

Генетическое тестирование в прогнозировании и течении хронической сердечной недостаточности на фоне артериальной гипертензии

А. Л. Хохлов, Ю. В. Рыбачкова

ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 150000, Ярославль, Россия

Статья поступила 08.02.2016 г. Принята к печати 12.02.2016 г.

Резюме: Прослежено влияние генетического тестирования на течение хронической сердечной недостаточности у больных с артериальной гипертензией. Оценена клиническая значимость частоты полиморфизмов генов у больных с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от успешности лечения. У всех больных уточнялись факторы риска, были выполнены общеклинические методы, электрокардиография, суточное мониторирование электрокардиографии, эхокардиография, фармакогенетическое тестирование, проведен анализ фармакотерапии на амбулаторном этапе за 1 год и 5 лет. Использование генетического тестирования позволяет определить течение хронической сердечной недостаточности, ее прогноз и своевременно с учетом персонализированного подхода провести коррекцию фармакотерапии в соответствии с существующими клиническими рекомендациями и стандартами.

Ключевые слова: генетическое тестирование; полиморфизм генов; хроническая сердечная недостаточность; прогнозирование.

Библиографическое описание: Хохлов АЛ, Рыбачкова ЮВ. Генетическое тестирование в прогнозировании и течении хронической сердечной недостаточности на фоне артериальной гипертензии. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (1): 56–60.

Современные подходы к лекарственной терапии должны опираться не только на эффективность, но и на всестороннюю оценку безопасности лекарственных препаратов [3, 4]. В качестве одного из прогностических критериев высокой эффективности и безопасности фармакотерапии при хронической сердечной недостаточности (ХСН) рассматриваются генетические особенности пациента. Фармакогенетическое тестирование позволяет оценить эффективность и безопасность терапии, своевременно выбрать наиболее эффективное лекарство в качестве первоочередного терапевтического средства и выявить значимые генетические критерии в прогнозировании течения хронической сердечной недостаточности на фоне артериальной гипертензии.

Неуклонный рост сердечно-сосудистых заболеваний, и ХСН в частности, свидетельствует об актуальности данной тематики [1, 9, 8]. По данным отдельных исследований, распространенность ХСН составляет около 2% и с каждым годом неуклонно возрастает. Согласно отечественным исследованиям [7] в старших возрастных группах частота ХСН составляет около 10%.

В настоящее время достижения в клинической генетике связывают с выделением аллелей (вариантов) различных генов, оценкой их частоты и обнаружением связей определенных аллелей с фенотипическими проявлениями, с попыткой выявления прогностических признаков. Получены данные о полиморфизме генов ряда факторов, играющих роль в патогенезе сердечной недостаточности (СН) [2, 11, 12]. Прежде всего, это полиморфизм генов факторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Роль РААС в развитии сердечно-сосудистого ремоделирования хорошо известна [5, 10].

Определение генетических маркеров в кардиологии подвергается интенсивному изучению и исследованию с целью выявления генетического риска и на

основе этого прогнозирования осложнений заболевания до появления клинических проявлений [14, 16, 17]. Однако, имеющиеся в литературе данные клинических исследований о полиморфных вариантах генов, ответственных за развитие сердечно-сосудистых заболеваний, противоречивы [6, 12, 15]. Не изучена прогностическая ценность выявленных полиморфных маркеров генов структурных белков у больных артериальной гипертензией (АГ), отягощенной ХСН. Все это свидетельствует о том, что исследования в данной области являются весьма актуальными и перспективными.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить значимость генетических критериев в прогнозировании течения и повышения эффективности фармакотерапии хронической сердечной недостаточности на фоне артериальной гипертензии с учетом персонализированного подхода на основе комплексного фармакогенетического анализа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведены генетические исследования у 212 больных с АГ. В соответствии с поставленными задачами все больные были разделены на 2 группы. 1 группу составили 111 больных с ХСН, 2 группу — 101 больной без ХСН. Основным критерием для выделения 2-й группы больных явилось то, что АГ является одной из ведущих причин развития ХСН. Данная группа выступала в качестве группы контроля.

