

Комбинированная терапия бисопрололом и амлодипином в лечении больных артериальной гипертензией, сочетающейся с хронической обструктивной болезнью легких

Никитин В. А.¹, Гостева Е. В.^{1,2}, Пышнограева Л. В.², Васильева Л. В.¹

¹ГБОУ ВПО Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко Минздрава России. Воронеж, Россия; ²Городская клиническая больница № 20. Воронеж, Россия

Цель. Оценить эффективность применения фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина у больных артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Материал и методы. Проведено исследование 38 больных АГ 1-2 степени с ХОБЛ 2 степени в стадии ремиссии. В качестве антигипертензивного препарата использовалась комбинация бисопролол + амлодипин. Исходно и после 12 нед. терапии больным проводили суточное мониторирование АД (СМАД), эхокардиографию (ЭхоКГ), оценивали функцию внешнего дыхания.

Результаты. Через 12 нед. терапии продолжили прием препарата 34 (89,5%) пациента. Терапия обеспечивала достижение целевых значений АД у 32 (84,2%) человек при средней дозе 7,5/10 мг/сут. Анализ СМАД демонстрирует стабильность антигипертензивного действия и значимое улучшение показателей при длительном применении бисопролола + амлодипин. На фоне лечения отмечена тенденция

к нормализации диастолической функции сердца. При оценке показателей функции внешнего дыхания до и через 12 нед. терапии статистически значимых различий не получено, что свидетельствует об отсутствии негативного влияния комбинированного препарата на бронхиальную проходимость.

Заключение. Полученные результаты подтверждают целесообразность использования комбинированной терапии у больных АГ с сопутствующей ХОБЛ.

Ключевые слова: бисопролол, амлодипин, артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(4): 8–12
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-4-8-12>

Поступила 02/03-2015

Принята к публикации 03/06-2015

Combination therapy with bisoprolol and amlodipine in treatment of arterial hypertension patients with chronic obstructive pulmonary disease

Nikitin V. A.¹, Gosteva E. V.^{1,2}, Pyshnograeva L. V.², Vasilyeva L. V.¹

¹SBEI HPE Voronezh State Medical Academy of the Healthcare Ministry. Voronezh, Russia; ²City Clinical Hospital №20. Voronezh, Russia

Aim. To evaluate the effectiveness of fixed combination of bisoprolol and amlodipine in arterial hypertension (AH) with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Material and methods. The study of 38 patients performed with AH of 1-2 grades and COPD of the 2nd grade of severity, in remission. As antihypertensive drug the combination of bisoprolol and amlodipine was used. At the baseline and in 12 weeks of therapy the patients underwent 24-hour blood pressure monitoring (ABPM), echocardiography (EchoCG), spirometry.

Results. In 12 weeks of therapy 34 (89,5%) patients continued taking the drug. Therapy led to target BP values in 32 (84,2%) of patients with average daily dosage 7,5/10 mg. ABPM analysis demonstrates the stability of antihypertensive effect and significant improvement of the

parameters in long-term usage of bisoprolol+amlodipine. At the background of treatment there was tendency for normalization of diastolic heart function. In evaluation of spirometry tests before and after 12 weeks of therapy there were no any significant differences in values that means absence of negative influence of combination drug on bronchial conduction.

Conclusion. The results confirm the significance of combination therapy usage in AH with COPD.

Key words: bisoprolol, amlodipine, arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(4): 8–12
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-4-8-12>

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АДср — среднее АД, Вар — вариабельность, ВУП — время утреннего подъема, ДАД — диастолическое АД, ЖЕЛ (VC) — жизненная емкость легких, ИВ — индекс времени, МОС25, МОС50, МОС75 (MEF25, MEF50, MEF75) — максимальная объемная скорость при выдохе 25%, 50%, 75% форсированной жизненной емкости легких, ОФВ1 (FEV1) — объем форсированного выдоха за первую секунду, ОФВ1/ЖЕЛ (FEV1/VC) — индекс Тиффно, ПАД — пульсовое артериальное давление, ПОС (PEF) — пиковая объемная скорость выдоха, РКО — Российское кардиологическое общество, САД — систолическое АД, СИ — суточный индекс, СМАД — суточное мониторирование АД, СНС — степень ночного снижения АД, СУП — скорость утреннего подъема, ФВД — функция внешнего дыхания, ФЖЕЛ (FVC) — форсированная жизненная емкость легких, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭхоКГ — эхокардиография, β-АБ — β-адреноблокаторы, Va — фракция систолы предсердий, Ve — фракция быстрого наполнения левого желудочка.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (910) 3485797

