

Клиническое исследование бетаксолола у больных с ишемической болезнью сердца и аритмиями

В.И. Зайцева, Ю.А. Лучинская

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика МЗ Украины, г. Киев

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бетаксолол, ишемическая болезнь сердца, аритмии

Хронические формы ишемической болезни сердца (ИБС) распространены среди работоспособной части населения во всем мире и являются безусловным фактором, приводящим к инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов. Развитие и внедрение новых методов диагностики и лечения этого заболевания позволяют несколько снизить темпы распространения этого заболевания, однако положительный прирост заболеваемости сохраняется в большинстве развитых стран мира [14, 16].

Бетаксолол является кардиоселективным липофильным бета-адреноблокатором (ББ), представителем группы фармакологических средств, которые, согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов [12], относятся к препаратам 1-го ряда при лечении больных с ИБС.

Нарушения сердечного ритма, особенно желудочковая эктопия, существенно отягощают прогноз при ИБС: риск развития внезапной смерти увеличивается приблизительно на 50 % [11, 15]. Пациенты с сочетанием ИБС и аритмий практически всегда требуют дополнительного назначения антиаритмических препаратов, часто имеющих неблагоприятный спектр побочных эффектов. ББ являются антиаритмическими препаратами с преимущественным подавлением суправентрикулярной эктопической активности, хотя в ряде работ продемонстрировано их влияние на желудочковые нарушения сердечного ритма, в том числе у лиц с ИБС [7, 8, 18].

От 20 до 40 % больных с ИБС не могут принимать ББ из-за развития побочных эффектов, среди которых при длительных сроках приема наиболее опасными являются нарушения углеводного и липидного обмена – существенные факторы прогрессирования атеросклероза и ИБС. Выраженность метаболических рас-

стройств, возникших под влиянием ББ, по современным взглядам, зависит от дополнительных свойств различных представителей этой группы препаратов (кардиоселективность, растворимость в жирах, вазодилатирующий эффект, внутренняя симпатомиметическая эффективность).

Цель работы – изучить способность бетаксолола подавлять эктопическую активность, а также его влияние на изменения углеводного и липидного обмена, включая уровень свободных жирных кислот в периферической крови, у больных с ишемической болезнью сердца.

Материал и методы

В исследование вошли 30 больных с ИБС: 12 (40 %) женщин и 18 (60 %) мужчин в возрасте 43–74 лет (в среднем $58,1 \pm 1,4$ года). У всех больных ИБС была диагностирована: 1) по результатам коронарорентрикулографии, 2) по данным теста с дозированной физической нагрузкой с учетом критериев ВОЗ, 3) при наличии документально подтвержденных признаков перенесенного инфаркта миокарда. Длительность заболевания в среднем по группе составила $(7,8 \pm 2,3)$ года.

Критерием включения в исследование было наличие у больных электрокардиографически зарегистрированного нарушения ритма: суправентрикулярной (СВЭ) и/или желудочковой (ЖЭ) экстрасистолии; пробежки суправентрикулярной (СВТ) и/или желудочковой тахикардии; пароксизмальной суправентрикулярной и/или желудочковой тахикардии.

У 19 (63,3 %) обследованных выявили сопутствующую артериальную гипертензию (АГ), при этом средний уровень офисного систолического артериального давления (САД) составил $(147,80 \pm 2,67)$ мм рт. ст., диастолического

(ДАД) – $(91,10 \pm 1,90)$ мм рт. ст. Индекс массы тела (ИМТ) в среднем по группе равнялся $(28,70 \pm 1,46)$ кг/м², что свидетельствовало об избыточной массе тела. У 7 (23,3 %) больных, включенных в исследование, регистрировали признаки ожирения 1-й степени (ИМТ > 30 кг/м²).

