

Оптимизация терапии хронической сердечной недостаточности II функционального класса у пациентов с артериальной гипертензией

Канорский С. Г.¹, Трегубов В. Г.^{2*}, Покровский В. М.¹, Буложенко Н. А.²

¹Кубанский государственный медицинский университет; ²Городская больница № 2. Краснодар, Россия

Цель. Определить оптимальную тактику терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН) II функционального класса (ФК) у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) на базе оценки влияния препаратов различных классов на регуляторно-адаптивный статус (РАС).

Материал и методы. В исследовании участвовали 100 пациентов с ХСН II ФК на фоне ГБ II стадии, рандомизированных в 2 группы (гр.). I гр. составляли 53 пациента (средний возраст 52,9±2,3 лет), им был назначен метопролола сукцинат в дозе 97,3±9,5 мг/сут. Во II гр. вошли 47 пациентов (средний возраст 57,5±1,3), которым назначали квинаприл в дозе 24,7±6,3 мг/сут. Исходно и через 6 мес. терапии проводились тредмилметрия с оценкой максимального потребления кислорода (VO₂max), эхокардиография, суточное мониторирование артериального давления, определение N-концевого предшественника мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP), проба сердечно-дыхательного синхронизма.

Результаты. Оба препарата улучшали показатели диастолической функции левого желудочка, однако лишь квинаприл эффективно изменял его структурно-геометрические параметры и систолическую функцию. Только при лечении квинаприлом повышалась толерантность к физической нагрузке, увеличивалась VO₂max и улучшался РАС, более существенно снижались уровень NT-proBNP.

Заключение. Квинаприл имеет преимущества перед метопролола сукцинатом в терапии больных с ХСН II ФК на фоне ГБ II стадии.

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

Поступила 10/11-2010

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(2): 29-34

Treatment optimisation in patients with functional Class II chronic heart failure and arterial hypertension

Kanorskyi S. G.¹, Tregubov V. G.^{2*}, Pokrovskiy V. M.¹, Bulozhenko N. A.²

¹Kuban State Medical University; ²City Hospital No. 2. Krasnodar, Russia

Aim. To identify the optimal treatment tactics in patients with Functional Class (FC) II chronic heart failure (CHF) (NYHA classification) and essential arterial hypertension (EAH), via investigating the effects of different medication classes on regulatory and adaptive status (RAS).

Material and methods. The study included 100 patients with FC II CHF and Stage II EAH, who were randomised into 2 groups. Group I included 53 patients (mean age 52,9±2,3 years) receiving metoprolol succinate (mean dose 97,3±9,5 mg/d). Group II included 47 patients (mean age 57,5±1,3 years) administered quinapril (mean dose 24,7±6,3 mg/d). At baseline and after 6 months of therapy, the following procedures were performed: treadmill test with VO₂max assessment; echocardiography; 24-hour blood pressure monitoring; N-terminal pro-brain natriuretic

peptide (NT-proBNP) level measurement; and cardio-respiratory synchronism test.

Results. While both medications improved left ventricular (LV) diastolic function, only quinapril demonstrated beneficial effects on LV structure, geometry, and systolic function. Only in Group II, exercise capacity and VO₂max increased, RAS improved, and NT-proBNP levels decreased to a greater extent.

Conclusion. Quinapril was more effective than metoprolol succinate in the treatment of patients with FC II CHF and Stage II EAH.

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

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(2): 29-34

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – один из наиболее частых и тяжелых синдромов в клинике внутренних болезней, финальная стадия большинства заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС). 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 (ИМ). В исследовании HYPVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) лечение АГ у лиц > 80 лет сопровождалось снижением риска инсульта (МИ) на 30% и общей смертности (ОС) на 21%, но особенно эффективно удавалось предупреждать развитие ХСН – она встречалась на 64% реже [1].

Принято считать, что положительный результат базисной антигипертензивной терапии (АГТ)

обусловлен достигаемым снижением АД независимо от используемого лекарственного средства. При этом, основные классы антигипертензивных препаратов (АГП) — диуретики (Д), β-адреноблокаторы (β-АБ), антагонисты кальция (АК), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА) одинаково подходят как для начального, так и для поддерживающего лечения. Между тем, их эффективность может быть различной даже у относительно одинакового контингента пациентов, следовательно, существуют ситуации, в которых определенные средства окажутся предпочтительными [2]. Скорость формирования и прогрессирования ХСН, ее тяжесть у большинства больных определяются своевременно начатой и адекватно подобранной фармакотерапией [3]. В то же время не удовлетворяющее пациента качество 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 [4].