e-mail: yanavrn@yandex.ru,

[Никитин В. А. — ассистент, Гостева Е. В. — ¹доцент, ²врач функциональной диагностики городской клинической больницы № 20, Пышнограева Л. В. — заместитель главного врача по медицинской части, врач-кардиолог, Васильева Л. В. — заведующая кафедрой].

Патологии сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем являются самыми распространенными заболеваниями в настоящее время. Сердечно-сосудистая и респираторная патологии имеют общие факторы риска, патогенетические особенности развития и прогрессирования заболевания, оказывающие влияние на выбор тактики лечения больных.

По статистическим данным [1] у 61,8% больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) определяется патология сердечно-сосудистой системы, при этом частота артериальной гипертензии (АГ) колеблется в довольно широком диапазоне — от 6,8% до 76,3%, в среднем составляя 34,3%. Распространенность сочетания ХОБЛ у больных АГ составляет 28% [2]. Лечение таких больных остается трудной задачей, т.к. сочетание этих заболеваний приводит к значительному отягощению каждого из них [3-6].

Наиболее перспективными средствами для коррекции сосудистого повреждения, возникающего на фоне гипоксии, хронического воспаления, предупреждения поражения органов-мишеней, нарушений гемодинамики являются комбинированные препараты [5, 6].

Известно, что применение β -адреноблокаторов (β -АБ) у больных с бронхообструктивными заболеваниями ограничено их неблагоприятным влиянием на параметры функции внешнего дыхания (ФВД). Селективные β -АБ не оказывают клинически значимого влияния на параметры ФВД [7, 8]. Именно селективность β -АБ в отношении β_1 -адренорецепторов определяет низкую частоту побочных эффектов препаратов этого класса.

Бисопролол — современный β -АБ с высокой селективностью в отношении β_1 -адренорецепторов, контролирует уровень АД в течение 24 ч, нормализует вариабельность артериального давления (АД), улучшает эндотелиальную функцию, не оказывает отрицательного действия на углеводный и липидный обмены, не вызывает и не ухудшает бронхообструкцию [9].

Препаратами выбора в лечении у пациентов АГ в сочетании с ХОБЛ считают антагонисты кальция (АК) [10], т.к. они способны не только расширять артерии большого круга, но и оказывать дилатирующее действие на сосуды малого круга кровообращения, обладают свойствами бронходилататоров [10]. Их вазодилатирующий эффект способствует коррекции нарушений легочной гемодинамики, и уменьшению дисфункции правых отделов сердца [11]. Амлодипин — наиболее изученный в контролируемых клинических испытаниях представитель данного класса антигипертензивных средств.

Фиксированный комбинированный препарат сочетает высокоселективный β -АБ — бисопролол, и пролонгированный дигидропиридиновый АК —

амлодипин, и рекомендован для применения Российским кардиологическим обществом (РКО) (2010) [12].

Цель исследования — оценить эффективность этого комбинированного препарата у больных АГ с сопутствующей ХОБЛ.

Материал и методы

В исследование были включены 38 пациентов; 26 мужчин, 12 женщин с диагнозом АГ 1-2 степеней, риском сердечно-сосудистых осложнений 2-3 с сопутствующей ХОБЛ 1-2 степени вне обострения. Средний возраст пациентов — $57,6 \pm 6,5$ лет. Длительность ХОБЛ и АГ — от 6 до 17 лет (в среднем $8,5 \pm 1,4$ года). Критерии исключения: тяжелые обострения ХОБЛ, дыхательная недостаточность III степени, пациенты с тяжелой формой данного заболевания, а также со схожими заболеваниями — бронхиальной астмой, бронхоэктатической болезнью, злокачественными новообразованиями; хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III-IV функциональных классов по NYHA, тяжелыми неконтролируемыми сопутствующими заболеваниями и их осложнениями.

