

УДК 617.7-007.681-085.217.24

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-3-17-23

Применение бета-адреноблокаторов у пациентов с глаукомой, возможности прогнозирования и минимизации риска побочных эффектов

Е.Э. Филимонова¹, Е.Л. Сорокин^{1,2}, М.А. Есина¹, Л.В. Павлющенко¹¹ Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова», Хабаровский филиал, Хабаровск, Россия;² Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия

Анализ литературы по основным вопросам, касающимся системных и местных (офтальмологических) бета-адреноблокаторов (БАБ). Освещены терапевтические эффекты, аспекты селективности и преимущества современных кардиотропных препаратов. Особое внимание уделено частоте побочных эффектов при приеме системных и офтальмологических БАБ и мероприятиям по ее снижению. На основе собственного клинического опыта выделены системные аддитивные эффекты при глаукоме, протекающей на фоне ряда хронических заболеваний. Даны рекомендации по минимизации риска побочных эффектов БАБ у пациентов с глаукомой и сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Ключевые слова: бета-адреноблокаторы, первичная открытоугольная глаукома, аддитивные эффекты, соматическая патология

Поступила в редакцию 15.04.2021. Получена после доработки 22.04.2021. Принята к печати 31.08.2021

Для цитирования: Филимонова Е.Э., Сорокин Е.Л., Есина М.А., Павлющенко Л.В. Применение бета-адреноблокаторов у пациентов с глаукомой, возможности прогнозирования и минимизации риска побочных эффектов. Тихоокеанский медицинский журнал. 2021;3:17–23. doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-17-23

Для корреспонденции: Филимонова Елена Эдуардовна – врач Хабаровского филиала МНТК «Микрохирургия глаза» (680033, г. Хабаровск, ул. Тихоокеанская, 211); ORCID: 0000-0003-2170-9169; e-mail: naukakhvmtk@mail.ru

Application of beta-adrenoblockers in patients with glaucoma, possibilities of predicting and minimizing risk of side effects

E.E. Filimonova,¹ E.L. Sorokin,^{1,2} M.A. Esina,¹ L.V. Pavlyushchenko¹¹ S. Fyodorov “Eye Microsurgery” Federal State Institution, Khabarovsk Branch, Khabarovsk, Russia;² Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia

Summary: The review of the literature on general issues concerning systematic and local (ophthalmological) beta-blockers (BB). Therapeutic effects, aspects of selectivity and the advantages of modern cardiotropic agents are highlighted. Special attention is paid to the frequency of side effects when taking systematic and ophthalmological BB and measures to decrease the frequency. Systematic additive effects in case of glaucoma caused by a range of chronic diseases were pointed out on the basis of its clinical experience. Recommendations to minimize the risk of BB side effects among patients having glaucoma and accompanying diseases of cardiovascular and respiratory systems were proposed.

Keywords: beta-blockers, primary open-angle glaucoma, additive effects, somatic pathology

Received 15 April 2021; Revised 22 April 2021; Accepted 31 August 2021

For citation: Filimonova EE, Sorokin EL, Esina MA, Pavlyushchenko LV. Application of beta-adrenoblockers in patients with glaucoma, possibilities of predicting and minimizing risk of side effects. Pacific Medical Journal. 2021;3:17–23. doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-17-23

Corresponding author: Elena E. Filimonova, MD, Khabarovsk branch of the S. Fyodorov “Eye Microsurgery” Federal State Institution (211 Tikhookeanskaya St., Khabarovsk, 680033, Russian Federation); ORCID: 0000-0003-2170-9169; e-mail: naukakhvmtk@mail.ru

Впервые теория бета-адренергической рецепции появилась в середине XX века. Так, в 1948 г. R.P. Ahlquist описал два функциональных вида адренорецепторов. Исходя из качественных и количественных различий в действии основных катехоламинов (адреналина и норадреналина) на органы и ткани, он предложил подразделять их рецепторы на альфа- и бета-типы [1].

Катехоламины стимулируют одновременно альфа- и бета-адренорецепторы. Адреналин считается классическим примером прямого альфа- и бета-миметика. Норадреналин как медиатор действует и на альфа-, и на

бета-адренорецепторы, а в качестве лекарственного средства – на альфа-адренорецепторы. Обычно стимуляция рецепторов альфа-типа вызывает эффекты возбуждения, а стимуляция бета-адренорецепторов сопровождается ингибирированием и торможением. Однако из этого правила имеются исключения. В миокарде преобладают бета-адренорецепторы, которые по механизму действия относятся к стимулирующим. В желудочно-кишечном тракте расположены как альфа-, так и бета-адренорецепторы, которые, напротив, относятся к ингибирующим [1, 2]. Альфа-адренорецепторы

сосредоточены преимущественно в кровеносных сосудах кожи, слизистых оболочек, мозга и брюшной полости (почек и кишечника, сфинктеров пищеварительного тракта, трабекул селезенки). Перечисленные сосуды относятся к разряду емкостных. При возбуждении альфа-адренорецепторов происходит активизация физиологических процессов: сокращение гладких мышц сосудов, матки, уретры, дилататора зрачка и т.д. [3]. Повышается уровень артериального давления. Стимулируя симпатическую иннервацию радиальной мышцы радужки глаза, адреналин расширяет зрачок (мидриаз). Сокращение капсулы селезенки сопровождается выбросом в кровь большого количества эритроцитов. Последняя реакция имеет защитный характер при гипоксии и кровопотере [4].

