

ВЛИЯНИЕ МЕТОПРОЛОЛА СУКЦИНАТА НА РЕГУЛЯТОРНО-АДАПТИВНЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ I ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КЛАССА. РЕЗУЛЬТАТЫ НЕСРАВНИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В.Г. Трегубов^{1*}, С.Г. Канорский², В.М. Покровский²

¹ Городская больница № 2. 350012, Краснодар, ул. Красных Партизан, 6/2

² Кубанский государственный медицинский университет. 350063, Краснодар, ул. Седина, 4

Влияние метопролола сукцината на регуляторно-адаптивный статус пациентов с хронической сердечной недостаточностью I функционального класса.

Результаты несравнительного исследования

В.Г. Трегубов^{1*}, С.Г. Канорский², В.М. Покровский²

¹ Городская больница № 2. 350012, Краснодар, ул. Красных Партизан, 6/2

² Кубанский государственный медицинский университет. 350063, Краснодар, ул. Седина, 4

Цель. Оценить влияние метопролола сукцината на регуляторно-адаптивный статус (РАС) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I функционального класса (ФК) и артериальной гипертензией (АГ) I-II стадий.

Материал и методы. В исследование включен 51 пациент с ХСН I ФК на фоне АГ I-II стадии (30 мужчин и 21 женщина, возраст $52,6 \pm 1,4$ лет). Исходно и через 6 мес терапии метопролола сукцинатом замедленного высвобождения (средняя суточная доза $78,1 \pm 5,7$ мг) выполняли пробу сердечно-дыхательного синхронизма (СДС), тест с 6-минутной ходьбой, суточное мониторирование артериального давления, тредмилотметрию с оценкой максимального потребления кислорода при нагрузке, эхокардиографию, определяли уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP) плазмы крови.

Результаты. Терапия метопролола сукцинатом существенно не повлияла на РАС (отсутствовала однонаправленная динамика основных показателей пробы СДС: достоверно уменьшился диапазон синхронизации с $8,8 \pm 0,4$ до $7,2 \pm 0,6$ кардиореспираторных циклов в мин (на 18%; $p < 0,05$) и длительность развития СДС на минимальной границе с $18,8 \pm 2,2$ до $14,3 \pm 1,2$ кардиоциклов (на 24%; $p < 0,05$); индекс РАС значительно не изменялся), структурное состояние миокарда, толерантность к физическим нагрузкам и нейро-гуморальную активность, только умеренно улучшала диастолическую функцию левого желудочка.

Заключение. Метопролола сукцинат не оказывает значимого влияния на РАС пациентов с ХСН I ФК и АГ I-II стадий.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, метопролола сукцинат, сердечно-дыхательный синхронизм, регуляторно-адаптивный статус.

РФК 2011;7(6):752-756

Influence of metoprolol succinate on regulatory and adaptive status of patients with chronic heart failure functional class I. Results of not comparative study

V.G. Tregubov^{1*}, S.G. Kanorskiy², V.M. Pokrovskiy²

¹ City Hospital № 2. Krasnykh partisan ul. 6/2, Krasnodar, 350012, Russia

² Kuban State Medical University. Sedina ul. 4, Krasnodar, 350063, Russia

Aim. To estimate metoprolol succinate effect on regulatory and adaptive status (RAS) of patients with chronic heart failure (CHF) functional class (FC) I and arterial hypertension (HT) I-II stages.

Material and methods. 51 patients with CHF FC I and HT I-II stage, (30 men and 21 women aged 52.6 ± 1.4 years). Cardio-respiratory synchronism (CRS) test, 6-minute walking test, treadmill burden test with registration of maximal oxygen consumption, 24-hour blood pressure monitoring, echocardiography and determination of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) blood level were performed initially and after 6 months of therapy with metoprolol succinate (dose 78.1 ± 5.7 mg/day) in sustained-release presentation.

