

Н. А. САМОРОДСКАЯ¹, В. М. ПОКРОВСКИЙ², М. И. БОЧАРНИКОВА³, Л. Н. ЕЛИСЕЕВА¹

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ ОТДЕЛЬНЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ГРУПП АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ НА РЕГУЛЯТОРНО-АДАПТИВНЫЙ СТАТУС У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ II СТАДИИ

¹Кафедра факультетской терапии Кубанского государственного медицинского университета,
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4;

²кафедра нормальной физиологии Кубанского государственного медицинского университета,
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4;

³кафедра пропедевтики внутренних болезней
Кубанского государственного медицинского университета,
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4. E-mail: docsam@mail.ru

Проанализировано изменение регуляторно-адаптивного статуса у 154 больных с гипертонической болезнью (ГБ) II стадии (80 женщин и 74 мужчины) после получения письменного информированного согласия, которые случайным образом рандомизированы в две группы. I группу составили 100 больных, принимавших небиволол, II группу составили 54 больных, принимавших лизиноприл в индивидуально подобранных дозах.

Установлено, что при достоверном улучшении структурного и функционального состояния миокарда, достижении целевого уровня АД монотерапия небивололом в отличие от монотерапии лизиноприлом приводила к снижению регуляторно-адаптивного статуса, что, в свою очередь, отражает неоднозначное отношение к назначению небиволола в качестве оптимального средства начальной терапии у пациентов с ГБ II стадии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, лизиноприл, небиволол, сердечно-дыхательный синхронизм, регуляторно-адаптивный статус.

N. A. SAMORODSKAYA¹, V. M. POKROVSKIY², M. I. BOCHARNIKOVA³, L. N. YELISEYEVA¹

ASSESSMENT OF THE INFLUENCE OF REPRESENTATIVES OF SEPARATE GROUPS OF ANTIHYPERTENSIVE MEDICATIONS ON THE REGULATORY-ADAPTIVE STATUS IN PATIENTS WITH II STAGE OF ESSENTIAL HYPERTENSION

¹Chair department of faculty therapy of Kuban state medical university,
Russia, 350063, Krasnodar, Sedina street, 4;

²chair of normal physiology of Kuban state medical university,
Russia, 350063, Krasnodar, Sedina street, 4;

³chair of propaedeutics of internal diseases of Kuban state medical university,
Russia, 350063, Krasnodar, Sedina street, 4. E-mail: docsam@mail.ru

The changes in the regulatory and adaptive status in 154 patients with essential hypertension (EH) II stage (80 women and 74 men), after obtaining written informed consent to random randomized into two groups, I-st group consisted of 100 patients treated with nebivolol, II-nd group were 54 patients treated with lisinopril in individually selected doses.

Established that significant improvement in the structural and functional state of myocardium, reaching the target BP level nebivolol monotherapy in contrast to the lisinopril monotherapy, resulted in a reduction of regulatory and adaptive status, which in turn reflects the ambiguous attitude to the appointment of nebivolol as the best means of initial therapy in patients EH with stage II.

Key words: hypertension, lisinopril, nebivolol cardiorespiratory synchronism, regulatory and adaptive status.

Введение

Гипертоническая болезнь (ГБ), несмотря на усилия ученых и врачей, в Российской Федерации остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем [7]. В настоящее время около 40% взрослого населения РФ имеет повышенный уровень артериального давления (АД), что является важнейшим фактором риска основных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): инфаркта миокарда (ИМ), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), и

определяет высокую сердечно-сосудистую и общую смертность [16].

По материалам обследования, проведенного в рамках целевой федеральной программы «Профилактика и лечение АГ в Российской Федерации», антигипертензивные препараты (АГП) принимают 69,5% больных ГБ, а контролируют АД на целевом уровне только 23,2% пациентов. Поэтому эффективный контроль АД остается одной из важнейших задач лечения ГБ, что нашло отражение в рекомендациях ВНОК (2010) в качестве обя-

зательного требования — достижения целевого уровня АД на фоне АГП, и является основой снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти от них [3]. Выбор гипотензивной терапии сложен и играет значимую роль в решении данного вопроса у больных ГБ. Он обусловлен необходимостью исключения препаратов, оказывающих неблагоприятные воздействия на процессы метаболизма глюкозы и липидов, и одновременно лекарственные средства должны обладать органопротективными эффектами [3].

Ситуация в лечении ГБ изменилась в значительно лучшую сторону с введением новых, более эффективных АГП, обладающих и отвечающих всем необходимым требованиям, представляемым к данной категории лекарственных средств. Обобщенные данные крупных клинических исследований по бета-адреноблокаторам БАБ (STOP – Hypertension 2, MAPHY, HAPPHY, MRC) и ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) (ALLHAT, CAPPP, ABCD, HOPE, FASET, SCAT, CONSENSUS I, SOLVD, SAVE, AIRE, TRACE и др.), охватывающие тысячи пациентов, показали, что длительная терапия данными группами АГП обеспечивают не только эффективный контроль АД у больных с ГБ, но и оказывают доказанное благоприятное влияние на прогноз [8, 13]. На сегодняшний день существуют и другие результаты исследований по БАБ, на основании которых в последние годы широко дискутируется вопрос о целесообразности применения БАБ в качестве первой линии терапии у больных с ГБ. Аргументы в пользу отказа от широкого использования БАБ получены при применении относительно старых препаратов с большим количеством негативных эффектов, в частности атенолола. Именно атенолол был использован в таких исследованиях, как ELSA, USPDS, ASCOT, по результатам которых разрабатывались рекомендации по применению БАБ [5]. По данным последних рекомендаций ВНОК (2010) и ESH/ESC (2007), БАБ и иАПФ входят в пятерку основных фармакологических групп, используемых для лечения ГБ [19].