Критериями исключения из исследования были: выраженная сердечная недостаточность (фракция выброса (ФВ) ≤ 45 %); брадикардия в исходном состоянии (частота сокращений сердца (ЧСС) ≤ 55 в 1 мин); артериальная гипотензия (САД ≤ 95 мм рт. ст.); бронхиальная астма; хронические обструктивные заболевания легких; сахарный диабет; сопутствующие заболевания, требующие приема большого количества лекарств.

В течение первых 8 нед (контрольный период) всем пациентам назначали индивидуально антиангинальную терапию, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, за исключением препаратов группы ББ. 25 (83,3 %) больных, включенным в исследование, был назначен дилтиазем в суточной дозе 180–240 мг (в среднем $(222,90 \pm 2,98)$ мг/сут), 5 пациентов принимали этацитин в дозе 100–200 мг в сутки (в среднем $(160,00 \pm 21,46)$ мг/сут). В последующем при недостаточном антиаритмическом эффекте (частота нарушений ритма не изменилась либо уменьшилась менее чем на 50 %) отменяли дилтиазем и этацитин и к базисному лечению добавляли бетаксолол (бетак, Medochemie, Кипр) в индивидуально подобранной дозе (5–20 мг в сутки; в среднем $(7,00 \pm 1,74)$ мг/сут) – основной период, длительность – 8 нед.

Для оценки клинического состояния и коррекции лечения осуществляли врачебный осмотр: первые 8 нед – 1 раз в 4 нед, вторые 8 нед – 1 раз в 2 нед. Полное обследование всех пациентов проводили перед включением в исследование, в конце 8-й и 16-й недели наблюдения по такому плану:

- 1) врачебный осмотр, измерение офисного артериального давления (АД);
- 2) измерение роста и массы тела, определение ИМТ;
- 3) регистрация ЭКГ в 12 отведениях;
- 4) проведение эхокардиографии в М- и В-режимах на аппарате SonoAce-9900 (Medison, Южная Корея) с доплеровской оценкой внутрисердечной гемодинамики; параметры записывали и рассчитывали в соответствии с рекоменда-

циями Американского общества кардиологов [5];

5) проведение амбулаторного суточного холтеровского мониторирования ЭКГ на аппарате «Кардиотехника-4000» (Россия);

6) измерение в венозной крови уровней глюкозы, общего холестерина (ХС), триглицеридов, α -холестерина с последующим определением содержания ХС в отдельных фракциях липопротеинов и коэффициента атерогенности; биохимическое исследование проводили ферментативным методом с использованием реагентов фирмы Biosystem (США) на биохимическом автоанализаторе «А-25» (исследование выполнено в централизованной клиничко-биохимической лаборатории ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско»);

7) определение в венозной крови уровня свободных жирных кислот (СЖК) методом спектроскопии на аппарате «СФ-46.900374-88» [1], показателями возрастной нормы считали $(0,31 \pm 0,02)$ ммоль/л (исследование выполнено в отделе патофизиологии ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско»);

8) определение уровня инсулина крови натощак радиоиммунологическим методом с помощью наборов для радиоиммунологического анализа фирмы Immunotech (Чехия), в норме этот показатель составлял 3–25 мкЕд/мл (исследование выполнено в радиологической лаборатории ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско»).

Рассчитывали индекс НОМА по общепринятой методике: инсулин крови (мкЕд/мл) · глюкоза крови (ммоль/л) : 22,5. Значение индекса НОМА > 2,77 оценивали как инсулинорезистентность (ИР) [6].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета Statistica for Windows. Использовали t-критерий Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Из включенных 30 больных завершили исследование и прошли полное обследование согласно программе 19 пациентов. На разных этапах наблюдения (1–8 нед) 3 (10 %) больных отказались от дальнейшего участия в программе. У 8 (27 %) больных через 2 мес был отмечен полный антиангинальный и антиаритмический эффект, что послужило основанием для продления подобранного лечения дилтиаземом в дозе

Таблица 1

Динамика показателей суточного мониторирования ЭКГ у больных с ишемической болезнью сердца

