

Кардиоселективная β -адреноблокада бетаксолом в лечении сердечно-сосудистых заболеваний

Д.В. Дупляков

Самарский областной клинический кардиологический диспансер. Самара, Россия

Cardioselective beta-adrenoreceptor blockade with betaxolol in cardiovascular therapy

D.V. Duplyakov

Samara Region Cardiology Dispanser. Samara, Russia

Блокаторы β -адренорецепторов широко используются для лечения различных сердечно-сосудистых заболеваний. В обзоре обсуждаются результаты исследований высокоселективного β -адреноблокатора бетаксолола у больных ишемической болезнью сердца, артериальной гипертонией, с нарушениями ритма сердца и хронической сердечной недостаточностью. Отдельно разбираются возможные побочные эффекты – метаболические, влияние на бронхиальную проводимость, и экскреция с грудным молоком.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, β -адреноблокаторы, бетаксол.

Beta-adrenoreceptor blockers are widely used in the treatment of various cardiovascular diseases. The review discusses the benefits of a highly selective beta-adrenoblocker betaxolol in patients with coronary heart disease, arterial hypertension, cardiac arrhythmias, and chronic heart failure. Possible adverse effects are also discussed, including metabolic, bronchial, and lactation-related ones.

Key words: Cardiovascular disease, beta-adrenoblockers, betaxolol.

β -адреноблокаторы (β -АБ) занимают уникальную позицию среди огромного спектра сердечно-сосудистых препаратов. С момента появления в арсенале кардиологов в середине 60-х годов прошлого века первого из них – пропранолола, и по сегодняшний день врачи широко используют их антиишемические, антиаритмические и антигипертензивные свойства. Новое тысячелетие принесло доказательства эффективности β -АБ у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1-4]. Таким образом, эту группу лекарственных препаратов можно рассматривать как универсальную, улучшающую качество (КЖ) и продолжительность жизни практически у всех групп пациентов с заболеваниями сердца.

β -АБ обладают высокой чувствительностью к β -адренорецепторам, расположенным в различных органах и тканях (таблица 1), действуя как конкурентные антагонисты [5]. Принято классифицировать β -АБ на неселективные и селективные (таблица 2). Первые блокируют оба типа β -адренорецепторов (β_1 и β_2), тогда как вторые имеют большее сродство

к β_1 -адренорецепторам. Именно с блокадой β_2 -рецепторов ассоциируют развитие побочных эффектов, поэтому кардиоселективность позволяет избежать периферической вазоконстрикции, уменьшает неблагоприятные метаболические эффекты, реже приводит к бронхоспастическим состояниям. Впрочем, селективность – понятие достаточно эфемерное, уменьшающееся или даже полностью исчезающее с увеличением дозы препарата.

Следующая важная характеристика β -АБ – наличие внутренней симпатомиметической активности (ВСМА), т. е. проявление слабого агонистического эффекта на те же рецепторы. Этим качеством обладают ацебутолол, пиндолол, целипролол, лабеталол. Они меньше снижают частоту сердечных сокращений (ЧСС) покоя, слабее влияют на гемодинамику. С одной стороны, это позволяет им избегать некоторых неблагоприятных свойств препаратов, не имеющих ВСМА, но с другой, к сожалению, они не улучшают прогноз у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

Ряд β -АБ обладает вазодилатирующими свойствами за счет α_1 -блокады (карведилол), β_2 -агонизма

© Коллектив авторов, 2009
e-mail: duplyakov@yahoo.com
Тел./факс: 8 (8462) 68-89-82

[Дупляков Д.В. – зам.главного врача по медицинской части Самарского областного клинического диспансера, главный кардиолог Самарской области].

(целипролол), а также стимуляции синтеза оксида азота (NO) (небиволол).

По способности растворяться в жирах различают липо- и гидрофильные β -АБ. Липофильные β -АБ быстро всасываются в желудочно-кишечном тракте, легко проходят гематоэнцефалический барьер и метаболизируются в печени. Гидрофильные препараты не проникают через гематоэнцефалический барьер, мало метаболизируются в печени и выделяются преимущественно почками.

Фармакокинетика современных β -АБ представлена в таблице 3. Из достаточно большого списка β -АБ своими кардиопротективными свойствами отличаются несколько препаратов, один из них бетаксолол (Локрен®, Санофи-Авентис, Франция) – липофильный, кардиоселективный β -АБ без ВСМА. Он имеет длительный период полувыведения (15–20 ч), а также высокую и стабильную биодоступность (85%), независимую от дозировки [6]. Концентрация препарата в плазме после однократного приема достигается через 2–4 ч и поддерживается практически на одном уровне в течение суток. Она увеличивается параллельно увеличению дозы с 10 мг до 40 мг [7]. При постоянном приеме возможно его накопление в организме [8].

Бетаксолол связывается с белками на 50%. Заболевания печени и почек не влияют на степень связывания препарата с белками. Бетаксолол и его метаболиты выводятся с мочой. Скорость элиминации снижается только при тяжелой печеночной и почечной недостаточности (у больных, находящихся на диализе). Это выгодно отличает его от других β -АБ, скорость выведения которых замедляется пропорционально снижению функции этих органов. Существуют данные, что носители Pro34 аллели CYP2D6 гена более чувствительны к терапии бетаксололом [9].

Артериальная гипертония

Механизм антигипертензивного действия β -АБ до сих пор остается неясным, среди рабочих гипотез обсуждаются: антирениновый эффект, прямое влияние на центральную нервную систему, отрицательный инотропный эффект, воздействие на барорецепторы и некоторые др. Вполне возможно, что за антигипертензивным эффектом бетаксолола кроется его способность повышать уровень предсердного натрийуретического пептида (ПНУ) [10]. Оценивали эффект бетаксолола (в среднем 14,5 мг/сут.) на функцию почек, а также уровень ПНУ во время физической работы и нагрузки/депривации объемом. Несмотря на снижение артериального давления (АД), бетаксолол не нарушал клубочковую фильтрацию и почечный кровоток, в то время как сопротивление в почечных артериях достоверно снижалось. На фоне бетаксолола базальный уровень ПНУ вырос с 39 ± 10 пг/мл до 80 ± 19 пг/мл ($p < 0,01$). Физическая нагрузка (ФН) и нагрузка объемом

повышали уровень ПНУ, в отличие от депривации объемом, снижавшей его.

