niekorzystnym działaniu  $\beta$ -adrenolityków pojawiły się już w latach 60. odnośnie do stosowania propranololu. W dostępnym opracowaniu przeglądowym przypadków istotnej hipoglikemii polekowej, opublikowanym w 1989 roku, opisano kilkadziesiąt dobrze udokumentowanych przypadków hipoglikemii związanej z podawaniem nieselektywnych leków  $\beta$ -adrenolitycznych [58]. Najczęściej dotyczyły one następujących sytuacji klinicznych:

- osoby bez cukrzycy przyjmujące propranolol i poddawane hemodializom;
- noworodki matek przyjmujących propranolol do momentu na kilka godzin przed porodem;
- niemowlęta otrzymujące propranolol;
- osoby z cukrzycą lub bez cukrzycy, długotrwale przyjmujące propranolol, w przypadku istotnych zaburzeń przyjmowania pokarmów i/lub współistniejącej niewydolności wątroby.

Osobny problem kliniczny stanowili chorzy na cukrzycę typu 1, u których podawanie leku  $\beta$ -adrenolitycznego mogło maskować objawy kliniczne hipoglikemii (tachykardia, drżenie), prowadząc tym samym do istotnego zagrożenia życia. Przeprowadzone metodą prawidłowej randomizacji badanie *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) zakończone w drugiej połowie lat 90. nie wykazało jednak, aby chorzy na cukrzycę typu 2 leczone atenololem lub kaptoprilem różnili się znamienne w zakresie częstości hipoglikemii oraz ogólnej liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych [59].

Leki  $\beta$ -adrenolityczne mogą zwiększać insulinooporność, sprzyjając tym samym hiperglikemii — działanie takie opisywano między innymi dla propranololu, atenololu i metoprololu. Wynika z tego obawa, że wieloletnia terapia tymi lekami chorych z nadciśnieniem tętniczym



może sprzyjać ujawnieniu się cukrzycy typu 2. Tym bardziej należy preferować  $\beta$ -adrenolityki o zwielokrotnionej  $\beta$ -1-kardioselektywności (betaksolol, bisoprolol, metoprolol CR, nebiwolol) lub też  $\beta$ -adrenolityki, w wypadku których dowiedziono pożądanego wpływu na insulinooporność (karwedilol).

Oddzielnym zagadnieniem pozostaje wpływ leków  $\beta$ -adrenolitycznych na gospodarkę lipidową organizmu. Niekorzystny wpływ leków z tej grupy obejmuje w tym przypadku możliwość: wzrostu stężenia triglicerydów, wzrostu stężenia lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL, *very low-density cholesterol*), obniżenia stężenia frakcji cholesterolu o wysokiej gęstości (HDL, *high-density cholesterol*). Zmian tych nie obserwuje się jednak w odniesieniu do nowych generacji  $\beta$ -adrenolityków [60].

Co interesujące, jedynie częściowo wyjaśniono mechanizmy wpływu leków  $\beta$ -adrenolitycznych na profil lipidowy. Wydaje się, że blokada  $\beta$ -adrenergiczna wzmaga napięcie  $\alpha$ -adrenergiczne, co — jak wiadomo — zmniejsza aktywność lipazy lipoproteinowej. W mechanizmie tym słabnie katabolizm lipoprotein bogatotriglicerydowych, a wtórnie maleje stężenie cholesterolu frakcji HDL. Tłumaczy to, dlaczego leki zawierające komponent  $\alpha$ -adrenergiczny (karwedilol) wykazują bardziej korzystny wpływ na profil lipidowy.

Z drugiej jednak strony wykazano bezpośredni wpływ  $\beta$ -adrenolityków na metabolizm cholesterolu, który nie jest pochodną efektu klasy. W klasycznej pracy Yoshida i wsp., oceniającej wpływ różnych leków  $\beta$ -adrenolitycznych na aktywność kluczowego enzymu szlaku syntezy cholesterolu — reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (HMG CoA), w modelu doświadczalnym lewoskrętny izomer propranololu (l-propranolol) zwiększał aktywność HMG CoA, prawoskrętny izomer (d-propranolol) nie wpływał na tę aktywność, podobnie jak  $\beta$ -1-selektywny metoprolol (grupa II B). Betaksolol, bardziej kardioselektywny  $\beta$ -adrenolityk (grupa II C), w tym modelu istotnie zmniejszał aktywność HMG CoA. Co więcej, lek ten — w dawkozależny sposób — powodował wzrost aktywności receptorów dla cholesterolu frakcji LDL i wiązania przez nie tego lipidu.