Бета-адренорецепторы широко представлены во всех тканях и системах организма: в сердце, легких, почках, кровеносных сосудах и эндокринных железах, в нервной системе и на форменных элементах крови. Их возбуждение ведет к дилатации периферических сосудов, расслаблению гладкой мускулатуры бронхов, увеличению силы и частоты сердечных сокращений, сопровождается повышением автоматизма и проводимости в атриовентрикулярном узле [5]. Бета-адренорецепторы подразделяются на две группы: бета₁ (локализованы в сердце) и бета₂ (локализованы в бронхах, сосудах скелетных мышц, легочных, мозговых и коронарных сосудах, в матке). Стимуляция бета₁-рецепторов сопровождается увеличением частоты и силы сердечных сокращений, улучшением проводимости и повышением автоматизма сердца, усилением гликогенолиза и липолиза [5, 6]. Стимуляция бета₂-рецепторов вызывает расслабление скелетных мышц, гладких мышц бронхов и кровеносных сосудов. Это означает, что бета₂-адренорецепторы относятся к классическим «тормозным». Такое расположение рецепторов возникло в процессе эволюции. Целесообразность этого расположения обусловлена тем, что при возникновении опасности было необходимо резко повысить интенсивность работы сердца, расширить бронхи, увеличить просвет сосудов головного мозга [7].

Терапевтические эффекты бета-адреноблокаторов

Бета-адреноблокаторы (БАБ) успешно применяются в кардиологической практике для лечения различных заболеваний сердечно-сосудистой системы уже более полувека. В большинстве международных и национальных рекомендаций они признаются препаратами первого ряда при ишемических болезнях сердца и артериальной гипертензии [7, 8]. Основные лечебные эффекты блокады бета-адренорецепторов:

- ◆ гипотензивный эффект, который обусловлен вазодилатацией, в том числе за счет угнетения продукции ренина и ангиотензина II, ослабления центральных адренергических влияний, снижения сердечного выброса;
- ◆ антиишемический эффект, достигаемый путем снижения частоты сердечных сокращений и сократимости

миокарда, уменьшения потребности миокарда в кислороде;

- ◆ антиаритмический эффект – результат прямого электрофизиологического действия БАБ, вызывающего снижение частоты сердечных сокращений и порога спонтанной деполяризации эктопических водителей ритма, удлинение рефрактерного периода атриовентрикулярного узла.

Описаны и иные механизмы действия БАБ, в частности уменьшение выраженности апоптоза и угнетение агрегации тромбоцитов [9].

БАБ широко используются при лечении артериальной гипертензии, аритмий, хронической сердечной недостаточности, ишемических болезней сердца, кардиомиопатий. Их также применяют с целью уменьшения портальной гипертензии при циррозе печени, используют при мигрени, эссенциальном трепоре и тиреотоксикозе [6, 10–12].

Неселективные бета-адреноблокаторы, побочные эффекты

Первый пероральный БАБ – пропранолол – был синтезирован в 1964 г. шотландским фармакологом J. Black. В 1988 г. за эту работу и ряд других исследований он был удостоен Нобелевской премии по медицине. Действие препаратов этого класса связано с уменьшением влияния катехоламинов посредством блокирования адренергических рецепторов. Катехоламины, как известно, оказывают инотропное, хронотропное и вазоспастическое действие [13].

После внедрения в широкую практику пропранолола, воздействующего с одинаковой степенью на оба типа рецепторов, обнаружились существенные побочные эффекты: гипотония, брадикардия, бронхоспазм, усиление признаков сердечной недостаточности и блокады сердца, синдром слабости синусового узла, нарушения периферического кровообращения, эректильная дисфункция, повышение гликемии и возникновение инсулинерезистентности, усугубление дислипидемии. Широкий спектр абсолютных и относительных противопоказаний – хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, нарушения липидного обмена, облитерирующий атеросклероз нижних конечностей – значительно ограничивал сферу его применения [14]. Наиболее серьезным препятствием к назначению неселективных БАБ считается наличие хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы. Это обусловлено тем, что при блокаде бета₂-адренорецепторов, расположенных в бронхолегочной системе, происходят бронхоспазм и диспноэ [15]. Часто при лечении БАБ возникают чувство усталости, ухудшение переносимости физической нагрузки, бессонница [16].

Кардиоселективные бета-адреноблокаторы

В 1967 г. были открыты подтипы бета₁- и бета₂-адренорецепторов и разработана концепция селективной бета₁-адреноблокады [17]. На смену неселективным пришли селективные (кардиоселективные) БАБ – метопролол, атенолол, бисопролол

и небиволол, – в большей степени влияющие на бета₁-адренорецепторы. Наличие селективности расширило сферу применения БАБ и снизило риск побочных эффектов, которые в основном обусловлены воздействием на бета₂-адренорецепторы, расположенные в гладких мышцах бронхов, сосудов и др. [18]. Селективные бета₁-адреноблокаторы имеют ряд существенных преимуществ перед неселективными. Они значительно меньше повышают периферическое сосудистое сопротивление и в большей степени снижают выраженность вазоконстрикторной реакции на катехоламины. Из-за этого их эффект более выражен у курильщиков, они реже провоцируют гипогликемию у больных сахарным диабетом и, как правило, не демонстрируют синдрома отмены [19]. Селективные бета₁-адреноблокаторы более безопасны для пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, в меньшей степени изменяют липидный состав крови [20]. Однако следует помнить, что эта селективность относительна и дозозависима, т.е. она уменьшается при увеличении дозы препарата [21]. Вероятность бронхобструкции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких становится тем меньше, чем выше селективность применяемого БАБ и меньше его доза.