Благоприятный антигипертензивный эффект монотерапии бетаксололом отмечался у различных групп пациентов в целом ряде исследований [11–22]. В двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании приняли участие 317 пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертонией (АГ) [12]. Результатом 4-недельной терапии стало достоверное снижение у больных в горизонтальном положении систолического и диастолического АД (САД, ДАД) и ЧСС, по сравнению с плацебо, для каждой из трех дозировок (5–10–20 мг/сут) препарата, причем первым, уже через 1 нед., реагировало ДАД. Степень снижения АД при приеме 20 мг превосходила 5 мг, тогда как различия между 10 мг/сут., и двумя остальными дозировками оказались недостоверны.

В крупном, но открытом исследовании, эффективности бетаксолола у больных мягкой и умеренной АГ приняли участие 4685 пациентов (средний возраст 54 ± 11 лет) [23]. По окончании 6 мес. терапии отмечено достоверное снижение САД и ДАД в положении больных стоя и лежа. Снижение САД на 15 мм рт.ст. или ДАД < 90 мм рт.ст. наблюдалось у 80% больных. Через 3 мес. 79% больных получали 20 мг/сут. бетаксолола, 7% – 10 мг/сут., 6% – 30 мг/сут., 8% – 40 мг/сут.

Насколько серьезные последствия имеет пропуск своевременного приема препарата, изучалось в двойном слепом, 6-недельном исследовании [24]. У 114 пациентов с мягкой и умеренной АГ сравнивали бетаксолол и атенолол. Препараты одинаково снижали АД и ЧСС, одинаковое количество пациентов достигли целевого АД – 87% для бетаксолола и 82% для атенолола, частота побочных эффектов также не различалась. Однако, если на 5–6 неделях исследования для симуляции пропущенного приема лекарства вместо активного препарата пациенту назначали на 2 дня плацебо, то бетаксолол достовернее сохранял свой эффект на САД ($p=0,006$), ДАД ($p=0,02$) и ЧСС ($p=0,001$), полученные в ходе мониторингования ЧСС и АД. Итак, бетаксолол значительно превосходил атенолол по способности поддерживать стабильный уровень АД в случае пропуска пациентом времени приема препарата, более того, он не ухудшал КЖ больных АГ [25].

Контроль снижения давления с помощью суточного мониторингования (СМ) АД продемонстрировал длительный антигипертензивный эффект бетаксолола (20 мг/сут.) у больных мягкой и умеренной АГ [14–17]. Бетаксолол достоверно снижал САД и ДАД в дневное и ночное время. Особенно важно, что бетаксолол предотвращал повышение АД в ранние утренние часы, когда риски развития инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта (МИ) максимальны. Выполненные с применением СМАД исследования наглядно продемонстрирова-

Таблица 1

Эффекты, связанные с активацией β_1 и β_2 -адренорецепторов [5]

Ткань	Рецептор	Эффект
Сердце		
СА-узел	β_1 β_2	Увеличение ЧСС
АВ-узел	β_1 β_2	Увеличение скорости проведения
Предсердия	β_1 β_2	Повышение сократимости
Желудочки	β_1 β_2	Повышение сократимости, проводимости, активности идиовентрикулярных водителей ритма
Артерии	β_2	Вазодилатация
Вены	β_2	Вазодилатация
Скелетная мускулатура	β_2	Вазодилатация, повышение сократимости, гликогенолиз, захват K^+
Печень	β_2	Гликогенолиз и глюконеогенез
Поджелудочная железа (β -клетки)	β_2	Секреция инсулина и глюкагона
Жировая ткань	β_1	Липолиз
Бронхи	β_2	Бронходилатация
Почки	β_1	Освобождение ренина
Желчный пузырь и протоки	β_2	Релаксация
Детрузор мочевого пузыря	β_2	Релаксация
Матка	β_2	Релаксация
ЖКТ	β_2	Релаксация
Периферические нервы	β_2	Способствует освобождению норадреналина
Парашитовидные железы	β_1 β_2	Секреция паратгормона
Щитовидная железа	β_2	$T_4 \rightarrow T_3$ конверсия

Примечание: СА – синоатриальный узел.

ли возможность однократного приема препарата.

Хороший антигипертензивный эффект бетаксол (20 мг/кг) показал при сочетании АГ с ожирением – достижение целевого АД имело место у 90% пациентов [11], а также у пожилых больных [26].

Длительность жизни современных женщин гораздо больше, чем у мужчин, причем до трети своей жизни женщина проводит в период постменопаузы, с наступлением которой частота АГ у женщин значительно увеличивается; у 60% женщин первые проявления АГ совпадают с началом постменопаузы. Этому способствует целый ряд факторов: изменение гемодинамики вследствие снижения уровня эстрогенов, развитие метаболического синдрома, повышение тонуса и реактивности симпатической нервной системы. Развитие климактерического синдрома (КС) предъявляет дополнительные требования к выбору антигипертензивных препаратов (АГП): дигидропиридиновые антагонисты кальция могут способствовать усилению “приливов”, а диуретики – уродинамических расстройств.

В целом ряде работ бетаксол оказался высокоэффективным АГП у женщин в постменопаузе, причем у большинства пациенток даже в виде монотерапии [18-21]. В исследовании SELena (Confirmation of Safety and Efficacy of Lokren treatment in menopausal woman with mild and moderate hypertension) 247 женщин (средний возраст 57 лет) в течение 12 нед. получали бетаксол (20 мг/сут.). Для оценки степени выраженности КС использова-

лась шкала модифицированного менопаузального индекса Купермана. Усиление терапии (гидрохлортиазид 12,5/25 мг) потребовалось через 4 нед. у 1/3 пациенток. К окончанию периода наблюдения целевое АД было достигнуто у 88% больных – САД 126 ± 10 мм рт.ст., ДАД 78 ± 6 мм рт.ст., пульсовое АД достоверно снизилось с 62 до 48 мм рт.ст., а ЧСС составила 63 ± 6 уд/мин. Достоверно улучшилось КЖ пациенток. Терапия бетаксолом не сопровождалась отрицательной динамикой показателей липидного обмена, мочевой кислоты и глюкозы плазмы. Частота всех нежелательных явлений составила 9,3%, среди них наиболее часто встречались брадикардия и гипотония [20].