Диагноз ХОБЛ был выставлен на основании данных клинической картины (кашель, одышка, продукция мокроты), анамнеза заболевания, результатов физикального, лабораторных, функциональных методов обследования (ОФВ₁/ЖЕЛ < 70%, постбронходилатационное значение ОФВ₁ < 80% от должного) в соответствии с Международной классификацией болезней X пересмотра (МКБ-10) (1992) и “Глобальной стратегией диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких” (2011). Диагноз АГ в соответствии с “Рекомендациями по диагностике и лечению артериальной гипертензии” (РКО, 2010).

Больные с сочетанием АГ и ХОБЛ для коррекции повышенных цифр АД до включения в исследование получали в виде монотерапии АК (n=9), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (n=14), диуретики (n=4), комбинированную антигипертензивную терапию двумя препаратами без β -АБ (n=6); ни у одного из них не был достигнут целевой уровень АД.

Клиническое АД (АД_{кл}) определяли в соответствии с рекомендациями РКО. Суточное мониторирование АД (СМАД) проводилось автоматическим монитором BPLab (Россия) с интервалами регистрации АД через каждые 15 мин днем и 30 мин ночью. Нормальные значения АД соответствовали в период бодрствования < 135/85 мм рт.ст., в период сна < 120/70 мм рт.ст. [12]. При СМАД оценивали усредненные показатели систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), пульсового АД (ПАД), среднего АД (АД_{ср}), частоты сердечных сокращений (ЧСС) в разные периоды суток. “Нагрузку давлением” оценивали по индексу времени (ИВ) — процент значений АД, превышающих днем 140/90 мм рт.ст., в период сна 120/70 мм рт.ст.; вариабельность (Var) АД как стандартное отклонение от средних величин, для САД в дневное и ночное время 15 мм рт.ст., для ДАД — 14 мм рт.ст. днем и 12 мм рт.ст. ночью [12].

Степень выраженности двухфазного ритма оценивали по степени ночного снижения АД (СНС) или суточному индексу (СИ), который рассчитывали как разницу между среднедневными и среденочными показателями, выраженному в процентах к среднедневным показателям.

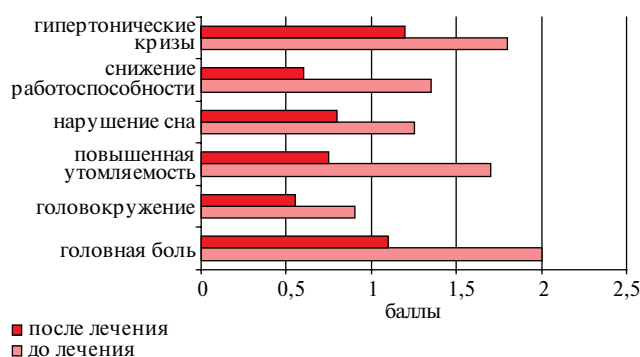


Рис. 1 Изменение показателей качества жизни после лечения комбинированным препаратом.

Таблица 1

Динамика показателей СМАД на фоне антигипертензивной терапии комбинацией бисопролола и амлодипина ($M \pm m$)

Показатель	До лечения	На фоне лечения 12 нед
Среднее САД сут., мм рт.ст.	145,2±16,5	130,8±13,1*
Среднее ДАД сут., мм рт.ст.	85,7±6,9	76,4±5,8*
Вар САД сут., мм рт.ст.	18,7±4,5	15,6±2,3*
Вар ДАД сут., мм рт.ст.	15,8±3,4	12,6±2,1*
ИБ САД сут., %	57,6±9,5	33,0±7,1*
ИБ ДАД сут., %	37,1±5,2	19,8±3,8*
Среднее САД день, мм рт.ст.	149,6±15,9	135,1±12,6*
Среднее ДАД день, мм рт.ст.	90,4±6,2	80,9±6,0*
Вар САД день, мм рт.ст.	18,0±3,3	14,6±2,3*
Вар ДАД день, мм рт.ст.	15,2±3,3	11,3±2,5*
ИБ САД день, %	53,9±4,5	29,4±3,1*
ИБ ДАД день, %	39,4±3,5	20,8±4,2*
Среднее САД ночь, мм рт.ст.	132,1±17,3	123,2±14,8
Среднее ДАД ночь, мм рт.ст.	73,9±8,9	69,5±1,8
Вар САД ночь, мм рт.ст.	13,8±6,5	13,1±3,4
Вар ДАД ночь, мм рт.ст.	10,1±4,8	9,3±3,6
ИБ САД ночь, %	60,2±8,8	35,4±9,1*
ИБ ДАД ночь, %	25,7±3,2	15,6±3,3*
ЧСС, уд./мин	77,9±4,2	66,8±8,5*
ПАД, мм рт.ст., сут.	85,6±6,7	72,4±5,7*

Примечание: * — достоверность различия при $p < 0,05$.