Фармакодинамика и фармакокинетика бета-адреноблокаторов

Все разновидности БАБ различаются по степени растворимости в липидах. Так, по липофильности они делятся на гидрофильные (атенолол, надолол, сotalол), липофильные (метопролол, бетаксолол, пропранолол) и амфифильные (бисопролол). Имеются значительные отличия препаратов из этой группы не только в фармакодинамике, но и в фармакокинетике [22].

Длительность сохранения эффекта БАБ определяется скоростью их связывания и диссоциации с бета-адренорецепторами. Выделена целая группа подобных лекарств с длительным периодом полувыведения: бисопролол (11 часов), бетаксолол (15–20 часов). Если первые БАБ требовали 3–4-кратного приема, атенолол и метопролол – двукратного, то к настоящему времени разработаны лекарственные средства для однократного приема (бисопролол, небиволол), действующие в течение суток, что повышает приверженность пациентов к терапии [23].

Побочные эффекты бета-адреноблокаторов и мероприятия по их снижению

При анализе побочных эффектов БАБ в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях при лечении сердечной недостаточности показано, что они повышают абсолютный риск гипотонии на 11 %, головокружений – на 57 % и брадикардии – на 38 %. Поэтому следует соблюдать осторожность, назначая эти лекарственные препараты при атеросклеротическом поражении артерий нижних конечностей с симптомами перемежающей хромоты [21]. Среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями велика распространенность сахарного диабета. Ввиду

этого применение БАБ здесь требует осторожности, поскольку они снижают чувствительность к инсулину и усугубляют дислипидемию. Использование неселективных препаратов может сопровождаться повышением гликемии и возникновением инсулино-резистентности [24].

Контроль за состоянием пациентов, принимающих БАБ, обязательно должен включать измерение частоты сердечных сокращений и артериального давления (в начале лечения ежедневно, затем один раз в три–четыре месяца), проведение электрокардиографии, определение уровня гликемии у лиц с сопутствующим сахарным диабетом (один раз в три месяца). У пожилых людей рекомендуется контролировать функцию почек (один раз в три–четыре месяца).

Применение бета-адреноблокаторов в офтальмологической практике

Как показали исследования 70-х годов прошлого века, БАБ влияют на выработку водянистой влаги глаза и улучшают ее циркуляцию. Бета-адренорецепторы широко представлены в трабекулярной ткани глаза, эпителии хрусталика, цилиарных, хориоидальных и даже ретинальных артериях. Особенно высока плотность бета₂-адренорецепторов в беспигментном эпителии цилиарного тела. Использование БАБ в виде местных инстилляций стало большим шагом вперед в гипотензивной терапии глаукомы. К настоящему времени их популярность у офтальмологов такова, что в течение последних лет при лечении глаукомы БАБ стали относить к рекомендованным препаратам второй линии [9, 25].

Механизмы местного гипотензивного действия инстилляций БАБ заключаются в следующем. Поскольку активация бета₁- и бета₂-адренорецепторов цилиарного тела с помощью катехоламинов инициирует повышение секреции внутриглазной жидкости, то их блокада вызывает обратный эффект, что приводит к снижению офтальмотонуса [26]. При длительном применении БАБ наблюдается улучшение показателей оттока водянистой влаги глаза, что, по-видимому, связано с освобождением склерального синуса [27].

Консервативное лечение глаукомы подразумевает назначение местных гипотензивных препаратов в течение длительного времени для стойкого поддержания нормального уровня внутриглазного давления [28]. К настоящему времени значительная часть пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (более 50 %) применяют БАБ в виде инстилляций [29]. На фармацевтическом рынке они представлены как неселективными, так и селективными лекарственными средствами из данной группы.

Одно из приоритетных мест занимает неселективный БАБ тимолола малеат («Оптимол», «Офтантимолол», «Офтесин», «Тимогексал», «Тимоптик», «Тимоптик-депо» и др.) [30]. Существуют несколько фиксированных комбинаций препаратов, широко применяемых в Российской Федерации: антагонист

бета-адренорецепторов 0,5 % тимолол в комбинации с простагландинами, ингибиторами карбоангидразы или антагонистами альфа-адренорецепторов. Большинство специалистов подтверждает эффективность подобных фиксированных комбинаций в сравнении с монотерапией или последовательным применением тех же лекарств. При синергизме действия препаратов нескольких групп потенцируется гипотензивный эффект, число инстилляций уменьшается, и это способствует повышению качества жизни пациента [31]. Но выяснилось и то, что при местном применении БАБ могут возникать как локальные, так и системные побочные эффекты. К первым относятся гиперемия конъюнктивы, слезотечение или уменьшение слезоотделения, светобоязнь, отек эпителия роговицы, жжение и зуд в глазах, гиперемия кожи век, кратковременное нарушение остроты зрения. В большей степени побочные эффекты выражены у неселективных БАБ [32].

Системные побочные эффекты бета-адреноблокаторов, используемых в офтальмологии

Учитывая многоплановое действие БАБ, в последние годы все большее число офтальмологов стало обращать внимание на различные побочные эффекты при их местном применении [33]. По данным литературы, частота побочных эффектов гипотензивных препаратов достаточно высока и часто недооценивается, как специалистами, так и пациентами. Последние часто не связывают ухудшение общего состояния с применением глазных капель и поэтому не сообщают врачу о тревожных симптомах. Побочные эффекты БАБ могут возникать как сразу при их назначении, так и гораздо позже – в течение нескольких месяцев и даже лет после кумуляции определенного количества препарата [34].