У некоторых больных АГ может иметь место снижение коронарного кровотока в отсутствие явного атеросклероза коронарных артерий, так называемая относительная коронарная недостаточность. Был изучен эффект бетаксола (10-20 мг/сут.) на частоту и длительность бессимптомной депрессии ST за 24 ч холтеровского мониторирования электрокардиограммы (МЭКГ) у 19 пациентов (возраст 43-71 год; 9 женщин, 10 мужчин) без клинических проявлений ИБС – стеноз < 50% на коронароангиографии (КАГ). Развитие депрессии ST коррелировало с предшествующим повышением ЧСС и двойного произведения (ДП), большинство зарегистрированных (79%) эпизодов оставались бессимптомными. Терапия бетаксолом снижала общую длительность эпизодов ишемии с 470 мин до 38 мин ($p < 0,05$) [22].

Как и другие β -АБ, бетаксолон способствует обратному развитию гипертрофии левого желудочка ЛЖ (ГЛЖ). В экспериментальных исследованиях бетаксолон замедлял процесс ремоделирования артерий, уменьшая выраженность периваскулярного и миокардиального фиброза [27]. Положительная динамика массы миокарда по данным эхокардиографии отмечена в нескольких исследованиях [19,26,28]. У женщин в постменопаузе максимальное снижение степени ГЛЖ происходило при комбинации бетаксолон с заместительной гормонотерапией – через 12 мес. регресс ГЛЖ в среднем составил $13,5 \pm 7,4$ г/м² [19].

Стандартом современной терапии АГ считается комбинирование нескольких препаратов с разным механизмом действия. Это подчеркивается в Европейских рекомендациях и JNC 7 [29,30]. Бетаксолон положительно зарекомендовал себя в качестве одного из компонентов такой комбинированной терапии АГ. Мультицентровое, двойное слепое, параллельное исследование антигипертензивной эффективности бетаксолон (20 мг/сут.) и хлорталидона (25 мг/сут.), будущего победителя в исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial), и их комбинации выполнили у 186 больных АГ. Первые 6 нед. проводилась монотерапия, вторые 6 нед. – комбинированная терапия обоими препаратами. САД в горизонтальном положении снижалось на 11 мм рт.ст. на фоне приема бетаксолон и на 12 мм рт.ст. хлорталидона. В течение вторых 6 нед. продолжалось дальнейшее снижение САД, еще -7 мм рт.ст. в группе бетаксолон и -8 мм рт.ст. в группе хлорталидона. Различия между группами носили статистически недостоверный характер. Комбинация обоих препаратов приводила к снижению ДАД у 83% в группе бетаксолон и 85% в группе хлорталидона [31].

В другом перекрестном исследовании сравнивали антигипертензивный эффект гидрохлортиазида (12,5-25 мг/сут.), квинаприла (10-40 мг/сут.) и комбинации доксазозина (1-4 мг/сут.) с бетаксолон (5-10 мг/сут.) у 21 пациента [32,33]. Конечной целью терапии было достижение целевого АД < 130/80 мм рт.ст., которое пациенты самостоятельно измеряли в домашних условиях. САД и ДАД снизилось на 11,5 и 7,5 мм рт.ст., соответственно, на фоне гидрохлортиазида; 12,9 и 8,8 мм рт.ст., соответственно, на фоне квинаприла; и на 21,2 и 16,5 мм рт.ст., соответственно, в случае комбинированной терапии ($p < 0,001$ для всех случаев). Целевое АД было достигнуто у 33%, 43%, и 71% пациентов, соответственно ($p = 0,04$ vs гидрохлортиазида и 0,03 vs квинаприла).

Хороший эффект у больных АГ получен при комбинации бетаксолон с нитрендипином [34], причем в этом случае не наблюдалось отрицательного влияния на содержание холестерина липопр-

теидов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицериды (ТГ). Японские авторы сравнили две стратегии у пациентов с АГ, принимавших амлодипин в низкой дозировке. Первой группе ($n=21$) увеличили его дозировку, а пациентам второй ($n=44$) добавили к терапии бетаксолон [35]. Через 6 мес. терапии АД в обеих группах снизилось одинаково, но в группе бетаксолон LF/HF уменьшился с $2,1 \pm 1,9$ до $1,3 \pm 0,9$ ($p < 0,05$), а спектр высокочастотных колебаний сердечного ритма (HF) увеличился с $0,41 \pm 0,17$ до $0,52 \pm 0,18$ ($p < 0,05$), тогда как в группе амлодипина достоверных изменений variability ритма сердца (BPC) отмечено не было. КЖ также достоверно улучшилось только в группе бетаксолон.

Влияние бетаксолон на BPC у пациентов с АГ было отмечено и в других исследованиях [36]. Трехнедельный курс бетаксолон сопровождался достоверным снижением максимальных САД и ЧСС, достигнутых в ходе нагрузочного теста (184 ± 29 vs 156 ± 26 мм рт.ст. ($p < 0,01$); 132 ± 21 vs 113 ± 15 уд/мин ($p < 0,01$). Во время нагрузочного теста достоверно повысились показатели BPC (HF, 32 ± 36 vs 56 ± 55 ($p < 0,01$); LF, 64 ± 58 vs 95 ± 86 ($p < 0,01$).

У большинства пациентов адекватный антигипертензивный эффект отмечается при приеме препарата в дозировке 10-20 мг/сут. Дальнейшее ее увеличение не приводит к значительному снижению АД, хотя, как будет показано ниже, степень снижения ЧСС пропорциональна дозе бетаксолон.

Стабильная стенокардия

Антиишемический эффект β -АБ связывают с уменьшением потребности миокарда в кислороде за счет снижения ЧСС, АД и сократимости сердечной мышцы, а также увеличения времени перфузии миокарда в диастолу и улучшения кровоснабжения субэндокардиальных отделов. Стабильное антиангинальное действие β -АБ возможно, в первую очередь при использовании препаратов с длительным периодом полувыведения.

Большинство исследований, выполненных с бетаксолон, было посвящено его преимуществам у больных АГ. Однако бетаксолон, как и другие селективные β -АБ, является эффективным антиангинальным средством [37]. В исследовании, выполненном на волонтерах, значение максимальной ЧСС, достигнутой во время стресс-теста, напрямую зависело от дозировки бетаксолон. Чем выше была доза препарата (10-20-40 мг), тем меньшей ЧСС удалось достичь обследуемым: 158 ± 8 уд/мин – для плацебо, 128 ± 3 уд/мин – для 10 мг, 123 ± 2 уд/мин – для 20 мг, 116 ± 4 уд/мин – для 40 мг. Увеличение дозировки до 80 мг не приводило к дальнейшему снижению ЧСС – 136 ± 10 уд/мин [38].