В зависимости от СНС и типов суточных кривых АД выделяли группы больных: dipper, non-dipper, over-dipper, night-peaker [13]. Величину утреннего подъема (ВУП) АД рассчитывали как разницу между максимальным и минимальным АД в период с 4 до 10 ч, скорость утреннего подъема (СУП) АД — как отношение величины утреннего подъема к времени роста АД. ПАД расценивали как повышенное при значениях >60 мм рт.ст. [14].

Критерием эффективности терапии по АДкл считали достижение целевых уровней АД: САД <140 , ДАД <90 мм рт.ст.; по данным СМАД — САД и ДАД 135/85 мм рт.ст. для дневного и 120/70 мм рт.ст. для ночного времени, соответственно [12].

Качество жизни оценивали методом анкетирования по шкале периодичности и выраженности клинических симптомов от 1 до 4 баллов.

Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование проводили на эхосканере Vivid-3 (GE). Определяли показатели систолической и диастолической функции сердца [15]. Скорость и характер внутрисердечного кровотока, степень нарушения диастолической функции левого желудочка оценивали методом доплер-ЭхоКГ [15].

Для выявления степени нарушения бронхиальной проходимости исследовалась ФВД компьютерной флоуметрией — ATRDS-Pneumo ver. 4.3-9406-No-ArcS6-In3 с построением графика «петля поток — объем» и расчетом объемных и скоростных показателей. Показатели оценивали по системе должных величин. Определяли: жизненную емкость легких — ЖЕЛ (VC); форсированную жизненную емкость легких — ФЖЕЛ (FVC); объем форсированного выдоха за первую секунду — ОФВ1 (FEV1); индекс Тиффно — ОФВ1/ЖЕЛ (FEV1/VC); пиковую объемную скорость выдоха — ПОС (PEF); максимальную объемную скорость при выдохе 25%, 50%, 75% ФЖЕЛ — МОС25, МОС50, МОС75 (MEF25, MEF50, MEF 75). За норму приняты: VC $>79,8\%$ должной, FVC $>77,9\%$ должной, FEV1 $>78,7\%$ должной, FEV1/VC $>85,0\%$, PEF $>73,0\%$, MEF25 $>68,5\%$, MEF50 $>61,7\%$, MEF75 $>55,0\%$ должной.

Выбор лекарственного препарата был обусловлен повышенной исходной ЧСС в покое ($77,9 \pm 4,2$ уд./мин) и неэффективностью предшествующей монотерапии.

Результаты и обсуждение

Комбинированный препарат назначали с начальной дозы 5/5 мг/сут. до максимальной 10/10 мг/сут. Титрование дозы проводили на 2, 4, 8 нед. до достижения целевых значений АДкл. Длительность исследования составила 12 нед. При недостаточном антигипертензивном эффекте добавляли периндоприл 5-10 мг/сут.

Через 8 нед. продолжали прием препарата 34 (89,5%) пациента. Комбинированная терапия обеспечивала достижение целевых значений АД у 32 (84,2%) человек при средней дозе 7,5/10 мг/сут. За период 8 нед. из исследования выбыли 4 пациента. Причиной была низкая приверженность лечению, обусловленная недостаточной эффективностью или плохой переносимостью терапии.

При клиническом измерении АД и ЧСС после коррекции дозы до 7,5/10 мг/сут. в целом по группе САД снизилось у 89,3%, ДАД — у 85,8%, ЧСС — у 98,1% больных.

При применении комбинированной терапии уменьшалась выраженность признаков, снижающих качество жизни (рисунки 1).

При корреляционном анализе выявлена достоверная взаимосвязь параметров суточного профиля АД и некоторых клинических симптомов ХОБЛ. Установлена отрицательная корреляционная зависимость между СНС САД и ДАД и частотой обострения ХОБЛ ($r = -0,36$), и положительная корреляционная связь между Вар САД ($r = 0,31$), ДАД ($r = 0,34$) и частой обострения ХОБЛ.

