

# Сердечно-сосудистая патология у больных хронической обструктивной болезнью легких: как мы лечим?

Профессор С.И. Овчаренко

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

## РЕЗЮМЕ

Сердечно-сосудистая патология у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) представляет собой одно из частых коморбидных состояний в клинике внутренних болезней. Высокая частота обусловлена как генетической предрасположенностью, так и общими факторами риска (курение, пожилой возраст, мужской пол, малоподвижный образ жизни, ожирение и т. п.). Наиболее часто у больных ХОБЛ встречаются артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), включающая инфаркт миокарда и стенокардию, аритмии и сердечную недостаточность (СН). АГ у больных ХОБЛ имеет ряд существенных особенностей, относящихся преимущественно к ночному периоду, что требует усиления гипотензивной терапии в вечерние и ночные часы. Это понимание особенно важно при построении программ лечения АГ у этой категории пациентов. С учетом того, что основу сердечно-сосудистой патологии следует рассматривать как результат дисфункции эндотелия и ее последствий, при лечении таких больных необходимо использовать медикаментозную терапию, включающую лекарственные препараты, положительно воздействующие на состояние эндотелия. При лечении АГ — это индапамид пролонгированного действия.

К настоящему времени уже накопился определенный положительный опыт, в т. ч. и наш личный, использования высокоселективных адrenoблокаторов у больных, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) (ИБС, АГ + ИБС, СН) в сочетании с ХОБЛ, который свидетельствует о безопасности в отношении влияния упомянутых препаратов на дыхательную функцию у этой категории больных. Программа GOLD постулирует положение о том, что лечение ССЗ у больных ХОБЛ должно осуществляться так же, как и без этих заболеваний, а, в свою очередь, лечение ХОБЛ у больных, имеющих сочетанную сердечно-сосудистую патологию, должно проводиться так же, как и у больных ХОБЛ без этой патологии. При лечении этой категории больных нужно использовать такие лекарственные препараты, которые не ухудшают течение каждого из указанных заболеваний, а в ряде случаев — и улучшают. В статье приводится обоснование использования таких медикаментозных препаратов у больных ХОБЛ, имеющих сочетанную сердечно-сосудистую патологию.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, медикаментозная терапия сердечно-сосудистой патологии при ХОБЛ.

**Для цитирования:** Овчаренко С.И. Сердечно-сосудистая патология у больных хронической обструктивной болезнью легких: как мы лечим? // PMЖ. 2018. № 10 (1). С. 36–39.

## ABSTRACT

Cardiovascular pathology in patients with chronic obstructive pulmonary disease: how do we treat it?  
Ovcharenko S.I.

Sechenov University, Moscow

Cardiovascular pathology in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the most frequent comorbid conditions in the clinic of internal diseases. Its high frequency is caused by both genetic disposition and general risk factors (smoking, old age, male sex, sedentary lifestyle, obesity, etc.). The COPD patients often suffer from arterial hypertension (AH), ischemic heart disease (IHD), including myocardial infarction and angina pectoris, arrhythmias and heart failure (HF). AH in patients with COPD has a number of significant features, referring mainly to the night period, which requires the intensification of antihypertensive therapy in the evening and night hours. This understanding is especially important in the development of treatment programs for hypertension in this category of patients. Taking into account the fact that the basis of cardiovascular pathology should be considered as a result of endothelial dysfunction and its consequences, in the treatment of such patients it is necessary to use drug therapy, including medications that positively influence the state of the endothelium. Indapamide with prolonged action is used for the treatment of hypertension.