В разделе «Побочное действие» аннотаций местных гипотензивных препаратов, рекомендуемых при лечении глаукомы, описано их влияние на сердечно-сосудистую систему и возможные неблагоприятные нежелательные реакции. Поскольку при инстилляциях данные препараты через богатую сосудами конъюнктивальную сеть моментально всасываются в кровеносное русло, то их эффекты отнюдь не ограничиваются глазом. Бытующее в среде врачей, как терапевтов, так и офтальмологов, мнение о том, что глазные капли более безопасны, чем те же лекарства, принимаемые перорально, глубоко ошибочно. Существуют отдельные сообщения о том, что системный эффект от использования глазных капель может даже превосходить результат от перорального приема аналогичного препарата, что связано с его интенсивным всасыванием в кровоток через слизистую оболочку конъюнктивального мешка и носа [35]. При этом препарат, минуя печень, сразу попадает в системный кровоток, что усиливает действие конкретной его дозы [36]. К возможным системным эффектам БАБ при инстилляциях в конъюнктивальную полость со стороны сердечно-сосудистой системы относятся [37]:

- ♦ отрицательный хронотропный эффект (значимо для пациентов с синдромом слабости синусового узла);

- ♦ отрицательный инотропный эффект (значимо для пациентов с хронической сердечной недостаточностью);
- ♦ отрицательный дромотропный эффект (значимо для пациентов с атриовентрикулярными блокадами).

Профилактика системных эффектов офтальмологических бета-адреноблокаторов

Профилактика системных эффектов противоглаукомных лекарственных средств должна заключаться в активном выявлении абсолютных противопоказаний (с участием терапевта, кардиолога) и консультировании пациентов с сочетанной патологией соответствующими специалистами. При относительных противопоказаниях перед решением вопроса о назначении антиглаукомных препаратов, следует применять пальцевую блокаду слезных протоков после инстилляции гипотензивных препаратов [38]. Лечение офтальмологических больных должно проводиться с учетом коморбидного фона, поскольку при увеличении количества медикаментов повышается риск их побочных эффектов и нежелательного воздействия [39].

Абсолютными противопоказаниями к применению офтальмологических БАБ считаются бронхиальная астма, декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, атриовентрикулярная блокада II–III степени, выраженная синусовая брадикардия (частота сердечных сокращений менее 55 в мин.), синкопальные состояния неясного генеза. В ряде случаев действие БАБ сопровождается ночной гипотонией, что может стать фактором риска прогрессирования глаукомной оптической нейропатии [40].

Особенности фармакокинетики местных бета-адреноблокаторов

Степень выраженности, а также частота системных побочных эффектов при местном применении БАБ обусловлены особенностями их фармакокинетики. Так, при использовании тимолола малеата отсутствует его первичный метаболизм в печени, что приводит к значительной концентрации данного препарата в плазме крови и повышению риска системных побочных реакций. Уровень содержания тимолола малеата в плазме и период его полувыведения напрямую зависят от активности изоферментов печени, в частности цитохрома P450 2D6, кодируемого геном CYP2D6 [41]. Вариабельность системного ответа объясняется полиморфизмом этого гена, т.е. наличием множества его аллельных вариантов [42]. Известно, что около 50 % всех нетипичных фармакологических ответов, таких как неэффективность лекарственных средств или нежелательные лекарственные реакции, обусловлены генетическими особенностями пациентов [43].

Системные аддитивные эффекты бета-адреноблокаторов у пациентов с глаукомой, протекающей на фоне хронических заболеваний

Преимущественное число пациентов, страдающих глаукомой, составляют лица пожилого и преклонного

возрастов. Большинство из них имеет хронические сердечно-сосудистые заболевания, требующие постоянной системной гипотензивной и антиангинальной терапии [43, 44]. Пациент с первичной открытоугольной глаукомой пожилого или старческого возраста в среднем имеет 6,3 соматических заболевания. В возрасте 43–54 лет количество больных первичной открытоугольной глаукомой в общей популяции составляет 0,9 %, а в возрастной группе 70–79 лет доходит до 4,7 %. [44]. Наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеванием здесь считается артериальная гипертензия. По данным исследования SAGE, проведенного в России в 2007–2010 гг., среди населения в возрасте 50–69 лет распространенность артериальной гипертензии составляет 47 %, а в возрасте 70 и старше она достигает 65,2 %. Причем представители возрастной группы 65–79-летних чаще всего принимают препараты из группы БАБ [43].

Для лечения ишемических болезней сердца и артериальной гипертензии кардиологами часто назначаются пероральные селективные БАБ. Чаще всего это метопролол в дозе 50–100 мг/сутки, или бисопролол – 5–10 мг/сутки [44]. Сочетание глаукомы и сердечно-сосудистых заболеваний в старшей возрастной группе может вызвать ряд проблем в лечении пациентов, которые можно разделить на три группы:

1. Влияние препаратов, применяемых при глаукоме, на сердечно-сосудистую систему и течение сердечно-сосудистых заболеваний [45].
2. Влияние препаратов, применяемых при сердечно-сосудистых заболеваниях, на внутриглазное давление и течение глаукомы [46].
3. Взаимодействие между препаратами, применяемыми при сердечно-сосудистых заболеваниях, и препаратами, используемыми при глаукоме [47].

Системные БАБ могут вызывать чрезмерное снижение артериального давления в ночное время, и при этом может отмечаться прогрессирование глаукомы из-за провоцирования повышения внутриглазного давления [47]. Поэтому важными аспектами при подборе фармакотерапии для данной категории пациентов считаются суточный мониторинг артериального давления и коррекция системного лечения терапевтом или кардиологом.

