

Эффективность терапии метопролола сукцинатом у пациентов с хронической сердечной недостаточностью II функционального класса и артериальной гипертензией

С.Г. Канорский¹, В.Г. Трегубов², В.М. Покровский¹

¹ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

² Городская больница № 2, Краснодар, Россия

Канорский С.Г. — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии Кубанского государственного медицинского университета; Трегубов В.Г. — кандидат медицинских наук, врач-кардиолог кардиологического отделения МУЗ Городская больница № 2 «КМЛДО»; Покровский В.М. — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии Кубанского государственного медицинского университета.

Контактная информация: ул. Тургенева, д. 199, кв. 44, Краснодар, Россия, 350078. Тел.: 8 (988) 242–51–25. E-mail: vgtregubov@mail.ru (Трегубов Виталий Германович).

Резюме

Актуальность. Артериальная гипертензия — наиболее распространенная причина развития хронической сердечной недостаточности (ХСН). Так как эффективность отдельных классов антигипертензивных препаратов может быть различной даже у сходного контингента пациентов, существуют ситуации, в которых определенные средства могут оказаться предпочтительными. В связи с этим медикаментозная терапия ХСН требует чувствительных методов контроля, учитывающих не только динамику сердечно-сосудистого ремоделирования, но и функциональное состояние организма — его способность к регуляции и адаптации. Для объективной количественной оценки состояния регуляторно-адаптивного статуса (РАС) предложена проба сердечно-дыхательного синхронизма (СДС), отражающая взаимодействие двух важнейших функций вегетативного обеспечения — сердечную и дыхательную. **Цель исследования** — определить эффективность терапии бета-адреноблокатором (БАБ) метопролола сукцинатом ХСН II функционального класса (ФК) у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) II стадии на базе оценки его влияния на РАС. **Материалы и методы.** В исследовании участвовало 53 пациента с ХСН II ФК на фоне ГБ II стадии (29 мужчин и 24 женщины, возраст — $52,9 \pm 2,3$ года). Исходно и через 6 месяцев терапии метопролола сукцинатом замедленного высвобождения (беталок ЗОК фирмы «AstraZeneca», Швеция, в суточной дозе $97,3 \pm 9,5$ мг) выполнялись проба СДС, суточное мониторирование артериального давления, тредмилметрия с оценкой максимального потребления кислорода при нагрузке, эхокардиография, определялся уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP). **Результаты.** Терапия метопролола сукцинатом существенно не повлияла на РАС обследованных, структурное состояние миокарда и толерантность к физическим нагрузкам, умеренно улучшала диастолическую функцию левого желудочка и уменьшала нейрогуморальную активность. Следовательно, БАБ не всегда могут являться оптимальным средством терапии у пациентов с ХСН II ФК на фоне ГБ II стадии.

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

Efficiency of Metoprolol Succinate therapy in hypertensive patients with congestive heart failure II functional class

S.G. Kanorskiy¹, V.G. Tregubov², V.M. Pokrovskiy¹

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

² City Hospital № 2, Krasnodar, Russia

Corresponding author: 199–44 Turgenev st., Krasnodar, Russia, 350078. Phone: 8 (988) 242–51–25. E-mail: vgtregubov@mail.ru (Vitaliy G. Tregubov, MD, PhD, Professor at the Hospital Department of Kuban State Medical University).

Abstract

Background. Arterial hypertension contributes to the development of congestive heart failure (CHF). The efficiency of medications can vary between patients, thus, predictors of higher benefit are desired. Therefore, drug therapy of CHF requires more quick-response monitoring methods considering both cardiovascular remodeling and regulation and adaptation