Results. Metoprolol succinate therapy had no significant effect on RAS (there was no unidirectional dynamics of the basic CRS test parameters: a range of synchronization decreased significantly from 8.8 ± 0.4 to 7.2 ± 0.6 cardio-respiratory cycles per minute (in 18%; $p < 0.05$), and duration of CRS development on the minimal boundary from 18.8 ± 2.2 to 14.3 ± 1.2 cardio-cycles (in 24%; $p < 0.05$); RAS index considerably did not change), myocardium structure, exercise tolerance and neuro-humoral activity. Metoprolol therapy only moderately improved left ventricle diastolic function.

Conclusion. Metoprolol succinate therapy has no significant effect on RAS of patients with CHF FC I and HT I-II stages.

Key words: chronic heart failure, metoprolol succinate, cardio-respiratory synchronism, regulatory and adaptive status.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(6):752-756

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): vgtregubov@mail.ru

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — частый и тяжелый синдром в клинике внутренних болезней, финальная стадия большинства заболеваний сердечно-сосудистой системы. Фремингемское исследование показало, что при снижении артериального давления (АД) уменьшается риск ХСН, причем не только вследствие более редкого развития инфаркта миокарда. В исследовании HYVET лечение артериаль-

ной гипертензии (АГ) у лиц старше 80 лет сопровождалось снижением риска инсульта на 30% и общей смертности на 21%, но особенно эффективно удавалось предупреждать развитие ХСН — она встречалась на 64% реже [1].

Скорость формирования и прогрессирования ХСН, её тяжесть у большинства больных определяются своевременно начатой и адекватно подобранной фармакотерапией [2]. В то же время, недостаточная эффективность лечения может быть следствием недооценки не только клинико-морфологических признаков заболевания, но и особенностей функционального состояния организма — резерва его прямых и опосредованных физиологических реакций, направленных на поддержание гомеостаза [3].

Сведения об авторах:

Трегубов Виталий Германович — к.м.н., врач-кардиолог кардиологического отделения ГБ №2 Краснодара

Канорский Сергей Григорьевич — д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии КГМУ

Покровский Владимир Михайлович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии КГМУ

Зная о том, что у больных с АГ без ишемической болезни сердца (ИБС) и перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе улучшение прогноза зависит от снижения АД самого по себе [4], медикаментозная терапия ХСН нуждается в достаточно чувствительных и специфичных методах контроля эффективности, учитывающих не только динамику сердечно-сосудистого ремоделирования, но и способность организма к регуляции и адаптации. Так как любой регуляторно-адаптивный сдвиг — следствие многоуровневой реакции вегетативной нервной системы, при оценке функционального состояния организма необходимо исходить из представлений о комплексном взаимодействии вегетативных функций, их взаимосвязи с окружающей средой. Для объективной количественной оценки состояния регуляторно-адаптивного статуса (РАС) предложена проба сердечного-дыхательного синхронизма (СДС), учитывающая взаимодействие двух важнейших функций вегетативного обеспечения — сердечную и дыхательную. Проба основана на тесной функциональной связи центральных механизмов ритмогенеза сердца и дыхания, возможности произвольного управления ритмом дыхания, участии многоуровневых афферентных и эфферентных структур центральной нервной системы [5].

Бета-адреноблокаторы (БАБ) — ведущий класс препаратов, используемых в лечении ХСН. Бесспорным основанием для их применения является блокада симпатoadренальной системы, выраженность гиперактивации которой определяет прогноз заболевания [6]. Более 30 плацебо-контролируемых исследований, включавших свыше 20 000 пациентов, показали способность БАБ снижать смертность больных с декомпенсацией ХСН, но, как правило, лишь при добавлении к ингибиторам ангиотензин-превращающего фермента [7]. Однако данных об улучшении прогноза больных с ХСН и нормальной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) не получено [8]. Известно, что около 20% пациентов с ХСН не могут использовать в лечении БАБ из-за ухудшения их клинического состояния [9]. Кроме того, применение БАБ может ограничиваться вследствие их негативного влияния на бронхиальную проходимость, тонус периферических артерий, эректильную функцию и др.