В лабораторных условиях степень снижения ЧСС оказалась одинаковой для эквивалентных доз бетаксолон, атенолола и пропранолола, однако

бетаксол оказывал меньшее влияние на скорость нарастания давления в ЛЖ в начале систолы (dp/dt). Бетаксол снижал общее периферическое сосудистое сопротивление, тогда как атенолол и пропранолол, наоборот, повышали его. Все три препарата снижали потребление кислорода миокардом и увеличивали время атриовентрикулярного проведения. Таким образом, кардиодепрессивный эффект бетаксола оказался наименьшим среди трех препаратов, что позволяет предположить его большую эффективность в лечении ИБС [39].

У больных со стабильной стенокардией бетаксол уменьшал частоту приступов стенокардии с $6,6 \pm 1,9$ эпизодов в неделю до $0,2 \pm 0,5$ эпизодов ($p < 0,00005$) [40]. Общее время нагрузочного теста на тредмиле увеличилось с $3,1 \pm 1,7$ мин до $8,0 \pm 2,3$ мин ($p < 0,00005$). Для того чтобы уменьшить число эпизодов ишемии на 75% пациентам необходимо было ежедневно принимать 12 ± 5 мг (5-40 мг) бетаксола, в то время как клинические проявления блокады адренорецепторов – ЧСС < 50-60 уд/мин и прирост ЧСС < 20% на 1 стадии протокола Bruce, появились при приеме значительно больших доз препарата – 28 ± 29 мг (5-80 мг), что указывает на его высокий терапевтический индекс. Похожие результаты были получены в других исследованиях: бетаксол достоверно увеличивал время до развития стенокардии, время до появления депрессии S-T ≥ 1 мм, общее время нагрузки, снижал ДП, частоту приступов стенокардии и необходимость в нитроглицерине ($p < 0,01$) [41,42].

Эффективность бетаксола (20 и 40 мг однократно в сутки) сравнивали с четырехкратным приемом пропранолола (40-80 мг) в 10-недельном двойном слепом исследовании [43]. Исходно у всех 92 пациентов стресс-тест с ФН сопровождался развитием стенокардии и депрессии ST. В покое препараты одинаково снижали ЧСС и АД, однако бетаксол 40 мг/сут. значительно, чем пропранолол 160 мг/сут. снижал максимальную ЧСС во время ФН ($p < 0,05$). Только у 32% пациентов развитие стенокардии и депрессии ST регистрировали в ходе стресс-теста на фоне терапии бетаксомом 40 мг/сут., по сравнению с 81% лиц, принимавших 80 мг 4 раза в сутки пропранолол (320 мг/сут.!!!). Из этого можно заключить, что по антиангинальному эффекту бетаксол значительно превосходит пропранолол. В рандомизированном, открытом, сравнительном исследовании бетаксола 20 мг/сут. и метопролола тартрата 50 мг 2 раза в сутки комплаенс оказался выше в группе бетаксола [44].

Одним из маркеров развития осложнений после перенесенного ИМ является снижение ВРС, которое может проявляться либо в снижении парасимпатической, либо повышении симпатической активности. В исследование были включены 19 пациентов с перенесенным ранее ИМ, клиникой стабильной стенокардии и стенозом > 60% на КАГ

Таблица 2

Фармакологическая классификация β-АБ [5]

β-АБ	ВСМА	Липофильность	Периферическая вазодилатация
<i>Неселективные (β₁ и β₂) β-АБ</i>			
Надолол	0	Низкая	
Картеолол	+	Низкая	
Пенбутолол	+	Умеренная	
Пиндолол	++	Высокая	
Пропранолол	0	Высокая	
Соталол	0	Низкая	
Тимолол	0	Высокая	
<i>Селективные (β₁) β-АБ</i>			
Ацебутолол	+	Умеренная	
Атенолол	0	Низкая	
Бетаксол	0	Умеренная	
Бисопролол	0	Умеренная	
Целипролол	+	Умеренная	+
Эсмолол	0	Низкая	
Метопролол	0	Высокая	
Небиволол	0		+
<i>α₁- и β-АБ</i>			
Буциндолол	+	Умеренная	+
Карведилол	0	Умеренная	+
Лабеталол	+	Низкая	+

[45]. После двухнедельного “отмывочного” периода всем выполнили два стресс-теста на тредмиле и 48-часовое МЭКГ. Результаты всех стресс-тестов были воспроизводимыми по развитию стенокардии и депрессии ST. Затем пациентам назначали атенолол или бетаксол с конечной целью достичь максимально переносимую дозу.

Через 1-2 мес. всем повторили 48-часовое МЭКГ без отмены β-АБ. Средняя ЧСС достоверно уменьшилась ($p < 0,008$), а средний интервал RR увеличился ($p < 0,0001$). Временной анализ не выявил значительных изменений стандартного отклонения (SDNN), коэффициента вариации (CV), стандартного отклонения всех 5-минутных интервалов (SDNN5), среднего стандартного отклонения всех 5-минутных интервалов (ASDNN5), хотя процент интервалов с вариацией > 50 мс (pNN50) увеличился. Динамика волновой структуры ритма сердца характеризовалась снижением компонентов общей мощности спектра (TP) ($p < 0,0001$) и низкочастотных колебаний (LF) ($p < 0,001$), тогда как HF существенно не изменился. Таким образом, под влиянием β-АБ у пациентов со стабильной ИБС наблюдалось уменьшение симпатической активности, а парасимпатическое звено продемонстрировало гетерогенные ответы.

Вазоспастическая стенокардия

Под наблюдением находились 12 пациентов с вазоспастической стенокардией и положительным результатом стресс-теста [46]. Всем пациентам назначали бетаксол в дозе 1,25-5 мг/сут на период в 3 мес. Нагрузочный тест на тредмиле и скинтигра-

Фармакокинетические особенности β -АБ

β -АБ	Адсорбция (%)	Биодоступность (%)	Период полувыведения (ч)	Почечная элиминация
Надолол	30	30-50	12-24	25
Пиндолол	90	85-95	3-4	>90
Пропранолол	>90	20-30	3-6	>90
Соталол	75-90	75-90	7-18	75-90
Ацебутолол	60	20-60	3-4	25-54
Атенолол	50	40-60	3-6	47
Бетаксоллол	100	89	15-20	>80
Бисопролол	>90	80-90	10-12	95
Метопролол	>95	40-50	3-4	>97
Небиволол	>95	85-95	14-24	36
Карведилол	85	25	7	15

фию миокарда с аденозином выполняли до начала терапии и по ее завершению. Ухудшение клинической картины не наблюдали ни у одного пациента. Результатом терапии стало значительное увеличение времени до возникновения стенокардии и развития депрессии ST. Авторы предполагают, что бетаксоллол потенциально может использоваться для лечения вазоспастической стенокардии.

