

Статья публикуется по итогам конкурса молодых ученых в рамках конгресса «Сердечная недостаточность '2014»

Хазова Е. В.¹, Булашова О. В.¹, Газизянова В. М.¹, Кравцова О. А.², Малкова М. И.¹

¹ – ГБОУ ВПО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

² – ФГАОУ ВПО «КФУ», 420008, Казань ул. Кремлевская, д. 18

УЛУЧШАЮТ ЛИ β -АДРЕНОБЛОКАТОРЫ ПРОГНОЗ БОЛЬНЫХ ХСН: КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В РЕГИОНЕ РЕСПУБЛИКА ТАТАРСТАН

УДК 616.12–008.46–036.12–085

Ключевые слова: бета-адреноблокаторы, лечение, прогноз, Республика Татарстан, ХСН

Ссылка для цитирования: Хазова Е. В., Булашова О. В., Газизянова В. М. и др. Улучшают ли β -адреноблокаторы прогноз больных ХСН: клинико-генетическое исследование в регионе Республика Татарстан. Журнал Сердечная Недостаточность. 2015;16 (2):106–111

РЕЗЮМЕ

Актуальность. В настоящее время проведено более 20 плацебо-контролируемых исследований, указывающих на улучшение прогноза и снижение смертности больных с II–IV ФК ХСН при включении в медикаментозную терапию β -АБ. Тем не менее продолжается поиск маркеров, указывающих на неблагоприятный исход СН у больных, получавших β -АБ. **Цель.** Анализ исходов у больных ХСН в аспекте полиморфизмов Arg16Gly и Gln27Glu гена ADRB2, а также оценка эффективности применения β -АБ. **Материалы и методы.** В исследование включено 144 больных ХСН госпитального регистра региона Республика Татарстан. Определялись варианты гена ADRB2 Arg16Gly и Gln27Glu. Учитывалась информация о сердечно-сосудистых событиях в течение одного года исследования. Конечные точки включали смертность от всех причин, сердечно-сосудистую смертность, несмертельные ИМ и мозговой инсульт (МИ), случаи госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН, впервые выявленный СД. **Результаты.** Независимо от варианта полиморфизма гена ADRB2 включение в комплекс медикаментов β -АБ улучшает прогноз, снижая количество летальных исходов и случаев несмертельного МИ. В то же время при лечении β -АБ было больше случаев впервые выявленного СД при генотипе Arg16/Arg гена ADRB2. Генотип Gly 16 Gly гена ADRB2 в 2 раза чаще характеризовал больных, в лечении которых включался β -АБ.

Khazova E. V.¹, Bulashova O. V.¹, Gazizyanova V. M.¹, Kravtsova O. A.², Malkova M. I.¹

¹ – State Budgetary Educational Institution, “Kazan State Medical University” of the RF Ministry of Health Care, Butlerova 49, Kazan 420012

² – Federal State Autonomous Educational Institution, “Kazan Federal University” of the RF Ministry of Health Care, Kremlevskaya 18, Kazan 420008

DO β -ADRENOBLOCKERS IMPROVE PREDICTION FOR CHF PATIENTS? – A CLINICAL AND GENETIC STUDY IN THE TATARSTAN REPUBLIC REGION

KEYWORDS: BETA-ADRENERGIC BLOCKER AGENTS, TREATMENT, PROGNOSIS, REPUBLIC OF TATARSTAN, CHF

For citation: Khazova E. V., Bulashova O. V., Gazizyanova V. M. et al. Do β -adrenoblockers improve prediction for CHF patients? – A clinical and genetic study in the Tatarstan Republic region. Russian Heart Failure Journal. 2015;16 (2):106–111

