

Роль бета-блокаторов в лечении артериальной гипертензии: мнения, доказательства и реальная практика

В газете *New York Times* от 14 ноября 2005 г. сообщалось о том, что в США бета-блокаторы занимают четвертое место среди наиболее часто назначаемых лекарственных препаратов, а количество выписанных на эти препараты рецептов достигает 44 млн в год [1]. Очевидно, что большая часть назначений препаратов этого класса была сделана по поводу артериальной гипертензии (АГ).

В течение последнего десятилетия в национальных и международных рекомендациях бета-блокаторы рассматривались как препараты первого ряда для лечения АГ наряду с тиазидными диуретиками, антагонистами кальция и блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [2-4]. По мнению авторитетных источников, которые участвовали в подготовке проекта таких рекомендаций, существенная роль, отводимая бета-блокаторам, была основана предположительно на доказательствах снижения частоты развития осложнений и смертности больных с АГ при использовании препаратов этого класса.

Однако результаты более тщательного анализа существующих доказательств стали основанием для сомнений в эффективности и безопасности применения бета-блокаторов при лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), связанных с АГ. По мнению некоторых авторов [5], национальным комитетам по созданию рекомендаций следует пересмотреть мнение о бета-блокаторах как препаратах первого ряда для лечения АГ. В результате в названиях статей стали появляться фразы, отражающие мнение авторов о целесообразности прекращения широкого использования бета-блокаторов. Однако очевидно, что для решения вопроса о таком ограничении применения бета-блокаторов необходимо еще раз обратиться к существующей доказательной информации об эффективности и безопасности использования препаратов этого класса для лечения АГ.

Роль бета-блокаторов в лечении неосложненной артериальной гипертензии

Впервые в ходе выполнения исследования *British Medical Research Council* [6] изучалась частота развития неблагоприятных клинических исходов при использовании терапии, основанной на применении бета-блокатора (пропранолола) в дополнение к тиазидному диуретику (бендрофлуазиду). По сравнению с применением плацебо только прием тиазидного диуретика приводил к статистически значимому снижению риска развития инсульта, вероятно, за счет более выраженного снижения АД при использовании диуретика по сравнению с применением бета-блокатора. Однако в обеих группах активного лечения отмечалось снижение риска развития тяжелых осложнений ССЗ. Наличие результатов исследований, которые свидетельствовали об улучшении показателей выживаемости больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), за счет применения бета-блокаторов, стало считаться достаточным основанием для использования тиазидных диуретиков и бета-блокаторов как относительно эквивалентных альтернативных подходов к начальной терапии АГ. Такое мнение оставалось неизменным в течение 1990-х годов, несмотря на данные, полученные в ходе исследования *British Medical Research Council study in the elderly*, когда было установлено, что монотерапия бета-блокатором у больных АГ пожилого возраста не только неэффективна, но в тех случаях, когда

бета-блокатор добавляли к диуретику, эффективность антигипертензивной терапии отчетливо уменьшалась [7]. В соответствии с существовавшей в то время практикой в качестве бета-блокатора в этом исследовании был выбран селективный бета-блокатор атенолол, применение которого в течение первого года терапии приводило к менее выраженному снижению уровня АД по сравнению с приемом гидрохлортиазида. Хотя F.H. Messerli и соавт. уже в то время начали высказывать сомнения в эффективности применения бета-блокаторов как средств первого ряда для лечения неосложненной АГ [8], в ходе выполнения большинства клинических испытаний антигипертензивных препаратов в группе стандартной терапии, которая служила контролем, обычно применяли тиазидные диуретики и/или бета-блокаторы, в том числе нередко селективный бета-блокатор атенолол. В целом к 2005 г. были выявлены очень небольшие различия между применением стандартной терапии и более современными препаратами в частоте развития осложнений ССЗ. Единственным исключением было исследование LIFE (*Losartan Intervention For End point reduction in hypertension*), результаты которого свидетельствовали о том, что тактика лечения, основанная на приеме блокатора рецептора ангиотензина II лозартана по сравнению с тактикой, основанной на приеме атенолола, приводит к статистически значимому снижению основного комбинированного показателя частоты развития таких неблагоприятных клинических исходов, как инсульт, ИМ и смерть от осложнений ССЗ, на 13% ($p = 0,02$) [9]. Однако такое относительно небольшое различие между группами специально отобранных больных с гипертрофией левого желудочка, выявленное лишь в ходе выполнения одного исследования, не повлияло на клинические рекомендации по лечению АГ, в которых бета-блокаторы по-прежнему рассматривались как препараты первого ряда для лечения неосложненной АГ [2-3].