Анализируя соматическое состояние лиц с глаукомой, поступающих на лечение, мы все чаще сталкиваемся с серьезной проблемой несогласованности назначений БАБ офтальмологами, кардиологами и терапевтами. Предпосылками к этому служит наличие сочетанных с глаукомой сердечно-сосудистых заболеваний, а также недостаточная эффективность и/или безопасность монотерапии (при необходимости коррекции нежелательных побочных эффектов). При этом лекарственные вещества могут взаимодействовать между собой. При выборе лекарства врачу-офтальмологу необходимо учитывать препараты, уже назначенные по поводу сердечно-сосудистой патологии, так как они создают риск непрогнозируемого суммарного

эффекта. В литературе имеются отдельные сообщения на данную тему, однако отсутствуют сведения о частоте подобных реакций у пациентов с глаукомой, о суммарных дозах БАБ, наличии, степени тяжести и клинических проявлениях системных (аддитивных) реакций [48]. Нами была проведена оценка частоты и степени выраженности побочных реакций при одновременном местном и системном назначении БАБ пациентам с глаукомой, страдавшим системной сосудистой патологией. Также были выполнены анализ эффективности и безопасности комбинаций БАБ, мониторинг побочных эффектов в отношении сердечно-сосудистой и дыхательной систем [49]. Данные литературы и собственный клинический опыт свидетельствуют, что при назначении местных антиглаукомных БАБ пожилым пациентам существует большая вероятность побочных реакций. Для минимизации риска подобных осложнений, как офтальмологам, так и кардиологам, следует тщательно собирать анамнез жизни и при этом избегать одновременного назначения системных и офтальмологических БАБ. Мы не рекомендуем назначать местные БАБ при лечении глаукомы у лиц, перенесших ранее инфаркт миокарда, имеющих нарушения сердечного ритма по типу фибрилляции предсердий, в схему лечения которых входят, согласно международным стандартам, пероральные БАБ [50]. Кроме того, нежелательно назначение местных БАБ людям с исходными брадикардией и гипотонией. Офтальмологам следует также помнить, что инстилляции этих препаратов противопоказаны пациентам с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

1. Шайдук О.Ю., Таратухин Е.О. Симпатическая активность и артериальная гипертония: возможности коррекции. *Российский кардиологический журнал*. 2013;18(2):61–4. [Shayduk OYu, Taratukhin EO. Sympathetic activity and arterial hypertension: Potential for correction. *Russian Journal of Cardiology*. 2013;(2):61–4 (In Russ).]
2. Марцевич С.Ю., Толпигина С.Н. Бета-адреноблокаторы. *Кардиология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007:377–95. [Martsevich SYu, Tolpygina SN. Beta-adrenoblokatory. *Kardiologiya: Natsionalnoye Rukovodstvo*. Moscow: GEOTAR-Media; 2007:377–95 (In Russ).]
3. Еричев В.П., Петров С.Ю., Волжанин А.В., Сафонова Д.М., Яременко Т.В., Казарян С.А. Альфа-адреномиметики в контексте современных представлений о мониторинге и лечении глаукомы. *Клиническая офтальмология*. 2019;19(2):87–91. [Erichev VP, Petrov SYu, Volzhanin AV, Safonova DM, Yaremenko TV, Kazaryan SA. Alpha-adrenergic receptor agonists in terms of modern views on glaucoma monitoring and treatment. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2019;19(2):87–91 (In Russ).]
4. Leinck JR. *In introduction to cardiovascular physiology*. London: Butterworth; 1991.
5. Небиериձե Դ.Վ. Актуальные вопросы применения бета-адреноблокаторов в различных клинических ситуациях.

