

## Бета-блокаторы... Как к ним относиться?

**Т.Н. Новикова**

Кафедра кардиологии им. М.С. Кушаковского МАПО, городской антиаритмический центр при ГУЗ «Городская Покровская больница», Санкт-Петербург

### Резюме

В течение последних двух лет широко дискутируются вопросы о целесообразности использования бета-блокаторов в качестве препаратов первой линии для лечения артериальной гипертензии и их отрицательных метаболических эффектах. В то же время, класс бета-блокаторов гетерогенен, свойства отдельных препаратов могут существенно отличаться. В статье представлены результаты обследования 50 больных, страдающих артериальной гипертензией 1–2 степени, имеющих высокий риск сердечнососудистых осложнений, подтвердившие метаболическую нейтральность, эффективность и хорошую переносимость бетаксолола.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, бета-блокаторы, бетаксолол.

### Beta-blockers... What is our attitude to them?

**T.N. Novikova.**

Kushakovskiy department of cardiology MAPS, The City Antiarrhythmic Center, State Institute of Health Service "The City Pokrovskaya Hospital" St.Petersburg

### Resume

The issues of use of beta-blockers as first-line antihypertensive treatment and their negative metabolic effects are debated during last two years. At the same time beta-blockers are heterogeneous class of drugs, characteristics some of them may be different. The article presents the results of examination of 50 patients with hypertension 1–2 stage and high risk of cardiovascular complication which have confirmed the previous data that betaxolol is metabolic neutral, effective and good tolerated beta-blocker.

**Key words:** hypertension, beta-blockers, betaxolol.

*Статья поступила в редакцию: 03.05.07. и принята к печати: 11.07.07.*

### Введение

Бета-блокаторы... Хороши они или плохи? Этот вопрос стоит на повестке дня в течение последних двух лет. Поводом для споров и обсуждений послужил опубликованный в 2005 году LH Lindholm и соавт. мета-анализ 13 рандомизированных контролируемых исследований (105 951 больных), в которых сравнивались результаты лечения артериальной гипертензии бета-блокаторами и другими гипотензивными препаратами [1]. На фоне терапии бета-блокаторами, по сравнению с другими гипотензивными препаратами, относительный риск инсультов оказался на 16% выше (95% CI 4–30%), что дало основание экспертам не рекомендовать бета-блокаторы в качестве препаратов первой линии для лечения артериальной гипертензии и в будущем не использовать их в качестве референтных препаратов в рандомизированных контролируемых исследованиях по артериальной гипертензии. В мета-анализе 2006 года H Bradley и соавт. проанализированы данные рандомизированных контролируемых исследований в отношении влияния бета-блокаторов на заболеваемость, смертность, частоту отказа от терапии из-за побочных эффектов [2]. В четырех исследованиях (23 613 больных) бета-блокаторы сравнивались с плацебо, в пяти (18 241 больной) – с диуретиками, в других четырех (44 825 больных) – с блокаторами кальциевых каналов, в трех (10 828 больных) – с ингибиторами ренин-ангиотензиновой системы (ингиби-

торами ангиотензин-превращающего фермента или блокаторами рецепторов ангиотензина II). Результаты мета-анализа показали способность бета-блокаторов уменьшать относительный риск инсульта (относительный риск 0,80; 95% CI 0,66–0,96) и сердечно-сосудистых событий (0,88; 95% CI 0,79–0,97) по сравнению с плацебо. В отношении смертности в целом (0,99; 95% CI 0,88–1,11) и сердечно-сосудистой смертности (0,93; 95% CI 0,80–1,09) бета-блокаторы не имели преимуществ перед плацебо. На фоне терапии бета-блокаторами относительный риск инсульта оказался выше, чем при лечении блокаторами кальциевых каналов и ингибиторами ренин-ангиотензиновой системы (1,30; 95% CI 1,11–1,40 и 1,24; 95% CI 1,11–1,53 соответственно). Способность предупреждать сердечно-сосудистые события в целом оказалась ниже, чем у блокаторов кальциевых каналов (1,18; 95% CI 1,08–1,29). Больные достоверно чаще отказывались от приема бета-блокаторов из-за побочных эффектов по сравнению с диуретиками (1,80; 95% CI 1,33–2,42) и ингибиторами ренин-ангиотензиновой системы (1,41; 95% CI 1,29–1,54). Вердикт мета-анализа 2006 года был тем же, что и в 2005 году. В большинстве анализируемых исследований (ASCOT, ELSA, LIVE, USPDS и др.) участвовал так называемый «старый» бета-блокатор атенолол, долгое время пользовавшийся репутацией «золотого стандарта» в лечении артериальной гипертензии [3–6]. Негативная информа-