Медикаментозная терапия ХСН нуждается в чувствительных методах контроля эффективности и безопасности, учитывающих не только динамику сердечно-сосудистого ремоделирования, но и способность организма к регуляции и адаптации. Любой регуляторно-адаптивный сдвиг — следствие многоуровневой реакции вегетативной нервной системы (ВНС). 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 — сердечной и дыхательной. 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 (ЦНС) [5].

Целью исследования являлось определение оптимальной тактики терапии ХСН II функционального класса (ФК) согласно классификации Нью-йоркской

ассоциации сердца (НУНА) у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) на базе оценки влияния препаратов различных классов на РАС.

Материал и методы

В исследовании участвовали 100 пациентов с ХСН II ФК на фоне ГБ II стадии, рандомизированных в 2 группы (гр.). I гр. составляли 53 пациента, им был назначен метопролола сукцинат замедленного высвобождения, во II гр. входили 47 пациентов, которым назначался квинаприл (таблица 1).

Исходно и через 6 мес. выполнялось комплексное обследование:

- тредмилметрия с контролем показателей газообмена на аппаратах SHILLER CARDIOVIT CS 200 (Швейцария) и ОХУСОН ALPHA (Германия), по протоколу Bruce, включавшая 4 ступени нагрузок по 3 минуты каждая, для оценки толерантности к физической нагрузке (ТФН), максимального потребления кислорода (VO_2max) при нагрузке и выявления скрытой коронарной недостаточности;

- эхокардиография (ЭхоКГ) 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;

- определение уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в плазме крови на аппарате COBAS E (Швейцария) для верификации ХСН;

- проба СДС на аппарате РНС МИКРО (Россия) для оценки состояния РАС организма [6], 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 РАС, интегрирующего два наиболее информативных параметра СДС (индекс РАС = ДС/ДР на минимальной границе × 100, где ДС — диапазон синхронизации, ДР — длительность развития СДС [7]).

В работу не включали пациентов с алкогольной и наркотической зависимостью, острыми церебральными

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с ХСН II ФК (M±m)

Показатель	Метопролола сукцинат (n=53) I гр.	Квинаприл (n=47) II гр.
Возраст, годы	52,9± 2,3	57,5±1,3
Пол, м/ж	29/24	21/26
Анамнез ГБ, годы	6,9±1,2	6,3±0,9
ИМТ, кг/м ²	27,7± 0,9	28,3±0,7
Суточная доза, мг	97,3± 9,5	24,7± 6,3

Примечание: ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 2

Показатели СМАД у пациентов с ХСН II ФК исходно и через 6 мес. терапии метопролола сукцинатом (M±m)

Показатель	Исходно (n=53)		Через 6 мес. (n=53)	
	д	н	д	н
САД, мм рт.ст.	149,3±6,3	135,2±6,1	123,7±5,2*	112,8±4,9*
ДАД, мм рт.ст.	95,4±3,1	89,2±5,3	84,2±4,4*	74,4±4,8*
ИВ САД, %	48,3±2,1	50,2±4,9	26,4±1,3*	25,7±2,9*
ИВ ДАД, %	52,1±2,3	43,3±6,6	28,2±1,9*	27,8±2,1*

Примечание: * – p<0,05 при сравнении с исходными значениями.

Таблица 3

Показатели СМАД у пациентов с ХСН II ФК исходно и через 6 мес. терапии квинаприлом (M±m)

Показатель	Исходно (n=47)		Через 6 мес. (n=C47)	
	д	н	д	н
САД, мм рт.ст.	152,6±5,4	132,2±5,8	121,4±4,1*	114,9±4,6*
ДАД, мм рт.ст.	94,7±4,1	87,3±5,8	87,4±4,2*	72,2±4,6*
ИВ САД, %	46,3±3,2	52,6±4,7	27,3±1,7*	26,1±2,2*
ИВ ДАД, %	48,7±2,9	44,4±6,4	26,4±2,1*	27,7±2,5*

Примечание: * – p<0,05 при сравнении с исходными значениями.