Суточный профиль АД оценивали с помощью СМАД (таблица 1).

На 12 нед. среднесуточное САД снизилось на 14,4 мм рт.ст. ($p<0,05$), САД в дневные и ночные часы на 14,5 ($p<0,05$) и 8,9 мм рт.ст., соответственно. Отмечено также статистически значимое снижение ДАД: среднесуточного на 9,3 мм рт.ст. ($p<0,05$), среднедневного на 9,5 ($p<0,05$), средненочного на 4,4 мм рт.ст. ($p>0,05$). ЧСС достоверно снизилась с $77,9\pm 4,2$ до $66,8\pm 8,5$ уд./мин, что составило 16,8% от исходной.

Через 12 нед. терапии отмечалось статистически достоверное ($p<0,05$) снижение среднесуточного (24,6% и 17,3%), среднедневного (24,5% и 18,6%) и средненочного (24,8% и 10,1%) ИВ САД и ИВ ДАД, соответственно; статистически значимую динамику имели показатели Вар САД и ДАД у лиц с повышенными ее значениями, что отражает стабилизацию гемодинамических параметров.

Анализ исходного значения ПАД ($85,6\pm 6,7$ мм рт.ст.) в целом по группе свидетельствует об умеренном повышении этого показателя. Достоверное снижение (13,2 мм рт.ст., что составляет 15,4% от исходного) ПАД является положительным результатом лечения. На фоне лечения отмечено снижение САД со $132,1\pm 17,3$ до $125,2\pm 12,8$ мм рт.ст. на 4 нед. и до $123,2\pm 14,80$ мм рт.ст. на 12 нед.; ДАД — с $73,9\pm 8,9$ до $70,2\pm 5,1$ мм рт.ст. через 4 нед. и до $69,5\pm 1,8$ мм рт.ст. на 12 нед. наблюдений, снижение СУП ДАД и САД (уменьшалась на 31,8% и 21,7%, соответственно), ВУП САД и ДАД в среднем на 37%.

В процессе лечения отмечалась нормализация суточного профиля АД (рисунок 2). Количество “dipper” увеличилось с 31% до 58%, уменьшилось количество “non-dipper” с 62% до 40%, “night-peaker” с 7% до 2%.

Анализ СМАД демонстрирует стабильность антигипертензивного действия и значимое улучшение показателей при длительном применении комбинации бисопролола и амлодипина. Возможно, это связано с отсутствием феномена “ускользания” эффекта на фоне фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина. Выявлено нарастающее со временем уменьшение АД в ночные часы, что обуславливало нормализацию циркадного ритма АД и, соответственно, увеличение числа пациентов с суточным профилем “dipper”. Прогностически неблагоприятным фактором сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ рассматривается ранний утренний подъем АД, поэтому выявленное в ходе исследования изменение показателей утренней динамики САД и ДАД следует расценивать как положительный факт лечения. Особое внимание в последнее время уделяется сохранению нормальной и снижению повышенной Вар АД. Применение комбинации бисопролол + амлодипин способствовало нормализации Вар САД и ДАД у больных АГ в сочетании с ХОБЛ за отдельные периоды суток.

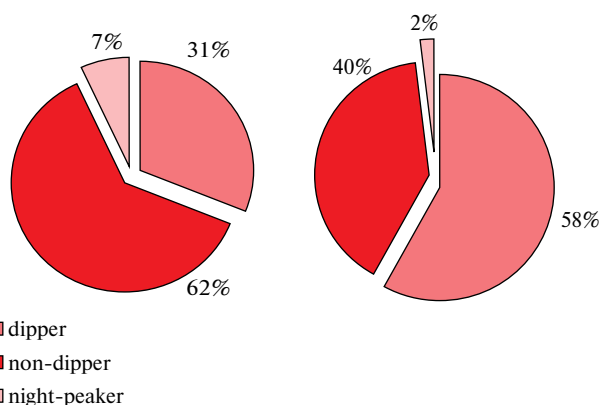


Рис. 2 Суточный профиль АД до и после 16 нед. лечения.