ция, полученная в отношении атенолола, автоматически переносилась на весь класс бета-блокаторов. А, как известно, класс бета-блокаторов весьма неоднороден по своим фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам, что, безусловно, сказывается на механизмах и эффектах действия препаратов [7–10]. Принято считать, что бета-блокаторы обладают негативным метаболическим эффектом, уменьшая уровень липопротеидов высокой плотности и увеличивая риск развития сахарного диабета [11]. В то же время, есть исследования, показывающие, что среди бета-блокаторов имеются метаболически нейтральные препараты. Так, в исследовании СОМЕТ карведилол уменьшал риск развития вновь появившегося сахарного диабета у больных с сердечной недостаточностью [12]. Класс-зависимые отрицательные эффекты в меньшей степени выражены у препаратов, обладающих вазодилатирующими свойствами [7, 10]. Механизм вазодилатирующего действия бета-блокаторов многогранен и до конца не ясен. У некоторых препаратов вазодилатация осуществляется за счет внутренней симпатомиметической активности (картеолол, пенбутолол, пиндолол, ацебуталол, целипролол, буциндолол, лабеталол) [7, 13]. Внутренняя симпатомиметическая активность является скорее недостатком, чем достоинством препарата, поскольку обладающие ей препараты уступают бета-блокаторам без внутренней симпатомиметической активности в плане профилактики риска сердечно-сосудистых осложнений. Вазодилатирующие свойства целипролола и деливалола ассоциируются со способностью стимулировать  $\beta_2$ -адренорецепторы [14, 15]. Буциндолол, карведилол, лабеталол блокируют не только бета-адренорецепторы, но  $\alpha_1$ -адренорецепторы [7]. В ряде случаев вазодилатация не связана с воздействием на адренорецепторы. Так, бетаксолол, кроме  $\beta_1$ -адренорецепторов, блокирует еще и кальциевые каналы [16]. Вазодилатирующие свойства бопиндолола, целипролола, небиволола реализуются через оксид азота [17]. Предполагается, что бетаксолол также может увеличивать синтез оксида азота, благодаря способности стимулировать продукцию эндотелиальной NO синтазы, в то время как бисопролол и пропранолол не имеют таких свойств [17, 18, 19]. Возможно, что именно способность блокировать кальциевые каналы в сочетании со стимуляцией синтеза оксида азота придает бетаксололу ряд индивидуальных свойств и позволяют в меньшей степени, чем другие бета-блокаторы, влиять на липидный спектр, метаболизм глюкозы [20–26]. Синтезированный в 1982 году, бетаксолол в 1985 году был рекомендован FDA (Food and Drug Administration) для применения в клинической практике. Препарат относится к кардиоселективным липофильным бета-блокаторам, проникающим через гематоэнцефалический барьер, блокирующим бета-1-адренорецепторы нейрональных структур, повышающим тонус блуждающего нерва и уменьшающим фибрилляторную готовность миокарда [6, 7, 26, 27]. Кроме того, бетаксолол обладает слабым мембраностабилизирующим эффектом [27]. Перечисленные свойства препарата позволяют применять его для лечения артериальной гипертензии, ИБС, осложненных нарушениями ритма [26, 28]. Следует подчеркнуть, что в отличие от других бета-блокаторов, кардиоселективность бетаксолола в эксперименте сохранялась

при применении высоких доз (80 мг/день) препарата [29]. Еще одной особенностью бетаксолола является самый длинный среди разрешенных к клиническому применению кардиоселективных бета-блокаторов период полувыведения (от 12 до 24 часов, в зависимости от генетических особенностей фармакокинетики и фармакодинамики у конкретного больного), что обеспечивает высокую приверженность больных к терапии, благодаря однократному приему препарата [6, 27, 30, 31, 32]. Препарат с успехом используется не только в кардиологии, но и в офтальмологии для лечения глаукомы. В то же время, клинические эффекты бетаксолола изучены гораздо хуже, чем у других бета-блокаторов.

В этой связи на базе СПб ГУЗ «Городская Покровская больница» в 2006 году было проведено открытое, неконтролируемое, нерандомизированное исследование, целью которого было изучение метаболических и гипотензивных эффектов бетаксолола (локрена) у больных с артериальной гипертензией на фоне метаболического синдрома либо в сочетании с сахарным диабетом II типа, дислипидемией, т.е. у больных высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, для которых метаболическая нейтральность и хороший гипотензивный эффект препарата особенно важны.