Баланс доказательной информации изменился после опубликования результатов исследования ASCOT-BPLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Treatment Arm*) [10]. Это крупное многоцентровое проспективное открытое рандомизированное клиническое испытание (РКИ) с применением слепого метода при оценке клинических исходов, в котором сравнивали влияние сочетанного применения амлодипина и периндоприла с сочетанной терапией атенололом и тиазидным диуретиком при АГ на частоту развития несмертельного ИМ и смертность от ишемической болезни сердца (ИБС). Исследование было завершено досрочно в связи со снижением общей смертности на 11% в группе терапии, основанной на приеме амлодипина, по сравнению с группой терапии, основанной на приеме атенолола ($p = 0,02$). К моменту досрочного прекращения исследования в группе амлодипина по сравнению с группой атенолола не было отмечено статистически значимого

снижения основного показателя частоты развития несмертельного ИМ (включая так называемый бессимптомный ИМ) и смертности от ИБС (отношение риска 0,90; $p=0,11$), однако статистически значимо снижался риск развития инсульта на 23%. Такое различие могло быть обусловлено более низким уровнем АД в группе амлодипина по сравнению с группой атенолола в среднем на 2,7 и 1,9 мм рт. ст. соответственно, которое было еще более выраженным в течение первого года терапии. Полученные результаты могли быть обусловлены и тем, что атенолол применялся 1 раз в сутки и/или применением относительно невысокой дозы тиазидного диуретика, который добавляли к бета-блокатору в случае необходимости достижения желаемого уровня АД.

После опубликования результатов исследования ASCOT было выполнено несколько метаанализов, результаты которых повлияли на изменения в рекомендациях по ограничению использования бета-блокаторов в лечении АГ [11,12]. Следует отметить, что сходное отсутствие доказательств эффективности применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) для первичной профилактики осложнений ССЗ у больных АГ моложе 55 лет не стало основанием для исключения препаратов этого класса из списка средств первого ряда для лечения АГ в Британских рекомендациях по лечению АГ 2006 г. [12].

Хотя существует мнение о том, что бета-блокаторы не следует считать препаратами первого ряда при лечении неосложненной или хорошо поддающейся лечению АГ, использование препаратов этого класса может быть обоснованным у больных с осложненной или недостаточно эффективно леченной АГ. Следует отметить отсутствие достаточных оснований для экстраполяции данных, полученных при оценке эффективности атенолола для первичной профилактики осложнений АГ, на другие препараты этого класса. Необходимо учитывать, что во всех клинических испытаниях бета-блокаторов, в которых не было отмечено их положительного эффекта на частоту развития неблагоприятных клинических исходов, использовали атенолол и метопролол. Можно ли добиться снижения риска развития таких исходов при использовании более современных бета-блокаторов, пока не установлено.

Роль бета-блокаторов в лечении осложненной и/или плохо поддающейся лечению артериальной гипертензии

Вопросы, обсуждаемые выше, касались роли применения бета-блокаторов при лечении неосложненной и хорошо поддающейся лечению АГ. Однако нередко возникают клинические ситуации, при которых показано использование бета-блокаторов. Согласно последнему варианту рекомендаций Европейского общества по лечению АГ и Европейского общества кардиологов [13] применение бета-блокаторов у больных с АГ показано в следующих случаях: ранее перенесенный ИМ, наличие стенокардии, хронической сердечной недостаточности

(ХСН) и постоянная форма фибрилляции предсердий. Таким образом, роль бета-блокаторов в лечении больных АГ определяется тем, на каком этапе сердечно-сосудистого континуума находился больной: в начале континуума обоснованность применения бета-блокаторов приближается к нулю, а по мере его развития постепенно доходит до 100%.

При выборе бета-блокатора в качестве антигипертензивного препарата у больных с высоким риском развития осложнений ССЗ учет характеристик конкретного препарата, по-видимому, имеет большее значение, чем при выборе ингибитора АПФ, блокатора рецепторов ангиотензина II или дигидропиридинового антагониста кальция длительного действия. Хотя во всех случаях выбор препарата определяется его фармакокинетическими и фармакодинамическими характеристиками, а также доказательными данными о его клинической эффективности, считается, что для ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II и дигидропиридиновых антагонистов кальция существует эффект, определяемый принадлежностью препарата к определенному классу. Напротив, бета-блокаторы существенно различаются по своим характеристикам и клинической эффективности.

