

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ МЕТОПРОЛОЛА СУКЦИНАТОМ НА РЕГУЛЯТОРНО-АДАПТИВНЫЙ СТАТУС У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ II ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КЛАССА

¹*Кардиологическое отделение МУЗ городской больницы № 2 «КМЛДО»,
Россия, 350012, г. Краснодар, ул. Красных партизан, 6/2;*

²*кафедра госпитальной терапии,*

³*кафедра нормальной физиологии Кубанского государственного медицинского университета,
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4, тел. +79882425125*

В исследовании участвовало 53 пациента с хронической сердечной недостаточностью II функционального класса на фоне гипертонической болезни 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 тредмилметрия, эхокардиография. Для объективной количественной оценки состояния регуляторно-адаптивного статуса проводилась проба сердечно-дыхательного синхронизма. Терапия метопролола сукцинатом существенно не повлияла на регуляторно-адаптивный статус обследованных, структурное состояние миокарда и толерантность к физическим нагрузкам только умеренно улучшали диастолическую функцию левого желудочка. Следовательно, бета-адреноблокаторы не всегда могут являться оптимальным средством терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью II функционального класса на фоне гипертонической болезни II стадии.

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

**V. G. TREGUBOV¹, S. V. RUTENKO¹, K. S. BONDARENKO¹, E. S. ROKOTYANSKAYA¹,
M. I. VESELENKO¹, S. G. KANORSKIY², V. M. POKROVSKIY³**

THE INFLUENCE OF METOPROLOL SUCCINATE THERAPY ON STATEDLY ADAPTIVE STATUS OF PATIENTS WITH II ST FUNCTIONAL CLASS CHRONIC HEART FAILURE

¹*Cardiological branch of city hospital № 2,*

Russia, 350012, Krasnodar, Krasnykh partisan str., 6/2;

²*hospital therapy chair,*

³*normal physiology chair Kuban state medical university,
Russia, 350063, Krasnodar, Sedina str., 4, tel. +79882425125*

The research has covered 53 patients with II functional class chronic heart failure with underlying hypertensive disease of II stage, (29 men and 24 women with the average age of $52,9 \pm 2,3$ y. o.). Treadmill activity and echocardiography was carried out initially and after six months of sustained-release metoprolol succinate therapy (betaloc ZOK of «AstraZeneca», Sweden production, of $97,3 \pm 9,5$ mg/day dose). A cardio-respiratory synchronism trial has been executed to evaluate statedly-adaptive status. Metoprolol succinate therapy has not essentially affected statedly-adaptive status of the examined, a structural condition of a myocardium and tolerance to physical activities, only moderately improved left ventricular diastolic function. Thus, beta-adrenobloskers should not be considered as a best tool for therapy of patients with II functional class chronic heart failure with underlying hypertensive disease of II stage.

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

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – один из наиболее распространенных и тяжелых синдромов в клинике внутренних болезней, финальная стадия большинства заболеваний сердечно-сосудистой системы. Распространенность ХСН неуклонно возрастает с возрастом: от 1% у лиц в возрасте 50–59 лет до 10% в возрасте 80–89 лет [17]. Для всех случаев ХСН независимо от причины и функционального класса (ФК) ежегодная смертность составляет 10%, 5-летняя смертность – 62% среди мужчин и 43% среди женщин [22]. 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 HYVET 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 [13].

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, ингибито-

ры ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов к ангиотензину II – одинаково подходят как для начального, так и для поддерживающего 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 [23]. Скорость формирования и прогрессирования ХСН, её тяжесть у большинства больных определяются своевременно начатой и адекватно подобранной фармакотерапией [30]. 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 [1].

Поэтому медикаментозная терапия ХСН нуждается в достаточно чувствительных и специфичных методах контроля эффективности и безопасности, 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 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 [8].