- Медицинский совет.* 2018;12:12–7. [Nebieridze DV. Topical issues of beta-blockers use in various clinical situations. *Medical Council.* 2018;(12):12–7 (In Russ).]
6. The task force on beta-blockers of European Society of Cardiology. Expert consensus document on b-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart.* 2004;25:1341–62.
 7. Подзолков В.И., Осадчий К.К. Бета-адреноблокаторы: взгляд XXI века. *Русский медицинский журнал.* 2006;10:737–42. [Podzolkov VI, Osadchiy KK. Beta-adrenoblokatory: vzglyad XXI veka. *Russian Medical Journal.* 2006;10:737–42 (In Russ).]
 8. Маколкин В.И. Лечение стабильной ишемической болезни сердца: фокус на бета-адреноблокаторы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2008;7(6):89–93. [Makolkin VI. Stable coronary heart disease treatment: focus on beta-adrenoblockers. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2008;7(6):89–93 (In Russ).]
 9. Ухолкина Г.Б. Бета-блокаторы – современное состояние вопроса. *Русский медицинский журнал.* 2010;18(22):1360–65. [Ukholkina GB. Beta-blokatory – sovremennoye sostoyaniye voprosa. *Russian Medical Journal.* 2010;18(22):1360–65 (In Russ).]
 10. Маколкин В.И. Значение бета-адреноблокаторов в лечении артериальной гипертонии. *Врач.* 2007;1:70–4. [Makolkin VI. Znachenije beta-adrenoblokatorov v lechenii arterial'noy giper-tonii. *Vrach.* 2007;1:70–4 (In Russ).]
 11. Радченко А.Д. Место бета-блокаторов в лечении артериальной гипертензии в 2017 г.: так ли все плохо? *Артериальная гипертензия.* 2017;2:9–54. [Radchenko AD. Mesto beta-blokatorov v lechenii arterial'noy giper-tenzii v 2017 g. Tak li vse plokho? *Arterial'naya Gipertenzija.* 2017;2:9–54 (In Russ).]
 12. Карпов Ю.А., Шубина А.Т. Бета-блокаторы в лечении и профилактике ишемической болезни сердца. *Сердце.* 2005;4(1):32–5. [Karpov YuA, Shubina AT. Beta-blokatory v lechenii profilaktike ishemicheskoy bolezni serdtsa. *Serdce.* 2005;4(1):32–5 (In Russ).]
 13. Марцевич С.Ю. Бета-адреноблокаторы. Принципы терапии в свете международных рекомендаций. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2005;4(4):4–9. [Martsevich SYu. Beta-adrenoblockers: Treatment principles in international clinical guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2005;4(4):4–9 (In Russ).]
 14. Александров А.А., Шацкая О.А., Кухаренко С.С., Дроздова Е.Н., Бондаренко И.З., Табидзе Н.Д., Шестакова М.В. Сердечная недостаточность, сахарный диабет, бета-блокаторы и риск гипогликемии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2008;4(3):47–51. [Aleksandrov AA, Shatskaya OA, Kuharenko SS, Drozdova EN, Bondarenko IZ, Tabidze ND, Shestakova MV. Heart failure, diabetes, beta-blockers and risk of hypoglycemia. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2008;4(3):47–51 (In Russ).]
 15. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. Стратегия ведения кардиологического пациента, страдающего ХОБЛ. Кардио-пульмонологические взаимоотношения. *Сердце.* 2007;6(6):305–9. [Avdeev SN, Baymakanova GE. Strategiya vedeniya kardiologicheskogo patsienta, stradayushchego KHOBL. Kardio-pulmonologicheskiye vzaimootnosheniya. *Serdce.* 2008;4(3):47–51 (In Russ).]
 16. Лысенко О.И., Малышев А.В. Результаты выявления депрессивного состояния у больных глаукомой при применении бета-блокаторов или траватана. *РМЖ. Клиническая офтальмология.* 2012;13(4):130–1. [Lysenko OI, Malyshev AV. Results of a definition of depressive status in patients with glaucoma treated with beta-blockers or travoprost. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology.* 2012;13(4):130–1 (In Russ).]
 17. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Шилова Е.В., Деев А.Д., Шалнова С.А., Оганов Р.Г. и др. Сравнение терапии, основанной на карведилоле или метопрололе, у больных артериальной гипертонией и избыточной массой тела/ожирением. Первые результаты лечения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2009;5(1):23–7. [Martsevich SY, Kutishenko NP, Shilova EV, Deev AD, Shalnova SA, Oganov RG, et al. Comparison of therapies based on carvedilol and metoprolol in hypertensive patients with overweight or obesity. The first results of camellia trial. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2009;5(1):23–7 (In Russ).]