Показатель	Величина показателя (M±m)		
	до лечения	в контрольный период (2 мес)	в основной период (2 мес)
ЧСС _{ср.} в 1 мин	68,0±1,3	68,5±3,3	57,4±1,9°
СВЭ в 1 сут	63,60±11,42	61,14±13,47	5,1±1,4 ^{ooo}
ЖЭ в 1 сут	195,84±39,70	96,13±22,65*	18,26±7,26 ^{oo}
СВТ в 1 сут	0,33±0,17	0,20±0,14	0,11±0,06°
↓ST, мм	0,44±0,18	0,50±0,17	0,10±0,02 ^{oo}

Примечание. Различия показателей достоверны по сравнению с таковыми до лечения: * – $P < 0,01$; в контрольный период: ° – $P < 0,05$, oo – $P < 0,01$, ooo – $P < 0,001$.

180–240 мг/сут. На данном этапе эти больные были выведены из исследования.

Все больные, вошедшие в исследование, ощущали аритмию в виде перебоев либо толчков в грудной клетке (77,8 %), сердцебиения (55,6 %) или дискомфорта в области сердца (37,0 %). У большинства (92,6 %) пациентов к концу исследования данные симптомы не выявлялись, лишь у 2 больных сохранялось ощущение перебоев, которое существенно уменьшилось по частоте.

У 16 (59,3 %) лиц регистрировали стенокардию напряжения II–III функционального класса, у половины из них приступы стенокардии исчезли совсем, у остальных – их количество уменьшилось более чем на 50 %.

Пациенты отмечали постепенное улучшение (субъективная оценка) самочувствия на протяжении всего срока наблюдения, включая контрольный период. Тем не менее, это не совпадало с результатами инструментальных методов обследования. При анализе показателей амбулаторного суточного холтеровского мониторирования ЭКГ было выявлено, что отрицательный хронотропный эффект, являющийся существенным фактором, снижающим потребность миокарда в кислороде, зарегистрирован лишь при лечении бетаксололом: ЧСС снизилась на 15,6 % после применения его в течение 2 мес (табл. 1). Отмечали выраженное антиишемическое действие препарата: депрессия сегмента ST в среднем по группе уменьшилась на 77,3 %, в то время как в контрольный период (в течение 2 мес) наблюдали тенденцию к усугублению депрессии сегмента ST (на 13,6 % в среднем по группе).

Таблица 2

Изменение показателей системной и внутрисердечной гемодинамики у больных с ишемической болезнью сердца

Показатель	Величина показателя (M±m)		
	до лечения	в контрольный период (2 мес)	в основной период (2 мес)
САД, мм рт. ст.	146,70±3,10	132,80±2,78**	128,4±2,0***
ДАД, мм рт. ст.	90,80±2,12	86,60±1,15	84,90±1,12*
ЛП, см	3,69±0,10	3,71±0,12	3,75±0,11
ТМЖП, см	1,18±0,05	1,21±0,07	1,20±0,06
ТЗС ЛЖ, см	1,15±0,07	1,18±0,07	1,16±0,06
КСР, см	2,98±0,17	3,21±0,13	3,10±0,10
КДР, см	4,89±0,13	4,69±0,13	4,70±0,14
ФВ ЛЖ, %	62,30±2,03	61,20±2,01	64,1±0,8
Е/А	1,12±0,15	0,96±0,10	0,72±0,09*
DT, мс	193,20±6,35	191,40±11,15	210,00±5,21*
IVRT, мс	120,00±3,52	119,30±8,11	129,00±2,06*

Примечание. Различия показателей достоверны по сравнению с таковыми до лечения: * – $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$, *** – $P < 0,001$. ЛП – левое предсердие; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗС – толщина задней стенки; КСР – конечносистолический размер; КДР – конечно-диастолический размер; Е – максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ; А – максимальная скорость позднего наполнения ЛЖ; DT – период замедления скорости раннего наполнения ЛЖ; IVRT – период изоволюмического расслабления.