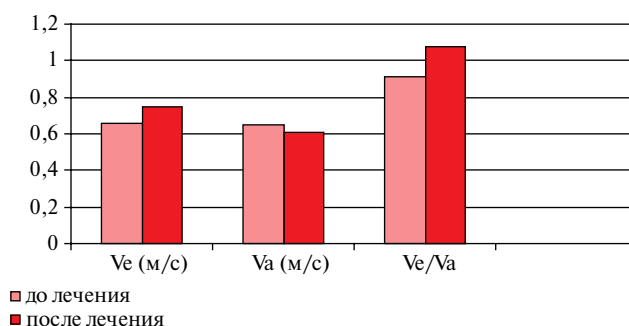


Рис. 3 Динамика показателей диастолической функции сердца.

Таблица 2

Показатели ФВД у больных АГ с ХОБЛ до лечения и после лечения

Показатели ФВД (%)	До лечения	После 16 нед. терапии
ЖЕЛ	72,74 (72,46; 77,24)	74,60 (69,84; 78,23)
ФЖЕЛ	66,14 (63,45; 68,65)	67,14 (64,32; 68,70)
ОФВ ₁	62,60 (58,13; 71,44)	64,33 (60,28; 79,44)
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	64,28 (62,26; 68,65)	66,28 (59,04; 68,38)
ПОС	60,46 (57,48; 62,16)	62,18 (59,54; 73,48)
МОС ₂₅	58,64 (51,38; 62,54)	61,91 (58,35; 65,16)
МОС ₅₀	44,88 (41,33; 48,26)	45,99 (40,24; 51,18)
МОС ₇₅	46,59 (42,84; 52,48)	48,15 (41,35; 53,84)

При ЭхоКГ исследовании до лечения у 27 (71%) пациентов отмечено нарушение раннего диастолического наполнения, увеличение кровотока во время предсердной систолы, уменьшение отношения Ve/Va и увеличение времени изоволюмического расслабления. У всех пациентов с диастолической дисфункцией выше были показатели САДкл

(150,1±2,9 мм рт.ст.), ДАДкл (92,7±1,8 мм рт.ст.) и более длительный анамнез ХОБЛ по сравнению со значением по группе. На фоне комбинированного лечения достоверно увеличивалась фракция быстрого наполнения (V_e) на 13,6% и уменьшалось время изоволюмического расслабления на 11,4%, при этом отмечена тенденция к уменьшению скорости пика А на 6,6% и, соответственно, увеличивалось соотношение V_e/V_a на 18,7% (рисунок 3).

Диастолическая дисфункция может предшествовать развитию гипертрофии левого желудочка, обуславливая прогресс недостаточности кровообращения даже при нормальной систолической функции [11]. Поэтому выбор антигипертензивного средства, позитивно влияющего на диастолическую дисфункцию левого желудочка, является фактором профилактики сердечной недостаточности. Как установлено, комбинированный препарат способствовал регрессу ремоделирования сердца, заклю-

чающемуся в нормализации диастолической функции, причем эффект коррелировал с длительностью применения препарата.

В процессе лечения больным дважды проводилось исследование ФВД. Статистически значимых изменений после 12 нед. терапии не выявлено. Результаты представлены в таблице 2.

Величина прироста ОФВ₁ после ингаляции бронходилататора салбутамола составила в группах от 9,34% максимально до 7,68% минимально.

Таким образом, анализ изменений показателей ФВД у больных АГ и ХОБЛ при применении комбинированной терапии не выявил достоверной динамики значений по сравнению с исходными данными.

Таким образом, полученные результаты подтверждают целесообразность использования комбинированной терапии бисопрололом и амлодипином у больных АГ + ХОБЛ.