 18. Шехян Г.Г., Яльмов А.А., Щикота А.М., Задионченко В.С., Терпигорев С.А., Кабанова Т.Г. Сравнительный анализ эффективности и безопасности различных лекарственных форм метопролола в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. *Русский медицинский журнал.* 2016;24(19):1271–5. [Shekhyan GG, Yalymov AA, Shchikota AM, Zadionchenko VS, Terpigorev SA, Kabanova TG. Comparative efficacy and safety of metoprolol formulations in the treatment of cardiovascular diseases. *Russian Medical Journal.* 2016;24(19):1271–5 (In Russ).]
 19. Нибиерице Д.В. Актуальные вопросы применения бета-адреноблокаторов в клинической практике. *Артериальная гипертензия.* 2009;15(17):413–5. [Nebieridze DV. Beta-blockers: Urgent aspects. *Arterial Hypertension.* 2009;15(17):413–5 (In Russ).]
 20. Мелехов А.В., Рязанцева Е.Е. Применение бета-блокаторов у пациентов с бронхиальной обструкцией: новый взгляд. *Лечебное дело.* 2012;3:21–8. [Melekhov AV, Ryazantseva EE. Beta-blockers and bronchial obstruction: New approach. *Lech-ebnoye Delo.* 2012;3:21–8 (In Russ).]
 21. Лупанов В.П. Кардиоселективный β-блокатор бисопролол в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Русский медицинский журнал.* 2012;3:86. [Lupanova VP. Kardioselikativnyy β-blokator bisoprolol v lechenii bolnykh s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami. *Russian Medical Journal.* 2012;3:86 (In Russ).]
 22. Кукес В.Г. *Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты.* М.: Реафарм, 2004. [Kukes VG. *Metabolizm lekarstvennykh sredstv: Kliniko-farmakologicheskiye aspekty.* Moscow: Reafarm; 2004 (In Russ).]
 23. Лукина Е.В., Марцевич С.Ю. Бисопролол – высокоселективный бета-адреноблокатор с позиций доказательной медицины. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2010;6(1):103–7. [Lukina YuV, Martsevich SYu. The bisoprolol – a high selective beta-blocker according to evidence based medicine. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2010;6(1):103–7 (In Russ).]
 24. Смирнова М.Д., Агеев Ф.Т. Алгоритм подбора антигипертензивной терапии, место бета-блокаторов пролонгированного действия. *Русский медицинский журнал.* 2018;26(11–1):42–6. [Smirnova MD, Ageev FT. An algorithm for selection of antihypertensive therapy, a place of long-acting beta-blockers. *Russian Medical Journal.* 2018;26(11–1):42–6 (In Russ).]
 25. Киселева О.А., Якубова Л.В., Бессмертный А.М. Бета-блокаторы в лечении глаукомы: история и перспективы. *Эффективная фармакотерапия.* 2018;22:14–8. [Kiselyova OA, Yakubova LV, Bessmertny AM. Beta-blockers in glaucoma therapy: History and perspectives. *Effektivnaya Farmakoterapiya.* 2018;22:14–8 (In Russ).]
 26. Балабин С.В., Фокин В.П. Медикаментозное лечение первичной открытоугольной глаукомы. Индивидуальный подход. *РМЖ. Клиническая офтальмология.* 2019;19(1):43–8. [Balabin SV, Fokin VP. Pharmacotherapy for POAG. Individual approach. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology.* 2019;19(1):43–8 (In Russ).]
 27. Кукес В.Г., Сычев Д.А., Андреев Д.А. Клиническая фармакология бета-адреноблокаторов. *Русский медицинский журнал.* 2005;14:932. [Kukes VG, Sychev DA, Andreev DA. Clinical pharmacology of beta-blockers. *Russian Medical Journal.* 2005;14:932 (In Russ).]
 28. Куроедов А.В., Огородникова В.Ю. Бета-блокаторы в терапии первичной открытоугольной глаукомы. Преимущества и недостатки. Обзор. *Офтальмология.* 2008;5(4):4–18. [Kuroyedov AV, Ogorodnikova VYu. Beta-blockers in primary open-angle glaucoma therapy: advantages and limitations. Review. *Ophthalmology in Russia.* 2008;5(4):4–18 (In Russ).]
 29. Егоров Е.А., Егоров А.Е. Бета-блокаторы в лечении глаукомы. Назад в будущее (литературный обзор). *РМЖ. Клиническая офтальмология.* 2013;13(3):92–5. [Egorov EA, Egorov AE. Beta-blockers in treatment of glaucoma. Back to the future. Literature review. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology.* 2013;13(3):92–5 (In Russ).]