To date, we have already accumulated a certain positive experience, including our personal one, of the use of highly selective adreno blockers in patients suffering from cardiovascular diseases (IHD, AH + IHD, HF) in combination with COPD, which indicate their safety in effecting the respiratory function in this category of patients. The GOLD program postulates, that the treatment of cardiovascular disease in COPD patients should be carried out in the same way as without COPD, and, in turn, the

*treatment of COPD in patients with a combined cardiovascular pathology should be carried out in the same way as in COPD patients without this pathology. When treating this category of patients, it is necessary to use such medications that do not worsen the course of each of them, and in some cases improve. The article substantiates the use of such medications in patients with COPD who have combined cardiovascular pathology.*

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, cardiovascular diseases, arterial hypertension, ischemic heart disease, heart failure, drug therapy for cardiovascular disease in COPD.

**For citation:** Ovcharenko S.I. Cardiovascular pathology in patients with chronic obstructive pulmonary disease: how do we treat it? //RMJ. 2018. № 10 (1). P. 36–39.

## ВВЕДЕНИЕ

В современной концепции хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), разработанной экспертами ВОЗ, подчеркивается, что тяжесть течения и прогноз ХОБЛ часто определяются внелегочными проявлениями сопутствующих заболеваний. Эта позиция нашла достойное отражение в новой программе по Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (GOLD), начиная с 2011 г. [1].

Большинство пациентов с ХОБЛ имеют несколько сопутствующих заболеваний. Пятилетнее наблюдение за больными ХОБЛ показало, что риск смертельного исхода повышается не только пропорционально тяжести бронхиальной обструкции, но и с увеличением числа сопутствующих заболеваний (от 1 до 3) [2]. Наибольшего внимания заслуживает сердечно-сосудистая патология как наиболее часто встречающаяся у больных ХОБЛ [3] и занимающая в структуре общей смертности населения 1-е место [4]. Частое сочетание ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) обусловлено рядом общих факторов развития этих патологий. К ним относятся: табакокурение, пожилой возраст, мужской пол, гиподинамия, избыточная масса тела, обструктивное апноэ/гипопноэ сна, вторичный гиперальдостеронизм, генетический фактор, а также гипертензивный эффект ряда медикаментозных средств (глюкокортикостероидов (ГКС), бета-2 агонистов и др.), применяемых для лечения больных ХОБЛ.

Наиболее часто у больных ХОБЛ встречаются артериальная гипертензия (АГ), нередко приводящая к развитию инсультов, ишемическая болезнь сердца (ИБС), включающая инфаркт миокарда и стенокардию, аритмии, сердечную недостаточность (СН) [5]. S.M. Curkendall et al. показали, что помимо более высокой частоты распространенности сердечно-сосудистой патологии у больных ХОБЛ по сравнению с группой контроля (пациенты без ХОБЛ) больные с ССЗ более чем в 2 раза чаще подлежат госпитализации. Коэффициент риска сердечно-сосудистой смертности у больных с сочетанной бронхолегочной и сердечно-сосудистой патологией составил 2,07 (ДИ: 1,82–2,36), общей смертности — 2,82 (ДИ: 2,61–3,05) [5].

## Ведущий фактор развития сердечно-сосудистой патологии при ХОБЛ

На ежегодном конгрессе ERS в 2009 г. исследователи из Великобритании J. Feary и N. Barnes представили результаты компьютерной базы The Health Improvement Network, объединяющей более 5 млн историй болезни:

- пациенты с ХОБЛ в 5 раз чаще имеют диагноз ССЗ;
- в группе 35–45 лет у пациентов с ХОБЛ в 7,6 раза выше шансы развития сопутствующей сердечно-сосудистой патологии;
- у молодых пациентов с ХОБЛ риск развития инфаркта миокарда возрастает в 12 раз [6].

Ведущим фактором, способствующим развитию сердечно-сосудистой патологии, является дисфункция эндотелия, приводящая к повышению сосудистого тонуса, патологической вазоконстрикции на внешние стимулы, увеличению агрегации тромбоцитов, пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, экспрессии адгезивных молекул, адгезии моноцитов и т. п. Производным этого являются ускоренное развитие атеросклероза, прогрессирование АГ и склонность к тромбообразованию. В многочисленных проспективных исследованиях [7–9] показана взаимосвязь между дисфункцией эндотелия и развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС, АГ, периферическим атеросклерозом. Именно поэтому в настоящее время сформулирована концепция об эндотелии как органе-мишени при проведении профилактики и лечения ССЗ.