Wiele o powiązaniach układu  $\beta$ -adrenergicznego z profilem lipidowym wiadomo na podstawie badań z innymi niż  $\beta$ -adrenolityki lekami.  $\beta$ -2-agonista — salbutamol zmniejsza aktywność HMG CoA. Wydaje się więc, że aktywność tego enzymu może być pośrednio wzmagana poprzez receptory  $\beta$ -1 oraz antagonizowania przez receptory typu  $\beta$ -2. Antagonizowanie  $\beta$ -1-receptorów zwiększa

aktywność receptorów dla cholesterolu frakcji LDL (doprowadza do zmniejszenia stężeń cholesterolu), natomiast antagonizowanie receptorów typu  $\beta$ -2 zmniejsza aktywność receptorów dla cholesterolu frakcji LDL, wiąże się więc z podwyższeniem jego stężenia. Na tej podstawie formułuje się hipotezę, według której potencjalne korzystne działanie leków  $\beta$ -adrenolitycznych na lipidogram jest proporcjonalne do ich  $\beta$ -selektywności [61]. Rozumowanie to jest obecnie szeroko przyjęte, a stosowanie nowych generacji  $\beta$ -adrenolityków wysoce selektywnych względem  $\beta$ -1 receptorów nie wiąże się z niekorzystnymi zmianami w profilu lipidowym.

Wydaje się jednak, że w erze powszechnego stosowania leków hipolipemizujących zagadnienie wpływu leków  $\beta$ -adrenolitycznych na lipidogram traci na znaczeniu w praktyce klinicznej. Niemniej warto pamiętać, że donoszono o przypadkach istotnego wzrostu stężenia triglicerydów pod wpływem terapii atenololem i metoprololem doprowadzających nawet do ostrego zapalenia trzustki [62].

Odmienne kształtuje się również wpływ poszczególnych leków  $\beta$ -adrenolitycznych na insulinowrażliwość. Nowsze preparaty, o większej  $\beta$ -1-kardioselektywności, charakteryzuje brak negatywnego wpływu na insulinowrażliwość. Dane takie potwierdzano między innymi dla bisoprololu, nebiwololu i karwedilolu [63].

$\beta$ -adrenolityki mniej kardioselektywne i niekardioselektywne mogą zwiększać insulinooporność, sprzyjając tym samym hiperglikemii, a działanie takie opisywano między innymi dla: propranololu, atenololu i metoprololu — wydaje się, że wieloletnia terapia tymi lekami może zwiększać ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 [64].

### Kancerogeneza

Istnieje jedno doniesienie z 1992 roku o możliwości wzrostu ryzyka choroby nowotworowej wśród starszych mężczyzn, ale nie kobiet, leczonych atenololem w badaniu klinicznym nad stosowaniem tego leku w nadciśnieniu tętniczym [65]. Danych tych nie potwierdzono w żadnym innym kontrolowanym badaniu klinicznym dotyczącym atenololu. Podobne doniesienia nie istnieją też w stosunku do innych niż atenolol leków  $\beta$ -adrenolitycznych [66].

### OBJAWY ZATRUCIA LEKAMI $\beta$ -ADRENOLITYCZNYMI

Istotne przedawkowanie  $\beta$ -adrenolityków może prowadzić do załamania się czynności układu sercowo-naczyniowego objawiającego się bradykardią, blokiem całkowitym przewodzenia, hipotonią, niewydolnością ser-

ca i wstrząsem kardiogenym. U części chorych obserwuje się także: drgawki, śpiączkę, zahamowanie czynności oddechowej i odczyn bronchospastyczny. Najwięcej doniesień o istotnym, toksycznym zatruciu lekami z tej grupy w dostępnym piśmiennictwie dotyczy  $\beta$ -adrenolityków o silnym działaniu stabilizującym błony komórkowe (propranolol, oksprenolol) [67].

Działanie stabilizujące błony komórkowe — wykazane w wypadku niektórych leków  $\beta$ -adrenolitycznych — polega na dodatkowym hamowaniu funkcji wybranych kanałów jonowych. Beta-adrenolityki przypominają w tym zakresie działanie niektórych leków znieczulających miejscowo lub przeciwaritmicznych, dlatego dla opisu tego zjawiska często stosuje się zamiennie określenie „właściwości chinidynopodobne”. Działanie takie przypisuje się między innymi: propranololowi, oksprenololowi, alprenololowi, timololowi oraz sotalolowi. Z powyższego zestawienia wynika, że działanie to dotyczy  $\beta$ -adrenolityków o zmniejszającej się roli we współczesnej farmakoterapii kardiologicznej.

Działanie stabilizujące błony komórkowe — nieistotne w codziennej praktyce klinicznej — ma jednak swoje implikacje toksykologiczne. Leki  $\beta$ -adrenolityczne posiadające tę właściwość charakteryzują się szczególnie ciężkimi działaniami niepożądanymi w przypadku ich przedawkowania. Zatrucie  $\beta$ -adrenolitykami cechującymi się wewnętrzną aktywnością sympatykomimetyczną może przebiegać z tachykardią i nadciśnieniem tętniczym.