30. Макагон С.Н., Онищенко А.Л., Яценко Л.Л., Карманова О.А. Стартовая терапия в лечении впервые выявленной глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2018;17(2):28–37. [Makagon SI, Onishchenko AL, Yatsenko LL, Karmanova OA. The efficacy of first-choice therapy in the treatment of newly diagnosed primary glaucoma. *National Journal Glaucoma*. 2018;17(2):28–37 (In Russ).]
31. Куроедов А.В. Перспективы применения комбинированных антиглазуокомных препаратов (обзор литературы). *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2007;8(4):176. [Kuroyedov AV. Prospects of combined antiglaucoma drugs usage (literary review). *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2007;8(4):176 (In Russ).]
32. Бабушкин А.Э., Оренбуркина О.И., Матюхина Е.Н. Об эффективности максимальной гипотензивной терапии с применением фиксированных комбинаций при лечении первичной открытогоугольной глаукомы. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2016;16(4):181–4. [Babushkin AE, Orenburkina OI, Matyukhina EN. The efficacy of maximum hypotensive therapy with fixed dose combinations in primary open-angle. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2016;16(4):181–4 (In Russ).]
33. Курышева Н.И. Бетаксолол в лечении первичной глаукомы. *Глаукома*. 2006;2:73–6. [Kurysheva NI. Betaksolol v lechenii pervichnoy glaukomu. *Glaukoma*. 2006;2:73–6 (In Russ).]
34. Егоров Е.А., Егоров А.Е., Елисеева Т.О., Егорова Т.Е. Нежелательные явления гипотензивной терапии глаукомы. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2011;12(3):111–3. [Egorov EA, Egorov AE, Eliseeva TO, Egorova TE. Undesirable effects of hypotensive treatment of glaucoma. Literary review. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2011;12(3):111–3 (In Russ).]
35. Шерстнева Л.В., Подгорная Н.Н. Системные побочные эффекты противоглазуокомных препаратов и их значение в гериарtrической практике. *Клиническая геронтология*. 2006;7:33–4. [Sherstneva LV, Podgornaya NN. Sistemnyye pobochnyye effekty protivoglaukomnykh preparatov i ikh znachenije v geriartricheskoy praktike. *Klinicheskaya Gerontologiya*. 2006;7:33–4 (In Russ).]
36. Егоров А.Е., Глазко Н.Г., Мовсисян А.Б. Гипотензивная и нейропротективная терапия глаукомы: реалии и перспективы. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2019;19(3):128–37. [Egorov AE, Glazko NG, Movsisyan AB. IOP-lowering and neuro-protective treatment for glaucoma: Reality and prospects. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2019;19(3):128–37 (In Russ).]
37. Киселева О.А., Косакян С.М., Якубова Л.В., Василенкова Л.В. Лекарственные взаимодействия антиглазуокомных препаратов на фоне хронических заболеваний. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2016;16(1):16–9. [Kiseleva OA, Kosakyan SM, Yakubova LV, Vasilenkova LV. Interaction of antiglaucomatous drugs in patients with chronic concomitant diseases. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2016;16(1):16–9 (In Russ).]
38. Киселева О.А., Якубова Л.В., Бессмертный А.М. Бета-блокаторы в современной терапии глаукомы. Обзор. *Офтальмология*. 2013;10(2):20–3. [Kiseleva OA, Yakubova LV, Bessmertny AM. Beta-blockers in modern glaucoma therapy: Review. *Ophthalmology in Russia*. 2013;10(2):20–3 (In Russ).]
39. Еричев В.П., Витков А.А. Топические бета-блокаторы: взаимодействие и нежелательные явления (аналитический обзор). *XVIII Всероссийская школа офтальмолога: сб. науч. трудов*. 2019:37–45. [Erichev VP, Vitkov AA. Topical beta-blockers: Interactions and adverse events (analytical review). *XVIII Vserossiyskaya shkola oftalmologa: sb. nauch. trudov*. 2019:37–45 (In Russ).]
40. Филимонова Е.Э., Коган М.П., Есина М.А. Частота и структура сопутствующей соматической патологии, особенности ее лечения у пациентов с первичной открытогоугольной глаукомой. *Современные технологии в офтальмологии*. 2017;2:140–2. [Filimonova EE, Kogan MP, Esina MA. Chastota i struktura sопутствующей somaticheskoy patologii, osobennosti yeyo lecheniya u patsientov s pervichnoy otkrytoougolnoy glaukomoy. *Modern Technologies in Ophthalmology*. 2017;2:140–2 (In Russ).]
41. Hoste AM. Beta-blockers in glaucoma. Medical diagnosis & therapy. *Shaarawy TM, Sherwood MB, Hitchings RA, Crowston JG, eds. Glaucoma, 2nd Edition*. London: Elsevier; 2014:548–58.
42. Мирошниченко И.И., Птицина С.Н. Генетический полиморфизм и фармакокинетика лекарственных средств. *Клиническая фармакокинетика*. 2005;2:35–9. [Miroshnichenko II, Ptitsina SN. Geneticheskiy polimorfizm i farmakokinetika lekarstvennykh sredstv. *Klinicheskaya Farmakokinetika*. 2005;2:35–9 (In Russ).]
43. Агафонова Т.Ю., Собянин Н.А., Гаврилова Т.В. Прогрессирование первичной открытогоугольной глаукомы при сахарном диабете 2-го типа: проблемы коморбидности. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2017;17(1):22–5. [Agafonova TYu, Sobyanin NA, Gavrilova TV. Progression of primary open-angle glaucoma n type 2 diabetes: comorbidity issue. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2017;17(1):22–5 (In Russ).]
44. Кисляк О.А., Леонтьева М.С. Пациент с артериальной гипертонией и ассоциированными клиническими состояниями: вопросы лечения. *Системные гипертензии*. 2012;9(3):14–7. [Kislyak OA, Leont'eva MS. Patsient s arterial'noy gipertenziey i assotsiirovannymi klinicheskimi sostoyaniyami: Voprosy lecheniya. *Systemic Hypertension*. 2012;9(3):14–7 (In Russ).]
45. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Щуко А.Г. *Национальное рукодство (путеводитель) по глаукоме для поликлинических врачей*. М.: Столичный бизнес, 2008. [Egorov EA, Astakhov YuS, Shchuko AG. *Natsionalnoe rukovodstvo po glaukome dlya poliklinicheskikh vrachey*. Moscow: Capital Business; 2008 (In Russ).]
46. Онищенко А.Л., Колбаско А.В., Захарова А.В., Онищенко Е.Г., Жилина Н.М. Офтальмогипотензивный эффект системного применения бета-блокаторов при первичной глаукоме и артериальной гипертензии. *Вестник офтальмологии*. 2017;133(2):46–51. [Onishchenko AL, Kolbasko AV, Zakharova AV, Onishchenko EG, Zhilina NM. Ocular hypotensive effect of systemic beta-blockers in patients with primary glaucoma and arterial hypertension. *The Russian Annals of Ophthalmology*. 2017;133(2):46–51 (In Russ).]
47. Сычев Д.А., Можетова Л.К. Клинико-фармакологические аспекты сочетанной патологии: сердечно-сосудистые заболевания и глаукома. *Национальный журнал глаукома*. 2014;13(2):99–104. [Sychjov DA, Moshetova LK. Clinical and pharmacological aspects of combined pathology: cardiovascular diseases and glaucoma. *National Journal Glaucoma*. 2014;13(2):99–104 (In Russ).]
48. Филимонова Е.Э., Сорокин Е.Л., Коган М.П., Пашентев Я.Е. Развитие системных аддитивных эффектов при приеме β-адреноблокаторов у пациентов с глаукомой на фоне хронических заболеваний. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(6–2): 155–64. [Filimonova EE, Sorokin EL, Kogan MP, Pashentsev YE. Development of additive systemic effects when taking β-blockers in patients with glaucoma and concurrent chronic diseases. *The Russian Annals of Ophthalmology*. 2020;136(6–2):155–64 (In Russ).]
49. Филимонова Е.Э., Сорокин Е.Л., Коган М.П., Есина М.А. Сравнительный анализ частоты и выраженности негативных побочных реакций при различных вариантах применения бета-блокаторов у пациентов с сочетанием первичной открытогоугольной глаукомы и сердечно-сосудистой патологии. *Современные технологии в офтальмологии*. 2019;2:186–90. [Filimonova EE, Sorokin EL, Kogan MP, Esina MA. Comparative analysis of frequency and severity of negative adverse reactions in various variants of using beta-blockers in patients with combination of primary open-angle glaucoma and cardiovascular disease. *Modern Technologies in Ophthalmology*. 2019;2:186–90 (In Russ).]
50. Клинические рекомендации по лечению артериальной гипертонии Европейского общества гипертонии и Европейского общества кардиологов ESH/ESC 2013. *Российский кардиологический журнал*. 2014;1:7–94. [2013 ESH/ESC 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). *Russian Journal of Cardiology*. 2014;1:7–94 (In Russ).]