#### Материал и методы

Обследовано 50 больных в возрасте от 38 до 76 лет (средний возраст  $59,6 \pm 8,3$  года), 33 женщины и 17 мужчин. Критерии включения в исследование были следующими: наличие артериальной гипертензии 1–2 степени, неконтролируемой принимаемым гипотензивным препаратом (или несколькими препаратами); наличие метаболического синдрома или одного из следующих состояний – сахарный диабет 2 типа, дислипидемия вне рамок метаболического синдрома; возраст старше 18 лет. Критериями исключения были: наличие традиционных противопоказаний к назначению бета-блокаторов (синдром слабости синусового узла и АВ блокады II – III степени без имплантации постоянного электрокардиостимулятора, гормонозависимая бронхиальная астма); хроническая сердечная недостаточность III и IV функционального класса (NYHA), острый инфаркт миокарда; ишемические и геморрагические инсульты в пределах 6 месяцев до начала приема бетаксолола, артериальная гипертензия 3 степени, наличие вторичной артериальной гипертензии.

Метаболический синдром имел место у 38% больных, сахарный диабет 2 типа – у 30% больных, в том числе у 12% больных вне метаболического синдрома, изолированная дислипидемия вне метаболического синдрома – у 50% больных. Среди сопутствующих заболеваний у 20% больных имела место ИБС, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей – у 8%, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – также у 8% больных. Синусовый ритм был у 45 больных, у 5 больных была постоянная форма фибрилляции предсердий, в том числе двум из них по поводу субтотальной АВ блокады были имплантированы постоянные электрокардиостимуляторы, работающие в режиме VVIR.

подавляющее большинство больных (88%) до назначения бетаксолола находилось на монотерапии одним гипотензивным препаратом. Чаще всего это были инги-

биторы ангиотензинпревращающего фермента (70%). Блокаторы рецепторов ангиотензина II получали 10% больных, диуретики – 4%, блокаторы кальциевых каналов дигидропиридинового ряда (амлодипин) – 4%, блокаторы кальциевых каналов дигидропиридинового ряда (амлодипин) в сочетании с диуретиком получали 6% больных, блокаторы кальциевых каналов дигидропиридинового ряда (амлодипин) в сочетании с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента – 4% больных, блокаторы кальциевых каналов дигидропиридинового ряда (амлодипин) в сочетании с блокаторами рецепторов ангиотензина II – 2% больных.

Бетаксолол добавлялся к проводимой терапии в стартовой дозе 10 мг, при необходимости через 2 недели доза увеличивалась до 15 мг и далее – до 20 мг еще через 2 недели.

Наблюдение за больными осуществлялось в течение 3-х месяцев. Исходно, до назначения бетаксолола, и через 3 месяца определялся уровень глюкозы натощак, общего холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицеридов, мочевой кислоты, проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД). Оценка общего состояния больных, офисное измерение артериального давления (АД), подсчет частоты пульса проводились исходно, через 2, 4 недели и через 3 месяца от начала терапии бетаксололом. Побочные эффекты терапии оценивались через 2, 4 недели и через 3 месяца. Никто из больных до начала терапии бетаксололом и в течение 3 месяцев не получал гиполипидемические препараты, исходная гипотензивная терапия в течение 3 месяцев оставалась неизменной.

### Результаты и обсуждение

Добавление к исходной гипотензивной терапии бетаксолола позволило достичь целевых цифр АД у 90%

больных, при этом для достижения целевых цифр у 56% больных потребовалось увеличить дозу препарата до 20 мг, у 4% – до 15 мг. Средняя терапевтическая доза к моменту достижения целевых цифр АД составила  $15,8 \pm 4,9$  мг. Получено достоверное различие средних значений систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), а также частоты пульса при офисном измерении исходно и через 3 месяца от начала терапии бетаксололом. Так, исходно, среднее значение офисного САД составляло  $156,5 \pm 15,3$  мм рт ст, через 3 месяца эта цифра уменьшилась до  $123,3 \pm 10,0$  мм рт ст ( $p < 0,001$ ), ДАД –  $90,6 \pm 6,27$  мм рт ст и  $78,3 \pm 8,7$  мм рт ст соответственно ( $p < 0,001$ ). Частота пульса снизилась с  $78,2 \pm 12,5$  ударов в 1 минуту до  $65,9 \pm 10,8$  ударов в 1 минуту ( $p < 0,05$ ). При этом отмена препарата из-за выраженной брадикардии (менее 45 ударов в 1 минуту) потребовалась только у 1 больной (2%). Следует подчеркнуть, что переносимость препарата у больных с ХОБЛ и облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей была хорошей, ни кому из них за время наблюдения не пришлось отменять препарат в силу обострения или ухудшения течения заболеваний, при этом у 3 из 4 больных с ХОБЛ для адекватного контроля АД пришлось увеличить дозу бетаксолола до 20 мг, у одного больного с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей доза бетаксолола была увеличена до 15 мг, у другого – до 20 мг. Вероятно, наличие у бетаксолола двойного механизма вазодилатирующих свойств (блокада кальциевых каналов и увеличение продукции оксида азота) нейтрализует потенциально возможное негативное влияние на гладкую мускулатуру бронхов и стенки периферических сосудов.