Динамика частоты нарушений сердечного ритма, выявленных у больных при включении в исследование, на протяжении 4 мес наблюдения различалась. Так, если количество СВЭ практически не изменялось в течение контрольного периода и было сведено к минимальным показателям (в среднем (5,1±2,4) за 1 сут) после лечения бетаксололом, то частота пробежек СВТ и ЖЭ статистически достоверно уменьшалась на обоих этапах обследования (см. табл. 1).

В отличие от СВЭ, динамика количества СВТ и ЖЭ на протяжении 4 мес наблюдения не совпадала с выраженностью антиишемического действия проводимого лечения. Не исключено, что в контрольный период преимущественным механизмом антиаритмического действия дилтиазема, который принимали большинство (92,6 %) пациентов, было его прямое влияние на электрофизиологические свойства миокардиальных клеток либо уменьшение признаков ремоделирования сердца.

Условием включения больного в исследование было наличие сохраненной (ФВ > 45 %) систолической функции левого желудочка (ЛЖ),

поэтому средние показатели ФВ, конечных размеров ЛЖ в систолу и диастолу в исходном состоянии не превышали общепринятые нормативы (табл. 2). Можно отметить тенденцию к увеличению размера левого предсердия, увеличение толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, а также показателя, характеризующего диастолическую функцию (IVRT), что обусловлено наличием большого количества (63,3 %) пациентов с сопутствующей АГ.

Офисное АД в исходном состоянии в среднем по группе превышало нормальный уровень, в процессе лечения отмечали устойчивую тенденцию к снижению этих показателей (см. табл. 2), что, тем не менее, не сочеталось с изменениями показателей внутрисердечной гемодинамики. Отмечают некоторую тенденцию к улучшению показателей, характеризующих диастолическую функцию сердца, после контрольного периода лечения, что объясняют лизитропным эффектом антагонистов кальция, один из которых – дилтиазем – получало подавляющее большинство пациентов. Однако 2-месячного его приема оказалось недостаточно для существенного влияния на структуру миокарда.

В работах [3, 10] показано отрицательное влияние ББ на диастолическую функцию сердца. В нашем исследовании при приеме бетаксола в течение 2 мес по данным доплерэхокардиографии наблюдали трансформацию графики диастолического наполнения ЛЖ из псевдонормальной в графику по типу «нарушение расслабления», что свидетельствует о снижении давления в левом предсердии и, соответственно, давления наполнения ЛЖ. Выявленные изменения были объяснены как результат снижения условия преднагрузки вследствие антигипертензивного действия препарата. Кроме того, при приеме бетаксола наблюдали выраженный антиишемический эффект, что улучшало трофику миокарда и, как следствие, его диастолическую функцию.

Наряду с изучением гемодинамической эффективности лечения был проведен анализ показателей липидного и углеводного обмена. У больных, включенных в исследование, в исходном состоянии отмечали дислипидотеинемия, характеризующуюся существенным повышением уровней общего ХС, ХС липопротеинов низкой плотности и коэффициента атерогенности (табл. 3).

Таблица 3
Динамика показателей липидного и углеводного обмена у больных с ишемической болезнью сердца

Показатель	Величина показателя (M±m)		
	до лечения	в контрольный период (2 мес)	в основной период (2 мес)
Общий ХС, ммоль/л	6,29±0,52	5,89±0,52	5,81±0,42
ТГ, моль/л	1,27±0,19	1,22±0,23	1,23±0,17
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,29±0,11	1,40±0,07	1,32±0,08
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,33±0,47	3,96±0,34	3,91±0,39
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,67±0,07	0,51±0,10	0,57±0,08
Коэффициент атерогенности	3,88±0,40	3,21±0,23	3,39±0,25
Глюкоза крови, ммоль/л	5,08±0,12	4,92±0,13	5,15±0,28
Инсулин крови, мкЕд/мл	6,35±0,69	8,32±0,97*	7,40±1,46
Индекс НОМА	1,43±0,16	1,82±0,30	1,69±0,21
СЖК крови, ммоль/л	0,52±0,04	0,46±0,02	0,43±0,01*

Примечание. Различия показателей достоверны по сравнению с таковыми до лечения: * – $P < 0,05$. ТГ – триглицериды; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности.