capabilities. For the estimation of regulatory-adaptive status (SAS) a cardiorespiratory synchronism (CRS) test considering two important functions, the cardiac and respiratory ones, is used. **Objective.** To assess efficiency of beta-blocker (BAB), Metoprolol Succinate, in hypertensive patients with CHF II functional class (FC) based on RAS effect estimation. **Design and methods.** 53 hypertensive patients with CHF of II FC (29 males and 24 females, mean age — $52,9 \pm 2,3$ years). CRS test, treadmill test with the measurement of maximum oxygen consumption during effort, echocardiography and NT-pro-brain natriuretic peptide testing were performed initially and after six months of sustained-release Metoprolol Succinate therapy (Betaloc ZOK, «AstraZeneca», Sweden, mean daily dose — $97,3 \pm 9,5$ mg/day). **Results.** Metoprolol Succinate did not affect either SAS, myocardial structure or exercise tolerance, moderately improved left ventricular diastolic function and reduced neurohumoral activation. Thus, BAB should not be always considered as the best therapy for hypertensive patients with CHF of II FC.

Key words: congestive heart failure, Metoprolol Succinate, cardiorespiratory synchronism, regulatory-adaptive status.

Статья поступила в редакцию: 23.10.10. и принята к печати: 10.12.10.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — частый и тяжелый синдром в клинике внутренних болезней, финальная стадия большинства заболеваний сердечно-сосудистой системы. Встречаемость ХСН неуклонно увеличивается по мере старения: от 1 % у лиц в возрасте 50–59 лет, до 10 % в возрасте 80–89 лет [1]. Для всех случаев ХСН, независимо от причины и функционального класса (ФК), ежегодная смертность составляет 10 %, а 5-летняя смертность — 62 % среди мужчин и 43 % среди женщин [2]. Наиболее распространенная причина ХСН — артериальная гипертензия (АГ). Фремингемское исследование показало, что при снижении артериального давления (АД) уменьшается риск ХСН, причем не только вследствие более редкого развития инфаркта миокарда. В исследовании HUVET лечение 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 [3].

Принято считать, что положительный результат базисной антигипертензивной терапии обусловлен достигаемым снижением АД независимо от используемого лекарственного средства. При этом основные классы антигипертензивных препаратов — диуретики, бета-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов к ангиотензину II — одинаково подходят как для начального, так и для последующего лечения. Тем не менее признается и то, что эффективность отдельных классов препаратов может быть различной даже у сходного контингента пациентов, следовательно, существуют ситуации, в которых определенные средства могут оказаться предпочтительными [4]. Скорость формирования и прогрессирования ХСН, ее тяжесть у большинства больных определяются своевременно начатой и адекватно подобранной фармакотерапией [5]. 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 [6].

В связи с этим при проведении медикаментозной терапии ХСН необходимо располагать достаточно чувствительными и специфичными методами контроля эф-

фективности и безопасности, учитывающими 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 сердечно-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 [7].

БАБ — ведущий класс препаратов, используемых в лечении ХСН. Бесспорным основанием для их применения является блокада симпато-адреналовой системы, выраженность гиперактивации которой определяет прогноз заболевания [8]. Более 30 плацебо-контролируемых исследований, включавших свыше 20000 пациентов, показали способность БАБ снижать смертность больных с декомпенсацией ХСН, но, как правило, лишь при добавлении к ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента [9]. Однако данных об улучшении прогноза больных ХСН с нормальной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) не получено [10]. Известно, что около 20 % пациентов с ХСН не могут использовать в лечении БАБ из-за ухудшения их клинического состояния [11]. Кроме того, применение БАБ может ограничиваться вследствие их негативного влияния на бронхиальную проходимость, тонус периферических артерий, эректильную функцию и так далее. 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. В то же время сведения о влиянии БАБ на регуляторно-адаптивные возможности больных ХСН или отсутствуют, или малочисленны.

Поиск новых лекарственных препаратов, оказывающих воздействие только на органы-мишени, пока не

привел к стопроцентному клиническому результату ни в одной из групп фармакологических средств [12–14]. В предыдущих исследованиях нами показано, что терапия метопролола сукцинатом в течение 6 месяцев у пациентов с ХСН I ФК на фоне гипертонической болезни (ГБ) I–II стадии сопровождалась лишь умеренным улучшением диастолической функции ЛЖ при отсутствии позитивных сдвигов со стороны PAC [15]. При этом в контрольной группе лечение квинаприлом улучшало структурное и функциональное состояние сердца, повышало толерантность к физическим нагрузкам, положительно влияло на PAC обследованных [16].