Исходные и итоговые показатели СМАД представлены в таблице 1.

Таблица 1

ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ИСХОДНО И ЧЕРЕЗ 3 МЕСЯЦА ОТ НАЧАЛА ТЕРАПИИ БЕТАКСОЛОЛОМ

| Показатель                                   | Исходно    | Через 3 месяца            | p     |
|--|------------|---------------------------|-------|
|  |            | День                      |       |
| Среднее САД, мм рт ст                        | 147,4±9,4  | 131,1±9,9                 | 0,013 |
| Среднее ДАД, мм рт ст                        | 90,3±9,1   | 78,3±3,7                  | 0,010 |
| Индекс времени САД, %                        | 63,3±28,6  | 26,6±25,4                 | 0,017 |
| Индекс времени ДАД, %                        | 53,0±29,1  | 12,4±10,1                 | 0,008 |
| Вариабельность САД, мм рт ст                 | 16,0±6,6   | 11,6±4,2                  | 0,097 |
| Вариабельность ДАД, мм рт ст                 | 12,1±5,6   | 9,6±2,1                   | 0,166 |
|  |            | Ночь                      |       |
| Среднее САД, мм рт ст                        | 133,9±10,1 | 126,0±15,2                | 0,213 |
| Среднее ДАД, мм рт ст                        | 79,9±9,5   | 73,0±6,9                  | 0,079 |
| Индекс времени САД, %                        | 70,0±36,2  | 45,6±39,7                 | 0,200 |
| Индекс времени ДАД, %                        | 65,6±37,7  | 44,7±29,8                 | 0,202 |
| Вариабельность САД, мм рт ст                 | 12,0±5,7   | 11,6±4,2                  | 0,847 |
| Вариабельность ДАД, мм рт ст                 | 8,9±4,0    | 9,9±3,7                   | 0,631 |
|  |            | Среднесуточные показатели |       |
| Пульсовое АД, мм рт ст                       | 56,3±8,3   | 53,9±8,5                  | 0,126 |
| Величина утреннего подъема САД, мм рт ст     | 47,0±19,3  | 39,2±5,2                  | 0,274 |
| Величина утреннего подъема ДАД, мм рт ст     | 39,2±10,5  | 29,8±4,9                  | 0,131 |
| Скорость утреннего подъема САД, мм рт ст/час | 39,2±10,8  | 33,8±21,5                 | 0,564 |
| Скорость утреннего подъема ДАД, мм рт ст/час | 15,6±8,4   | 14,0±12,1                 | 0,833 |
| Средняя ЧСС, ударов в 1 мин.                 | 79,0±11,3  | 65,3±7,6                  | 0,008 |
| Максимальная ЧСС, ударов в 1 мин.            | 107,7±19,2 | 82,2±11,4                 | 0,019 |
| Минимальная ЧСС, ударов в 1 мин.             | 58,1±12,6  | 53,0±5,6                  | 0,336 |

САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений. Жирным шрифтом выделены показатели, различие которых статистически достоверно.