Postępowanie w zatruciach lekami  $\beta$ -adrenolitycznymi obejmuje działania objawowe; jeżeli leki przyjęto stosunkowo niedawno, skuteczne może się okazać płukanie żołądka. Zaleca się stosowanie dużych dawek sympatykomimetyków podawanych dożylnie, atropiny, w wybranych przypadkach — czasową elektrostymulację serca i oddech wspomagany.

### **ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PRZY STOSOWANIU LEKÓW $\beta$ -ADRENOLITYCZNYCH**

Środki ostrożności przy stosowaniu leków  $\beta$ -adrenolitycznych powinny dotyczyć przede wszystkim chorych z udokumentowaną astmą i przewlekłą chorobą obturacyjną płuc. Pozostałe grupy chorych, u których zastosowanie  $\beta$ -adrenolityków jest na ogół przeciwwskazane, obejmują: kwasicę metaboliczną, istotną chorobę naczyń obwodowych, znaczną bradykardię (< 50 skurczów/min), hipotonię (< 90/60 mm Hg), blok przedsionkowo-komorowy II° lub III° niezabezpieczony układem elektrostymulującym, pacjentów ze zdekompensowaną niewydolnością serca.

Leki z omawianej grupy mogą maskować objawy nadczynności tarczycy oraz hipoglikemii. Ich zastosowanie może ujawnić objawy miastenii. U części chorych leczonych  $\beta$ -adrenolitykami można się spodziewać pogorszenia przebiegu łuszczycy.

Zarówno pewnych środków ostrożności, jak i innych przesłanek w wyborze konkretnego preparatu  $\beta$ -adrenolityku i jego dawki wymaga też sytuacja niewydolności narządów odpowiedzialnych za eliminację tych leków z organizmu. Beta-adrenolityczne leki lipofilne (metoprolol, karwedilol) wchłaniające się dobrze z przewodu pokarmowego oraz w znacznym stopniu metabolizowane w wątrobie (efekt „pierwszego przejścia”) wykazują co prawda krótki okres półtrwania, narzucają jednak konieczność istotnej modyfikacji dawek leku w przypadku niewydolności wątroby. Beta-adrenolityki hydrofilne (atenolol) słabo wchłaniają się z przewodu pokarmowego, mają dłuższy okres półtrwania, a ich wydalanie z moczem może się wiązać z istotnym ryzykiem przedawkowania w przypadku niewydolności nerek. Umiarkowana niewydolność wątroby nie będzie jednak odgrywać istotnej roli w dawkowaniu tej podgrupy leków  $\beta$ -adrenolitycznych. Poza przywołanymi typowi  $\beta$ -adrenolitykami lipofilnymi lub hydrofilnymi (metoprolol, karwedilol, atenolol) pozostałe substancje z tej grupy zajmują miejsca pośrednie na skali lipofilności–hydrofilności i nie można dla nich sformułować wspólnych zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania w przypadku niewydolności nerek lub wątroby.

Tradycyjnie przyjmuje się, że nagłe odstawienie leków  $\beta$ -adrenolitycznych może doprowadzić do nawrotu dławicy piersiowej, wywołać zawał serca, zaburzenia rytmu, wzrost ciśnienia tętniczego, a nawet nagły zgon sercowy [68]. Zawsze należy bardzo ostrożnie odstawiać preparaty  $\beta$ -adrenolityków. Wydaje się, że obecnie u osób przyjmujących jednocześnie wiele różnych preparatów nagłe, niekorzystne zdarzenie sercowo-naczyniowe po odstawieniu  $\beta$ -adrenolityku jest mniej prawdopodobne, zagadnienie to jednak budzi kontrowersje [69].

### **PRZEGLĄD WYBRANYCH, CHARAKTERYSTYCZNYCH DLA DANEGO LEKU ŚRODKÓW OSTROŻNOŚCI PRZY STOSOWANIU LEKÓW $\beta$ -ADRENOLITYCZNYCH DOSTĘPNYCH W POLSCE**

#### **Acebutolol**

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania acebutololu u dzieci. W zakresie ciąży i laktacji — ka-

tegoria B: może być stosowany w II i III trymestrze ciąży po indywidualnym rozważeniu korzyści i ryzyka. Lek przenika do pokarmu kobiecego. Nie zaleca się stosowania w okresie karmienia piersią. Opisano grupę 29 pacjentek, które przyjmowały acebutolol co najmniej przez miesiąc przed rozwiązaniem. W grupie 31 nowo narodzonych dzieci tych kobiet obserwowano 12 przypadków bradykardii i 6 przypadków *tachypnoe* [70].

U niektórych chorych działania niepożądane na początku leczenia mogą uniemożliwiać kierowanie pojazdami i obsługę urządzeń mechanicznych, a w późniejszym okresie leczenia chorzy powinni zachować ostrożność, ponieważ lek może powodować senność i zaburzać widzenie.