Цель исследования

Целью исследования являлось определение эффективности терапии БАБ метопролола сукцинатом у пациентов с ГБ II стадии и ХСН II ФК на базе оценки его влияния на PAC.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 53 пациента с ХСН II ФК на фоне ГБ II стадии, которым был назначен метопролола сукцинат замедленного высвобождения (беталок ЗОК фирмы «AstraZeneca», Швеция) (табл. 1).

Исходно и через 6 месяцев выполнялось комплексное обследование:

– тредмилметрия с контролем показателей газообмена на аппаратах SHILLER CARDIOVIT CS 200 (Швейцария) и OXYCON ALPHA (Германия), по протоколу Bruce, включающая 4 ступени нагрузок по 3 минуты каждая, для оценки толерантности к физической нагрузке, максимального потребления кислорода

($VO_2\max$) при нагрузке и выявления скрытой коронарной недостаточности;

– эхокардиографическое исследование на ультразвуковом аппарате ALOKA SSD 5500 (Япония) датчиком 3,25 МГц по стандартной методике для определения структурного и функционального состояния миокарда;

– суточное мониторирование АД 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-pro-BNP) в плазме крови на аппарате COBAS E (Швейцария) для верификации ХСН;

– проба СДС для оценки состояния PAC организма [17], заключающаяся в установлении синхронизации между заданным ритмом дыхания и сердцебиений при высокочастотном дыхании в такт вспышкам 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 PAC, интегрирующий два наиболее информативных параметра СДС (индекс PAC = ДС/ДР мин. гр. $\times 100$, где ДС — диапазон синхронизации, ДР мин. гр. — длительность развития СДС на минимальной границе) [18].

В работу не включали пациентов с алкогольной и наркотической зависимостью, острыми церебральными и коронарными событиями в ближайшие 12 месяцев, стенокардией напряжения, фибрилляцией и трепетанием предсердий, синоатриальной и атриовентрикулярной блокадой, кардио- и нейрохирургическими

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ (M \pm m)

Таблица 1

Показатели	Группа больных ХСН II ФК (n = 53)
Возраст, годы	52,9 \pm 2,3
Пол, мужчины/женщины	29/24
Анамнез ГБ, годы	6,9 \pm 1,2
Индекс массы тела, кг/м ²	27,7 \pm 0,9
Суточная доза метопролола сукцината, мг	97,3 \pm 9,5

Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь; ХСН II ФК — хроническая сердечная недостаточность II функционального класса.

ПАРАМЕТРЫ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
У ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ ИСХОДНО И ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ ТЕРАПИИ (M \pm m)

Таблица 2

Параметры	Исходно (n = 53)		Через 6 месяцев (n = 53)	
	День	Ночь	День	Ночь
САД, мм рт. ст.	149,3 \pm 6,3	135,2 \pm 6,1	123,7 \pm 5,2*	112,8 \pm 4,9*
ДАД, мм рт. ст.	95,4 \pm 3,1	89,2 \pm 5,3	84,2 \pm 4,4*	74,4 \pm 4,8*
ИВ САД, %	48,3 \pm 2,1	50,2 \pm 4,9	26,4 \pm 1,3*	25,7 \pm 2,9
ИВ ДАД, %	52,1 \pm 2,3	43,3 \pm 6,6	28,2 \pm 1,9*	27,8 \pm 2,1*

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении с исходными значениями; АД — артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление, ИВ — индекс времени.