Положительное действие БАБ на различные параметры структуры и функции системы кровообращения достаточно полно отражено в таких крупных клинических исследованиях, как MDS, CIBIS-II, MERIT-HF, COPERNICUS, COMET, SENIORS, CIBIS-III. Между тем, сведения об их влиянии на регуляторно-адаптивные возможности больных с ХСН или отсутствуют, или мало численны.

Цель исследования — оценка влияния терапии метопролола сукцинатом на РАС пациентов с ХСН I функционального класса (ФК) и АГ I-II стадий.

Материал и методы

В несравнительном исследовании участвовал 51 пациент, отвечающий критериям включения.

Критерии включения: пациенты с ХСН I ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца на основании оценки клинических симптомов и дистанции 6-мин ходьбы (426–550 м) на фоне АГ I-II стадий.

Критерии исключения: алкогольная и наркотическая зависимость; острые церебральные и коронарные события в предшествующие 12 мес, стенокардия напряжения; фибрилляция и трепетание предсердий, синусовая и/или атриовентрикулярная блокады; кардио- и нейрохирургические вмешательства в анамнезе; дыхательная, почечная и печеночная недостаточность; злокачественные новообразования; аутоиммунные заболевания в фазе обострения; декомпенсированные эндокринные расстройства.

На проведение исследования получено разрешение регионального Этического комитета. От пациентов, участвовавших в исследовании, получено письменное информированное согласие.

Исходно и через 6 мес выполнялось комплексное обследование, включавшее:

- тест с 6-мин ходьбой по стандартному протоколу для оценки ФК ХСН;
- тредмилometriю с контролем показателей газообмена на аппаратах SHILLER CARDIOVIT CS 200 (Швейцария) и OXYCON ALPHA (Германия) по протоколу Bruce, включавшую 4 ступени нагрузок по 3 мин каждая, для оценки толерантности к физической нагрузке, максимального потребления кислорода ($VO_2\max$) при нагрузке и выявления скрытой коронарной недостаточности;
- эхокардиографию на ультразвуковом аппарате ALOKA SSD 5500 (Япония) датчиком 3,25 МГц по стандартной методике для определения структурного и функционального состояния миокарда;
- суточное мониторирование АД (СМАД) на аппарате МН СДП 2 (Россия) для определения суточного профиля АД и контроля эффективности терапии;
- тест определения уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP) плазмы крови на аппарате COBAS E (Швейцария) для верификации ХСН;
- пробу СДС для оценки состояния РАС организма [10], заключающуюся в установлении синхронизации между заданным ритмом дыхания и сердцебиений при высокочастотном дыхании в такт всплескам фотостимулятора. В ходе пробы анализировались исходная частота сердечных сокращений (ЧСС), минимальная и максимальная границы диапазона синхронизации, диапазон синхронизации, длительность развития СДС на минимальной и максимальной его границах, индекс РАС, интегрирующий два наиболее информативных па-

раметра СДС (индекс $PAC = DC/DP$ на минимальной границе $\times 100$, где ДС — диапазон синхронизации, ДР — длительность развития СДС): индекс $PAC > 100$, регуляторно-адаптивные возможности высокие, 95-50 — хорошие, 49-25 — удовлетворительные, 24-10 — низкие, < 9 — неудовлетворительные [11].

Пациенты не имели предшествующей постоянной антигипертензивной терапии. Всем пациентам назначался метопролола сукцинат замедленного высвобождения (Беталок ЗОК, AstraZeneca, Швеция).