SUMMARY

Background. At present, more than 20 placebo-controlled studies have demonstrated improved prediction and decreased mortality in patients with FC II–IV CHF receiving a drug therapy, which included β -blockers (BB). Nevertheless markers for unfavorable outcome in BB-treated patients have been continuously searched for. **Aim.** To analyze outcomes in CHF patients in the aspect of Arg16Gly and Gln27Glu polymorphisms in the ADRB2 gene and to evaluate the BB efficacy. **Materials and methods.** The study included 144 CHF patients of the hospital registry in the Tatarstan Republic region. Variants of ADRB2 Arg16Gly and Gln27Glu genes were determined. Information about cardiovascular events during one year of the study was considered. Endpoints included all-cause death, non-fatal MI and brain stroke (BS), hospitalization for decompensated CHF, and newly diagnosed diabetes mellitus (DM). **Results.** Irrespective of the variant of ADRB2 gene polymorphism, inclusion of BB into the drug complex improved the prediction by decreasing the number of fatal outcomes and non-fatal MI. At the same time, the BB treatment was associated with more cases of newly diagnosed DM with Arg16/Arg genotype of the ADRB2 gene. Genotype Gly 16 Gly of the ADRB2 gene was found twice as frequently in patients receiving BB.

Действующие европейские и российские рекомендации по лечению таких распространенных ССЗ, как АГ, ИБС и ХСН, признают β -АБ препаратами первого ряда [1–4]. Свойства данного класса фармакологических пре-

паратов формируют как положительные для больного эффекты (уменьшение ЧСС, снижение возбудимости миокарда, замедление проводимости), так и негативные (снижение сердечного выброса, периферическая вазокон-

стрикция, влияние на обмен липидов и глюкозы и т.д.). Не удивительно поэтому, что при таком разнонаправленном воздействии β -АБ на организм результаты исследований, в том числе в рамках доказательной медицины, отличаются между собой заключениями, как подтверждающими эффективность применения β -АБ в лечении кардиоваскулярной патологии, так и отрицающими ее [5, 6].

Целесообразность применения β -АБ у пациентов с ХСН подтверждается данными более 20 плацебо-контролируемых исследований, указывающих на улучшение прогноза и снижение смертности при II–IV ФК [4, 7–9]. Бета-АБ препятствуют реализации кардиотоксических эффектов катехоламинов, улучшают структурно-функциональное состояние миокарда, оказывают антиаритмическое и антиишемическое действие, предотвращают дальнейшую нейрогуморальную активацию и ремоделирование сердечно-сосудистой системы [10, 11], а также способствуют профилактике апоптоза, что принципиально важно для больных ХСН [12].

Положительное влияние β -АБ на прогноз больных ХСН было показано в исследованиях CIBIS и CIBIS II: включение в схему медикаментозной терапии бисопролола у 2647 больных ХСН ишемической и неишемической этиологии снижало смертность от всех причин на 34%, частоту госпитализаций на 20%, в том числе по причине декомпенсации СН – на 36%, внезапной смерти – на 44% [7, 8]. Результаты исследования COPERNICUS подтверждают улучшение прогноза: снижение риска смерти пациентов с критической ХСН на 35% [13]. Годовая смертность больных ХСН достоверно превышает таковую в общей популяции (ОР=10,3). Среди пациентов с ХСН I–IV ФК в среднем она составляет 6% [14].

Продолжается поиск маркеров, указывающих на неблагоприятный исход СН у больных, получавших β -АБ. Одним из наиболее изученных среди них является ЧСС. Многоцентровыми исследованиями BEAUTIFUL, INVEST и GASS установлено, что непрерывное возрастание кардиального риска начинается уже с ЧСС 60 уд/мин и выше. Повышение ЧСС в покое более 100 уд/мин ассоциируется с увеличением риска смерти от всех причин, нефатального инфаркта и инсульта в 2 раза в течение 2,7 лет наблюдения в сравнении с пациентами с меньшей ЧСС [15]. В исследованиях GISSI-3 и CONSENSUS было показано, что ЧСС – независимый предиктор как госпитальной, так и амбулаторной смертности [16], особенно при исходной частоте пульса более 85 уд/мин [17] и сниженной ФВ ЛЖ (ФВ<40%) [18].

Одной из важнейших задач в лечении ХСН является предупреждение внезапной смерти (ВС) [19]. По данным Маастрихтского исследования, у 80% больных ВС наступает дома, а выживаемость составляет только 8% [20]. Исследование MERIT-HF показало, что метопролол замедленного высвобождения существенно умень-

шает количество эпизодов мерцательной аритмии (МА), снижая риск развития ВС у больных ХСН после перенесенного ИМ [9]. Мета-анализ исследования AVID определил, что у лиц с высоким риском ВС применение β -АБ уменьшает риск на 53% [21]. У больных с постинфарктным кардиосклерозом назначение β -АБ снижает риск ВС на 28–47%, в то время как иАПФ – только на 3–26% [22].