При сборе анамнеза уточнялись факторы риска (ФР): отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, курение, рассчитывался индекс массы тела (ИМТ), уровень общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицеридов, креатинина и глюкозы. Всем больным были выполнены общекли-

нические методы, электрокардиография (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиография, фармакогенетическое тестирование, проведен анализ фармакотерапии на амбулаторном этапе за 1 год и 5 лет. В сыворотке крови были определены полиморфизмов генов, отвечающих за активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) — AGT: 704, AGT: 521, AGTR1: 1166, AGTR2: 1675, а также полиморфизм гена альфа-аддуктина ADD1: 378 (отражает эффективность проводимой гипотензивной терапии диуретиками в виде снижения риска развития инсульта и инфаркта миокарда), полиморфизм гена цитохром P450 CYP11B2: -344 как маркера солезависимой гипертензии, раннего острого инфаркта миокарда (ОИМ); полиморфизм гена GNB3: 825 (предрасполагает к развитию гипертрофии левого желудочка и артериальной гипертензии); полиморфизм гена NOS3: -786 (как фактора риска стенокардии), и полиморфизм гена NOS3: 894 (повышает риск преэклампсии, сердечно-сосудистых заболеваний). Распределение частот встречаемости генотипов изучаемых полиморфизмов генов при ХСН и в группе контроля соответствовало ожидаемому по равновесию Харди–Вайнберга.

Группы с генетическими исследованиями различались по возрастным критериям, но были сопоставимы по половой принадлежности. Средний возраст больных в группе с ХСН составил $63,5 \pm 11,6$ лет, в группе без ХСН — $55,1 \pm 2,8$ лет. В группе с ХСН средняя длительность АГ составила $15,1 \pm 9,7$ лет, в группе контроля $4,5 \pm 3,9$ лет.

Средняя длительность ХСН составила $10,5 \pm 6,3$ лет. В группе с ХСН 1 стадия отмечалась у 40 (36%) больных, 2А стадия у 47 (42,3%), 2Б стадия у 24 (21,6%) больных. В зависимости от функциональных классов (ФК) 1 ФК имел место в 34,2%, 2 ФК в 22,5% и 3–4 ФК в 43,2% случаев. Что касается распределения АГ, то в группе с ХСН все пациенты имели АГ 3 стадии, 1 степень встречалась у 34 (30,6%), 2 степень — у 31 (28%), 3 степень — у 46 больных (41,4%). В группе контроля АГ 1 стадии наблюдалась у 19 (18,8%), 2 стадии — у 82 (81,2%), 1 степени — у 63 (62,4%), 2 степени — у 36 (35,6%), 3 степени — у 2 больных (2%). Распределение АГ в группах представлено в табл. 1.

Основной причиной ХСН у 90 (81,1%) больных была ишемическая болезнь сердца (стенокардия напряжения и постинфарктный кардиосклероз (ПИКС)) в сочетании с АГ. Среди других ассоциированных клинических ситуаций выявлены фибрилляция предсердий у 36 (32,4%) больных, сахарный диабет II типа у 21 (18,9%) и перенесенное в анамнезе острое нарушение мозгового кровообращения в 9 (8,1%) случаях.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным эхокардиографии в группе с ХСН более существенные изменения в сторону ухудшения прослеживались со стороны конечного систолического размера (КСР), размера левого предсердия (ЛП), фракции выброса (ФВ) левого желудочка, толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и локальной сократимости (Е/А). С нарастанием тяжести ХСН конечный диастолический размер (КДР) увеличился на 6%, КСР — на 16%, ЛП — на 21%, толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) — на 4%, ТМЖП — на 8% на фоне уменьшения ФВ на 13,2% и показателя Е/А на 13%.