БАБ – ведущий класс препаратов, используемых в лечении ХСН. Бесспорным основанием для их применения является блокада симпато-адреналовой системы, выраженность гиперактивации которой определяет прогноз заболевания [16]. 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 ангиотензинпревращающего фермента [18, 19]. Существуют данные и о том, что около 20% пациентов с ХСН не могут использовать в лечении БАБ из-за ухудшения их клинического состояния [14]. Кроме того, применение БАБ может ограничиваться вследствие их негативного влияния на бронхи, периферические сосуды и эректильную функцию. Положительное действие БАБ на различные параметры структуры и функции системы кровообращения достаточно полно отражено в сообщениях о таких крупных клинических исследованиях, как MDS, CIBIS-II, MERIT-HF, COPERNICUS, COMET, SENIOS, CIBIS-III. В то же время сведения о влиянии БАБ на регуляторно-адаптивные возможности больных с 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 [2, 5, 6]. В предыдущих исследованиях нами показано,

что терапия БАБ метопролола сукцинатом у пациентов с ХСН I ФК на фоне гипертонической болезни (ГБ) I–II стадии сопровождалась лишь умеренным улучшением диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) при отсутствии позитивных сдвигов со стороны РАС [11]. При этом в контрольной группе лечение квинаприлом улучшало структурное и функциональное состояние ЛЖ, повышало толерантность к физическим нагрузкам, положительно влияло на РАС обследованных [12].

Цель исследования – определить эффективность терапии БАБ метопролола сукцинатом ХСН II ФК у пациентов с ГБ II стадии на базе оценки их 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) выполнялось комплексное обследование:

- тредмилметрия на аппарате SHILLER CARDIOVIT CS 200 (Швейцария) по протоколу Bruce, включавшая 4 ступени нагрузок по 3 минуты каждая, для оценки толерантности к физической нагрузке и выявления скрытой коронарной недостаточности;

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

- тест шестиминутной ходьбы по стандартному протоколу для оценки ФК ХСН;

- суточное мониторирование АД на аппарате МН СДП 2 (Россия), для определения суточного профиля АД и контроля за эффективностью терапии;

- проба СДС для оценки состояния РАС организма [9], 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, интегрирующий два наиболее информативных параметра СДС (индекс РАС = $\text{ДС} / \text{ДР мин. гр.} \times 100$, где ДС – диапазон синхронизации, ДР мин. гр. – длительность развития СДС на минимальной границе) [10].

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 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 Монцевичуте-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 результатами суточного мониторинга АД на фоне терапии метопролола сукцинатом достоверно уменьшались систолическое АД (САД) днём (на 17,1%) и ночью (на 16,6%), диастолическое АД (ДАД) днём (на 11,7%) и ночью (на 16,6%), индекс времени (ИВ) САД днём (на 45,3%) и ночью (48,8%), ИВ ДАД днём (на 45,9%) и ночью (на 36,0%) (табл. 1). Полученные данные свидетельствуют о достижении целевых значений АД у пациентов в целом.

Результаты проведенной пробы СДС показали, что на фоне монотерапии метопролола сукцинатом достоверно уменьшались исходная ЧСС (на 17,9%), мини-

мальная 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. 2). Перечисленные изменения демонстрируют отсутствие однонаправленной позитивной динамики РАС обследованных.

У 12 пациентов через 6 месяцев монотерапии метопролола сукцинатом регистрировалось отсутствие достижения целевых значений АД. При этом результаты проведенной пробы СДС показали, что достоверно уменьшались исходная ЧСС (на 16,6%), минимальная граница диапазона (на 12,7%), максимальная граница диапазона (на 16,4%), диапазон синхронизации (на 55,6%), длительность развития СДС на минимальной

Таблица 1

Показатели суточного мониторингирования артериального давления у пациентов с хронической сердечной недостаточностью II функционального класса исходно и через 6 месяцев терапии ($M \pm m$)

Показатель	Исходно (n=53)		Через 6 месяцев терапии (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, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИВ – индекс времени.

Таблица 2

Показатели сердечно-дыхательного синхронизма у пациентов с хронической сердечной недостаточностью II функционального класса исходно и через 6 месяцев терапии ($M \pm m$)

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

Примечание: здесь и в таблице 3 * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ при сравнении с исходными значениями; СДС – сердечно-дыхательный синхронизм, ЧСС – частота сердечных сокращений, РАС – регуляторно-адаптивный статус.