Не исключено, что значительная вариабельность фармакологического ответа на применение β -АБ может быть обусловлена полиморфизмом генов, отвечающих за ключевые патогенетические звенья патологического процесса. В данном контексте представляет интерес ген ADRB2, который распознается в области 5q31-q325-й хромосомы. Из нуклеотидных полиморфизмов гена ADRB2 наибольший интерес вызывают формирующие гаплотип функционально значимые замены в 16 и 27-м кодонах: Gly16Arg (rs1042713) и Glu27Gln (rs1042714) соответственно. Указанные варианты не определяют активность рецепторов, их конформацию, уровень экспрессии, но оказывают существенное влияние на механизм естественной функциональной десенситизации рецептора [23]. Так, генотип Arg16Gln27 обуславливает большую чувствительность к индуцированной десенситизации рецептора как эндогенными (катехоламинами), так и экзогенными агонистами [24].

P. Jaillon и T. Slimon (2007), наблюдая в течение 3 лет 597 больных, перенесших ИМ, обнаружили, что смертность у гомозиготных носителей аллелей Arg16 и Gln27 гена ADRB2 в 5,4 раза выше, чем у гетерозиготных и гомозиготных носителей Gly16 и Glu27 [25]. В 2006 году N. Sotoodehnia с соавт. опубликовали данные, согласно которым гомозиготные по Gln27 пациенты входили в группу повышенного риска внезапной сердечной смерти (ВСС) в отличие от пациентов с генотипом Arg16Gly [26]. Сравнивались результаты проспективного и популяционного исследований: риск по развитию ВСС по гомозиготам Gln27 составил 58 и 64% соответственно. В работе D.M. Kaye с соавт. (2003) изучалось влияние на развитие ХСН сочетанного полиморфизма генов ADRB1 (полиморфные локусы 49 и 389) и ADRB2 (Arg16Gly и Gln27Glu) у 56 пациентов европейского происхождения. Было установлено, что у лиц, гомозиготных по Arg в позиции 16-го гена ADRB2, высвобождение сердечного норадреналина и ЧСС были значительно выше в сравнении с Arg16Gly и Gln27Gln [27]. В исследовании, проведенном Г.П. Арутюновым (2012), выявлено, что изменение параметров гемодинамики у больных мордовской национальности (повышение САД и ДАД) при сочетании неблагоприятных генотипов DD гена ACE и G27G гена ADRB2 могут быть расценены, как предикторы развития ХСН у больных АГ [28].

А.Н. Бровкин (2010) при изучении ряда полиморфных маркеров генов ADRB1, ADRB2, ADRB3 у больных ИБС

не выявил ассоциации с индивидуальной чувствительностью к терапии бетаблокатором [29]. У больных СН предиктором эффективной терапии целипрололом оказался полиморфный маркер Gln27Glu гена ADRB2: в исследовании 80 больных СН получали целипролол в течение 5 мес. По окончании курса лечения больные были разделены на 2 группы – с хорошим и недостаточным эффектом. Хорошим эффектом терапии считали увеличение ФВ ЛЖ не менее чем на 10% или увеличение фракции укорочения на 5%. Оказалось, что среди больных с положительным влиянием β-АБ было значительно меньше лиц, гомозиготных по аллелю 27Gln (27% против 63%; $p=0,003$) [30]. В другом исследовании, проведенном в английской популяции, изучалось влияние двух полиморфных маркеров Arg16Gly и Gln27Glu гена ADRB2 на эффективность терапии β-АБ. Были обследованы 298 больных, не получавших ранее гипотензивной терапии. Какой-либо связи изученных полиморфных маркеров с уровнем АД как до лечения, так и после него не было обнаружено [31].

Целью настоящего исследования был анализ летальных исходов пациентов с ХСН в аспекте полиморфизмов Arg16Gly и Gln27Glu гена ADRB2, а также оценка эффективности применения β-АБ.