В настоящее время при использовании бета-блокаторов для лечения и профилактики осложнений ССЗ предпочтение отдается современным препаратам, к которым можно отнести карведилол – неселективный бета-блокатор с альфа-блокирующим действием, а также селективные бета1-блокаторы метопролол и бисопролол. Результаты крупных РКИ свидетельствовали о том, что применение этих трех препаратов приводит к снижению смертности больных с ХСН и сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [14, 16]. Кроме того, к эффективным бета-блокаторам относят также небиволол и бетаксоллол, которые по своим характеристикам (липофильность, длительность действия) соответствуют критериям современных β_1 -блокаторов. Учитывая, что в литературе в большей степени представлены данные об эффективности карведилола, метопролола, бисопролола и небиволола, остановимся подробнее на возможностях, которые предоставляет терапия бетаксоллолом.

Антигипертензивная эффективность бетаксоллола. Бетаксоллол относится к жирорастворимым бета-блокаторам, но в отличие от большинства других жирорастворимых препаратов этого класса для него не характерен выраженный метаболизм первого прохождения через печень. Последнее определяет высокую биодоступность бетаксоллола и низкую вариабельность концентрации препарата в крови, что обуславливает отсутствие необходимости в индивидуальном подборе дозы [17]. Длительность действия бетаксоллола обеспечивается длительным периодом полувыведения, который достигает 14-22 ч, и превышает таковую у большинства бета-блокаторов [17].

При сравнении антигипертензивной эффективности применения бетаксоллола по 10-40 мг/сут ($n=71$) и атенолола по 25-100 мг/сут ($n = 75$) у больных со слабо-выраженной и умеренной АГ в ходе выполнения РКИ продолжительностью 24 нед нормализация диастолического АД была

Продолжение на стр. 41.

Роль бета-блокаторов в лечении артериальной гипертензии: мнения, доказательства и реальная практика

Продолжение. Начало на стр. 39.

достигнута у 72 и 52% больных соответственно ($p < 0,05$). При этом была отмечена хорошая переносимость терапии и более высокая антигипертензивная эффективность применения бетаксолола по сравнению с ателололом.

Результаты недавно выполненного исследования свидетельствуют о том, что добавление бетаксолола к амлодипину по сравнению с увеличением дозы амлодипина у больных с недостаточно эффективно леченной АГ приводит к дополнительным положительным эффектам, которые проявляются в улучшении вегетативной регуляции работы сердца и улучшении качества жизни [19].

Тактика выбора бета-блокатора у больных артериальной гипертензией и климактерическим синдромом. Результаты недавно выполненного крупного обсервационного исследования (5523 женщины; возраст от 46 до 57 лет) свидетельствуют о том, что при наличии вазомоторных проявлений климактерического синдрома (ощущения приливов и потливость в ночное время) статистически значимо чаще выявляются факторы риска (ФР) развития осложнений ССЗ по сравнению с женщинами с таким же синдромом, но в отсутствие вазомоторных проявлений [20]. Так, наличие приливов сопровождалось статистически значимым увеличением концентрации общего холестерина в крови на 0,27 ммоль/л, индекса массы тела — на 0,60 кг/м², а также повышением уровня систолического и диастолического АД на 1,59 и 1,09 мм рт. ст. соответственно. Наличие приливов также сопровождалось статистически значимым увеличением риска развития гиперхолестеринемии (отношение шансов 1,52 при 95% ДИ — от 1,25 до 1,84) и АГ (относительный риск 1,20 при 95% ДИ — от 1,07 до 1,34).

Сходные данные были получены и при анализе связи между развитием ночной потливости и риском выявления ФР развития ССЗ. Таким образом, наличие вазомоторных проявлений климактерического синдрома может потребовать более тщательного обследования для выявления ФР развития осложнений ССЗ и решения вопроса об их лекарственной коррекции.

На выбор такой терапии могут влиять и определенные клинические проявления климактерического синдрома. Данные одного из крупных обсервационных исследований по оценке симптомов, связанных с развитием менопаузы, свидетельствовали о том, что ощущение сердцебиений наряду с вазомоторными симптомами оказалось одним из частых клинических проявлений указанного синдрома [21]. Очевидно, что в такой ситуации для уменьшения выраженности сердцебиений возникает необходимость в применении бета-блокатора, который, учитывая повышенный риск развития осложнений ССЗ (АГ, дислипидемия), должен как эффективно снижать АД, так и обладать относительной метаболической нейтральностью. Выше указывалось на более высокую антигипертензивную эффективность бетаксолола по сравнению с ателололом.