Таблица 2

**БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИСХОДНО И ЧЕРЕЗ 3 МЕСЯЦА ОТ НАЧАЛА ТЕРАПИИ БЕТАКСОЛОЛОМ**

| Показатель                | Исходно    | Через 3 месяца | p     |
|---------------------------|------------|----------------|-------|
| Холестерин общий, ммоль/л | 5,79±0,56  | 5,63±0,56      | 0,957 |
| ЛПВП, ммоль/л             | 1,29±0,41  | 1,24±0,18      | 0,741 |
| ЛПНП, ммоль/л             | 3,81±0,41  | 3,82±0,39      | 0,995 |
| Триглицериды, ммоль/л     | 2,27±0,46  | 2,36±0,59      | 0,543 |
| Глюкоза, ммоль/л          | 6,46±2,85  | 5,73±1,76      | 0,520 |
| Мочевая кислота, мкмоль/л | 296,4±75,9 | 323,9±80,6     | 0,466 |

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

Как видно из таблицы 1, добавление к исходной гипотензивной терапии бетаксолола привело, по данным СМАД, к достоверному снижению средних значений САД и ДАД, индекса времени САД и ДАД в дневные часы. Вариабельность САД и ДАД в дневные и ночные часы, средние значения САД и ДАД в ночные часы, вариабельность САД в ночные часы, средние значения пульсового АД, величины утреннего подъема САД и ДАД, скорость утреннего подъема САД и ДАД через 3 месяца терапии бетаксололом уменьшились, но различие исходных и итоговых значений оказалось недостоверным. В динамике увеличилось лишь среднее значение вариабельности ДАД в ночные часы, но различие по сравнению с исходным значением вариабельности оказалось также недостоверным. Полученные результаты показали, что бетаксолол, являясь бета-адреноблокатором, контролирует уровень САД и ДАД преимущественно в дневные часы, в связи с чем его нецелесообразно назначать больным, у которых при суточном мониторинге АД наблюдается повышение САД и ДАД в ночные часы (night-picker).

При СМАД выявлено достоверное уменьшение среднесуточной и максимальной ЧСС, в то время как различие в средних значениях минимальной ЧСС оказалось недостоверным. Полученные результаты выявили способность бетаксолола контролировать максимальную ЧСС, не вызывая существенного уменьшения минимальной ЧСС у подавляющего большинства больных.

Динамика биохимических показателей за период наблюдения представлена в таблице 2.

Через 3 месяца не было получено достоверного различия ни по одному из биохимических показателей, что полностью согласуется с ранее опубликованными данными в отношении метаболической нейтральности бетаксолола [25, 27].

**Выводы**

Добавление бетаксолола к блокаторам ренин-ангиотензиновой системы (ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента, блокаторам рецепторов ангиотензина II), блокаторам кальциевых каналов позволяет достичь целевых цифр артериального давления у 90% больных высокого риска сердечнососудистых осложнений. Наличие двойного вазодилатирующего механизма обеспечивает бетаксололу хорошую переносимость у проблемных больных, страдающих хронической обструктивной болезнью легких и облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей, однако этот вывод требует подтверждения на более репрезентативном материале. Индивидуальные особенности фармакодинамики препарата позволяют ему контролировать среднюю и максимальную

частоту сердечных сокращений, существенно не влияя на минимальную частоту у подавляющего большинства больных. Препарат не оказывает достоверного отрицательного влияния на показатели липидного профиля, уровень глюкозы и мочевой кислоты.

Таким образом, в результате проведенного исследования получено дополнительное подтверждение тому, что кроме класс-зависимых эффектов, разные представители класса бета-блокаторов имеют индивидуальные, присущие только этому препарату свойства, позволяющие использовать преимущества препарата в конкретной клинической ситуации.

**Литература**

1. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta-blockers remain first choice in treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet*. 2005; 366: 1545–53.
2. Bradley H, Wiysonge C, Volmink J, et al. How strong is the evidence for use beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2006; 24: 2131–41.
3. Lindholm LH, Ibsen T, Dahlöf B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in hypertension study (LIFE). *Lancet*. 2002; 359: 1004–10.
4. Zanchetti A, Bond G, Hennig M, et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis. Principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation*. 2002; 106: 422–27.
5. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*. 2005; 366: 895–906.
6. Копряди А.О. Бета-блокаторы в лечении артериальной гипертензии – наступило ли время забвения? *Артериальная гипертензия*. 2006;12(3): 212–15.
7. Lopez-Sendon J., Swedberg K., McMurray J. et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004; 25: 1341–62.
8. Сычева Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В. и соавторы. Клиническая фармакокинетика бета-адреноблокаторов: возможности повышения эффективности и безопасности терапии. *Сердце*. 2006; 5 (3): 162–65.
9. Затеишиков Д.А., Мишушкина Л.О., Савельева Е.Г. Бетаксолол: вопросы и ответы. *Фарматека*. 2006; №8: 1–5.
10. Cohen D.L., Townsend R.R. Update on beta-blockers in hypertension. *J Clin Hypertens*. 2006; 8:899–900.
11. Wilkinson IB, McEniery CM, Cocroft JR. Atenolol and cardiovascular risk: an issue close to the heart. *Lancet*. 2006; 367:627–29.
12. Poole-Wilson PA. COMET study. *European Congress of Cardiology*, Vienna, September 2003.