Анализировались данные больных, полностью выполнивших протокол исследования. Полученные результаты проверены с помощью теста Колмогорова-Смирнова и статистически обработаны при помощи пакета анализа Microsoft Excel 2007 с применением алгоритма прямых разностей по Монцевичюте-Эрингоне, расчетом средней арифметической (M), ошибки средней арифметической (m) и коэффициента достоверности Стьюдента (t). Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Исходная клинико-демографическая характеристика пациентов, участвующих в исследовании, представлена в табл. 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов с ХСН I ФК

Показатель	Значение (n=51)
Возраст, лет	52,6 $\pm$ 1,4
Мужчины/женщины, n	27/24
Анамнез АГ, лет	5,2 $\pm$ 0,9
Систолическое АД, мм рт. ст.	154,1 $\pm$ 5,2
Диастолическое АД, мм рт. ст.	99,0 $\pm$ 4,3
Индекс массы тела, кг/м ²	26,5 $\pm$ 0,4
Сопутствующие заболевания: — сахарный диабет 2 типа (не требующий медикаментозной коррекции), n	2
Суточная доза метопролола, мг	78,1 $\pm$ 5,7
Данные представлены в виде $M \pm m$	

В соответствии с данными СМАД на фоне терапии метопролола сукцинатом значительно уменьшились систолическое АД (САД) днём (на 18,3%) и ночью (на 20,4%), диастолическое АД (ДАД) днём (на 11,1%) и ночью (на 16,1%), индекс времени (ИВ) САД днём (на 51,1%) и ночью (55,7%), ИВ ДАД днём (на 58,2%) и ночью (на 40,6%) (табл. 2).

Результаты проведенной пробы СДС показали, что на фоне терапии метопролола сукцинатом достоверно уменьшались исходная ЧСС (на 17,9%), минимальная граница диапазона (на 13%), максимальная граница диапазона (на 10,9%), диапазон синхронизации (на 18%), длительность развития СДС на минимальной (на 24%) и максимальной (на 27,9%) границах; существенно не изменялся индекс PAC (табл. 3). Перечисленные изменения демонстрируют отсутствие однонаправленной позитивной динамики PAC пациентов.

По данным эхокардиографии, на фоне терапии метопролола сукцинатом достоверно увеличивались пиковая скорость трансмитрального диастолического потока E (V_E) (на 7,8%), отношение пиковых скоростей трансмитральных диастолических потоков E и A (E/A) (на 13,9%); уменьшались пиковая скорость трансмитрального диастолического потока A (V_A) (на 7,3%), время изоволюметрического расслабления (IVRT) (на 6,7%); существенно не изменялись конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ), толщина задней стенки (ЗС) ЛЖ и межжелудочковой перегородки (МЖП), ФВ ЛЖ, передне-задний размер левого предсердия (ЛП), время замедления трансмитрального диастолического потока E (DT_E) (табл. 4). Указанные изменения отражают умеренное улучшение функциональных свойств сердца пациентов.

В соответствии с данными тредмилотрии на фоне терапии метопролола сукцинатом двойное произведение и максимальная нагрузка достоверно не изменялись (табл. 5). Следовательно, толерантность больных к нагрузкам существенно не повышалась.

В результате терапии метопролола сукцинатом достоверной динамики содержания NT-proBNP плазмы крови и VO_2 max при нагрузке не регистрировалось (табл. 6), что отражает отсутствие значимого снижения нейро-гуморальной активности и выраженности ХСН.

Таблица 2. Динамика параметров СМАД у пациентов с ХСН I ФК исходно и через 6 мес терапии

Параметры	Исходно (n=51)		Через 6 мес (n=51)	
	День	Ночь	День	Ночь
САД, мм рт. ст.	152,2 $\pm$ 7,1	139,9 $\pm$ 5,8	124,4 $\pm$ 4,8**	111,3 $\pm$ 5,1*
ДАД, мм рт. ст.	95,7 $\pm$ 4,2	86,6 $\pm$ 4,8	85,1 $\pm$ 5,2*	72,7 $\pm$ 4,6*
ИВ САД, %	49,9 $\pm$ 3,3	54,8 $\pm$ 5,6	24,4 $\pm$ 1,6**	24,3 $\pm$ 1,8*
ИВ ДАД, %	56,2 $\pm$ 2,9	46,3 $\pm$ 7,1	24,7 $\pm$ 2,2*	27,5 $\pm$ 2,0*
* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ при сравнении с исходными значениями. Данные представлены в виде $M \pm m$				