Нарушения ритма сердца

β -АБ широко используются для предупреждения и купирования многих видов пароксизмальных нарушений ритма (суправентрикулярных и желудочковых), а также для контроля за частотой желудочковых сокращений (ЧЖС) у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий (ФП).

Фибрилляция предсердий. Было выполнено проспективное, рандомизированное, перекрестное исследование с участием 35 пациентов с хронической формой ФП, в т.ч. 15 пациентов имели систолическую дисфункцию ЛЖ [47,48]. Исследование преследовало три цели: сравнить эффективность дилтиазема (90 мг 2 раза в сутки) и бетаксоллола (20 мг/сут.) в сочетании с дигоксином (0,125-0,5 мг/сут.); выяснить, будет ли эффект лечения сохраняться в течение 7 мес.; определить безопасность комбинированной терапии у больных с нарушенной функцией ЛЖ. Следует напомнить, что исследование проводилось еще до эры β -АБ у больных с ХСН. ЧЖС при сочетании дигоксина с бетаксоллолом снизилась в покое и во время стресс-теста – 67 ± 3 уд/мин и 135 ± 5 уд/мин, соответственно, значительно, чем при комбинировании дигоксина с дилтиаземом – 80 ± 7 уд/мин и 154 ± 5 уд/мин, соответственно ($p < 0,05$ в обоих случаях). ДП в покое и на фоне ФН значительно снижалось также на фоне бетаксоллола – 85 ± 4 и 213 ± 12 , соответственно, чем дилтиазема – 105 ± 6 и 269 ± 12 , соответственно ($p < 0,05$). Толерантность к ФН улучшалась при сочетании дигоксина с бетаксоллолом в большей степени, чем с дилтиаземом ($p < 0,05$). Ухудшения функции ЛЖ не отмечено.

В другом исследовании бетаксоллол также успешно контролировал ЧЖС у больных с постоянной формой ФП, как в покое, так и при ФН, что сопровождалось компенсаторным увеличением сердечного выброса [49].

Пароксизмальная атриовентрикулярная узловая тахикардия (ПАВУТ) и пароксизмальная реципрокная атриовентрикулярная узловая тахикардия (ПРАВУТ). Электрофизиологические эффекты бетаксоллола при внутривенном (в/в) (0,15 мг/кг) и пероральном способах введения (20 мг/сут.) изучали у 11 пациентов ПАВУТ [50]. Бетаксоллол достоверно удлинял интервал RR, время восстановления функции синусового узла, время проведения на участке предсердие – Гис (АН-интервал), а также функциональные антероградные рефрактерные периоды (РП) медленно- и быстропроводящих путей ($p < 0,01$). Эффективный РП (ЭРП) быстропроводящего пути также достоверно удлинялся ($p < 0,05$). ЭРП предсердий и желудочков достоверно не изменялись. В/в введение бетаксоллола предотвращало индукцию тахикардии у 8 пациентов, тогда как при приеме per os подобного результата удалось достичь у 10 из 11 больных. В двух случаях бетаксоллол замедлял антероградную проводимость по медленному пути; блокада ретроградного проведения по быстрому пути имела место у 8 пациентов. Вероятно, больший эффект приема препарата per os зависел от большей концентрации его в плазме – 58 ± 38 нг/мл vs 40 ± 40 нг/мл при в/в введении.

В отличие от ПАВУТ бетаксоллол при в/в введении ни у одного из 8 пациентов с ПРАВУТ не смог предупредить ее развитие, а при пероральном приеме положительный эффект зарегистрирован только у 2 пациентов [51].

Желудочковая тахикардия (ЖТ). Изучали эффективность комбинированной терапии амиодароном (400 мг/сут.) в сочетании с низкими дозами β -АБ у 20 пациентов (средний возраст 55 ± 16 лет) с ЖТ, рефрактерной к антиаритмической терапии [52]. Ранее пациентам назначали в среднем $4,6 \pm 1,9$ различных препаратов. В качестве допол-

нения к амиодарону использовали ацебутолол 100 мг/сут., бетаксол 5-10 мг/сут., метопролол 50 мг/сут., надолол 20-40 мг/сут., пиндолол 2,5 мг/сут., пропранолол 30 мг/сут., соталол 80-160 мг/сут. Семи пациентам ранее безуспешно выполнили фулгурацию, 13 пациентов имели в анамнезе ИБС, 3 – аритмогенную дисплазию правого желудочка, 2 – дилатационную кардиопатию, 1 – клапанный порок и 1 не имел структурных изменений сердца. Фракция выброса (ФВ) у 10 пациентов ≤ 30%: 10 имели ХСН III функционального класса (ФК) согласно классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA). ЖТ носила непрерывно-рецидивирующий характер у 3 пациентов, еще у 3 пароксизмы возникали ежедневно, у 7 – каждую неделю, у остальных – реже 1 раза в нед. Сочетание β-АБ и амиодарона позволило добиться значительного подавления эпизодов ЖТ у всех пациентов. Отмечалось снижение ЧСС в покое на 15% (с 65 уд/мин до 55 уд/мин). В конце периода лечения неустойчивая ЖТ была индуцирована в ходе нагрузочного тестирования у 2 пациентов из 14. Пароксизмы ЖТ удалось спровоцировать во время программированной стимуляции у 10 из 15 пациентов, однако, они имели меньшую ЧЖС и легче переносились у 9 пациентов, и только у 1 остались без изменений, что указывает на эффективность подобного рода комбинации.

Сердечная недостаточность

В течение многих лет считалось невозможным и опасным назначать β-АБ больным с ХСН из-за их отрицательного инотропного эффекта. Однако времена изменились, и благодаря исследованиям MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Heart Failure), CIBIS-II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II), COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomised Cumulative Survival trial), COMET (Carvedilol Or Metoprolol European Trial), и ряда других, β-АБ заняли одну из ключевых позиций в лечении ХСН.