Таблица 4

Показатели СДС у пациентов с ХСН II ФК исходно и через 6 мес. терапии (M±m)

Показатель	I гр. (n=53)		II гр. (n=4C7)	
	Исходно	Через 6 мес.	Исходно	Через 6 мес.
Исходная ЧСС в мин	81,1±1,7	66,7±1,3**	79,4±1,6	76,5±1,5
Минимальная граница диапазона, кардиореспираторные циклы в мин	80,4±1,4	67,6±1,3**	73,2±1,5	77,3±1,3**
Максимальная граница диапазона, кардиореспираторные циклы в мин	86,4±1,3	71,6±1,0**	77,1±1,5	84,4±1,4**
Диапазон синхронизации, кардиореспираторные циклы в мин	6,4±0,3	5,1±0,6*	6,3±0,3	8,1±0,3**
Длительность развития СДС на минимальной границе, кардиоциклы	24,1±0,5	17,9±1,0*	21,7±0,8	17,7±1,5*
Длительность развития СДС на максимальной границе, кардиоциклы	30,6±2,4	20,8±1,8*	25,6±1,5	21,0±1,7*
Индекс РАС	26,6±1,3	30,3±3,8	29,6±1,9	51,4±4,0**

Примечание: * – p<0,05; ** – p<0,01 при сравнении с исходными значениями.

и коронарными событиями в ближайшие 12 мес, стенокардией напряжения, фибрилляцией и трепетанием предсердий (ФП и ТП), синоатриальной и атриовентрикулярной блокадой, кардио- и нейрохирургическими 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 Excel 2007 с применением алгоритма прямых разностей по Монцевичюте-Эрингене, расчетом средней арифметической (M), ошибки средней арифметической (m) и коэффициента достоверности Стьюдента (t). Различия признавались статистически значимыми при p<0,05.

Результаты

В соответствии с данными СМАД на фоне терапии метопролола сукцинатом достоверно уменьшались систолическое АД (САД) днем (д) на 17,1% и ночью (н) на 16,6%, диастолическое АД (ДАД)д на 11,7% и ДАДн на 16,6%, индекс времени

(ИВ) САДд на 45,3% и ИВ САДн на 48,8%, ИВ ДАДд на 45,9% и ИВ ДАДн на 36% (таблица 2). В результате терапии квинаприлом достоверно уменьшались САДд на 20,4% и САДн на 13,1%, ДАДд на 7,7% и ДАДн на 17,3%, ИВ САДд на 41% и ИВ САДн на 50,4%, ИВ ДАДд на 45,8% и ИВ ДАДн на 37,6% (таблица 3). Полученные данные свидетельствуют об адекватном контроле АГ у пациентов обеих гр.

Результаты выполненной пробы СДС показали, что на фоне терапии метопролола сукцинатом достоверно уменьшались исходная ЧСС на 17,9%, минимальная граница диапазона на 15,9%, максимальная на 17,1%, диапазон синхронизации на 20,3%, длительность развития СДС на минимальной границе на 25,7% и максимальной на 32%; существенно не изменялся индекс РАС. Перечисленные изменения демонстрируют отсутствие однонаправленной позитивной динамики РАС пациентов. В результате терапии квинаприлом достоверно увеличивались минимальная на 5,3% и максимальная на 8,7% границы диапазона синхронизации, диапазон синхронизации на 22,2%, индекс РАС на 42,4%; уменьшались длительность развития СДС

Таблица 5

Показатели ЭхоКГ у пациентов с ХСН II ФК исходно и через 6 мес. терапии (M±m)

Показатель	I гр. (n=53)		II гр. (n=47)	
	Исходно	Через 6 мес.	Исходно	Через 6 мес.
КДР, мм	48,6±0,7	47,9±0,6	50,1±0,3	47,7±0,4*
ЗС ЛЖ, мм	9,6±0,2	9,4±0,1	10,1±0,2	9,6±0,1**
МЖП, мм	10,5±0,3	10,2±0,2	11,3±0,1	10,9±0,1**
ФВ ЛЖ, %	60,5±1,2	63,5±1,4	56,3±0,5	62,0±0,9*
ЛП, мм	39,6±0,6	39,2±0,6	40,8±0,5	39,2±0,7*
VE, см/с	56,7±2,8	66,2±3,1**	52,3±3,0	59,8±3,0**
VA, см/с	77,2±2,3	73,6±2,1*	72,7±4,3	68,8±3,5*
E/A	0,73±0,03	0,89±0,02*	0,74±0,03	0,88±0,02*
DTE, мс	251,3±10,1	235,6±11,72*	258,6±12,0	229,8±13,3*
IVRT, мс	124,6±6,3	112,4±5,4*	128,7±5,8	109,7±7,1*

Примечание: * – p<0,05; ** – p<0,01 при сравнении с исходными значениями.