## Особенности течения сердечно-сосудистой патологии при ХОБЛ

Ретроспективный анализ 5 клинических исследований, проведенных на территории РФ в 2005–2010 гг. и включающий 3409 пациентов, показал, что пациенты с АГ и ХОБЛ характеризуются более высокой частотой сердечных сокращений (ЧСС), более частым поражением органов-мишеней, в т. ч. развитием поражения почек, и более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений при сопоставлении с больными АГ без ХОБЛ при той же величине артериального давления (АД); АГ у пациентов с ХОБЛ характеризуется более ранней манифестацией и более существенным повышением АД [10].

При изучении особенностей течения АГ у пациентов с ХОБЛ, находившихся на лечении в ФТК им. В.Н. Виноградова, были выявлены следующие ее особенности: нарушение суточного профиля АД с его недостаточным снижением (нон-диппер) и повышением в ночные часы (найт-пикер): суточный индекс систолического АД (САД) составлял  $6,2 \pm 8\%$ , суточный индекс диастолического АД (ДАД) —  $6,6 \pm 7,9\%$ . Также были отмечены более значительное повышение ДАД ночью (среднее значение ночью —  $80,1 \pm 8,8$  мм рт. ст.) и повышение нагрузки давления ночью: индекс времени подъема АД ночью по САД —  $44,3 \pm 35,7\%$ , а по ДАД —  $45,17 \pm 27,4\%$ ; повышенная вариабельность АД ночью (средняя вариабель-

ность САД —  $13,3 \pm 4,8$  мм рт. ст., а ДАД —  $12,4 \pm 3,9$  мм рт. ст.). У пациентов с ХОБЛ существенные изменения в течении АГ относились преимущественно к ночному периоду: нарушение суточного ритма АД с недостаточным его снижением и повышением АД в ночные часы; более значительное повышение ДАД и увеличение индекса времени подъема АД в ночное время суток. У всех пациентов выявлено повышение вариабельности АД [11]. Отсюда следует, что таким больным необходимо усиливать гипотензивную терапию в вечерние и ночные часы. Понимание роли вышеуказанных механизмов развития АГ у больных ХОБЛ важно при построении программ их лечения.

## МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ ХОБЛ

Проблема медикаментозной терапии АГ у больных ХОБЛ весьма актуальна, т. к. ряд препаратов, составляющих основу терапии АГ, при наличии бронхиальной обструкции применяются ограниченно. Активное лекарственное воздействие на одно заболевание во многих случаях связано с угрозой развития ятрогенного воздействия сочетанной патологии. Некоторые препараты, снижающие АД, могут вызывать нежелательные эффекты у больных ХОБЛ: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), бета-адреноблокаторы (БАБ), применяемые по поводу ИБС, могут ухудшать течение ХОБЛ (риск развития кашля, одышки, появление и усиление бронхообструкции), а базисные препараты, назначаемые по поводу ХОБЛ (ГКС, бронходилататоры), через стимуляцию адренорецепторов могут отрицательно влиять на течение сердечно-сосудистой патологии (риск развития аритмий, повышение АД и гиподиагностика имеющейся у больного АГ).

Согласно национальным рекомендациям, в настоящее время для лечения АГ рекомендовано использовать 5 основных классов антигипертензивных препаратов: иАПФ и блокаторы рецепторов АПФ, блокаторы кальциевых каналов, БАБ, диуретики. В качестве дополнительных средств для лечения АГ могут использоваться альфа-блокаторы, агонисты имидазолиновых рецепторов и прямые ингибиторы ренина [12].