### Atenolol

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atenololu u dzieci. W zakresie ciąży i laktacji — kategoria D: przenika przez łożysko i do pokarmu kobiecego; nie zaleca się stosowania go w ciąży ani w okresie karmienia piersią. Stężenie atenololu w mleku kobiet jest identyczne ze stężeniem we krwi, ale może być również większe [71, 72]. Opisywano przypadek 5-dniowego noworodka z ciężką bradykardią i zastojem w krążeniu, karmionego przez matkę przyjmującą atenolol. Objawy ustąpiły po zaprzestaniu stosowania leku przez tę pacjentkę [73]. We krwi noworodków, których matki przyjmowały atenolol przed porodem, stwierdzano jego stężenia identyczne jak we krwi matek. Obserwowano również wydłużenie okresu półtrwania leku nawet do 35 godzin, prawdopodobnie związanego z opóźnieniem wydalania nerkowego w niedojrzałym organizmie [74].

U niektórych chorych działania niepożądane na początku leczenia mogą uniemożliwiać kierowanie pojazdami i obsługę urządzeń mechanicznych.

### Betaksolol

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa podawania betaksololu dzieciom. W zakresie ciąży i laktacji — kategoria C: ze względu na brak odpowiednich badań u kobiet w ciąży można go stosować wyłącznie w przypadku zdecydowanej konieczności. Lek przenika do pokarmu kobiecego; nie zaleca się stosowania go w okresie karmienia piersią.

U niektórych chorych działania niepożądane na początku leczenia mogą uniemożliwiać kierowanie pojazdami i obsługę urządzeń mechanicznych. Leku nie powinno się podawać miejscowo w trakcie noszenia soczewek kontaktowych. Przed przyjęciem leku pacjent musi zdjąć soczewki i założyć je ponownie co najmniej 10–15 minut po jego zastosowaniu.

### Bisoprolol

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bisoprololu u dzieci. W zakresie ciąży i laktacji — kategoria C; ze względu na brak odpowiednich badań nie zaleca się stosowania go u kobiet w ciąży ani w okresie karmienia piersią.

U niektórych chorych działania niepożądane na początku leczenia mogą uniemożliwiać kierowanie pojazdami i obsługę urządzeń mechanicznych.

### Celiprolol

Celiprololu nie można stosować u dzieci. W zakresie ciąży i laktacji — kategoria C; ze względu na brak odpowiednich badań należy go podawać jedynie wówczas, gdy korzyść z leczenia przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu. Nie należy stosować leku w okresie karmienia piersią.

U niektórych chorych działania niepożądane na początku terapii mogą uniemożliwiać kierowanie pojazdami i obsługę urządzeń mechanicznych.

### Karwedilol

Karwedilolu nie można podawać dzieciom. W zakresie ciąży i laktacji — kategoria C; ze względu na brak odpowiednich badań zaleca się stosowanie go w ciąży jedynie, gdy potencjalne korzyści przewyższają ryzyko. Lek i jego metabolity są wydzielane do pokarmu kobiecego; nie zaleca się stosowania w okresie karmienia piersią. Szczególnie w początkowym okresie terapii lek ten może upośledzać zdolność kierowania pojazdami i obsługi maszyn.

### Labetalol

Z uwagi na dodatkowy mechanizm działania  $\alpha$ -adrenolitycznego labetalol może wywoływać charakterystyczne działania niepożądane pod postacią: uczucia zatkania nosa, zmęczenia mięśniowego, zatrzymania moczu, zaburzeń libido w większym stopniu niż w wypadku stosowania leków  $\beta$ -adrenolitycznych.

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tego leku u dzieci. W zakresie ciąży i laktacji — kategoria C; ze względu na brak odpowiednich badań zaleca się stosowanie w ciąży jedynie, gdy potencjalne korzyści przewyższają ryzyko. Lek w minimalnym stopniu przenika do pokarmu kobiecego, dlatego jest często preferowanym  $\beta$ -adrenolitykiem u kobiet karmiących, jednak również i w tym przypadku trzeba zachować szczególną ostrożność.

### Metoprolol

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania metoprololu u dzieci. W zakresie ciąży i laktacji — ka-

tegoria C; ze względu na brak odpowiednich badań można go stosować u kobiet w ciąży tylko w przypadku bezwzględnej konieczności. Metoprolol w niewielkim stopniu przenika do pokarmu kobiecego, należy jednak zachować szczególną ostrożność podczas stosowania w okresie karmienia piersią. U niektórych chorych działania niepożądane na początku leczenia mogą uniemożliwiać kierowanie pojazdami i obsługę urządzeń mechanicznych.