Таблица 6

Показатели тредмилометрии у пациентов с ХСН II ФК исходно и через 6 мес. терапии (M±m)

Показатель	I гр. (n=53)		II гр. (n=47)	
	Исходно	Через 6 мес.	Исходно	Через 6 мес.
ДП	277,0±8,0	254,5±12,5	275,6±11,4	253,9±10,5
Максимальная нагрузка (METs)	8,8±0,5	9,2±0,5	8,4±0,5	9,6±0,3*

Примечание: * – p<0,05 при сравнении с исходными значениями.

Таблица 7

Показатели уровня NT-проBNP плазмы крови и VO₂max при ФН у пациентов с ХСН II ФК исходно и через 6 мес. терапии M±m)

Показатель	I гр. (n=53)		II гр. (n=47)	
	Исходно	Через 6 мес.	Исходно	Через 6 мес.
NT-проBNP, пг/мл	690,6±29,8	559,7±41,8*	728,3±41,1	542,5±36,6*
VO ₂ max, мл × кг ⁻¹ × мин. ⁻¹	14,9±0,5	15,5±0,6	15,3±0,7	17,9±0,6*

Примечание: * – p<0,05 при сравнении с исходными значениями.

на минимальной на 18,4% и максимальной на 17,9% границах, существенно не изменялась исходная ЧСС. Указанная динамика отражает значительное улучшение РАС обследованных (таблица 4).

Результаты ЭхоКГ показали, что 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 и A (E/A) на 17,9%; уменьшались пиковая скорость трансмитрального диастолического потока A (V_A) на 4,7%, время замедления трансмитрального диастолического потока E (DT_E) на 6,3%, время изоволюметрического расслабления (IVRT) на 9,8%; существенно не изменялись конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ), толщина задней стенки (ЗС) ЛЖ и межжелудочковой перегородки (МЖП), ФВ ЛЖ, переднезадний размер левого предсердия (ЛП). Перечисленные изменения демонстрируют умеренное улучшение функциональных свойств сердца пациентов. В результате терапии квинаприлом

достоверно увеличивались ФВ ЛЖ на 9,2%, V_E на 12,6%, E/A на 15,9%; уменьшались толщина КДР ЛЖ на 4,8%, ЗС ЛЖ на 4,9% и МЖП на 3,6%, переднезадний размер ЛП на 3,9%, V_A на 5,3%, DT_E на 11,3%, IVRT на 15,3%. Указанная динамика отражает значительное улучшение структурного и функционального состояния сердца пациентов (таблица 5).

В соответствии с данными тредмилометрии на фоне терапии метопролола сукцинатом двойное произведение (ДП) и максимальная нагрузка достоверно не изменялись. Следовательно, ТФН больных существенно не изменялась. По данным тредмилометрии в результате терапии квинаприлом достоверно увеличивалась максимальная нагрузка (на 12,5%); существенно не менялось ДП, что говорит в пользу повышения ТФН (таблица 6).

На фоне терапии метопролола сукцинатом достоверно уменьшалось содержание NT-проBNP в плазме крови на 19%, существенно не изменялось VO₂max при ФН, что отражает умеренное снижение нейрогормональной активности. В результате терапии

квинаприлом уменьшалось содержание NT-proBNP в плазме крови на 25,5%, увеличивалось VO_2 max при ФН на 14,5%, что соответствует значительному снижению нейрогуморальной активности (таблица 7).

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 [8]. Результаты настоящего исследования показали, что на фоне терапии метопролола сукцинатом у пациентов с ХСН II ФК и ГБ II стадии в течение 6 мес. уменьшение диапазона синхронизации сопровождалось уменьшением длительности его развития на минимальной и максимальной границах, недостоверным увеличением индекса РАС и, следовательно, отсутствием значимой позитивной динамики РАС. Указанные изменения соответствовали умеренному регрессу диастолической дисфункции ЛЖ, снижению нейрогуморальной активности при отсутствии существенного улучшения структурно-геометрических показателей миокарда и повышения ТФН.

Установлено, что β -АБ уменьшают некроз, апоптоз и количество гиберинирующих кардиомиоцитов, повышают плотность и афинность β -адренорецепторов, снижают гипертрофию и степень ишемии миокарда, выраженность желудочковых эктопий, оказывают антифибрилляторное действие, что проявляется замедлением прогрессирования ХСН и снижением риска внезапной смерти (ВС) [9,10]. При длительном лечении β -АБ ингибируют ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и систему цитокинов [11, 12].