Показатели сердечно-дыхательного синхронизма у пациентов с хронической сердечной недостаточностью II функционального класса исходно и через 6 месяцев терапии ($M \pm m$) при отсутствии достижения целевых значений артериального давления

Показатель	Исходно (n=12)	Через 6 месяцев терапии (n=12)
Исходная ЧСС в минуту	78,5 $\pm$ 2,1	65,7 $\pm$ 0,5**
Минимальная граница диапазона, кардиореспираторные циклы в минуту	78,5 $\pm$ 1,4	68,5 $\pm$ 1,0**
Максимальная граница диапазона, кардиореспираторные циклы в минуту	84,3 $\pm$ 1,9	70,5 $\pm$ 1,4**
Диапазон синхронизации, кардиореспираторные циклы в минуту	6,8 $\pm$ 0,3	3,0 $\pm$ 0,4**
Длительность развития СДС на минимальной границе, кардиоциклы	23,3 $\pm$ 0,6	17,5 $\pm$ 0,9**
Длительность развития СДС на максимальной границе, кардиоциклы	29,0 $\pm$ 1,9	23,3 $\pm$ 2,0**
Индекс PAC	29,1 $\pm$ 1,3	18,6 $\pm$ 2,7**

(на 24,9%) и максимальной (на 19,8%) границах, индекс PAC (на 36,1%) (табл. 3). Перечисленные изменения отражают однонаправленное снижение PAC обследованных.

Результаты проведенной эхокардиографии показали, что на фоне терапии метопролола сукцинатом достоверно увеличивались скорость трансмитрального диастолического потока E (VE) (на 14,4%), отношение пиковых скоростей трансмитральных диастолических потоков E/A (на 17,9%); уменьшались время замедления трансмитрального диастолического потока E (DT)

(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), скорость трансмитрального диастолического потока A (VA) (табл. 4). Указанные изменения отражают умеренное улучшение функциональных свойств сердца пациентов.

В соответствии с данными тредмилотрии на фоне терапии метопролола сукцинатом двойное

Таблица 4

Показатели эхокардиографии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью II функционального класса исходно и через 6 месяцев терапии ($M \pm m$)

Показатели	Исходно (n=53)	Через 6 месяцев терапии (n=53)
КДР, мм	48,6 $\pm$ 0,7	47,9 $\pm$ 0,6
ЗС ЛЖ, мм	9,6 $\pm$ 0,2	9,5 $\pm$ 0,1
МЖП, мм	10,5 $\pm$ 0,3	10,2 $\pm$ 0,2
ФВ ЛЖ, %	60,5 $\pm$ 1,8	63,5 $\pm$ 1,4
ЛП, мм	37,6 $\pm$ 0,6	37,2 $\pm$ 0,6
VE, см/с	56,7 $\pm$ 2,8	66,2 $\pm$ 3,1*
VA, см/с	77,2 $\pm$ 2,8	73,6 $\pm$ 2,6
E/A	0,73 $\pm$ 0,03	0,89 $\pm$ 0,02**
DT, мс	166,3 $\pm$ 5,3	151,8 $\pm$ 6,7*
IVRT, мс	90,9 $\pm$ 2,5	84,8 $\pm$ 2,7*

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, VE – пиковая скорость трансмитрального диастолического потока E, VA – пиковая скорость трансмитрального диастолического потока A, E/A – отношение пиковых скоростей трансмитральных диастолических потоков E и A, DT – время замедления трансмитрального диастолического потока E, IVRT – время изоволюметрического расслабления.

**Показатели тредмилотрии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью II функционального класса
исходно и через 6 месяцев терапии (M±m)**

Показатели	Исходно (n=53)	Через 6 месяцев терапии (n=53)
Двойное произведение	277,0±10,4	254,5±12,5
Максимальная нагрузка (METs)	8,8±0,5	9,2±0,5

произведение и максимальная нагрузка достоверно не изменялись (табл. 5). Следовательно, толерантность больных к нагрузкам существенно не повышалась.

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 [7]. На фоне терапии метопролола сукцинатом при достижении целевых значений АД у пациентов с ХСН II ФК и ГБ II стадии в течение 6 месяцев 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 при отсутствии улучшения структуры миокарда и повышения толерантности к нагрузкам обследованных. Отсутствие адекватного контроля АД при сопоставимой динамике диапазона синхронизации, длительности его развития на минимальной и максимальной границах опосредовали достоверное уменьшение индекса РАС, а значит, ухудшение РАС.

Доказано, что БАБ уменьшают некроз, апоптоз и количество гиберинирующих 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 [25, 26]. Кроме того, при длительном лечении БАБ ингибируют ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и систему цитокинов [3, 4].

Эффективность метопролола сукцината при лечении ХСН ранее убедительно доказана в исследовании MERIT-HF, в котором общая смертность снижалась на 34% [21]. 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 [31]. В исследованиях APSIS и IMAGE доказана высокая антиангинальная эффективность метопролола при лечении стабильной стенокардии [27, 28]. Достоверное снижение абсолютного риска повторного инфаркта миокарда и фибрилляции желудочков при лечении метопрололом показано в исследованиях MIAMI и COMMIT/CCS-2 [15, 29].