Таблица 3. Динамика параметров СДС у пациентов с ХСН I ФК исходно и через 6 мес терапии

Параметры	Исходно (n=51)	Через 6 мес (n=51)
Исходная ЧСС, в 1 мин	78,5±2,3	68,3±1,9**
Минимальная граница диапазона, кардиореспираторные циклы в мин	77,0±2,1	69,4±2,0**
Максимальная граница диапазона, кардиореспираторные циклы в мин	84,8±2,3	75,6±2,2**
Диапазон синхронизации, кардиореспираторные циклы в мин	8,8±0,4	7,2±0,6*
Длительность развития СДС на минимальной границе, кардиоциклы	18,8±2,2	14,3±1,2*
Длительность развития СДС на максимальной границе, кардиоциклы	25,4±2,1	18,3±1,8**
Индекс РАС	65,0±6,1	68,8±6,0

* – p<0,05; ** – p<0,01 при сравнении с исходными значениями.
Данные представлены в виде M±m

Переносимость терапии метопролола сукцинатом была удовлетворительной. У 3 мужчин (5,9%) в ходе лечения метопролола сукцинатом отмечалось ухудшение половой функции, что не привело к отказу от терапии.

Обсуждение

Известно, что при проведении пробы СДС расширение диапазона синхронизации и укорочение времени его развития на минимальной и максимальной границах, увеличение индекса РАС свидетельствуют об улучшении регуляторно-адаптивных возможностей [12]. Результаты нашего исследования показали, что на фоне терапии метопролола сукцинатом в течение 6 мес у пациентов с ХСН I ФК и АГ I-II стадии уменьшение диапазона синхронизации сопровождалось уменьшением длительности его развития на минимальной и максимальной границах, недостоверным увеличением индекса РАС и, следовательно, отсутствием значимой динамики РАС. Указанные изменения соответствовали умеренному регрессу диастолической дисфункции ЛЖ и снижению нейро-гуморальной активности при отсутствии улучшения структурно-геометрических показателей миокарда и повышения толерантности к физической нагрузке. Данный результат получен впервые, ранее изучение влияния БАБ на РАС пациентов с ХСН не проводилось.

Между тем, доказано, что БАБ уменьшают некроз, апоптоз и количество гиберинирующих кардиомио-

Таблица 4. Параметры эхокардиографии у пациентов с ХСН I ФК исходно и через 6 мес терапии

Параметры	Исходно (n=51)	Через 6 мес (n=51)
КДР, мм	48,7±0,6	48,4±0,7
ЗС ЛЖ, мм	10,0±0,2	9,6±0,2
МЖП, мм	11,2±0,2	10,7±0,2
ФВ ЛЖ, %	63,4±1,2	63,4±0,8
ЛП, мм	39,1±0,5	38,7±0,7
V _E , см/с	55,8±1,3	60,5±1,7*
V _A , см/с	70,3±1,8	66,8±1,5*
E/A	0,80±0,02	0,93±0,03**
DT _E , мс	166,2±8,0	171,0±3,3
IVRT, мс	93,5±2,6	86,1±2,1*

* – p<0,05; ** – p<0,01 при сравнении с исходными значениями.
Данные представлены в виде M±m

Таблица 5. Параметры тредмилотрии у пациентов с ХСН I ФК исходно и через 6 мес терапии

Параметры	Исходно (n=51)	Через 6 мес (n=51)
Двойное произведение	292,1±10,7	282,3±9,8
Максимальная нагрузка (METs)	10,0±0,3	10,2±0,5

Данные представлены в виде M±m

Таблица 6. Показатели уровня NT-proBNP плазмы крови и VO₂max при нагрузке у пациентов с ХСН I ФК исходно и через 6 мес терапии