### Nadolol

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania nadololu u dzieci nie są ustalone. W zakresie ciąży i laktacji — kategoria C; może być stosowany wyłącznie, gdy potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu. Nadolol przenika do pokarmu kobiecego — nie należy go stosować w okresie karmienia piersią. U niektórych chorych działania niepożądane na początku terapii mogą uniemożliwiać kierowanie pojazdami i obsługę urządzeń mechanicznych.

### Nebivolol

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nebiwololu u dzieci. W zakresie ciąży i laktacji — kategoria C; nie należy go stosować u kobiet w ciąży i w okresie karmienia piersią. U niektórych chorych działania niepożądane na początku leczenia mogą uniemożliwiać kierowanie pojazdami i obsługę urządzeń mechanicznych.

### Oksprenolol

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa dawek u dzieci w odniesieniu do oksprenololu. Lek ten przenika przez łożysko i do mleka matki. Nie należy go stosować u pacjentek w ciąży i w okresie karmienia piersią. U niektórych chorych działania niepożądane na początku leczenia mogą uniemożliwiać kierowanie pojazdami i obsługę urządzeń mechanicznych.

### Pindolol

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pindololu u dzieci. W zakresie ciąży i laktacji — kategoria C; ze względu na brak odpowiednich badań zaleca się stosowanie wyłącznie w sytuacji, gdy korzyść z leczenia przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu. Lek przenika do pokarmu kobiecego — nie należy go stosować w okresie karmienia piersią. U niektórych chorych działania niepożądane na początku leczenia mogą uniemożliwiać kierowanie pojazdami i obsługę urządzeń mechanicznych.

### Propranolol

Propranolol można stosować u dzieci. W zakresie ciąży i laktacji — kategoria C. Lek przenika przez łożysko. Ze względu na brak odpowiednich badań należy go stosować tylko w przypadku istnienia bezwzględnych wskazań. Propranolol przenika do pokarmu kobiecego — podczas stosowania w okresie karmienia piersią należy zachować szczególną ostrożność. U niektórych chorych działania niepożądane na początku terapii mogą uniemożliwiać kierowanie pojazdami i obsługę urządzeń mechanicznych.

### Sotalol

Osobne, charakterystyczne przeciwwskazania dla stosowania sotalolu to wrodzone lub nabyte wydłużenie odstępu QT stwierdzone w elektrokardiogramie, hipokaliemia, hipomagnezemia, nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu i sulfonamidy. Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sotalolu u dzieci. W długotrwałej terapii co 1–2 miesiące należy kontrolować długość odstępu QT oraz stężenie potasu.

Działania niepożądane sotalolu obejmują między innymi komorowe zaburzenia rytmu, w tym wielokształtny częstoskurcz komorowy (*torsade de pointes*) oraz działanie proarytmiczne — najczęściej u chorych z wydłużonym powyżej 500 ms odstępem QT i hipokaliemią.

W zakresie ciąży i laktacji — kategoria B; lek ten należy stosować wyłącznie w przypadku, gdy korzyści z leczenia przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu. W razie konieczności leczenia sotalolem pacjentka powinna przerwać karmienie piersią. U niektórych chorych działania niepożądane, szczególnie na początku leczenia, mogą uniemożliwiać kierowanie pojazdami i obsługę urządzeń mechanicznych.

### Leki $\beta$ -adrenolityczne dostępne w postaci kropli do oczu — okulistyczne postacie leków z tej grupy

Ostrożność w zakresie stosowania leków  $\beta$ -adrenolitycznych w kroplach musi zostać uwzględniona u kobiet karmiących. Donoszono, że stosowanie 0,5-procentowego roztworu timololu w postaci kropli do oczu podawanych 2 razy dziennie 6-krotnie zwiększało stężenie timololu w mleku karmiącej matki w porównaniu ze stężeniem w jej surowicy [75].

### PODSUMOWANIE

Przedstawione wyżej działania niepożądane leków  $\beta$ -adrenolitycznych i środki ostrożności przy stosowaniu konkretnych preparatów z tej grupy często mają znacze-

nie kazuistyczne, co jednak nie zwalnia lekarza praktyka z konieczności dysponowania odpowiednią wiedzą i zdawania sobie sprawy z potencjalnych zagrożeń związanych z podawaniem tych leków. W Polsce lekarz jest prawnie zobowiązany do zgłaszania obserwowanych działań niepożądanych odpowiednim władzom rejestracyjnym, prowadzącym prospektywne bazy farmakoepidemiologiczne (w Polsce — Instytut Leków/Narodowy Instytut Zdrowia w Warszawie).