Таблица 3

ПАРАМЕТРЫ СЕРДЕЧНО-ДЫХАТЕЛЬНОГО СИНХРОНИЗМА
У ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ ИСХОДНО И ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ ТЕРАПИИ (M ± m)

Параметры	Исходно (n = 53)	Через 6 месяцев (n = 53)
Исходная ЧСС, ударов в 1 минуту	81,1 ± 1,7	66,7 ± 1,3**
Минимальная граница диапазона, КРЦ в минуту	80,4 ± 1,4	67,6 ± 1,3**
Максимальная граница диапазона, КРЦ в минуту	86,4 ± 1,3	71,6 ± 1,0**
Диапазон синхронизации, КРЦ в минуту	6,4 ± 0,3	5,1 ± 0,6*
Длительность развития СДС на минимальной границе, кардиоциклы	24,1 ± 0,5	17,9 ± 1,0*
Длительность развития СДС на максимальной границе, кардиоциклы	30,6 ± 2,4	20,8 ± 1,8*
Индекс РАС	26,6 ± 1,3	30,3 ± 3,8

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ при сравнении с исходными значениями; СДС — сердечно-дыхательный синхронизм; ЧСС — частота сердечных сокращений; РАС — регуляторно-адаптивный статус; КРЦ — кардиореспираторный цикл.

Таблица 4

ПОКАЗАТЕЛИ ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ
У ПАЦИЕНТОВ ИСХОДНО И ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ ТЕРАПИИ (M ± m)

Параметры	Исходно (n = 53)	Через 6 месяцев (n = 53)
Эхокардиографическое исследование		
КДР, мм	48,6 ± 0,7	47,9 ± 0,6
ЗС ЛЖ, мм	9,6 ± 0,2	9,5 ± 0,1
МЖП, мм	10,5 ± 0,3	10,2 ± 0,2
ФВ ЛЖ, %	60,5 ± 1,2	63,5 ± 1,4
ЛП, мм	37,6 ± 0,6	37,2 ± 0,6
V_{E^*} , см/с	56,7 ± 2,8	66,2 ± 3,1*
V_{A^*} , см/с	77,2 ± 2,8	73,6 ± 2,6
E/A	0,73 ± 0,03	0,89 ± 0,02**
DT _E , мс	166,3 ± 5,3	151,8 ± 6,7*
IVRT, мс	90,9 ± 3,5	84,8 ± 6,7*
Тредмолетрия		
Двойное произведение	277,0 ± 8,0	254,5 ± 12,5
Максимальная нагрузка (METs)	8,8 ± 0,5	9,2 ± 0,5
NT-proBNP плазмы крови и VO_{2max} при нагрузке		
NT-proBNP, пг/мл	690,6 ± 29,8	559,7 ± 41,8*
VO_{2max} , мл × кг ⁻¹ × мин. ⁻¹	14,9 ± 0,5	15,5 ± 0,6

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ при сравнении с исходными значениями; КДР — конечный диастолический размер; ЛЖ — левый желудочек; ЗС — задняя стенка; ФВ — фракция выброса; ЛП — левое предсердие; V_E — пиковая скорость трансмитрального диастолического потока E; V_A — пиковая скорость трансмитрального диастолического потока A; E/A — отношение пиковых скоростей трансмитральных диастолических потоков E и A; DT_E — время замедления трансмитрального диастолического потока E; IVRT — время изоволюметрического расслабления; NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического гормона; VO_{2max} — максимальное потребление кислорода при нагрузке.

вмешательствами в анамнезе, дыхательной, почечной и печеночной недостаточностью, злокачественными новообразованиями, аутоиммунными заболеваниями в фазе обострения, декомпенсированными эндокринными расстройствами.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась методами вариационной статистики при помощи пакета анализа Microsoft Office Excel 2007 с применением алгоритма непрямых разностей по Монцевичюте-Эрингене, расчетом средней арифметической (M), ошибки средней арифметической (m) и коэффициента достоверности Стьюдента (t). Различия признавались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

В соответствии с данными суточного мониторинга АД на фоне терапии метопролола сукцинатом достоверно уменьшались систолическое АД (САД) днем (на 17,1 %) и ночью (на 16,6 %), диастолическое АД (ДАД) днем (на 11,7 %) и ночью (на 16,6 %), индекс времени (ИВ) САД днем (на 45,3 %) и ночью (48,8 %), ИВ ДАД днем (на 45,9 %) и ночью (на 36,0 %) (табл. 2). Полученные данные свидетельствуют об адекватном контроле АД.