Программа GOLD обращает внимание на то, что «лечение АГ у пациентов с ХОБЛ должно проводиться в соответствии со стандартными рекомендациями, поскольку нет данных о том, что АГ следует лечить иначе при наличии ХОБЛ». [1] Как свидетельствует клинический опыт, монотерапия АГ у больных с ХОБЛ недостаточно эффективна. Для лечения таких больных требуется комбинирование нескольких препаратов. При лечении АГ, как правило, используется комбинация из 2–3 и более антигипертензивных препаратов.

## ПРИМЕНЕНИЕ ИНДАПАМИДА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ ХОБЛ

Мы в своей практике обязательно используем в качестве одного из сочетанных препаратов при лечении ХОБЛ индапамид пролонгированного действия. Высокая антигипертензивная эффективность и дополнительные плейотропные свойства индапамид пролонгированного действия при отсутствии у него негативного влияния на клинические проявления ХОБЛ, бронхиальную проходимость и уровень калия в сыворотке крови

свидетельствуют о целесообразности его включения в комплексную терапию больных ХОБЛ с АГ. Проведенное З. Н. Нерсесян исследование показало, что применение индапамида пролонгированного действия не только приводит к безопасной коррекции АД, но и оказывает положительное влияние на активность воспаления (С-реактивный белок (СРБ), молекула межклеточной адгезии (sICam-1)) и снижение маркеров эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1, sp-селектин) [13]. Такое влияние особенно важно потому, что по мере повышения САД и ухудшения бронхиальной проходимости (снижение показателя объема форсированного выдоха за 1-ю с маневра (ОФВ<sub>1</sub>)) возрастает степень нарушения маркеров воспалительного статуса и эндотелиальной дисфункции [14].

## ПРИМЕНЕНИЕ СЕЛЕКТИВНЫХ БЕТА-1-БЛОКАТОРОВ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ ХОБЛ

К настоящему времени уже накопился определенный опыт, в т. ч. и наш личный [15, 16], использования высоко-селективных БАБ при бронхообструктивных заболеваниях у больных АГ и ИБС, который свидетельствует об их безопасности в отношении влияния на дыхательную функцию у данной категории пациентов. Селективные бета-1-блокаторы не влияют значимо на краткосрочную функцию легких и на ослабление бета-2-индуцированной бронходилатации.

Так, нами показано, что применение небиволола и метопролола у пациентов с ХОБЛ в сочетании с АГ и/или ИБС при наличии показаний для их назначения со стороны сердечно-сосудистой системы безопасно и вполне оправданно. У пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ применение вышеуказанных препаратов возможно при условии динамического наблюдения за клиническим состоянием и показателями функции внешнего дыхания (ФВД), а также контроля со стороны врача за соблюдением пациентом адекватного лечения ХОБЛ, профилактики и своевременного лечения обострений [17, 18]. На фоне приема небиволола и метопролола по результатам спирометрии и бодиплетизмографии не происходило ухудшения бронхиальной проходимости, связанной с применением этих препаратов. Нами показано, что небиволол и метопролол обладают хорошей антигипертензивной эффективностью в качестве монотерапии и в составе комплексной антигипертензивной терапии, достоверно снижая САД и ДАД [15, 19].

Исследование The Cooperative Cardiovascular Project (США, 1994) продемонстрировало, что риск смерти у больных ХОБЛ, перенесших инфаркт миокарда, в течение 2-х лет без терапии БАБ составляет 27,8%, а при их применении — 16,8%. Таким образом, применение БАБ суммарно снижает риск смерти на 40%.