Экспериментально кардиопротективный эффект бетаксола изучали на модели СН, развившейся у крыс как исход аутоиммунного миокардита [53]. Бетаксол назначали per os в дозе 0,1 мг/кг, 1,0 мг/кг и 10 мг/кг в сутки, на период 1 мес. Бетаксол снижал ЧСС, уровень ПНУ и увеличивал выживаемость, при этом масса сердца, степень выраженности фиброза и гемодинамические параметры существенно не изменились. Таким образом, экспериментально было показано, что бетаксол может повышать выживаемость при ХСН, снижая вероятность внезапной смерти (ВС).

В конце 1999г в был представлен дизайн двойного слепого, рандомизированного исследования ВЕТАСАР (Betaxolol versus Carvedilol) [54], принятого для сравнения эффективности терапии ХСН высокоселективным β-АБ бетаксолом

с неселективным β-АБ карведилолом. Надо заметить, что по результатам исследования COMET, карведилол в дозе ≤ 50 мг/сут. в такой же ситуации превзошел метопролола тартрат ≤ 100 мг/сут. [55].

Всего в исследовании ВЕТАСАР приняли участие 255 пациентов с ХСН II-III ФК (NYHA), рандомизированных к приему карведилола (n=131, макс.доза 25 мг/сут.) или бетаксола (n=124, макс. доза 20 мг/сут.). Подбор дозировки продолжался до 8 нед., после чего в течение 6 мес. проводилось лечение этими препаратами в максимальных дозах.

Первичной конечной точкой был прирост ФВ. В обеих группах она увеличилась одинаково: с 30% до 43% для карведилола и с 31% до 43% для бетаксола (p=нд). Случаи сердечно-сосудистой смерти и повторные госпитализации в связи с утяжелением ХСН зарегистрированы у 15% пациентов в группе карведилола и 13% в группе бетаксола (p=нд). Среднее увеличение расстояния, пройденного при выполнении 6-минутного теста составило 63 м для карведилола и 61 м для бетаксола (p=нд). Индекс опросника Minnesota Living with Heart Failure также увеличился одинаково. Снижение ЧСС в группе карведилола составило 13,1 уд/мин vs 14,4 уд/мин для бетаксола (p=нд), снижение САД – 4 мм рт.ст. и – 7 мм рт.ст., соответственно (p=нд).

Таким образом, в исследовании ВЕТАСАР бетаксол и карведилол как наиболее изученные β-АБ для лечения ХСН, оказались равноценными [56].

Метаболические эффекты

Бетаксол не влияет на стимулированное ФН снижение уровня глюкозы крови и не нарушает толерантности к глюкозе [57,58]. Слепое, перекрестное исследование бетаксола (20 мг/сут.) на фоне глибенкламида или метформина у 12 здоровых волонтеров показало, что селективная блокада бетаксолом не влияет на уровень глюкозы натощак и/или результат теста толерантности к глюкозе. Аналогичным образом у волонтеров концентрации инсулина, натрия и калия достоверно не различались, независимо, принимали ли они глибенкламид или метформин [59].

Во многих исследованиях показано, что длительный прием бетаксола не оказывает отрицательного влияния на уровень общего холестерина (ОХС) и ХС ЛВП [18,26]. У пациентов с АГ, страдающих ожирением, терапия бетаксолом (20 мг/сут.) также не сопровождалась достоверным изменением ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП. Уровень ТГ имел недостоверную тенденцию к повышению с $2,2 \pm 0,3$ до $2,8 \pm 0,4$ ммоль/л после 4 мес. лечения [11]. Только лишь в одном исследовании зарегистрировано снижение содержания ХС ЛВП, повышение уровня ТГ и ряда аполипопротеинов, вместе с тем его ком-

бинация с нитрендипином позволяла сохранить липидный профиль пациентов неизменным [34].

Лактация

Важный вопрос — назначение β -АБ женщинам детородного возраста. Врачи хорошо знакомы с тем риском, который несет прием β -АБ во II-III триместрах беременности. Это задержка развития плода, угнетение его сердечно-легочной деятельности, легкая гипогликемия, низкая масса тела и малый рост при рождении. Степень экскреции β -АБ с грудным молоком не является класс-эффектом, а зависит от индивидуальных особенностей препарата. Наиболее изученными на сегодняшний день являются метопролол, пропранолол и надолол. В отношении бетаксолола данных мало, соотношение концентрации препарата в молоке и плазме составляет 2,0-11,6, что предполагает его накопление в грудном молоке [60]. Поэтому American Academy of Pediatrics рекомендует матерям, принимающим бетаксолол, равно, как и другие β -АБ, тщательно мониторировать проявления блокады адренорецепторов [61].

Влияние на бронхиальную проходимость

Известно, что в целом β -АБ, в т.ч. неселективные, не влияют на бронхиальную проходимость у здоровых людей и пациентов, не страдающих

заболеваниями легких, хотя в литературе присутствует описание подобных случаев.

Бетаксолол в острых пробах при в/в (до 0,6 мг/кг) введении и приеме per os (5-40 мг) не оказывал влияния на объем форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) в покое и при ФН [62]. Прием препарата в течение недели также не сопровождался изменением бронхиальной проходимости [63].

Однако, несмотря на то, что даже у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких отрицательного действия бетаксолола на бронхиальную проходимость обнаружено не было [64], назначение его, как и других β -АБ, при данной патологии нецелесообразно.

Заключение

Таким образом, все приведенные выше исследования достоверно доказали эффективность бетаксолола в лечении мягкой и умеренной АГ у пациентов любого возраста и пола. Препарат оказывает протективное действие на органы-мишени, приводя к регрессии ГЛЖ и снижая риск осложнений. Он может рассматриваться как препарат первой линии, т.к. эффективен в виде монотерапии и в сочетании с другими АГП. Препарат практически не влияет на липидный обмен, метаболизм глюкозы и не ухудшает КЖ больных, что позволяет широко его назначать пациенткам с АГ в постменопаузе.