Эффективность метопролола сукцината при лечении ХСН ранее убедительно доказана в исследовании MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Heart Failure), в котором ОС снижалась на 34% по сравнению с плацебо [13]. Способность метопролола уменьшать риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ была продемонстрирована в исследовании MAPHY (Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives study), где показаны снижение ОС, смертности от ИБС и МИ, уменьшение риска ВС [14]. В исследованиях APSIS (Angina Prognosis Study In Stockholm) и IMAGE (International Multicenter Angina Exercise study) показана высокая антиангинальная эффективность метопролола при лечении стабильной стенокардии [15,16]. Достоверное снижение риска повторного ИМ и фибрилляции желудочков при лечении метопрололом отмечались в исследованиях MIAMI (Metoprolol In Acute Myocardial Infarction trial) и COMMIT/CCS-2 (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial / Second Chinese Cardiac Study) [17,18].

Следует отметить, что метопролол обладает высокой липофильностью. Предполагается, что именно

липофильные β -АБ легко проникают через гематоэнцефалический барьер и тем самым поддерживают высокий парасимпатический тонус в головном мозге. Комбинация прямого антиишемического эффекта, обусловленного селективной β_1 -адреноблокадой, а так же сохранение достаточного парасимпатического тонуса в ЦНС и на периферии объясняет нейромодулирующее и органопротективное действие метопролола [19]. Однако не исключено, что в ситуациях с клинически маловыраженной ХСН, когда проявления гиперсимпатикотонии незначительны, β -АБ могут вызывать лишь однонаправленные вегетативные эффекты. При этом адекватный контроль АГ и положительное влияние на органы-мишени могут не всегда сопровождаться улучшением РАС.

В результате терапии квинаприлом у пациентов с ХСН II ФК на фоне ГБ II стадии в течение 6 мес. достоверно улучшались структурное и функциональное состояние миокарда, повышалась ТФН, уменьшалась нейрогуморальная активность. Указанные позитивные сдвиги сопровождалось значительным улучшением РАС.

Известно, что эффективность квинаприла при лечении ХСН доказана в крупных многоцентровых исследованиях [20,21]. Его высокая липофильность обеспечивает возможность подавления активности АПФ не только в кровяном русле, но и в тканях. Применение квинаприла при систолической ХСН ($ФВ$ ЛЖ $\leq 40\%$) в дозе 20 мг/сут. сопровождалось у 94% больных переходом из III во II ФК по NYHA. В гр. сравнения лечение каптоприлом в дозе 50 мг/сут только в 78% случаях улучшалось ФК с III до II [22].

В рандомизированном исследовании у пациентов с АГ и ИБС применение квинаприла в дозе 20 мг/сут. в течение 3 лет приводило в сравнении с плацебо к уменьшению риска сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ и клинически значимого нарушения перфузии коронарных артерий [23]. Эффективность квинаприла доказана и у больных АГ и избыточной массой тела (ИзМТ). В гр. квинаприла, применявшегося в дозе 20-40 мг/сут., частично в комбинации с Д, отмечалось более частое достижение целевого уровня АД (74%) по сравнению с контрольной гр. (только 46%) [24].

У пациентов с ГБ и нормальной систолической функцией ЛЖ ИАПФ оказывают незначительное влияние на сердечный выброс. При их применении, в отличие от других вазодилаторов, не развивается рефлекторного учащения сердечного ритма. Это может быть сопряжено с изменением чувствительности барорецепторов, легкой стимуляцией парасимпатической и/или снижением гиперактивности симпатической нервной системы. Кроме того, ангиотензин II, повышая симпатический тонус, стимулирует секрецию катехоламинов в мозговом

слое надпочечников. Поэтому, ИАПФ вследствие сбалансированного подавления нейрогуморальной активации (снижения уровней адреналина, норадреналина, вазопрессина, повышения уровня брадикинина в плазме), ослабления вазоконстрикции и усиления выработки оксида азота улучшают расслабление и растяжимость сердца, вызывают регресс гипертрофии ЛЖ, улучшают нарушенную функцию эндотелия [25].