Материалы и методы

В исследование было включено 144 больных ХСН госпитального регистра (65 мужчин и 79 женщин) региона Республика Татарстан, средний возраст составил $64,6 \pm 11,2$ лет. В качестве группы сравнения было проведено генотипирование 107 человек старше 18 лет (57 мужчин и 50 женщин) без кардиальной патологии, этнически соответствующих основной группе.

Больные СН преимущественно имели II и III ФК – 39 и 49%, реже I – 3% и IV ФК ХСН – 9%. Методом ПЦР определялись полиморфизмы гена ADRB2 (Arg16Gly, Gln27Glu).

Всем больным проводилось ЭхоКГ с определением следующих параметров: конечного диастолического и конечного систолического размеров (КДР и КСР) ЛЖ, размеров левого предсердия (РАП) и ПЖ (РПЖ), ФВ ЛЖ. Методом телефонного опроса была собрана информация о кардиоваскулярных событиях в течение одного года после включения в работу. Конечными точками наблюдения считали: смертность от всех причин, сердечно-сосудистую смертность, несмертельные ИМ и мозговой инсульт, случаи госпитализации по поводу декомпенсации СН, впервые выявленный СД, тромбоэмболические осложнения (ТЭО).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Все количественные данные представлены как среднее значение (M) \pm стандартное отклонение (m). При подтверждении гипотезы нормальности распределения в равенстве дисперсий использовался критерий Стьюдента. Качественные показатели анализировались

с применением критериев χ^2 и Фишера. Для оценки ассоциации полиморфного варианта гена с патологическим фенотипом рассчитывали относительный риск (ОР) по доверительному интервалу (ДИ) формулы:

$$OP=ad/bc,$$

где a – частота анализируемого аллеля у больных; b – частота анализируемого аллеля в контрольной выборке; c и d – суммарная частота остальных аллелей у больных и в контроле соответственно.

Результаты и обсуждение

Этиология СН была представлена преимущественно ИБС в сочетании с АГ – 69%. Ишемическая болезнь сердца без АГ у мужчин определялась в 3 раза чаще – 16,3%, чем у женщин – 5,3%. Инфаркт миокарда в прошлом перенесли 43,8% мужчин и 27,4% женщин. Мужчины больше курили, женщины в 2 раза чаще болели СД. У большинства пациентов (68,8%) наблюдалась сохраненная ФВ ЛЖ (СН–СФВ ЛЖ). Полученные данные о высокой распространенности ХСН с СН–СФВ ЛЖ отражают общемировую тенденцию роста ХСН подобного клинического варианта, но несколько превышают результаты популяционных исследований [32].

Анализ медикаментозной терапии по поводу ХСН в начале исследования показал, что 55% пациентов принимали два препарата, 32% – один, 13% были без медикаментозного лечения. Ингибиторы АПФ получали 46,5% пациентов, антагонисты к рецепторам АП – 11,8%. На момент включения в исследование β-АБ входили в состав терапии у 51,4% больных ХСН. Низкую частоту назначения β-АБ (менее 70%) в клинической практике отмечали и другие авторы [33]. По данным публикаций в Европе, применение β-АБ при СН не превышает 30% [34]. В нашем исследовании 65% больных принимали β-АБ, доказавшие свою эффективность в международных плацебо-контролируемых исследованиях (метопролол, бисопролол), 35% принимали другой β-АБ.

Анализ распределения аллелей и генотипов не выявил различий по гену ADRB2 (Arg16Gly) в группе сравнения жителей региона Республика Татарстан. Генотип Gln27Glu гена ADRB2 в два раза чаще констатировался у больных ХСН, чем у лиц без кардиальной патологии, частота встречаемости аллеля Gln в 27-м локусе гена ADRB2 составила 0,30 и 0,15 ($p=0,04$; $OP=1,77$, $ДИ=1,03-3,04$). Аналогичные данные были получены у пациентов, проживающих в Северо-Западном регионе России [35].