Параметры	Исходно (n=51)	Через 6 мес (n=51)
NT-proBNP, пг/мл	243,5±15,6	225,3±14,9
VO ₂ max, мл × кг ⁻¹ × мин ⁻¹	19,8±0,7	21,3±0,6

Данные представлены в виде M±m

цитов, повышают плотность и афинность бета-адренорецепторов, снижают гипертрофию и степень ишемии миокарда, выраженность желудочковых эктопий, оказывают антифибрилляторное действие, что проявляется замедлением прогрессирования ХСН и снижением риска внезапной смерти [13, 14]. Кроме того, при длительном лечении БАБ ингибируют ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и систему цитокинов [15, 16].

Кроме того, эффективность метопролола сукцината при лечении ХСН ранее убедительно доказана в исследовании MERIT-HF, в котором общая смертность снижалась на 34% [17]. Способность метопролола уменьшать риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ была продемонстрирована в исследовании MAPHY, где показаны снижение общей смертности,

смертности от ИБС и инсульта, уменьшение риска внезапной смерти [18]. В исследованиях APSIS и IMAGE доказана высокая антиангинальная эффективность метопролола при лечении стабильной стенокардии [19,20]. Достоверное снижение абсолютного риска повторного инфаркта миокарда и фибрилляции желудочков при лечении метопрололом отражены в исследованиях MIAMI и COMMIT/CCS-2 [21,22].

Известно, что метопролол обладает высокой липофильностью. Предполагается, что именно липофильные БАБ легко проникают через гематоэнцефалический барьер и тем самым поддерживают высокий парасимпатический тонус в головном мозге. Комбинация прямого антиишемического эффекта, обусловленного селективной блокадой бета₁-адренорецепторов, а также сохранение достаточного вагального тонуса в центральной нервной системе и на периферии объясняет нейромодулирующее и органопротективное действие метопролола [23]. Однако не исключено, что в ситуациях с клинически маловыраженной ХСН, когда проявления гиперсимпатикотонии незначительны, БАБ могут вызывать лишь однонаправленные вегетативные эффекты. При этом адекватный контроль АД и положительное влияние на органы-мишени могут не всегда сопровождаться улучшением РАС.

К ограничениям нашей работы следует отнести открытый способ назначения метопролола сулцината и небольшое количество включенных в нее пациентов.

Ограничения исследования. Следует отметить, что несравнительный характер исследования ограничивает применение его результатов. Кроме того, существенное влияние на результаты могли оказать такие факторы, как отсутствие «золотого» стандарта оценки состояния РАС, открытое назначение метопролола и незначительное число включенных пациентов.

Заключение

Поскольку регуляторно-адаптивные возможности опосредуются взаимодействием именно двух отделов вегетативной нервной системы (симпатического и парасимпатического), можно предположить, что в нашем исследовании отсутствие позитивного влияния метопролола сулцината на РАС сопряжено не только со слабым регрессом сердечного ремоделирования, но и с отсутствием оптимального воздействия на развивающийся при ХСН вегетативный дисбаланс. Таким образом, в нашей работе было показано, что метопролола сулцинат не оказывает значимого влияния на РАС пациентов с ХСН I ФК и АД I-II стадий.