Результаты проведенной пробы СДС показали, что на фоне терапии метопролола сукцинатом достоверно уменьшались исходная частота сердечных сокращений (ЧСС) (на 17,9 %), минимальная граница диапазона (на 15,9 %), максимальная граница диапазона (на 17,1 %), диапазон синхронизации (на 20,3 %), длительность развития СДС на минимальной (на 25,7 %) и максимальной (на 32 %) границах; существенно не изменялся индекс РАС (табл. 3). Перечисленные изменения демонстрируют отсутствие однонаправленной позитивной динамики РАС пациентов.

По данным эхокардиографии на фоне терапии метопролола сукцинатом достоверно увеличивались пиковая скорость трансмитрального диастолического потока E (V_E) (на 14,4 %), отношение пиковых скоростей трансмитральных диастолических потоков E/A (на 17,9 %); уменьшались время замедления трансмитрального диастолического потока E (DT_E) (на 8,7 %), 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), пиковая скорость трансмитрального диастолического потока A (V_A) (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. 4). Следовательно, толерантность больных к нагрузкам существенно не повышалась.

В результате терапии метопролола сукцинатом достоверно уменьшалось содержание NT-proBNP в плазме крови (на 19 %), существенно не изменялось VO_2 max при

нагрузке (табл. 4), что отражает умеренное снижение нейрогуморальной активности и выраженности ХСН.

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 [19]. На фоне терапии метопролола сукцинатом в течение 6 месяцев у пациентов с ХСН II ФК и ГБ 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 нейрогуморальной активности при отсутствии улучшения структурно-геометрических показателей миокарда и повышения толерантности к физической нагрузке.

Доказано, что БАБ уменьшают некроз, апоптоз и количество гибернирующих кардиомиоцитов, 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 [20, 21]. Кроме того, при длительном лечении БАБ ингибируют ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и систему цитокинов [22, 23].

Эффективность метопролола сукцината при лечении ХСН ранее убедительно доказана в исследовании MERIT-HF, в котором общая смертность снижалась на 34 % [24]. Способность метопролола уменьшать риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АД была продемонстрирована в исследовании MAPHY, где показаны снижение общей смертности, смертности от ишемической болезни сердца и инсульта, уменьшение риска внезапной смерти [25]. В исследованиях APSIS и IMAGE доказана высокая антиангинальная эффективность метопролола при лечении стабильной стенокардии [26, 27]. Достоверное снижение абсолютного риска повторного инфаркта миокарда и фибрилляции желудочков при лечении метопрололом отражены в исследованиях MIAMI и COMMIT/CCS-2 [28, 29].

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 бета1-адреноблокадой, а также сохранение достаточного вагального тонуса в центральной нервной системе и на периферии объясняют нейромодулирующее и органопротективное действие метопролола [30]. 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.

Так как регуляторно-адаптивные возможности опосредуются взаимодействием именно двух отделов вегетативной нервной системы (симпатического и парасимпатического), можно предположить, что в нашем исследовании отсутствие позитивного влияния метопролола сукцината на РАС сопряжено не столько со слабым регрессом сердечного ремоделирования, сколько с отсутствием оптимального воздействия на развивающийся при ХСН вегетативный дисбаланс. Учитывая, что у больных ГБ без ишемической болезни сердца и перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе улучшение прогноза зависит от снижения АД самого по себе [31], можно предположить, что при отсутствии положительного влияния на РАС БАБ могут не всегда являться оптимальным средством терапии ХСН II ФК на фоне ГБ II стадии.