Клиническая характеристика больных с генотипом Arg16Arg в сравнении с генотипом Gly16Gly гена ADRB2 показала, что по возрасту, полу, этиологии ХСН больные не различались. У 12% обладателей аллели Arg наблюдался IV ФК ХСН, при их полном отсутствии в группе генотипа Gly16Gly. У больных с генотипом Arg16Arg в 2 раза

Таблица 1. ЭхоКГ параметры пациентов с полиморфизмом Arg16Gly гена ADRB2

Параметр	Arg/Arg-генотип (M±m)	Arg/Gly-генотип (M±m)	Gly/Gly-генотип (M±m)
КДР, мм	54,9±8,3	55,7±8,7	52,7±9,6
КСР, мм	39,0±9,3	40,2±9,5	37,7±11,7
РАП, мм	40,3±6,5	41,9±9,5	35,5±6,1*
РПЖ, мм	29,8±5,1	30,2±5,9	27,8±3,9
ОПП, мл	55,4±16,7	63,1±25,4	52,0±18,2
ИММЛЖ г/м ²	161,5±48,3**	144,9±47,3	155,3±57,5
ФВ у пациентов с СН–СФВ ЛЖ, %	58,6±8,8	55,5±8,6	55,3±14,5
ФВ у пациентов с систолической СН, %	36,2±3,7	33,5±3,7	–

* – p<0,05 между Arg/Arg и Gly/Gly-генотипами,
** – p<0,05 между Arg/Arg и Arg/Gly-генотипами

чаще прослеживалась отягощенная кардиальная наследственность. Среди ФР в 9% случаев отмечалось курение. В 24% случаев констатирована сниженная систолическая функция ЛЖ, тогда как при генотипе Gly16Gly у больных ХСН сниженной ФВ ЛЖ не было.

Клиническая характеристика больных с генотипом Gln27Gln в сравнении с генотипом Glu27Glu гена ADRB2 не выявила отличий по полу и возрасту. В формировании ХСН при аллели Glu больший вклад вносила АГ (91%) в сравнении с генотипом Gln27Gln (71%). Степень тяжести ХСН существенно различалась с позиции генотипов: у каждого второго носителя аллеля Gln наблюдалась фибрилляция предсердий (ФП), что значительно чаще, чем при генотипе Glu27Glu (50 и 25% соответственно). Распространенность, перенесенного в прошлом ИМ не различалась в зависимости от варианта гена ADRB2, составляя в среднем 33%. Характерным для данной группы была большая доля больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (27%) по сравнению с генотипом Gln27Gln (20%).

Сравнение параметров ЭхоКГ показало высокую степень выраженности гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) и размера левого предсердия (ЛП) у пациентов, гомозиготных по Arg (табл. 1).

Размер ЛП больше при генотипе Gln27Gln, индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) – при Glu27Glu генотипе в сравнении с Gln27Gln (табл. 2).

Через год после включения в исследование все несмертельные сердечно-сосудистые события были объединены в комбинированную конечную точку (ККТ). Больные, не достигшие той или иной конечной точки, были объединены в группу ХСН с благоприятным прогнозом. Анализ случаев летальных исходов больных ХСН независимо от применения β-АБ выявил преобладание генотипов Arg16Gly (0,42) и Glu27Gln (0,56) в сравнении с группой благоприятного прогноза. Как показано в таблице 3, достижение ККТ чаще фиксировалось при генотипе

Таблица 2. ЭхоКГ параметры пациентов с полиморфизмом Gln27Glu гена ADRB2

Параметр	Gln/Gln-генотип (M±m)	Gln/Glu-генотип (M±m)	Glu/Glu-генотип (M±m)
КДР, мм	57,6±9,9	54,1±8,5	56,1±7,8
КСР, мм	43,0±10,6	37,8±8,9	41,5±9,7
РАП, мм	54,9±11,7	40,3±7,8	39,4±6,7*
РПЖ, мм	32,5±6,7	29,3±5,2	29,3±5,0
ОПП, мл	54,4±14,8	62,7±27,9	83,7±26,6
ИММЛЖ г/м ²	143,8±41,5	145,4±52,1	167,1±43,6**
ФВ у пациентов с СН–СФВ ЛЖ, %	53,0±7,3	57,8±9,5	56,4±7,8
ФВ у пациентов с систолической СН, %	36,2±1,7	35,2±3,2	34,1±4,6

* – p<0,05 между Glu/Glu и Gln/Gln-генотипами,
** – p<0,05 между Glu/Glu и Glu/Gln-генотипами

Таблица 3. Частота встречаемости генотипов гена ADRB2 у пациентов с ХСН через год