При проведении генетического тестирования частота встречаемости полиморфизмов генов у больных с ХСН по сравнению с группой контроля (больные с АГ без ХСН) отличалась. Согласно полученным данным, группа контроля с АГ была более отягощена по генетическим полиморфизмам. Это проявлялось увеличением частоты встречаемости полиморфизмов генов ADD1: 1378 на 12,2%, AGTR1: 1166 на 12,9% и CYP11B2: -344 на 13,3%. Во всех случаях изменения наблюдались со стороны гетерозиготы, а при ADD1: 1378 еще и при сочетании мутации-гомозиготы и гетерозиготы ($p < 0,05$). В группе контроля имеется общая направленность со стороны гетерозиготы в сторону увеличения полиморфизма гена AGT: 521. При ХСН выявлено повышение частоты встречаемости полиморфизма гена AGT: 704 на 8,9%, данная тенденция сохраняется отдельно для мутации-гомозиготы и гетерозиготы. Но статистически значимой разницы при данном показателе не было получено. Можно предположить, что данные результаты по частоте полиморфизмов генов в группах, по-видимому, требуют дальнейшего изучения. Возможно, при ХСН и ее течении имеет значение совокупность генетических полиморфизмов с внешними факторами, а также одновременное сочетание комбинации полиморфизмов генов.

Эффективность лечения больных с ХСН оценивалась на основании клинических рекомендаций по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр, 2010). Оценка соответствия стандарту проводилась с использованием шкалы, разработанной в клинике (А. Л. Хохлов, 2003). Данная шкала учитывала такие критерии как количество применяемых препаратов, дозировку, длительность и своевременность начала фармакотерапии с учетом персонализированного подхода.

Для более углубленной оценки клинической значимости частоты полиморфизмов генов все больные с ХСН были разделены на целевые группы с благоприятным и неблагоприятным течением. Выделение групп было основано на статистическом анализе собственных исследований. Данный анализ был проведен на протяжении амбулаторного этапа за 1 год до госпитализации. Критериями благоприятного течения ХСН явились: отсутствие нарастания симптомов и признаков ХСН и отсутствие госпитализации в течение 1 года, неблагоприятного течения — прогрессирование течения ХСН, увеличение стадии или функционального класса (ФК) ХСН, наличие госпитализации в течение 1 года. Среди представленных критериев для оценки успешности лечения отправ-

Таблица 1

СТРУКТУРА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ГРУППАХ

Характеристика АГ	Группа с ХСН, $n = 111$	Группа без ХСН, $n = 101$	Всего, $n = 212$
1 стадия	—	19 (18,8%)*	19 (9%)
2 стадия	—	82 (81,2%)*	82 (38,7%)
3 стадия	111 (100%)*	—	111 (52,3%)
1 степень	34 (30,6%)	63 (62,4%)*	97 (45,8%)
2 степень	31 (28%)	36 (35,6%)	67 (31,6%)
3 степень	46 (41,4%)*	2 (2%)	48 (22,6%)

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении групп

Таблица 2

**ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ПРИ ХСН
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УСПЕШНОСТИ ТЕРАПИИ ПРИ СОБЛЮДЕНИИ СТАНДАРТОВ ЛЕЧЕНИЯ (БОЛЕЕ 80%)
НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ ЗА 1 ГОД (N = 72)**

Наименование гена	Наличие госпитализации n = 21 (29,2%)	Отсутствие госпитализации, n = 51 (70,8%)	p
ADD1: 1378	5 (23,8%)	14 (27,5%)	0,75
– мутация-гомозигота	1 (4,8%)	—	0,51
– гетерозигота	4 (19%)	14 (27,5%)	0,45
AGT: 704	18 (85,7%)	38 (74,5%)	0,29
– мутация-гомозигота	8 (38,1%)	11 (21,6%)	0,14
– гетерозигота	10 (47,6%)	27 (52,9%)	0,68
AGT: 521	7 (33,3%)	14 (27,5%)	0,61
– мутация-гомозигота	2 (9,5%)	2 (3,9%)	0,34
– гетерозигота	5 (23,8%)	12 (23,5%)	0,97
AGTR1: 1166	9 (42,9%)	12 (23,5%)	0,10
– мутация-гомозигота	1 (4,8%)	—	0,51
– гетерозигота	8 (38,1%)	12 (23,5%)	0,20
AGTR2: 1675	15 (71,4%)	20 (39,2%)	0,01
– мутация-гомозигота	6 (28,6%)	14 (27,5%)	0,92
– гетерозигота	9 (42,9%)	6 (11,8%)	0,003
CYP11B2: -344	14 (66,7%)	35 (68,6%)	0,87
– мутация-гомозигота	3 (14,3%)	12 (23,5%)	0,38
– гетерозигота	11 (52,4%)	23 (45,1%)	0,57
GNB3: 825	12 (57,1%)	20 (39,2%)	0,16
– мутация-гомозигота	1 (4,8%)	7 (13,7%)	0,27
– гетерозигота	11 (52,4%)	13 (25,5%)	0,02
NOS3: -786	19 (90,5%)	42 (82,4%)	0,38
– мутация-гомозигота	11 (52,4%)	15 (29,4%)	0,06
– гетерозигота	8 (38,1%)	27 (52,9%)	0,25
NOS3: 894	6 (28,6%)	24 (47,1%)	0,14
– мутация-гомозигота	—	5 (9,8%)	0,48
– гетерозигота	6 (28,6%)	19 (37,3%)	0,48