Литература

1. The CAPRICON investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. The CAPRICON randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385-90.
2. CIBIS-II investigators and committees. The cardiac insufficiency bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
3. MERIT-HF study group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. Metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure. *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
4. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al. for the carvedilol prospective randomised cumulative survival study group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 1651-8.
5. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, et al. Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers. The Task Force on beta-blockers of the European Society of Cardiology. *Euro Heart J* 2004; 25: 1341-62.
6. Ludden TM, Boyle DA, Gieseker D, et al. Absolute bioavailability and dose proportionality of betaxolol in normal healthy subjects. *J Pharm Sci* 1988; 77(9): 779-83.
7. Lipworth BJ, Irvine NA, McDevitt DG. The effects of time and dose on the relative beta 1- and beta 2-adrenoceptor antagonism of betaxolol and atenolol. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31(2): 154-9.
8. Lipworth BJ, Irvine NA, McDevitt DG. The effects of chronic dosing on the beta 1 and beta 2-adrenoceptor antagonism of betaxolol and atenolol. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 40(5): 467-71.
9. Zateyshchikov DA, Minushkina LO, Brovkin AN, et al. Association of CYP2D6 and ADRB1 genes with hypotensive and antichronotropic action of betaxolol in patients with arterial hypertension. *Fundam Clin Pharmacol* 2007; 21(4): 437-43.
10. Hollenbeck M, Plum J, Heering P, et al. Influence of betaxolol on renal function and atrial natriuretic peptide in essential hypertension. *J Hypertens* 1991; 9(9): 819-24.
11. Os JS, Brummelen P, Woittiez AJ. Betaxolol in obese hypertensive patients. Long-term effects on blood pressure and serum lipids. *Neth J Med* 1992; 40(5-6): 227-31.
12. Williams RL, Goyle KK, Herman TS, et al. Dose-dependent effects of betaxolol in hypertension: a double-blind, multicenter study. *J Clin Pharmacol* 1992; 32(4): 360-7.
13. Soucek M, Julinek J, Rihacek I, Stejfa M. Betaxolol hydrochloride in the treatment of mild and medium hypertension--long-term effects. *Vnitr Lek* 1995; 41(9): 605-8.
14. Keltai M, Matos L, Ofner P. Effect of betaxolol on blood pressure and heart rate in mild to moderate hypertension. *Orv Hetil* 1997; 138(42): 2661-4.
15. Соболева Г.Н., Карпов Ю.А., Рогоза А.Н., Кухарчук В.В. Влияние бета-блокатора пролонгированного действия бетаксолола на суточный профиль артериального давления у больных гипертонической болезнью. *Кардиология* 1997; 5: 26-30.
16. Soucek M, Rihacek I, Frana P. A comparison of the trough-to-peak ratio of cardio-selective beta-blockers in patients with newly diagnosed hypertension. *Blood Press Monit* 2006; 11(6): 337-42.
17. Riháček I, Soucek M, Frána P. The smoothness index of betaxolol hydrochloride in patients with newly diagnosed hypertension. *Vnitr Lek* 2007; 53(1): 25-30.
18. Быстрова М.М., Бритов А.Н., Горбунов В.М. и др. Применение бетаксолола у женщин с артериальной гипертонией в постменопаузе. *Тер архив* 1999; 6: 67-70.
19. Быстрова М.М., Бритов А.Н., Горбунов В.М. и др. Заместительная гормонотерапия у женщин с артериальной гипертонией в пери- и постменопаузе: гемодинамические эффекты. *Тер архив* 2001; 10: 33-8.
20. Глезер М.Г. Подтверждение безопасности и терапевтического эффекта бетаксолола при лечении легкой и умеренной