Литература

1. 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; 358 (18): 1887-98.
2. 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 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiologic studies. *Br. Med. J.* 2009; 338: b1665. doi: 10.1136/bmj.b1665.
3. Tsutamoto T., Sakai H., Nishiyama K., et al. Direct comparison of transcatheter increase in brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP and prognosis in patients with chronic heart failure. *Circ. J.* 2007; 71 (12): 1873-8.
4. Agadzhanian N.A., Выков А.Т., Труханов А.И. Modern technologies of recreational medicine. М.: Медицина 2004; 288 p. Russian (Агаджанян Н.А., Быков А.Т., Труханов А.И. Современные технологии восстановительной медицины. М.: Медицина 2004; 288 с.).
5. Pokrovskiy V.M. Heart rhythm formation in the organism of humans and animals. Krasnodar: Kuban-Kniga 2007; 143 p. Russian (Покровский В.М. Формирование ритма сердца в организме человека и животных. Краснодар: Кубань-Книга 2007; 143 с.).
6. Pokrovskiy V.M., Ponomarev V.V., Artyushkov V.V. et al. System for determining cardio-respiratory synchronism in a human. 2009; Russia, patent 86860. Russian (Покровский В.М., Пономарев В.В., Артюшков В.В. и др. Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека. 2009; Россия, патент 86860).
7. Pokrovskiy V.M. Cardio-respiratory synchronism in assessment of regulatory-adaptive capabilities of an organism. Krasnodar: Kuban-Kniga 2010; 244 p. Russian (Покровский В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма. Краснодар: Кубань-Книга 2010; 244 с.).
8. Pokrovskiy V.M., Potyagaylo E.G., Abushkevich V.G., et al. Cardio-respiratory synchronism: determining in a person, dependency on properties of the nervous system and functional conditions 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).
9. 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): 1349-55.
10. 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): 375-80.
11. Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T. Chronic heart failure. Select lectures on cardiology. М: GEOTAR-Media 2006; 432 p. Russian (Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. М.: ГЭОТАР-Медиа 2006; 432 с.).
12. Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Skvortsov A.A., et al. Clinical hemodynamic and neurohumoral effects of long-term treatment by beta-blocker bisoprolol in persons with severe chronic heart failure. *Kardiologiya* 2003; 43 (10): 11-22. Russian (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; 43 (10): 11-22).
13. 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; 353 (9169): 2001-7.
14. Wikstrand J., Warnold I., Tuomilehto J., et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from the MAPHY Study. *Hypertension* 1991; 17 (4): 579-88.
15. Rehnqvist 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 suppl. 1): 301.
16. 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. *JACC* 1996; 27 (2): 311-6.
17. 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): 1622-32.
18. 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.
19. Hjalmarson A. Effects of beta blockade on sudden cardiac death during acute myocardial infarction and the postinfarction period. *Am. J. Cardiol.* 1997; 80 (9): 35-9.
20. Pflugfelder P.W., Baird M.G., Tonkon M.J., et al. Clinical consequences of angiotensin-converting enzyme inhibitor withdrawal in chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled study of quinapril. *JACC* 1993; 22 (6): 1557-63.
21. Beynon J.H., Pathy M.S. An open, parallel group comparison of quinapril and captopril, when added to diuretic therapy, in the treatment of elderly patients with heart failure. *Curr. Med. Res. Opin.* 1997; 13 (10): 583-92.
22. Acanfora D., Furgi G., Trojano L., et al. Quinapril in patients with congestive heart failure: controlled trial versus captopril. *Am. J. Ther.* 1997; 4 (5-6): 181-8.
23. Pitt B., O'Neill B., Feldman R., et al. QUIET Study Group. The Quinapril Ischemic Event Trial (QUIET) evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function. *Am. J. Cardiol.* 2001; 87 (9): 1058-63.
24. Belenkov Yu.N., Chazova I.E., Mychka V.B. Multicenter randomized open research on studying efficiency of lifestyle change and treatment by ACE inhibitors (Quinapril) in persons with obesity and arterial hypertension (ESC). *Arterialnaya gypertensiya* 2003; 9 (6): 2009-11. Russian (Беленков Ю.Н., Чазова И.Е., Мычка В.Б. Многоцентровое рандомизированное открытое исследование по изучению эффективности изменения образа жизни и терапии ингибиторами АПФ (квинаприлом) у больных ожирением и артериальной гипертензией (ЭКО). *Артериальная гипертензия* 2003; 9 (6): 2009-11).
25. Lopez-Sendon J., Swedberg K., McMurray J.J., et al. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2004; 25 (16): 1454-70.