Литература

1. Cowie M.R. Hospitalization of patients with heart failure: a population-based study // *Eur. Heart J.* — 2002. — Vol. 23, № 11. — P. 877–885.
2. Jessup M., Abraham W.T., Casey D.E. et al. 2009 focused update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults. A Report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the International Society Heart and Lung Transplantation // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2009. — Vol. 53, № 15. — P. 1343–1382.
3. 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. — Vol. 358, № 18. — P. 1887–1898.
4. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomized trials in the context of expectations from prospective epidemiologic studies // *Br. Med. J.* — 2009. — Vol. 338. — P. 1665–1683.
5. 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. — Vol. 71, № 12. — P. 1873–1878.
6. Агаджанян Н.А., Быков А.Т., Труханов А.И. Современные технологии восстановительной медицины. — М.: Медицина, 2004. — 288 с.
7. Покровский В.М. Формирование ритма сердца в организме человека и животных. — Краснодар: Кубань-Книга, 2007. — 143 с.
8. 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. — Vol. 311, № 13. — P. 819–823.
9. 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 (ESICM) // *Eur. Heart J.* — 2008. — Vol. 29, № 19. — P. 2388–2442.
10. Hernandez A.F., Hammill B.G., O'Connor C.M., Schulman K.A., Curtis L.H., Fonarow G.C. 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. — Vol. 53, № 2. — P. 184–192.
11. Bristow M.R. β -Adrenergic receptor blockade in chronic heart failure // *Circulation.* — 2000. — Vol. 101, № 5. — P. 558–569.
12. Астахова А.В., Лепяхин В.К. Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности. — М.: Эксмо, 2008. — 256 с.
13. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии: руководство для практикующих врачей. — М.: Бионика, 2002. — Т. 1. — 349 с.
14. Зборовский А.Б., Тюренков И.Н. Осложнения фармакотерапии. — М.: Медицина, 2003. — 544 с.
15. Трегубов В.Г., Спирина К.С., Веселенко М.И. и др. Влияние терапии метопролола сукцинатом на регуляторно-адаптивный статус у пациентов с хронической сердечной недостаточностью I функционального класса // *Кубанский науч. мед. вестн.* — 2009. — № 9. — С. 135–138.
16. Трегубов В.Г., Спирина К.С., Веселенко М.И. и др. Влияние терапии квинаприлом на регуляторно-адаптивный статус у пациентов с хронической сердечной недостаточностью I функционального класса // *Кубанский науч. мед. вестн.* — 2010. — № 1. — С. 100–103.
17. Покровский В.М., Пономарев В.В., Артюшков В.В. и др. Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека: патент 86860 Россия. 2009.
18. Покровский В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма. — Краснодар: Кубань-Книга, 2010. — 244 с.
19. 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 физиол. наук.* — 2003. — № 3. — С. 68–77.
20. 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. — Vol. 334, № 21. — P. 1349–1355.
21. 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. — Vol. 349, № 9049. — P. 375–380.
22. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 432 с.
23. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Скворцов А.А. и др. Клинико-гемодинамические и нейрогуморальные эффекты длительной терапии бета-адреноблокатором бисопрололом больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью // *Кардиология.* — 2003. — Т. 43, № 10. — С. 11–22.
24. MERIT-HF Study Group. Effects of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized International Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) // *Lancet.* — 1999. — Vol. 353, № 9169. — P. 2001–2007.
25. Wikstrand J., Warnold L., Tuomilehto J. et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from the MAPHY Study // *Hypertension.* — 1991. — Vol. 17, № 4. — P. 579–588.
26. Rehnqvist N., Hjelm Dahl P., Billing E. et al. Treatment of stable angina pectoris with calcium antagonists and beta-blockers. The APSIS study. Angina prognosis study in Stockholm // *Cardiology.* — 1995. — Vol. 40, № 12. — P. 301.
27. 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. — Vol. 27, № 2. — P. 311–316.
28. 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. — Vol. 366, № 9497. — P. 1622–1632.
29. The MIAMI Trial Research Group: Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI): A randomized placebo-controlled international trial // *Eur. Heart J.* — 1985. — Vol. 6, № 3. — P. 199–226.
30. Hjalmarson A. Effects of beta blockade on sudden cardiac death during acute myocardial infarction and the postinfarction period // *Am. J. Cardiol.* — 1997. — Vol. 80, № 9. — P. 35–39.
31. National Institute for Health and Clinical Excellence. Management of hypertension in adults in primary care. NICE clinical guideline 34. London, NICE. 2006.