Результаты наблюдения на протяжении 4 мес не демонстрировали существенных изменений в периферической крови уровней общего ХС, триглицеридов, ХС липопротеинов низкой и высокой плотности, а также коэффициента атерогенности как во 2-й, так и в 3-й точках исследования. Можно отметить тенденцию к снижению уровня общего ХС через 2 мес приема дилтиазема – в контрольный период (сниженные значения этого показателя сохранились и после приема бетаксола). Это было связано, с одной стороны, с более тщательным контролем диетических привязанностей пациентов, а с другой – с положительным влиянием антагонистов кальция (дилтиазема) на липидный состав крови.

Кроме липидного спектра крови, в рамках проводимого исследования изучали уровень СЖК в периферической крови. Известно, что захват жирных кислот сердцем в значительной степени зависит от их уровня в артериальной крови и не имеет порога. Избыток СЖК в миокарде имеет ряд неблагоприятных последствий для сердца: блокирует экономически более выгодное окисление глюкозы, особенно в слу-

чае реперфузии ішемізованого міокарда; недоокислені жирні кислоти і надмір ацетил-коензіма А викликають контрактуру ішемізованого міокарда; інтенсивне окислення жирних кислот в міокарді в постішемічний період знижує функціональні можливості серця [4, 19]. Крім того, надмірне вміщення СЖК впливає на метаболізм в печині, що сприяє формуванню метаболічного синдрому, прогресуванню атеросклерозу і ІБС: за рахунок стимуляції утворення ліпопротеїнових комплексів посилюється дисліпопротеїнемія; відбувається придушення розпаду інсуліну і його функцій, що формує або посилює стан ІР; стимуляція глюконеогенезу сприяє розвитку гіперглікемії [13].

Ісходні рівні СЖК в периферическій крові в нашому дослідженні перевищали нормативні показники (см. табл. 3), що розцінювали як додатковий патогенетичний фактор прогресування ІБС. За період спостереження відзначали стійку тенденцію до зниження цього показника, статистично достовірне зменшення рівня СЖК спостережали через 4 міс дослідження, при цьому його значення все ще перевищало вікову норму. Динаміка рівня СЖК в периферическій крові за 4 міс терапії не збігалася з характером змін гемодинамічних і ішемічних параметрів і, очевидно, була наслідком різних механізмів дії застосованих антиангінальних препаратів. Тенденція до зниження в крові рівня СЖК могла бути результатом багатоконпонентного антиатерогенного ефекту антагоністів кальцію, підтвердженого в великій кількості клінічних досліджень [2, 17]. Наступний прийом ліпофільного ББ впродовж 2 міс сприяв зменшенню в крові СЖК за рахунок угнетення гормончутливої ліпази і прямого угнетаючого впливу на ліполіз в адипоцитах.

Описані метаболічні ефекти проведеної антиангінальної терапії, безсумнівно, є позитивними і усувають небажане впливання надміру СЖК в периферическій крові. Однак для їх реалізації в повному обсязі, по-видимому, необхідні більш тривалі терміни лікування.

Відомо, що не менше ніж у 1/3 хворих з коронарним атеросклерозом реєструють ознаки ІР [9]. В нашому дослідженні ні у

одного пацієнта в ісходному стані не зареєстровані рівні інсуліну крові більш 25 мкЕд/мл. У 3 (10 %) хворих перед введенням в програму індекс НОМА перевищав 2,77, що в сучасному етапі є достовірним ознакою ІР. В цілому по групі середні рівні інсуліну крові натощак і індексу НОМА були в межах норми (см. табл. 3).