Известно, что метопролол обладает высокой липофильностью. Предполагается, что именно липофильные БАБ легко проникают через гематоэнцефалический барьер и тем самым поддерживают высокий парасим-

патический 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 [20]. 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 не всегда могут сопровождаться улучшением РАС, а отсутствие должного антигипертензивного результата будет способствовать его ухудшению.

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 сукцината на РАС обследованных сопряжено не столько со слабым регрессом сердечно-сосудистого ремоделирования, сколько с отсутствием оптимального воздействия на развивающийся при ХСН вегетативный дисбаланс. В то же время не исключено, что неадекватный контроль АД будет способствовать большей вегетативной дисфункции и отрицательному действию препарата на РАС. Зная о том, что у больных с ГБ без ишемической болезни сердца и перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе улучшение прогноза зависит от снижения АД самого по себе [24], при отсутствии положительного влияния на РАС БАБ могут не являться оптимальным средством терапии ХСН II ФК на фоне ГБ II стадии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н. А., Быков А. Т., Труханов А. И. Функциональные резервы организма и его адаптация к различным условиям // Современные технологии восстановительной медицины. – М.: Медицина, 2004. – 288 с.
2. Астахова А. В., Лепахин В. К. Лекарства // Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности. – М.: Эксмо, 2008. – 256 с.
3. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. Хроническая сердечная недостаточность // Избранные лекции по кардиологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 432 с.
4. 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.
5. Белоусов Ю. Б., Леонова М. В. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии: Руководство для практикующих врачей. – М.: Бионика, 2002. – Т. 1. – 349 с.
6. Зборовский А. Б., Тюренков И. Н. Осложнения фармакотерапии. – М.: Медицина, 2003. – 544 с.

7. 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. – С. 68–77.
8. Покровский В. М. Формирование ритма сердца в организме человека и животных. – Краснодар: Кубань-Книга, 2007. – 143 с.
9. Покровский В. М., Пономарев В. В., Артюшков В. В. и др. Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека. Россия, патент № 86860. – 2009.
10. Покровский В. М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма. – Краснодар: Кубань-Книга, 2010. – 244 с.
11. 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 научный медицинский вестник. – 2009. – № 9. – С. 135–138.
12. 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 научный медицинский вестник. – 2010. – № 1. – С. 100–103.
13. 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.
14. Bristow M. R. β -Adrenergic receptor blockade in chronic heart failure // Circulation. – 2000. – Vol. 101. № 5. – P. 558–569.
15. 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.
16. 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.
17. Cowie M. R. Hospitalization of patients with heart failure: a population-based study // Eur. heart. j. – 2002. – Vol. 23. № 11. – P. 877–885.
18. 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. 10. № 10. – P. 933–989.
19. HFSA 2006. Comprehensive heart failure practice guideline // J. of cardiac failure. – 2006. – Vol. 12. № 1. – P. 115–119.
20. 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.
21. 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. – Vol. 283. № 10. – P. 1295–1302.
22. 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 // Circulation. – 2009. – Vol. 119. № 14. – P. 1977–2016.
23. 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 // B. M. J. – 2009. – Vol. 338. № 1665. – P. 1136–1142.
24. National institute for health and clinical excellence. Management of hypertension in adults in primary care // NICE clinical guideline 34. – London: NICE, 2006.
25. 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.
26. 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.
27. 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. – Vol. 40. № 12. – P. 301.
28. 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.
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. 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. – Vol. 71. № 12. – P. 1873–1878.
31. Wikstrand J., Warnold I., Tuomilehto J. et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from the MAPHY study // Hypertension. – 1991. – Vol. 17. № 4. – P. 579–588.

Поступила 29.09.2010

И. О. ХАЛЯВКИНА, О. В. ГНЕЗДИЛОВА,
Е. Н. ПОНОМАРЁВА, Я. А. ХАНАНАШВИЛИ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У ЮНОШЕЙ С РАЗНЫМИ ТИПАМИ РЕГУЛЯЦИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Кафедра нормальной физиологии Ростовского государственного медицинского университета,
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29,
тел. 8 (863) 250-41-73. E-mail: khalyavkinaio@yandex.ru