Литература

- Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008 (18); 358: 1887-1898.
- Tsutamoto T., Sakai H., Nishiyama K., et al. Direct comparison of transcardiac increase in brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP and prognosis in patients with chronic heart failure. *Circ J* 2007; 71 (12): 1873-1878.
- Agadzhanian N.A., Bykov A.T., Trukhanov A.I. Modern technologies of regenerative medicine. Moscow: Meditsina; 2004. Russian (Агаджанян Н.А., Быков А.Т., Труханов А.И. Современные технологии восстановительной медицины. М.: Медицина; 2004).
- Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults. NICE clinical guideline 34. London: National Clinical Guideline Centre; 2011. Available at: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13561/56007/56007.pdf>. Date of access: 16.12.2011.
- Pokrovskiy V.M. Formation of heart rate in humans and animals. Krasnodar: Kuban'-Kniga; 2007. Russian (Покровский В.М. Формирование ритма сердца в организме человека и животных. Краснодар: Кубань-Книга; 2007).
- Cohn J.N., Levine T.B., Olivari M.T. et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311 (13): 819-823.
- Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ES-ICM). *Eur Heart J* 2008; 10 (10): 933-989.
- Hernandez A.F., Hammill B.G., O'Connor C.M. et al. Clinical effectiveness of beta-blockers in heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in hospitalized Patients with heart failure) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 (2): 184-192.
- Bristow M.R. β -Adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101 (5): 558-569.
- Pokrovskiy V.M., Ponomarev V.V., Artyushkov V.V. et al. The system for determining the cardiorespiratory synchronization in humans. Patent №86860. Russia, 2009. Russian (Покровский В.М., Пonomarev В.В., Артюшков В.В. и др. Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека. Патент № 86860. Россия, 2009).
- Pokrovskiy V.M. Cardio-respiratory synchronism in the evaluation of regulatory and adaptive capacity of the organism. Krasnodar: Kuban'-Kniga; 2010. Russian (Покровский В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма. Краснодар: Кубань-Книга; 2010).
- Pokrovskiy V.M., Potyagaylo E.G., Abushkevich V.G. et al. cardiorespiratory synchronism: revealing in human dependence on the properties of the nervous system and the functional states of the organism. *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk* 2003; (3): 68-77. Russian (Покровский В.М., Потягайло Е.Г., Абушкевич В.Г. и др. Сердечно-дыхательный синхронизм: выявление у человека, зависимость от свойств нервной системы и функциональных состояний организма. Успехи физиологических наук 2003; (3): 68-77).
- Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N. et al. Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334 (21): 1349-1355.
- Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. Australia. New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. *Lancet* 1997; 349 (9049): 375-380.
- Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev E.T. Chronic heart failure. Selected lectures on cardiology. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. Russian (Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006).
- Belenkov Yu.N., Skvortsov A.A., Mareev V.Iu. Clinical, hemodynamic and neurohumoral effects of long-term therapy of patients with severe chronic heart failure with beta-adrenoblocker bisoprolol. *Kardiologiya* 2003; 43 (10): 10-21. Russian (Беленков Ю.Н., Скворцов А.А., Мареев В.Ю. и др. Клинико-гемодинамические и нейрогуморальные эффекты длительной терапии бета-адреноблокатором бисопрололом больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью. Кардиология 2003; 43 (10): 11-22).
- Hjalmarson A., Goldstein S., Fagerberg B. et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *MERIT-HF Study Group. JAMA* 2000; 283 (10): 1295-1302.
- Wikstrand J., Warnold I., Tuomilehto J. et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from the MAPHY Study. *Hypertension* 1991; 17 (4): 579-588.
- Rehqvist N., Hjemdahl P., Billing E. et al. Treatment of stable angina pectoris with calcium antagonists and beta-blockers. The APSIS study. *Angina Prognosis study in Stockholm. Cardiologia* 1995; 40 (12): 301.
- Savonitto S., Ardissino D., Egstrup K. et al. Combination therapy with metoprolol and nifedipine versus monotherapy in patients with stable angina pectoris. Results of the international multicenter angina exercise (IMAGE) study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27 (2): 311-316.
- Chen Z.M., Pan H.C., Chen Y.P. et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366 (9497): 1622-1632.
- The MIAMI Trial Research Group: Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI): A randomized placebo-controlled international trial. *Eur Heart J* 1985; 6 (3): 199-226.
- Hjalmarson A. Effects of beta blockade on sudden cardiac death during acute myocardial infarction and the postinfarction period. *Am J Cardiol* 1997; 80 (9): 35-39.

Поступила 31.10. 2010
Принята в печать 15.12.2011