В процесі контрольованого періоду лікування в середньому по групі спостережали достовірне підвищення (на 13,5 %) рівня інсуліну крові натощак і зниження (на 6,1 %) рівня глюкози крові, однак по абсолютним значенням ці показники не виходили за межі нормативних величин. Відкриті зміни були розцінені нами як причинно-наслідкові, що відображають в середньому по групі нормальну чутливість периферических тканин до інсуліну.

При переході від терапії дилтіаземом до лікування з використанням бетаксолу спостережали повернення рівня глюкози до ісходного значення, при цьому вміщення інсуліну крові достовірно не змінилося і спостережали тенденцію до зниження індексу НОМА (см. табл. 3).

Отримані різнонаправлені зміни параметрів вуглеводного обміну після контрольованого і основного періодів лікування демонструють результати тонкої перестройки чутливості периферических тканин до інсуліну, що є очікуваним наслідком різних механізмів дії антагоністів кальцію і ББ на цей параметр. Важливо, що досліджувані показники змінювалися в межах загальноприйнятих нормативів, а динаміка індексу НОМА свідчувала про відсутності суттєвих впливань вибраних схем антиангінального лікування на чутливість периферических тканин до інсуліну.

Згідно отриманим результатам було встановлено, що антиангінальне лікування впродовж 2 міс з використанням кардіоселективного ліпофільного ББ бетаксолу в порівнянні з терапією антагоністами кальцію (преимущественно дилтіаземом) супроводжалося вираженим антиішемічним впливом, яке виявлялося, перш за все, за рахунок негативного хронотропного ефекту. Крім того, відзначали виражений антиаритмічний ефект бетаксолу – зниження кількості суправентрикулярних екстрасистол, пробіжків суправентрикулярної тахікардії і желудочкової екстрасистолії, що є додатковим

положительным фактором, влияющим на отдаленный прогноз у больных с ИБС. По результатам проведенного исследования, применение бетаксолола в течение 2 мес больными с ИБС не вызывает выраженных изменений геометрии ЛЖ и диастолической функции миокарда, а также отрицательного влияния на показатели липидного и углеводного обмена. При проведении непрерывной антиангинальной терапии с использованием на протяжении первых 2 мес дилтиазема, а в течение последующих 2 мес – бетаксолола отмечали прогрессивное устойчивое снижение уровня СЖК в периферической крови, что может быть дополнительным фактором, улучшающим течение ИБС.

Выводы

1. В результате лечения бетаксололом в течение 2 мес у больных с ишемической болезнью сердца наблюдали выраженный антиишемический эффект.

2. Существенный антиаритмический эффект, как для суправентрикулярных, так и для желудочковых эктопий, установлен у пациентов с ишемической болезнью сердца, которые на протяжении 2 мес принимали бетаксолол.

3. Антиангинальное лечение в течение 2 мес с использованием бетаксолола является метаболически нейтральным в отношении липидного и углеводного обмена.

4. При использовании на протяжении 2 мес бетаксолола у больных с ишемической болезнью сердца не регистрировали изменений геометрии левого желудочка, графика диастолического наполнения левого желудочка, по данным доплерэхокардиографии, трансформировалась из псевдонормальной в графику по типу «нарушение расслабления», что свидетельствует о снижении давления в левом предсердии.

5. При проведении непрерывной антиангинальной терапии с использованием на протяжении первых 2 мес дилтиазема, а в течение последующих 2 мес – бетаксолола отмечали прогрессивное устойчивое снижение уровня свободных жирных кислот в периферической крови, что может быть дополнительным фактором, улучшающим течение ишемической болезни сердца.