ным критерием явилось наличие или отсутствие госпитализации в течение 1 года. Как уже было отмечено выше, этот критерий отражает степень адекватности фармакотерапии и при необходимости ее коррекции (табл. 2).

Как свидетельствуют представленные данные, наличие госпитализации ассоциировано с повышением частоты встречаемости полиморфизма гена AGTR2: 1675 в виде сочетания мутации-гомозиготы и гетерозиготы на 32,2%, а отдельно для гетерозиготы на 31,1% ($p < 0,05$). Аналогичная направленность прослеживалась со стороны гетерозиготы полиморфизма гена GNB3: 825 на 26,9%. Полученные резуль-

таты дают основание считать, что выявленные генетические изменения ассоциируются с недостаточной успешностью фармакотерапии. Выявленные критерии в данной клинической ситуации следует учитывать при коррекции лечения.

Как известно, показателем благоприятного течения ХСН является успешность фармакотерапии ХСН в зависимости от ФК с учетом степени соответствия стандарту. Полученные данные представлены в табл. 3.

Представленные данные свидетельствуют, что успешность лечения не отражает соответствия стандарту фармакотерапии ХСН. С учетом проведенных генетических исследований можно предположить, что подобная динамика ассоциирована с полиморфизмами генов AGTR2: 1675 и GNB3: 825. По-видимому, отмеченные изменения являются определяющими в отсутствии госпитализаций (в 87,5% случаев) при несоответствии стандарту лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно полученным в исследовании данным, у больных с ХСН прогрессирование заболевания сопряжено с повышением частоты встречаемости полиморфизмов генов AGTR2: 1675, CYP11B2: -344, NOS3: -786, AGT: 704, GNB3: 825 и их гетерозигот. Степень успешности фармакотерапии на амбулаторном этапе ассоциируется с повышением на 32,2% частоты полиморфизма гена AGTR2: 1675 в виде сочетания мутации-гомозиготы и гетерозиготы, на 26,9% — полиморфизма GNB3: 825 со стороны гетерозиготы. Выявленные генетические изменения ас-

Таблица 3

**СТЕПЕНЬ УСПЕШНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ
НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ ЗА 1 ГОД
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СООТВЕТСТВИЯ СТАНДАРТУ
ЛЕЧЕНИЯ (ПО КОЛИЧЕСТВУ ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ)
ПРИ ФК ХСН**

ФК ХСН	Соответствие стандарту (>80%)		Несоответствие стандарту (<80%)	
	n	% успешности	n	% успешности
1 ФК ХСН	0/24	100%	0/0	100%
2 ФК ХСН	1/22	95,5%	0/2	100%
3 ФК ХСН	18/24	25%	3/20	83%
4 ФК ХСН	2/2	0%	0/2	100%

Примечание: числитель — количество госпитализаций, знаменатель — количество больных

социруются, по-видимому, с недостаточной успешностью фармакотерапии, что необходимо учитывать при коррекции лечения.