В 2002 г. были опубликованы результаты метаанализа 19 плацебо-контролируемых исследований, в которых использовали большую группу БАБ, включающих метопролол, бисопролол и др. Было установлено, что применение этих препаратов не отличается от плацебо по влиянию на вентиляционные показатели при назначении бета-2 агонистов. Американское общество сердечной недостаточности рекомендует прием БАБ всем пациентам с ХОБЛ и СН. Селективные БАБ могут безопасно применяться у данной категории больных [20]. Что касается развития СН, то особые трудности представляет ее ранняя диагностика. Характерные для СН клинические признаки (одышка при нагруз-



ке, снижение толерантности к физической нагрузке, ночной кашель, периферические отеки, расширение яремных вен, аускультативная картина в легких и др.) часто маскируются у больных, имеющих ХОБЛ, и могут даже приписываться другим сопутствующим заболеваниям, присущим пожилым людям. Все это необходимо знать практическим врачам, чтобы вовремя начать лечение СН [21].

У больных ХОБЛ в сочетании с ССЗ весьма актуальной представляется проблема синусовой тахикардии, развитие которой связано с несколькими факторами, в т. ч. с активным применением бета-2-агонистов, являющихся неотъемлемой составной частью базисной терапии больных ХОБЛ. Наиболее часто синусовая тахикардия встречается у лиц пожилого возраста, у которых ИБС, АГ и ХСН сочетаются с бронхиальной обструкцией, в т. ч. и с ХОБЛ. Именно у этой категории больных имеется большое количество причин для развития синусовой тахикардии — независимого предиктора сокращения продолжительности жизни.

На сегодняшний день накоплено достаточное количество убедительных данных о высокой эффективности и безопасности использования в таких ситуациях селективных БАБ. Тем не менее в ряде клинических ситуаций их применение не всегда оказывается успешным, и цель терапии — нормализация ЧСС не достигается. В такой ситуации открывается возможность использовать ингибиторы  $I_f$ -рецепторов — например, ивабрадин, который позволяет изолированно контролировать автоматическую активность синусового узла и таким образом приводить к нормализации ЧСС. Наш положительный опыт сочетанного применения ивабрадина и небиволола при недостаточной эффективности последнего в дозе 5 мг/сут для урежения ЧСС позволяет рекомендовать сочетание БАБ с ивабрадином для достижения поставленной цели [22].

### ПРИМЕНЕНИЕ БРОНХОДИЛАТОРОВ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ ХОБЛ

С учетом того, что программа GOLD постулирует положение, по которому лечение ХОБЛ у больных, имеющих сочетанную сердечно-сосудистую патологию, должно проводиться так же, как у больных, не имеющих сердечно-сосудистой патологии, в качестве базисной терапии должны использоваться длительно действующие бронходилататоры [1]. Но среди комбинированных бронходилататоров нужно выбрать тот, который может у этой категории больных не ухудшать, а положительно влиять на состояние сердечно-сосудистой системы. Известно, что гиперинфляция и эмфизема у больных ХОБЛ ведут к падению сердечной фракции выброса, но клинически симптомы со стороны сердца могут еще не проявляться [23]. Важно, что в ходе исследования CLAIM было изучено влияние Индакатерола / Гликопиррония бромиды на конечно-диастолические объемы правого и левого желудочков и объем сердечного выброса, измеренные с помощью МРТ, у пациентов с ХОБЛ на 14-й день терапии [24, 25]. Это были мужчины и женщины  $\geq 40$  лет с установленным диагнозом ХОБЛ, статусом курения  $\geq 10$  пачки/лет, степенью бронхиальной обструкции GOLD II, III, IV и остаточным объемом  $\geq 135\%$ . Из 62 рандомизированных пациентов 57 закончили обе фазы активной терапии. На 14-й день в группе Индакатерола / Гликопиррония бромиды достоверно подтверждено улучшение показателей сердечной и легочной функции. Отмечались