Czytelnik niniejszego opracowania mógłby odnieść wrażenie, że problem działań niepożądanych leków  $\beta$ -adrenolitycznych można znacznie ograniczyć, gdyby ich stosowanie zawęzić tylko do preparatów wysoce kardioselektywnych (grupa II C) i nowych preparatów III generacji (karwedilol, nebiwolol). Rzeczywiście, większość raportowanych i opisywanych na świecie działań niepożądanych dotyczy starszych i/lub niekardioselektywnych  $\beta$ -adrenolityków. Nadal będzie wzrastało znaczenie leków  $\beta$ -adrenolitycznych zaliczanych do grupy II C (zwłaszcza tych, z zastosowaniem których przeprowa-

dzono wiele badań klinicznych — bisoprolol, metoprolol CR) oraz  $\beta$ -adrenolityków III generacji. Znaczenie pozostałych leków  $\beta$ -adrenolitycznych w farmakoterapii chorób układu krążenia będzie prawdopodobnie systematycznie maleć.

Warto jednak pamiętać, że liczba raportowanych na świecie doniesień o działaniach niepożądanych danego leku jest proporcjonalna do czasu jego pozostawiania na rynku farmaceutycznym i liczby pacjentów leczonych daną substancją (tzw. osobodni leczenia). Bardzo rzadkie działania leku ujawniają się często dopiero po jego zastosowaniu w populacji setek tysięcy pacjentów, a nie dziesiątek tysięcy pacjentów, co na przykład dotyczy dużych, randomizowanych badań klinicznych. Oznacza to, że przy całym entuzjazmie związanym z postępowaniem farmakoterapii, od którego nie są wolni także autorzy niniejszego opracowania, należy zachować ostrożność w stosunku do najnowszych leków, ponieważ część ich działań niepożądanych mogła się jeszcze nie ujawnić.

## PIŚMIENNICTWO

- Filipiak K.J., Grabowski M., Opolski G. Farmakologia kliniczna leków  $\beta$ -adrenolitycznych. W: Januszewicz A., Opolski G., Grodzicki T. (red.). Lekki  $\beta$ -adrenolityczne w chorobach układu sercowo-naczyniowego. Wydawnictwo Medyczne Via Medica, Gdańsk 2004: 1–42.
- Tirlapur V.G., Evans P.J., Jones M.K. Shock syndrome after acebutolol. *Br. J. Clin. Pract.* 1986; 40: 33–34.
- Kholeif M., Isles C. Profound hypotension after atenolol in severe hypertension. *BMJ* 1989; 298: 161–162.
- Rasmussen K., Andersen K., Wang H. Atria fibrillation induced by atenolol. *Eur. Heart J.* 1982; 3: 276–281.
- Johns M.D., Ponte C.D. Acute pulmonary edema associated with okular metipranolol use. *Ann. Pharmacother.* 1995; 29: 370–373.
- Rao M.R., O'Brien J., Denning T.R., Dober M. Systemic hazards of ocular timolol. *Br. J. Hosp. Med.* 1993; 50: 553.
- Kostowski W., Herman Z.S. Lekki  $\beta$ -adrenolityczne oraz leki blokujące kanały wapniowe. W: Herman Z.S., Kostowski W. (red.). Farmakologia — podstawy farmakoterapii. PZWL, Warszawa 2004: 512–519.
- Abrahamsson T. Characterization of the beta-1-adrenoreceptor stimulatory effects of the partial  $\beta$ -1 agonists acebutolol, xameterol, H142/08 and H201/70. *Eur. J. Pharmacol.* 1989; 164: 121–129.
- Hjalmarson A., Olsson G. Myocardial infarction. Effects of  $\beta$ -blockade. *Circulation* 1991; 84 (supl. VI): 101–109.
- Januszewicz A. Lekki  $\beta$ -adrenolityczne w leczeniu nadciśnienia tętniczego — aktualny stan wiedzy. *Med. Prakt.* 1998; supl. 7: 13–17.