Полиморфизмы генов	Умершие по причине ССС (n=11)	Пациенты, достигшие комбинированной конечной точки (n=52)	Больные с благоприятным прогнозом (n=32)
Arg16Arg	0,29	0,44	0,21
Arg16Gly	0,42	0,52	0,63
Gly16Gly	0,29*	0,04	0,16
Gln27Gln	0,22	0,28	0,29
Gln27Glu	0,56	0,57	0,46
Glu27Glu	0,22	0,15	0,25

Arg16 Arg (0,44, p<0,05 м), реже при Gly в 16-м локусе гена ADRB2 (0,04 и 0,16 соответственно).

Для оценки прогноза эффективности применения β-АБ больные были разделены на 2 группы: 1-я – принимавшие β-АБ в течение года, 2-я – не принимавшие β-АБ (по причине непереносимости, наличия противопоказаний). Выделение в отдельную группу больных ХСН, у которых в медикаментозную терапию входил β-АБ, позволило констатировать почти в 2 раза меньшую летальность (6,25%), чем у пациентов, не принимавших β-АБ (14%). В то же время при применении β-АБ чаще диагностировался СД 2 типа (17% и 0), у больных без β-АБ – нефатальный МИ (3% и 0). Пациентов, принимавших β-АБ, с генотипом Gly 16 Gly гена ADRB2 было в 2 раза больше, чем в группе без β-АБ (0,1 и 0,05; p<0,05). Сахарный диабет 2 типа чаще развивался при генотипе Arg16/Arg гена ADRB2 (OR = 1,8; 95% CI, 1,08–3,32; p=0,025).

Таким образом, среди пациентов с ХСН региона Республика Татарстан чаще встречается генотип Glu27Glu гена ADRB2 (0,30) в сравнении с представителями группы сравнения без ССЗ (0,15); p<0,05. У больных, имеющих аллель Arg16 гена ADRB2, наблюдается более тяжелое течение СН (12% имели IV ФК), а также более выраженная ГЛЖ (ИММЛЖ

при генотипе Arg16Arg гена ADRB2 больше, чем при других генотипах; $p < 0,05$). Генотип Gly16Gly гена ADRB2 в 2 раза чаще характеризовал больных, в лечении которых использовался β -АБ. Прогноз больных с любым полиморфизмом гена ADRB2 (Arg16Gly и Glu27Gln) улучшается при включении