Литература

1. Caroli NA, Rebrov AP. Endothelial dysfunction and its clinical significance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical medicine* 2005; (9):10-6. Russian (Кароли Н.А., Ребров А.П. Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая медицина* 2005; (9):10-6).
2. Mannino, Thorn D. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD *EurRespir J* 2008; 32 (4): 962-9.
3. Avdeev SN. Intensive therapy in pulmonology. Monograph/Ed. by S. N. Avdeev. Series of monographs Russian respiratory society/ Ed. by A. G. Chuchalin so 1, Chapter 6. Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Ed-in the Atmosphere of 2014: 153-82. Russian (Авдеев С.Н. Интенсивная терапия в пульмонологии. Монография/Под ред. С. Н. Авдеева. Серия монографий Российского респираторного общества/ под ред. А. Г. Чучалина т.1, глава 6. Обострение хронической обструктивной болезни легких. Изд-во Атмосфера 2014: 153-82).
4. Chazova IE, Ratova LG, Galavich AC, et al. Antihypertensive efficacy of calcium antagonists in patients with arterioles hypertension, depending on the risk of cardiovascular complications. *Systemic hypertension* 2008; 4: 29-32. Russian (Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Галавич А.С. и др. Антигипертензивная эффективность антагонистов кальция у больных с артериальной гипертензией в зависимости от риска сердечно-сосудистых осложнений. *Системные гипертензии* 2008; 4: 29-32).
5. Caroli NA, Rebrov AP. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the place of cardiovascular disease. *Rational pharmacotherapy in cardiology* 2009; 4: 9-16. Russian (Кароли Н.А., Ребров А.П. Коморбидность у больных хронической обструктивной болезнью легких: место кардиоваскулярной патологии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2009; 4: 9-16).
6. Avdeev SN. Chronic obstructive lung disease as a systemic disease. *Pulmonology* 2007; 2: 104-16. Russian (Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь как системное заболевание *Пульмонология* 2007; 2: 104-16).
7. Karpov YuA. Arterial hypertension in patients with concomitant conditions and diseases: how to choose the optimal treatment. *RMJ* 2008; 16(21): 1445-57. Russian (Карпов Ю.А. Артериальная гипертензия у больных с сопутствующими состояниями и заболеваниями: как выбрать оптимальное лечение. *РМЖ* 2008; 16(21): 1445-57).
8. Latysheva EA, Gendlin GE, Storchakov GI, et al. Anti-Hypertensive therapy in patients with combined hypertension and bronchial asthma. *Hypertension* 2009; 15(1): 71-7. Russian (Латышева Е.А., Гендлин Г.Е., Сторжаков Г.И. и др. Гипотензивная терапия у больных с сочетанием гипертонической болезни и бронхиальной астмы. *Артериальная гипертензия* 2009; 15(1): 71-7).
9. Dorow P, Bethge H, Tonnesmann U. Effects of single oral doses of bisoprolol and atenolol on airway function in nonasthmatic chronic obstructive lung disease and angina pectoris. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 31: 143-7.
10. Adasheva TC, Zadionchenko BC, Pavlov SV. Organoprotective and pleiotropic effects of amlodipine in patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Heart: a Journal for practitioners* 2010; 3: 165-71. Russian (Адашева Т.В., Задюнченко В.С., Павлов С.В. Органопротективные и плейотропные эффекты амлодипина у больных артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких. *Сердце: журнал для практикующих врачей* 2010; 3: 165-71).
11. Ostroumova OD, Fomina BM, Polozova TA. Combination therapy of arterial hypertension: the best approach. *Consilium medicum* 2013; 15 (5): 9-14. Russian (Остроумова О.Д., Фомина В.М., Полосова Т.А. Комбинированная терапия артериальной гипертензии: оптимальный подход. *Consilium medicum* 2013; 15 (5): 9-14).
12. Diagnosis and treatment of hypertension. Russian recommendations (fourth revision). *Systemic hypertension* 2010; 3: 3-25. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). *Системные гипертензии* 2010; 3: 3-25).
13. Rogosa AN, Nicholsky VP, Oshchepkova EV. Ambulatory blood pressure monitoring. Methodological issues. Ed. by G. G. Arabidze and O. Y. Atkov. M. 1997. Russian (Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. Суточное мониторирование АД. Методические вопросы. Под ред. Г.Г. Арабидзе и О.Ю. Атькова. М. 1997).
14. Recommendations for treatment of hypertension ESH/ESC 2013 *Russ J Cardiol*, 2014; 1(105): 7-94. Russian (Рекомендации по лечению артериальной гипертензии ESH/ESC 2013. *Российский кардиологический журнал* 2014; 1(105): 7-94).
15. Recommendations for quantification of the structure and function of the heart chambers. *Russ J Cardiol* 2012; 3(95): 1-28, Suppl. 1. Russian (Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца. *Российский кардиологический журнал* 2012; 3(95): 1-28, Приложение 1).