Литература

1. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – С. 248.
2. Леонова М.В. Антагонисты кальция в современных клинических исследованиях // *Consilium Medicum*. – 2003. – Том. 5, № 11. – <http://www.consilium-medicum.com/article/14297>.
3. Стандарти застосування блокаторів бета-адренорецепторів // *Укр. кардіол. журнал*. – 2005. – Додаток 1. – 35 с.
4. Терешина Е.В. Распределение глюкозы, жирных кислот и холестерина в организме человека. Этиология метаболического синдрома // <http://lenaterechina.narod.ua>
5. Asmi M.H., Walsh M.J. A practice guide to echocardiography. – London: Chapman&Hall Medical, 1995. – 260 p.
6. Bonora E., Targher G., Alberiche M. et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity // *Diabetes Care*. – 2000. – Vol. 23. – P. 57-63.
7. Cruickshank J.M. Beta-blockers: primary and secondary prevention // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1992. – Vol. 20 (Suppl. II). – P. 55-69.
8. Cruickshank J.M., Prichard B.N.C. Beta-blockers in clinical practice. – 2nd ed. – Edinburgh: Churchill-Livingstone, 1994. – P. 1-1204.
9. Despres J.-P., Lamerce B., Mauriege P. et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor of ischemic disease // *New Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 334. – P. 952-957.
10. Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers. The task force on beta-blockers of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* – 2004. – Vol. 25. – P. 1341-1362.
11. Farrell T.G., Bashir Y., Cripps T. et al. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rhythm variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram // *JACC*. – 1991. – Vol. 18, № 5. – P. 687-697.
12. Guidelines on the Management of Stable Angina Pectoris. Executive Summary // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27, № 11. – P. 1341-1381.
13. Lam T.K. Free fatty acids increase basal hepatic glucose production and induce insulin resistance at different sites // *Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 284, № 2. – P. 281-290.
14. Lloyd-Jones D., Adams R.J., Brown T.M. et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2010 update: a report from the American Heart Association // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121. – P. 948.
15. Myerburg R.J., Interian A., Mitrani R.M. et al. Frequency of sudden death and profile of risk // *Amer. J. Cardiol.* – 1997. – Vol. 80 (Suppl. 5B). – P. 10-19.
16. Parikh N.I., Gona P., Larson M.G. et al. Long-term trends in myocardial infarction incidence and case fatality in the National Heart, Lung, and Blood Institute's Framingham Heart study // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119. – P. 1203.
17. Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D. et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102 (13). – P. 1503-1510.
18. Singh B.N. Beta-adrenergic blockers as antiarrhythmic and antifibrillatory compounds: an overview // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 10 (Suppl. 1). – P. 3-14.
19. Zechner R., Strauss J.G., Haemmerle G. et al. Zimmermann R. Lipolysis: pathway under construction // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2005. – Vol. 16. – P. 333-340.

Betaxolol clinical trial in patients with ischemic heart disease and arrhythmias

V.I. Zaytseva, Yu.A. Luchinskaya

We studied antianginal effect of betaxolol, its influence on arrhythmias, carbohydrate and lipid exchange (including the level of free fat acids in peripheral blood (FFA)) in 30 patients with ischemic heart disease and arrhythmias. This trial proceeded 4 months: two months of control period with diltiazem treatment, and further two months of betaxolol treatment with average dose 7.0 ± 1.74 mg daily. According to ambulatory Holter ECG monitoring negative chronotropic effect was registered only under betaxolol treatment: heart rate decreased by 15.6 % after 2-month treatment. This was accompanied by significant antiischemic action of the drug: ST depression duration diminished by 77.3 %. Frequency of supraventricular extrasystoles diminished significantly after betaxolol treatment, while the amount of runs of supraventricular tachycardia and ventricular extrasystoles demonstrated gradual, statistically decline at all three periods of investigation. We didn't find any lipid changes during four months of observation. The initial blood FFA values exceeded normal that was considered as an additional pathogenetic factor of IHD progression. During treatment period this parameter demonstrated a steady tendency to the decline, with significant decrease at the 4-th month. During the control period the average blood insulin demonstrated significant increase by 13.5 % and average blood glucose – decrease by 6.1 %. Two-months betaxolol treatment caused return of blood glucose to the initial value, while blood insulin did not significantly change, and HOMA index demonstrated tendency to decline.