- артериальной гипертензии у женщин с климактерическим синдромом. Исследование SElena. Пробл жен здор 2008; 2: 3-11.
21. Кириченко А.А., Танкиева З.М., Эбзеева Е.Ю. Эффективность и переносимость бетаксолола при лечении артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе. Фарматека 2007; 20: 1-3.
 22. Christ M, Rauen P, Klauss V, et al. Spontaneous changes of heart rate, blood pressure, and ischemia-type ST-segment depressions in patients with hypertension without significant coronary artery disease: beneficial effects of beta-blockade. J Cardiovasc Pharmacol 1996; 28(6): 755-63.
 23. Моисеев В.С., Моисеев С.В. Бетаксол (локрен) при артериальной гипертензии. Тер архив 1998; 2: 82-6.
 24. Johnson BF, Whelton A. A Study Design for Comparing the Effects of Missing Daily Doses of Antihypertensive Drugs. Am J Ther 1994; 1(4): 260-7.
 25. Ameling EH, de Korte DF, Man in 't Veld A. Impact of diagnosis and treatment of hypertension on quality of life: a double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over study of betaxolol. J Cardiovasc Pharmacol 1991; 18(5): 752-60.
 26. Лазебник Л.Б., Комиссаренко И.А., Гусейнзаде М., Акурова М.Ю. Фармакодинамические эффекты локрена (бетаксолола) при трехмесячном лечении артериальной гипертензии у пожилых. Тер архив 1998; 6: 44-7.
 27. Kobayashi N, Nakano S, Mori Y, et al. Betaxolol Inhibits Extracellular Signal-Regulated Kinase and P70S6 Kinase Activities and Gene Expressions of Platelet-Derived Growth Factor A-Chain and Transforming Growth Factor-β1 in Dahl Salt-Sensitive Hypertensive Rats. Hypertens Res 2002; 25: 211-9.
 28. De Gaudemaris R, Camaleonte A, Dimitriou R, et al. Interest of ambulatory blood pressure, exercise test recordings and echocardiographic measurements, in borderline arterial hypertension. Clin Exp Hypertens A 1985; 7(2-3): 371-9.
 29. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. JAMA 2003; 289: 2560-72.
 30. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2007; 28: 1462-536.
 31. Burriss JF, Davidov ME, Jenkins P, et al. Comparison of the antihypertensive effects of betaxolol and chlorthalidone as monotherapy and in combination. Arch Intern Med 1989; 149(11): 2437-41.
 32. Mann SJ, Gerber LM. Low-dose alpha/beta blockade in the treatment of essential hypertension. Am J Hypertens 2001; 14(6 Pt 1): 553-8.
 33. Mann SJ, Gerber LM. Psychological characteristics and responses to antihypertensive drug therapy. J Clin Hypertens 2002; 4(1): 25-34.
 34. Saku K, Zhang B, Okamoto T, et al. Medium-term effects of betaxolol monotherapy and combination therapy with nitrendipine on lipoprotein and apolipoprotein metabolism in patients with mild to moderate essential hypertension. J Hum Hypertens 1996; 10(4): 263-8.
 35. Takase B, Takeishi Y, Hirai T, et al. Comparative effects of amlodipine monotherapy and combination therapy with betaxolol on cardiac autonomic nervous activity and health-related quality of life in patients with poorly controlled hypertension. Circ J 2008; 72(5): 764-9.
 36. Takase B, Abe Y, Nagata M, et al. Effect of betaxolol hydrochloride on heart rate variability indices during exercise stress testing in patients with hypertension. Biomed Pharmacother 2005; 59(Suppl 1): S158-62.
 37. Дупляков Д.В., Глухова В.Л., Вожаева З.И., Головина Г.А. Кардиоселективная бета-адреноблокада бетаксолом в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Тер архив 2006; 9: 43-8.
 38. Irvine NA, Lipworth BJ, McDevitt DG. A dose-ranging study to evaluate the beta-adrenoceptor selectivity of single doses of betaxolol. Br J Clin Pharmacol 1990; 30(1): 119-26.
 39. Uchida S, Itoh M, Fujimoto M, et al. Antihypertensive effects of betaxolol, a cardioselective beta-adrenoceptor antagonist, in stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHRSP). Nippon Yakurigaku Zasshi 1990; 96(2): 49-63.
 40. Alpert MA, Mukerji V, Villarreal D, et al. Efficacy of betaxolol in the treatment of stable exertional angina pectoris: a dose-ranging study. Angiology 1990; 41(5): 365-76.
 41. Chrysant SG, Bittar N. Betaxolol in the treatment of stable angina pectoris. Cardiology 1994; 84(4-5): 316-21.
 42. Glasser SP, Friedman R, Talibi T, et al. Safety and compatibility of betaxolol hydrochloride combined with diltiazem or nifedipine therapy in stable angina pectoris. Am J Cardiol 1994; 73(4): 213-8.
 43. Narahara KA. Double-blind comparison of once daily betaxolol versus propranolol four times daily in stable angina pectoris. Betaxolol Investigators Group. Am J Cardiol 1990; 65(9): 577-82.
 44. Kardas P. Compliance, clinical outcome, and quality of life of patients with stable angina pectoris receiving once-daily betaxolol versus twice daily metoprolol: a randomized controlled trial. Vasc Health Risk Manag 2007; 3(2): 235-42.
 45. Burger AJ, Kamalesh M, Kumar S, Nesto R. Effect of beta adrenergic receptor blockade on cardiac autonomic tone in patients with chronic stable angina. Pacing Clin Electrophysiol 1996; 19(4 Pt 1): 411-7.
 46. Suzuki J, Watanabe K, Tsuruoka T, et al. Beneficial effects of betaxolol, a selective antagonist of beta-1 adrenoceptors, on exercise-induced myocardial ischemia in patients with coronary vasospasm. Int J Cardiol 2003; 91(2-3): 227-32.
 47. Koh KK, Song JH, Kwon KS, et al. Comparative study of efficacy and safety of low-dose diltiazem or betaxolol in combination with digoxin to control ventricular rate in chronic atrial fibrillation: randomized crossover study. Int J Cardiol 1995; 52(2): 167-74.
 48. Koh KK, Kwon KS, Park HB, et al. Efficacy and safety of digoxin alone and in combination with low-dose diltiazem or betaxolol to control ventricular rate in chronic atrial fibrillation. Am J Cardiol 1995; 75(1): 88-90.
 49. Atwood JE, Myers J, Quaglietti S, et al. Effect of betaxolol on the hemodynamic, gas exchange, and cardiac output response to exercise in chronic atrial fibrillation. Chest 1999; 115: 1175-80.
 50. Kuhlkamp V, Ickrath O, Haasis R, Seipel L. Electrophysiologic effects of betaxolol on conduction properties of the antegrade and retrograde pathway in patients with typical atrioventricular node reentry tachycardia following intravenous and oral administration. Z Kardiol 1988; 77(8): 527-33.
 51. Kuhlkamp V, Ickrath O, Haasis R, Seipel L. Comparison of the effects of intravenous and oral betaxolol on antegrade and retrograde conduction in patients with atrioventricular nodal reentrant and atrioventricular reentrant tachycardia. Eur Heart J 1989; 10(6): 493-501.
 52. Tonet J, Frank R, Fontaine G, Grosgeat Y. Efficacy and safety of low doses of beta-blocker agents combined with amiodarone in refractory ventricular tachycardia. Pacing Clin Electrophysiol 1988; 11(11 Pt 2): 1984-9.
 53. Watanabe K, Juan W, Narasimman G, et al. Betaxolol improves the survival rate and changes natriuretic peptide expression in rats with heart failure. J Cardiovasc Pharmacol 2003; 41(Suppl 1): S99-103.
 54. Bohler S, Saubadu S, Scheldewaert R, Figulla HR. Betaxolol versus carvedilol in chronic heart failure (BETACAR study). Rationale and design. Arzneimittelforschung 1999; 49: 311-7.
 55. Poole-Wilson PhA, Swedberg K, Cleland JGF, et al, for the COMET investigators Comparison of carvedilol and metoprolol

- on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7-13.
56. Figulla HR, Krzeminska-Pakula M, Wrabec K, et al. Betaxolol is equivalent to carvedilol in patients with heart failure NYHA II or III Result of a randomized multicenter trial (BETACAR Trial). *Intern J Cardiol* 2006; 113: 153-60.
57. Morselli PL, Kilborn JR, Cavern L, et al. Betaxolol and other beta-adrenoreceptor antagonists. Raven Press 1983.
58. Benn JJ, Brown PM, Beckwith LJ, et al. Glucose turnover in type I diabetic subjects during exercise. Effect of selective and nonselective beta-blockade and insulin withdrawal. *Diabetes Care* 1992; 15(11): 1721-6.
59. Sinclair AJ, Davies IB, Warrington SJ. Betaxolol and glucose-insulin relationships: studies in normal subjects taking glibenclamide or metformin. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30(5): 699-702.
60. Morselli PL, Boutroy MJ, Bianchetti G, et al. Placental transfer and perinatal pharmacokinetics of betaxolol. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38: 477-83.
61. Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and chemicals into human milk. *Pediatrics* 1994; 93: 137-50.
62. Beresford R, Heel RC. Betaxolol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in hypertension. *Drugs* 1986; 31(1): 6-28.
63. Patrick JM, Wharrad HJ, Wilson CG, Birmingham AT. The effect of a week's beta-adrenoceptor antagonism on daytime heart-rates, subjective responses to exercise, and physical activity in normal subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 19(2): 177-85.
64. Grandordy BM, Thomas V, de Lauture D, Marsac J. Cumulative dose-response curves for assessing combined effects of salbutamol and ipratropium bromide in chronic asthma. *Eur Respir J* 1988; 1(6): 531-5.

Поступила 21/04-2009