- Boissel J.P., Leizorovicz A., Picolet H., Peyrieux J.C. Secondary prevention after high-risk acute myocardial infarction with low-dose acebutolol. *Am. J. Cardiol.* 1990; 66: 251–258.
- Yusuf S., Peto R., Lewis J. i wsp.  $\beta$ -blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Progr. Cardiovasc. Dis.* 1985; 27: 335–371.
- Nowicki M., Miszczak-Kuban J. Non-selective beta-adrenergic blockade augments fasting hyperkalemia in hemodialysis patients. *Nephron* 2002; 91: 222–227.
- Whitsett T.L., Levin D.C., Manion C.V. Comparison of the  $\beta$ -1 and  $\beta$ -2-adrenoreceptor blocking properties of acebutolol and propranolol. *Chest* 1982; 82: 668–673.
- Nair S. The effect of acebutolol, a  $\beta$ -adrenergic blocking agent, and placebo on pulmonary functions in asthmatics. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 1981; 19: 519–526.
- Feely J., MacLean D.  $\beta$ -blockers and sympathomimetics. *BMJ* 1983; 286: 1043–1047.
- Smith C., Teitler M. Beta-blocker selectivity AT cloned human  $\beta$ -1- and  $\beta$ -2-adrenergic receptors. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1999; 13: 123–126.
- Tattersfield A.E., Cragg D.J., Bacon R.J. Assessment of  $\beta$ -adrenoreceptor selectivity of a new  $\beta$ -adrenoreceptor antagonist, bisoprolol, in man. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1984; 18: 343–347.
- Janssens W.J., Gao Y.S., Bond R.A. i wsp. Animal pharmacology of nebivolol. *Drug Invest.* 1991; 3 (supl. 1): 13–24.
- Brixius K., Bundkirchen A., Boelck B. i wsp. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. *Br. J. Pharmacol.* 2001; 133: 1330–1338.
- Bundkirchen A., Brixius K., Boelck B. i wsp.  $\beta$ -1-adrenoreceptor selectivity of nebivolol and bisoprolol. A comparison of [3H]CGP 12.177 and [126I]iodocyanopindolol binding studies. *Eur. J. Pharmacol.* 2003; 460: 19–26.
- Maack C., Tyroller S., Schanbel P. i wsp. Characterization of  $\beta$ -1-selectivity, adrenoceptor-Gs-protein interaction and inverse agonism of nebivolol in human myocardium. *Br. J. Pharmacol.* 2001; 132: 1817–1826.
- Dorot P., Bethge H., Toennesmann U. Effects of single oral dose of bisoprolol and atenolol on airway function in nonasthmatic chronic obstructive lung disease and angina pectoris. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1986; 31: 143–147.
- Stubbs G.M. Betagan drops. *Med. J. Aust.* 1994; 161: 576.
- Akoun G.M., Herman D.P., Mayaud C.M., Perrot J.Y. Acebutolol-induced hypersensitivity pneumonitis. *BMJ* 1983; 286: 266–267.
- Nielsen B.V., Pedersen K.G. Sclerosing peritonitis associated with atenolol. *BMJ* 1985; 290: 518.
- Johnson J.N., McFarland J. Retroperitoneal fibrosis associated with atenolol. *BMJ* 1980; 280: 864.
- Thompson J., Julian D.G. Retroperitoneal fibrosis associated with metoprolol. *BMJ* 1982; 284: 83–84.
- Clark C.V., Terris R. Sclerosing peritonitis associated with metoprolol. *Lancet* 1983; 1: 937.
- McCluskey D.R. Oxprenolol and retroperitoneal fibrosis. *BMJ* 1980; 281: 1459–1460.