13. Prichard BN. B-blocking agents with vasodilating. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1992; 19: S1–S4.
14. Dhein S, Titzer S, Wallstein M, et al. Celiprolol exerts microvascular dilatation by activation of beta<sub>2</sub>-adrenoreceptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 1992; 346: 27–31.
15. Giannattasio C, Cleroux J, Scavalle G, et al. Effects of dilevalol on forearm circulation in essential hypertension. *Am J Cardiol.* 1989; 63: 211–241.
16. Setoguchi M, Ohya Y, Abe I, Fujishima M. Inhibitory action of betaxolol, a B1-selective adrenoceptor antagonist, on voltage-dependent calcium channels in guinea-pig artery and vein. *Br J Pharmacol.* 1995; 115: 198–202.
17. Kakoki M, Hirata Y, Hayakawa Y, et al. Effects of vasodilatory B-adrenoceptor antagonists on endothelium-derived nitric oxide release in rat kidney. *Hypertension.* 1999; 33: 467–71.
18. Kobayashi N, Yoshida K, Mita S. Betaxolol stimulates eNOS production associated with LOX-1 and VEGF in Dahl salt-sensitive rats. *J Hypertens.* 2004; 22: 1397–402.
19. Wenzel S, Rohde C, Wingerning S, et al. Lack of endothelial nitric oxide synthase-derived nitric oxide formation favors hypertrophy in adult ventricular cardiomyocytes. *Hypertension.* 2007; 49: 193–200.
20. Jaillard J, Rouffy J, Sauvanet J et al. Long-term influence of betaxolol on plasma lipids and lipoproteins. In Morselli et al. *L.E.R.S. Monograph.* New York, Raven Press. 1983; 221–31.
21. Brugmann U, Blassini R, Rudolph W et al. Comparative effects of long-acting beta-adrenergic receptor blockers with and without cardioselectivity: double-blind randomized cross-over and placebo-controlled study of betaxolol and nadolol. *Circulation.* 1983; 68: Suppl III: 406.
22. Davies I, Larribaut J, Thiercelin J, et al. Betaxolol does not modify hypoglycemic actions on glibenclamide or metformine in normal subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 1984; 17:622P.
23. Van Os, Van Brummeneisen P, Woitteis AJJ. Betaxolol on obese hypertensive patients Long-term effects on blood pressure and serum lipids. *Neth J Med.* 1991; 40: 227–31.
24. Benn JJ, Broun PM, Beckwith LJ. Glucose turnover in type I diabetic subjects during exercise. *Diabetes Care.* 1992; 15: 4–6.
25. Быстрова М.М., Бриггтона А.Н., Горбунов Ю.М. и соавторы. Лечение артериальной гипертензии бетаксололом у женщин в постменопаузе. *Терапевтический архив.* 1999; 71(6): 67–69.
26. Шляхто Е.В., Трешкур Т.В., Кацанадзе С.Т. Когда бета-адреноблокаторы являются препаратами выбора в лечении желудочковых аритмий? *Артериальная гипертензия.* 2006; 12(2):149–55.
27. Метелица И.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых средств. М. «Медипрактика». 1996. с.123–52.
28. Новикова Т.Н., Заварицкая О.П. Применение локрена как антиаритмического препарата в практике работы центра кардиотелеметрии. Тезисы юбилейной научно-практической конференции «Современные возможности профилактики, диагностики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы», посвященной 40-летию основания отделения кардиологии НУЗ Дорожной клинической больницы ОАО «Российские железные дороги». СПб. 2005. с.32–33.
29. Irvine NA, Lipworth BJ, McDevitt DC. A dose-ranging study to evaluate the beta-adrenoceptor selectivity of single doses of betaxolol. *Br J Clin Pharmacol.* 1990; 30: 119–26.
30. Johnson BF, Whelton AA. Study design for comparing the effect of missing daily doses of antihypertensive drugs. *Am J Ther.* 1994; 1:260–67.
31. Lee JY, Kusek JW, Greene PG et al. Assessing medication adherence by pill count and electronic monitoring in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Pilot Study. *Am J Hypertension.* 1996; 9: 719–25.
32. Hosie J, Wiklund I. Managing hypertension in general practice: can we do better? *J Hum Hypertens.* 1995; 9: S15–S18.