Таким образом, использование генетического тестирования позволяет определить течение хронической сердечной недостаточности, ее прогноз и своевременно с учетом персонализированного подхода провести коррекцию фармакотерапии в соответствии с существующими клиническими рекомендациями и стандартами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атрощенко ЕС. Пациент с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной систолической функцией левого желудочка. Сердечная недостаточность 2007; 8(6): 297–300.
2. Бойцов СА, Кириченко ПЮ, Кузнецов АЕ. и др. Исследование I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента и A/C полиморфизма гена рецепторов I типа ангиотензина II у больных с хронической сердечной недостаточностью различных функциональных классов, развившейся на фоне ИБС. Сердечная недостаточность 2006; 4(2): 98–102.
3. Хохлов АЛ, Яворский АН, Игнатъев ВС, Синицина ОА, Степанов ИО, Воронина ЕА, Мельникова ЮЕ. Культура безопасности лекарственной терапии. Ярославль; 2011.
4. Стародубов ВИ, Каграманян ИН, ред. Оценка медицинских технологий. Международный опыт. М.; 2012.
5. Горбунов ВВ, Кузьмин АГ, Горяинова ЕВ, Кузьмина ОВ. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка и дефицит полиненасыщенных жирных кислот. Сердечная недостаточность 2011; 12(4): 212–217.
6. Палова ТВ, Поляков ВП, Дупляков ДВ. и др. Распределение полиморфизмов генов некоторых компонентов системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология 2009; 4(4): 9–13.
7. Агеев ФТ, Беленков ЮН, Фомин ИВ. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации — данные ЭПОХА-СН. Сердечная недостаточность 2006; 7(1): 112–115.
8. Агеев ФТ, Арутюнов ГП, Беленков ЮН. Хроническая сердечная недостаточность. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
9. Терещенко СН, Ускач ТМ, Акимова ОС, Кочетов АГ. Хроническая сердечная недостаточность в реальной клинической практике. Сердечная недостаточность 2004; 5(1): 9–11.
10. Шляхто ЕВ, Ситникова МЮ. Современные методы прогноза при сердечной недостаточности. Сердечная недостаточность 2009; 10(6): 322–334.
11. McNamara DM, Tarn SW, Sabolinski ML, et al. Aldosterone synthase promoter polymorphism predicts outcome in African Americans with heart failure: results from the A-HeFT Trial. J Am Coll Cardiol. 2006; 48: 1277–1282.
12. Goldbergova M, Spinarova L, Spinar J, et al. Association of two angiotensinogen gene polymorphisms, M235T and G(-6)A, with chronic heart failure. Int J Cardiol. 2003; 89(2–3): 267–272.
13. Gasas JP, Cavalleri GL, Bautista LE, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and cardiovascular disease: a HuGE review. Am J Epidemiol. 2006; 164(10): 921–935.
14. Fiuzat M, Bristow MR. Pharmacogenetics in heart failure trials. Heart Fail Clin. 2011; 7(4): 553–559.
15. Holmen OL, Romundstad S, Melien O. Association between the G protein $\beta 3$ subunit C825T polymorphism and the occurrence of cardiovascular disease in hypertensives: The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). Am J Hypertens. 2010; 23(10): 1121–1127.
16. Parsa A, Chang YP, Kelly RJ, Corretti MC, et al. Hypertrophy-associated polymorphisms ascertained in a founder cohort applied to heart failure risk and mortality. Clin Transl Sci. 2011; 4(1): 17–23.
17. Mant J, Doust J, Roalfe A, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. Health Technol Assess. 2009; 13(32): 1–207.

ОБ АВТОРАХ

ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5.

Хохлов Александр Леонидович. Заведующий кафедрой клинической фармакологии, д-р мед. наук, проф.

Рыбачкова Юлия Владимировна. Ассистент кафедры клинической фармакологии, канд. мед. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Хохлов Александр Леонидович; alekskhokhlov@yandex.ru

GENETIC TESTING FOR FORECASTING AND COURSE OF THE CHRONIC HEART FAILURE AGAINST THE BACKGROUND ARTERIAL HYPERTENSION

A. L. Khokhlov, Yu. V. Rybachkova

«Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 150000, Yaroslavl, Russia

Abstract: Traced the impact of genetic testing on the course of chronic heart failure in patients with arterial hypertension. Evaluated the clinical significance of the frequency of gene polymorphisms in patients with the chronic heart failure, depending on the success of treatment. All patients were refined risk factors were performed general clinical methods, electrocardiography (ECG), ECG monitoring, echocardiography, pharmacogenetic testing, analysis of outpatient pharmacotherapy for 1 year and 5 years. The use of genetic testing to determine the course of chronic heart failure, its prognosis and timely in view of the personalized approach to carry out the correction of pharmacotherapy in accordance with existing clinical guidelines and standards.