Подтверждение терапевтического эффекта и безопасности применения бетаксолола (Локрен, 20 мг) при лечении

слабовыраженной и умеренной АГ у больных женщин с климактерическим синдромом изучалось в специальной программе. Были получены данные о возможности применения бетаксолола при лечении АГ у женщин с климактерическим синдромом. В 22 исследовательских центрах бетаксолол назначали 247 больным АГ (средний возраст 61,3 ± 4,6 года; средний индекс массы тела 29,6 ± 4,6 кг/м²; сахарный диабет 2 типа у 26, или 10,8% больных). Продолжительность наблюдения достигала 12 нед. До конца исследования наблюдались 204 (82,6%) больных. Уровень систолического АД снижался в среднем со 154,4 ± 11,4 до 125,7 ± 9,9 мм рт. ст.; уровень диастолического АД — с 92,7 ± 7,4 до 78,0 ± 6,4 мм рт. ст.; частота сердечных сокращений — с 79,7 ± 10,8 до 63,1 ± 6,3 уд/мин. Через 12 нед у 87,4% больных был достигнут желаемый уровень АД. Следует отметить, что в ходе наблюдения отмечалась метаболическая нейтральность применения бетаксолола. Концентрация в крови общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и холестерина липопротеинов высокой плотности на фоне приема бетаксолола статистически значимо не изменились. Таким образом, если у больных АГ и климактерическим синдромом возникает необходимость в применении бета-блокатора, имеются основания для применения бетаксолола, который не только эффективно снижает уровень АД, но и не оказывает отрицательного влияния на метаболические показатели.

Данные об эффективности применения бетаксолола у больных с хронической сердечной недостаточностью. Хотя эффективность применения бетаксолола при ХСН не изучалась в крупных РКИ, учитывая результаты двойного слепого исследования BETACAR (Betaxolol versus carvedilol in chronic heart failure), можно предполагать, что прием бетаксолола оказывает положительное влияние на состояние больных с ХСН. В исследовании BETACAR были включены 255 больных с ХСН II-III функционального класса по классификации NYHA, которых распределяли в группы приема карведилола по 25 мг 2 раза в сутки ($n=131$) или бетаксолола по 20 мг 1 раз в сутки ($n=124$) в течение 8 мес. Эффективность терапии оценивали с помощью основного показателя степени увеличения ФВ ЛЖ. Отмечали одинаковое увеличение ФВ ЛЖ в группе карведилола (с 30 до 43%) и в группе бетаксолола (с 31 до 43%). В группе карведилола и группе бетаксолола комбинированный показатель смертности от заболеваний сердца и частоты повторных госпитализаций статистически значимо не различался и достигал 13 и 15% соответственно, в одинаковой степени увеличивалось проходное за 6 мин расстояние (на 63 и 61 м соответственно), а также не было различий между группами в выраженности улучшения качества жизни, которое оценивали с помощью Миннесотского опросника. Не отмечали и различий в выраженности снижения ЧСС между группой карведилола и группой бетаксолола (ЧСС снижалась на 13,1 и 13,6 уд/мин соответственно). Таким образом, применение бетаксолола у больных с ХСН на фоне сниженной ФВ ЛЖ оказалось не менее эффективным для

улучшения переносимости физических нагрузок и увеличения ФВ ЛЖ по сравнению с приемом карведилола.

Данные об эффективности применения бетаксолола при стенокардии. Проблема выбора эффективного противоишемического препарата представляется важной у многих больных АГ, поскольку среди них высока распространенность ИБС. Так, в ходе выполнения обсервационного исследования, включавшего 1244 больных АГ, было установлено, что примерно у 20% из них по данным суточного мониторирования ЭКГ выявлялось горизонтальное или косонисходящее снижение сегмента ST ниже изоэлектрической линии [23]. Причем почти в 90% случаев ЭКГ-признаки ишемии миокарда не сопровождались болевыми ощущениями в грудной клетке.

Очевидно, что одним из наиболее важных свойств оптимального бета-блокатора для лечения ИБС следует считать длительность действия, которое обеспечит стойкую блокаду бета-адренорецепторов в течение суток. В такой ситуации длительность действия бетаксолола может оказаться полезным свойством, которое способно обусловить выбор именно этого препарата.