увеличение конечного диастолического объема левого желудочка на 10,27 мл (95% CI (CI — уровень (level в%) доверительного интервала (CI)): 6,21–14,333,  $p < 0,0001$ ), конечного диастолического объема правого желудочка — на 9,36 мл (95% CI: 4,65–14,07 мл,  $p = 0,0002$ ), объема сердечного выброса — на 337 мл/мин (95% CI: 0,118–0,555 м,  $p = 0,0032$ ). Легочные показатели существенно изменились: увеличилось пиковое значение ОФВ<sub>1</sub> на 420 мл (95% CI: 360–490 мл,  $p < 0,0001$ ), уменьшился остаточный объем после ингаляции на 750 мл (95% CI: 930–580 мл,  $p < 0,0001$ ). Таким образом, снижение гиперинфляции легких при использовании двойного бронходилататора Индакатерола / Гликопиррония бромиды приводило к значимому улучшению сердечной функции с клинически значимым увеличением конечных диастолических объемов желудочков и сердечного выброса у пациентов с ХОБЛ и гиперинфляцией.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, лечение сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ХОБЛ должно проводиться по общепринятым стандартам, но необходимо подбирать такие лекарственные препараты (для лечения как ХОБЛ, так и ССЗ), чтобы они не ухудшали течение каждого из них, а, при возможности, улучшали, обладая наибольшей безопасностью.

### Литература

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ. Пересмотр 2011 г. Пер. с англ. / под ред. А.С. Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2012. 80 с. [Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases. Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention for Chronic Obstructive Lung Diseases (Revised 2011). Rossiyskoe Respiratornoye Obschestvo Publ., 2012 (in Russian)].
2. Mannino D. M., Thorn D., Swensen A. et al. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD // Eur. Respir. J. 2008. Vol. 32. P. 962–969.
3. Кароли Н.А., Ребров А.П. Коморбидность у больных ХОБЛ: место кардиоваскулярной патологии // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2009. № 4. С. 9–16 [Karoli N.A., Rebrov A.P. Komorbidnost' u bolnyh HOBL: mesto kardiovaskulyarnoy patologii // Racionalnaya farmakoterapiya v kardiologii. 2009. № 4. S. 9–16 (in Russian)].
4. Agusti A., Edwards E. D., Celli B. et al. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort // Eur. Respir. J. 2013. Vol. 42 (3). P. 636–646.
5. Curkendall S. M., Lanes S., de Luise C. et al. Chronic obstructive pulmonary disease severity and cardiovascular outcomes // Eur. J. Epidemiol. 2006. Vol. 21. P. 803–813.
6. Feary, J., Branes N. Abstract, ERS, 19 Annual Congress. 2009 sept. 13. P. 962.
7. Suylen R. I., Smits J. F., Daemen M. J. Pulmonary artery remodeling difference in hypoxia and monocrotaline induced pulmonary hypertension // Am J Respir Crit. Care Med. 2008. Vol. 157. P. 1423–1428.
8. Heitzer T., Schlinz T., Krohn K. et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress and risk of cardiovascular events in patients with coronary disease // Circulation 2001. Vol. 104. P. 263–268.
9. Lucher T. F., Noll G. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator // Atherosclerosis. 1995. Vol. 118. P. 81–90.
10. Ратова Л. Г., Зыков К. А., Чазова И. Е. Артериальная гипертензия и бронхообструктивная патология — особенности клинической картины // Системные гипертензии. 2012. № 1. С. 54–59 [Ratova L. G., Zykov K. A., Chazova I. E. Arterialnaya hipertoniya b bronhoobstruktivnaya patologiya — osobennosti klinicheskoy kartiny // Sistemnye gipertenzii. 2012. № 1. S. 54–59 (in Russian)].
11. Нерсесян З. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с артериальной гипертензией: оценка лечебного эффекта индапамида: дисс. ... к.м.н. М., 2015. [Nerseyan Z. N. Hronicheskaya obstruktivnaya bolezni legkih v sochetanii s arterialnoy gipertoniej: ocenka lechebnogo effekta indapamida. M., 2015 (in Russian)].
12. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр) // Системные гипертензии. 2004. № 2. С. 18–23 [Diagnostika i lechenie arterialnoy gipertenzii. Rossijskie rekomendacii (chetvertiy peresmotr) // Sistemnye gipertenzii. 2004. № 2. S. 18–23 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>