31. Pierce J.R. Jr, Trostle D.C., Warner J.J. Propranolol and retroperitoneal fibrosis. *Ann. Intern. Med.* 1981; 95: 244.
32. Wolfhagen F.H., van Neerven J.A., Groen F.C., Ouwendijk R.J. Severe nausea and vomiting with timolol eye drops. *Lancet* 1998; 352: 373.
33. Tanger L.A. Hepatic toxicity after acebutolol therapy. *Ann. Intern. Med.* 1989; 111: 533–534.
34. Yusuf S.W., Mishra R.M. Hepatic dysfunction associated with atenolol. *Lancet* 1995; 346: 192.
35. Schwartz M.S., Frank M.S., Yanoff A., Morecki R. Atenolol-associated cholestasis. *Am. J. Gastroenterol.* 1989; 84: 1084–1086.
36. Larrey D., Henrion J., Heller F. i wsp. Metoprolol-induced hepatitis: rechallenge and drug oxidation phenotyping. *Ann. Intern. Med.* 1988; 108: 67–68.
37. Clark J.A., Zimmerman H.J., Tanner L.A. Labetalol hepatotoxicity. *Ann. Intern. Med.* 1990; 113: 210–213.
38. Harvengt C. Labetalol hepatotoxicity. *Ann. Intern. Med.* 1991; 114: 341.
39. Hod H., Har-Zahav J., Kaplinsky N., Frankl O. Pindolol-induced tremor. *Postgrad. Med. J.* 1980; 56: 346–347.
40. Das G., Ferris J.C. Generalized convulsions in a patient receiving ultra short-acting  $\beta$ -blocker infusion. *Drug Intell. Clin. Pharm.* 1988; 22: 484–485.
41. Kumar K.L., Cooney T.G. Visual symptoms after atenolol therapy for migraine. *Ann. Intern. Med.* 1990; 112: 712–713.
42. Burrell J.F., Riggs M.C., Brinkley R.R. Betaxolol and stuttering. *Lancet* 1990; 335: 223.
43. Faldt R., Liedholm H., Aursnes J. Beta-blockers and loss of hearing. *BMJ* 1984; 289: 1490–1492.
44. Doyle E., Liu C. A case of acquired iris depigmentation as a possible complication of levobunolol eye drops. *Br. J. Ophthalmol.* 1999; 83: 1405–1406.
45. Everitt D.E., Avorn J. Systemic effects of medications used to treat glaucoma. *Ann. Intern. Med.* 1990; 112: 120–125.
46. Sills J.M., Bosco L. Arthralgia associated with  $\beta$ -adrenergic blockade. *JAMA* 1986; 265: 198–199.
47. Snyder S. Metoprolol-induced polymyalgia-like syndrome. *Ann. Intern. Med.* 1991; 114: 96–97.
48. Schofield P.M., Beath S.V., Mant T.G., Bhamra R. Recovery after severe oxprenolol overdose complicated by rhabdomyolysis. *Hum. Toxicol.* 1985; 4: 57–60.
49. Ekenvall L., Forsbeck M. Contact eczema produced by  $\beta$ -adrenergic blocking agent (alprenolol). *Contact Dermatitis* 1978; 4: 190–194.
50. Wilson J.D. Antinuclear antibodies and cardiovascular drugs. *Drugs* 1980; 19: 292–305.
51. Fraunfelder F.T., Meyer S.M., Menacker S.J. Alopecia possibly secondary to topical ophthalmic  $\beta$ -blockers. *JAMA* 1990; 263: 1493–1494.
52. Baxter-Smith D.C., Monypenny I.J., Dorricott N.J. Sclerosing peritonitis in patient on timolol. *Lancet* 1978; 2: 149.
53. Rimmer E., Richens A., Forster M.E., Rees R.W. Retroperitoneal fibrosis associated with timolol. *Lancet* 1983; 1: 300.
54. D'Arcy P.F. Drug reactions and interactions: drug feler with labetalol. *Int. Pharm. J.* 1987; 1: 43–44.
55. Hasegawa K. Drug fever due to oxprenolol. *BMJ* 1980; 281: 27–28.
56. Ferree C.E. Apparent anaphylaxis from labetalol. *Ann. Intern. Med.* 1986; 104: 729–730.
57. Levy M.B., Fink J.N., Guzzetta P.A. Nadolol and hypersensitivity pneumonitis. *Ann. Intern. Med.* 1986; 105: 806–807.
58. Seltzer H.S. Drug-induced hypoglycemia. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1989; 18: 163–183.
59. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317: 713–720.
60. Weinberger M.H. Antihypertensive therapy and lipids. Paradoxical influences on cardiovascular disease risk. *Am. J. Med.* 1986; 80 (supl. 2A): 64–70.
61. Yoshida H., Suzukawa M., Ishikawa T. i wsp. Effects of  $\beta$ -blockers on HMG CoA reductase and LDL receptor activity in cultured human skin fibroblasts. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1995; 10: 67–74.
62. Durrington P.N., Cairns S.A. Acute pancreatitis: a complication of  $\beta$ -blockade. *BMJ* 1982; 284: 1016.
63. Poirier L., Cleroux J., Nadeu A., Lacourciere Y. Effects of nebivolol and atenolol on insulin sensitivity and haemodynamics in hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2001; 19: 1429–1435.
64. Gress T.W., Nieto F.J., Shahar E. i wsp. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *NEJM* 2000; 342: 905–912.
65. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992; 304: 405–412.
66. Fletcher A.E., Beevers D.G., Bulpitt C.J. i wsp. Cancer mortality and atenolol treatment. *BMJ* 1993; 306: 622–623.
67. Critchley J.A.J.H., Ungar A. The management of acute poisoning due to  $\beta$ -adrenoreceptor antagonists. *Med. Toxicol.* 1989; 4: 32–45.
68. Houston M.C., Hodge R.  $\beta$ -adrenergic blocker withdrawal syndrome in hypertension and other cardiovascular disease. *Am. Heart J.* 1988; 116: 515–523.
69. Psaty B.M., Koepsell T.D., Wagner E.H. i wsp. The relative risk of incident coronary heart disease associated with recently stopping the use of  $\beta$ -blockers. *JAMA* 1990; 263: 1653–1657.
70. Boutroy M.J., Vert P., Bianchetti G. i wsp. Infants born to hypertensive mothers treated by acebutolol. *Dev. Pharmacol. Ther.* 1982; 4: 109–115.
71. Thorley K.J., McAinsh J. Levels of the  $\beta$ -blockers atenolol and propranolol in the breast milk of women treated for hypertension. *Biopharm. Drug Dispos.* 1983; 4: 299–301.
72. White W.B., Andreoli J.W., Wong S.H., Cohn R.D. Atenolol in human plasma and breast milk. *Obstet. Gynecol.* 1984; 63: 42S–44S.
73. Schimmel M.S., Eidelman A.I., Wilschanski M.A. i wsp. Toxic effects of atenolol consumed during breast feeding. *J. Pediatr.* 1989; 114: 476–478.
74. Rubin P.C., Butters L., Reynolds B. i wsp. Atenolol elimination in the neonate. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1983; 16: 659–662.
75. Lustgarten J.S., Podos S.M. Topical timolol and the nursing mother. *Arch. Ophthalmol.* 1983; 101: 1381–1382.