В ходе выполнения РКИ, включавшего 120 амбулаторных больных со стенокардией напряжения, ранее не получавших бета-блокаторы, сравнивали эффективность приема бетаксолола по 20 мг 1 раз в сутки или метопролола тартрата по 50 мг 2 раза в сутки в течение 8 нед [24]. В задачи исследования входила не только оценка эффективности терапии и влияние на качество жизни, но и определяемая с помощью электронных приборов степень соблюдения предписанного режима терапии (основной показатель). В группе бетаксолола по сравнению с группой метопролола статистически значимо выше была степень соблюдения предписанного режима терапии в целом ($86,5 \pm 21,3$ и $76,1 \pm 26,3\%$ соответственно; $p < 0,01$), а также частота применения соответствующих предписанию доз ($84,4 \pm 21,6$ и $64,0 \pm 31,7\%$ соответственно; $p < 0,0001$). В группе бетаксолола и группе метопролола прием очередной дозы препарата пропускали 14,5 ± 21,5 и 24,8 ± 26,4% больных соответственно ($p < 0,01$). Клиническая эффективность бета-блокаторов оказалась сходной, но качество жизни по некоторым шкалам оказалось лучше при использовании бетаксолола по сравнению с метопрололом. Отмеченные преимущества бетаксолола авторы связали в первую очередь с возможностью его приема 1 раз в сутки [24]. Результаты ранее выполненного исследования свидетельствовали о том, что длительный период полувыведения бетаксолола особенно важен для обеспечения высокой противоишемической эффективности препарата [25].

Выводы

Таким образом, хотя в целом показание к применению бета-блокаторов для лечения больных с неосложненной АГ сузились, но в тех случаях, когда больной находится на более выраженных стадиях сердечнососудистого континуума, то есть у больных с осложненным течением АГ, или при недостаточно эффективно леченной АГ роль бета-блокаторов остается достаточно высокой. При выборе бета-блокатора в такой ситуации предпочтение следует отдавать более современным представителям этого класса

препаратов — карведилолу, бисопрололу, метопрололу, небивололу и бетаксололу.

Литература

- Berenson A. Big drug makers see sales decline with their image. New York Times. New York, 2005.
- European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. 2003; 21: 1011-1053.
- Chobanian A. V., Bakris G. L., Black H. R. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure National Heart, Lung, and Blood Institute National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // Hypertension. 2003; 42: 1206-1252.
- Williams B., Poulter N. R., Brown M. J. et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary // BMJ. 2004; 328: 634-640.
- Bevers D. G. The end of beta blockers for uncomplicated hypertension? // Lancet. 2005; 366: 1510-1512.
- Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results // BMJ (Clin Res Ed). 1985; 291: 97-104.
- MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results // BMJ. 1992; 304: 405-412.
- Messerli F. H., Grossman E., Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review // JAMA 1998; 279: 1903-1907.
- Dahlof B., Devereux R. B., Kjeldsen S. E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol // Lancet. 2002; 359: 995-10-03.
- Dahlof B., Sever P. S., Poulter N. R. 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.
- Lindholm L. H., Carlberg B., Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis // Lancet. 2005; 366: 1545-1553.
- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Hypertension: Management of Hypertension in Adults in Primary Care: Partial Update. London, UK: Royal College of Physicians; 2006.
- 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypert. 2007; 25: 1105-1187.
- Packer M., Coats A. J., Fowler M. B. et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure // N Engl J Med. 2001; 344: 1651-1658.
- CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized trial // Lancet. 1999; 353: 9-13.
- MERIT-HF Study group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF) // Lancet. 1999; 353: 2001-2007.
- Beresford R., Heel R. C. Betaxolol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in hypertension. Drugs. 1986; 31: 6-28.
- Mroczek W. J., Burris J. F., Hogan L. B. et al. Comparison of the antihypertensive effects of betaxolol to atenolol // Am J Cardiol. 1988; 61: 807-811.
- 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: 764-769.
- Gast G. C., Grobbee D. E., Pop V. J. et al. Menopausal complaints are associated with cardiovascular risk factors // Hypertension. 2008; 51: 1492-1498.
- Holte A. Influences of natural menopause on health complaints: a prospective study of healthy Norwegian women // Maturitas. 1992; 14: 127-141.
- Figulla H. R., 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) // Int J Cardiol. 2006; 113: 153-160.
- Uen S., Un I., Fimmers R. et al. Myocardial ischemia during everyday life in patients with arterial hypertension: prevalence, risk factors, triggering mechanism and circadian variability // Blood Press Monit. 2006; 11: 173-182.
- 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: 235-242.
- McLenachan J. M., Findlay I. N., Wilson J. T., Dargie H. J. Twenty-four-hour beta-blockade in stable angina pectoris: a study of atenolol and betaxolol // J Cardiovasc Pharmacol. 1992; 20: 311-315.

1. Приведенные дозы основываются на личном опыте автора. Согласно инструкции по применению бетаксолола допустимая максимальная суточная доза составляет 20 мг.

2. Данное показание для применения бетаксолола не зарегистрировано.