Key words: genetic testing; polymorphisms of genes; the chronic heart failure; prediction.

For citation: Khokhlov AL, Rybachkova YuV. Genetic testing for forecasting and course of the chronic heart failure against the background arterial hypertension. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2016; (1): 56–60.

REFERENCES

1. Atroschenko ES. Patients with chronic heart failure and preserved left ventricular systolic function. Serdechnaya nedostatochnost 2007; 8(6): 297–300 (in Russian).
2. Boytsov SA, Kirichenko PYu, Kuznetsov AE, et al. Study ID polymorphism of the angiotensin-converting enzyme A/C gene polymorphism in type I receptors of angiotensin II in patients with chronic heart failure of various functional classes, developed on

- the background of coronary artery disease. *Serdechnaya nedostatochnost* 2006; 4(2): 98–102 (in Russian).
3. Khokhlov AA, Yavorsky AN, Ignatiev VS, Sinitsyna OA, Stepanov IO, Voronina EA, Melnikova YuE. Culture of medication safety. Yaroslavl; 2011 (in Russian).
 4. Starodubov VI, Kagramanyan IN, eds. *Health Technology Assessment. International experience*. Moscow; 2012 (in Russian).
 5. Gorbunov VV, Kuzmin AG, Gorbunov EB, Kuzmina OM. Postinfarction remodeling of the left ventricle and the lack of polyunsaturated fatty acids. *Serdechnaya nedostatochnost* 2011; 12(4): 212–217 (in Russian).
 6. Palova TV, Polyakov VP, Duplyakov DV, et al. Distribution of polymorphisms of genes of some components of the hemostatic system in patients with coronary heart disease. *Kardiologiya* 2009; (4): 9–13 (in Russian).
 7. Ageev FT, Belenkov YuN, Fomin IV, et al. Prevalence of chronic heart failure in the European part of the Russian Federation — Data of EPOHA-SN. *Serdechnaya nedostatochnost* 2006; 7(1): 112–115 (in Russian).
 8. Ageev FT, Arutyunov GP, Belenkov YuN. *Chronic heart failure*. Moscow: GEOTAR Media; 2010 (in Russian).
 9. Tereschenko SN, Uskach TM, Akimova OS, Kochetov AG. Chronic heart failure in clinical practice. *Serdechnaya nedostatochnost* 2004; 5(1): 9–11 (in Russian).
 10. Shlyakhto EV, Sitnikova MYu. Modern methods of prognosis in heart failure. *Serdechnaya nedostatochnost* 2009; 10(6): 322–334 (in Russian).
 11. McNamara DM, Tarn SW, Sabolinski ML, et al. Aldosterone synthase promoter polymorphism predicts outcome in African Americans with heart failure: results from the A-HeFT Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 1277–1282.
 12. Goldbergova M, Spinarova L, Spinar J, et al. Association of two angiotensinogen gene polymorphisms, M235T and G(-6)A, with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2003; 89(2–3): 267–272.
 13. Gasas JP, Cavalleri GL, Bautista LE, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and cardiovascular disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol*. 2006; 164(10): 921–935.
 14. Fiuzat M, Bristow MR. Pharmacogenetics in heart failure trials. *Heart Fail Clin*. 2011; 7(4): 553–559.
 15. Holmen OL, Romundstad S, Melien O. Association between the G protein $\beta 3$ subunit C825T polymorphism and the occurrence of cardiovascular disease in hypertensives: The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). *Am J Hypertens*. 2010; 23(10): 1121–1127.
 16. Parsa A, Chang YP, Kelly RJ, Corretti MC, et al. Hypertrophy-associated polymorphisms ascertained in a founder cohort applied to heart failure risk and mortality. *Clin Transl Sci*. 2011; 4(1): 17–23.
 17. Mant J, Doust J, Roalfe A, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess*. 2009; 13(32): 1–207.

AUTHORS

«Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Revolutsionnaya street, 5, Yaroslavl, Russian Federation.
Khokhlov AL. Head of the Department of clinical pharmacology. Doctor of Medical Sciences, professor.
Rybachkova YuV. Assistant of the Department of clinical pharmacology. Candidate of Medical Sciences.