в комплекс медикаментозной терапии ХСН β -АБ (метопролол сулцинат), снижая сердечно-сосудистую смертность и случаи несмертельного мозгового инсульта. Сахарный диабет 2 типа чаще развивался при генотипе Arg16/Arg гена ADRB2 (OR=1,8; 95% CI, 1,08–3,32; $p=0,025$).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2012 Aug;14 (8):803–69.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013 Jul;31 (7):1281–357.
- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013 Oct;34 (38):2949–3003.
- Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2009;10 (2):64–103.
- Агеев Ф.Т. Бета-блокаторы: время испытаний или бремя испытаний? Проверка на прочность. *Сердце.* 2013;6 (74):345–54.
- Булашова О.В., Малкова М.И. Нужно ли применять β -адреноблокаторы для снижения кардиального риска при выполнении внесердечных операций? *Практическая медицина. Журнал для практикующих врачей.* 2011;4 (52):18–21.
- CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS). *Circulation.* 1994 Oct;90 (4):1765–73.
- The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS II): a randomized trial. *Lancet.* 1999 Jan 2;353 (9146):9–13.
- Ghali JK, Piña IL, Gottlieb SS et al. Metoprolol CR/XL in female patients with heart failure analysis of the experience in metoprolol Extended-Release Randomized Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF). *Circulation.* 2002 Apr 2;105 (13):1585–91.
- Скворцов А.А., Мареев В.Ю. Бета-блокаторы при хронической сердечной недостаточности: какой тип бета-адренергической блокады предпочесть? *Consilium Medicum.* 2001;3 (2):79–82.
- Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray JJ et al. Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J.* 2004;25 (15):1341–62.
- Ольбинская Л.И., Сизова Ж.М. Особенности фармакотерапии артериальной гипертензии у больных хронической сердечной недостаточностью. *Лечащий врач.* 2007;3:42–6.
- Cleland JG, Pennell DJ, Ray SG et al. Myocardial viability as a determinant of the ejection fraction response to carvedilol in patients with heart failure (CHRISTMAS trial): randomised controlled trial. *Lancet.* 2003 Jul 5;362 (9377):14–21.
- Бадин Ю.В., Фомин И.В. Выживаемость больных ХСН в когортной выборке Нижегородской области (данные 1998–2002 годов.) Всероссийская конференция ОССН «Сердечная недостаточность-2005». – М., 2005. – С. 31–32.
- Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ et al. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med.* 2005 May 12;352 (19):1951–8.
- Zuanetti G, Mantini L, Hernandez-Bernal F et al. Relevance of heart rate as a prognostic factor in patients with acute myocardial infarction: insights from the GISSI-2 study. *Eur Heart J.* 1998 Jun;19 (Suppl F): F19–26.
- The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian ENalapril SURvival Study (CONSENSUS). *New Engl J Med.* 1987 Jun 4;316 (23):1429–35.
- St John Sutton M, Pfeffer MA, Moye L et al. Cardiovascular death and left ventricular remodeling two years after myocardial infarction – baseline predictors and impact of long-term use of captopril: information from the Survival And Ventricular Enlargement (SAVE) trial. *Circulation.* 1997 Nov 18;96 (10):3294–9.
- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *New Engl J Med.* 1992 Sep 3;327 (10):685–91.
- De Vreede-Swagemakers JJ, Gorgels AP, Dubois-Arbouw WI et al. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol.* 1997 Nov 15;30 (6):1500–5.
- Exner DV, Dries DL, Waclawiw MA et al. Beta-adrenergic blocking agent use and mortality in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a post hoc analysis of the Studies of Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 1999 Mar 15;33 (4):916–23.
- Freemantle N, Cleland J, Young P et al. β Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ.* 1999 Jun 26;318 (7200):1730–7.
- Brodde OE. β_1 - and β_2 -adrenoceptor polymorphisms and cardiovascular diseases. *Fundam Clin Pharmacol.* 2008 Apr;22 (2):107–25.
- Liggett SB. The pharmacogenetics of β_2 -adrenergic receptors: relevance to asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2000 Feb;105 (2 Pt 2):S487–92.
- Jaillon P, Simon T. Genetic polymorphism of β_2 -adrenergic receptor and mortality in ischemic heart disease. *Therapie.* 2007 Jan-Feb;62 (1):1–7.
- Sotoodehnia N, Siscovick DS, Vatta M et al. β_2 -adrenergic receptor genetic variants and risk of sudden cardiac death. *Circulation.* 2006 Apr 18;113 (15):1842–8.
- Kaye DM, Smirk B, Williams C et al. Beta-adrenoreceptor genotype influences the response to carvedilol in patients with congestive heart failure. *Pharmacogenetics.* 2003 Jul;13 (7):379–82.
- Арутюнов Г.П., Гончарова Л.Н., Постнов А.Ю. Генетические предикторы развития хронической сердечной недостаточности у больных артериальной гипертензией в популяциях Республики Мордовия. *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2012;6 (74):355–64.
- Бровкин А.Н. Генетические факторы при сердечно-сосудистых заболеваниях: идентификация генов-кандидатов и фармакогенетика терапии бетаксололом. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М., 2010. – 21с.
- Kaye DM, Smirk B, Williams C et al. Beta-adrenoreceptor genotype influences the response to carvedilol in patients with congestive heart failure. *Pharmacogenetics.* 2003 Jul;13 (7):379–82. 31.
- Jia H, Sharma P, Hopper R et al. Beta-adrenoreceptor gene polymorphisms and blood pressure variations in East Anglian Caucasians. *J Hypertens.* 2000 Jun;18 (6):687–93.
- Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины ФВ по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА–О–ХСН. *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2006;7 (4):164–71.
- De Groote P, Isnard R, Assayag P et al. Is the gap between guidelines and clinical practice in heart failure treatment being filled? Insights from the IMPACT RECO survey. *Eur J Heart Fail.* 2007 Dec;9 (12):1205–11.

МАТЕРИАЛ ПОСТУПИЛ В РЕДАКЦИЮ 26/11/2014