Традиционно эффективность антигипертензивной терапии оценивается по динамике АД, некоторых морфометрических и метаболических параметров, а также клинической переносимости и частоте побочных и нежелательных явлений. Между тем хорошо известно, что ГБ относят к болезням нарушенной нейрогуморальной регуляции с преобладанием активности симпатно-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, исходный уровень активации и способность к изменению которых может существенно отличаться у каждого конкретного больного, что предполагает возможность неодинаковой их коррекции у отдельных пациентов, несмотря на одинаковый уровень целевого АД [15]. Указанные факты обосновывают необходимость поиска объективных методов контроля за регуляторно-адаптивными изменениями в организме на фоне антигипертензивной терапии. Одним из наиболее адекватных и объективных количественных методов, позволяющих оценить комплексное взаимодействие вегетативных составляющих нейрогуморальной регуляции организма, может стать проба сердечно-дыхательного синхронизма (СДС), принципиальным отличием которой является новый методологический подход к оценке уровня адаптации — использование комплексной реакции двух важнейших вегетативных функций — дыхания и сердечной [9].

Целью исследования явилась сравнительная оценка влияния небиволола и лизиноприла на регуляторно-

адаптивный статус у пациентов с ГБ II стадии в процессе длительной (6 месяцев) терапии.

Материалы и методы

Обследовано 154 больных ГБ II стадии 1–2-й степени (диагноз ГБ верифицировали в соответствии с рекомендациями ВНОК 2010 г.), из них 80 женщин и 74 мужчины в возрасте $54,3 \pm 6,4$ года, при этом давность ГБ колебалась от 10 до 14 лет ($11,2 \pm 1,4$). Пациенты, включенные в исследование, не принимали антигипертензивной терапии вообще или лечились нерегулярно, с последним приемом препаратов более 7–10 дней до начала исследования. После получения письменного информированного согласия больных случайным образом рандомизировали в две группы. Первую группу составили 100 больных, принимавших кардиоселективный бета-адреноблокатор небиволол (небилет «Berlin-Chemie AG/Menarini Group», Германия) в индивидуально подобранных дозах (средняя доза $8,4 \pm 0,9$ мг/сут.). Вторую группу составили 54 больных, принимавших иАПФ лизиноприл (диротон, «Gedeon Richter», Венгрия) в индивидуально подобранных дозах (средняя доза $10,1 \pm 0,9$ мг/сут.).

В исследование не включали больных, не достигших целевого уровня АД, с симптоматическими АГ, острыми формами ИБС, диагностированными нарушениями ритма и проводимости, перенесенными или имеющимися нарушениями мозгового кровообращения (геморрагический или ишемический инсульт, транзиторные ишемические атаки), наличием сахарного диабета 1-го и 2-го типов, ХСН выше I стадии II функционального класса, состояний эмоциональных и физических перегрузок, гематологических, онкологических заболеваний, принимающих психотропные или вегетокорректирующие препараты.

Исходно и через 1, 3 и 6 месяцев постоянного приема были выполнены: суточное мониторирование АД (МН СДП 2, Россия); эхокардиография (ЭХОКГ) аппаратом «ALOKA SSD 5500» с датчиком 3,25 МГц (Япония) в стандартных позициях; оценка качества жизни (КЖ) с использованием анкеты, разработанной в лаборатории клинической психологии ВКНЦ АМН СССР, в которой пациентам предлагалось выразить своё отношение к каждому указанному последствию заболевания, выбрав одну из следующих альтернатив:

- 1 – «очень переживаю» (оценивается как -2 балла),
- 2 – «мне это неприятно» (-1 балл),
- 3 – «отношусь безразлично» (0 баллов),
- 4 – «рад этому» (+1 балл).

Сумма баллов по всем разделам анкеты определяет как суммарный показатель качества [2]. Для оценки состояния регуляторно-адаптивного статуса проводилась проба СДС на аппарате РНС МИКРО (Россия), заключающаяся в установлении синхронизации между заданным ритмом дыхания и сердцебиением, при высокочастотном дыхании в такт всплескам фотостимулятора [10]. Анализировались минимальная и максимальная границы диапазона синхронизации, диапазон синхронизации (ДС), длительность развития СДС на минимальной и максимальной границах синхронизации. Рассчитывали индекс регуляторно-адаптивного статуса (ИРАС) [11], интегрирующий два наиболее информативных параметра СДС:

$$\text{индекс ИРАС} = \text{ДС} / \text{ДР} \text{ мин. гр.} \times 100,$$

где ДС — диапазон синхронизации, ДР мин. гр. — длительность развития СДС на минимальной границе.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере

с использованием пакета программы «Excel 2007» и пакета прикладных программ «STATISTICA», версии 6,0, по общепринятым рекомендациям. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Анализ основных показателей СДС (табл. 1) позволил выявить, что на фоне монотерапии небивололом уменьшились: исходная ЧСС (на 12,4%), минимальная граница диапазона (на 4,8%), максимальная граница диапазона (на 7,9%), ДС (на 13,9%), длительность развития СДС на максимальной границе (на 39,8%), ИРАС (на 35,4%) и увеличилась длительность развития СДС на минимальной границе (на 21,5%). В результате терапии лизиноприлом (табл. 1) увеличились минимальная граница диапазона (на 10,3%), максимальная граница диапазона (на 3,4%), ДС (83,1%), ИРАС (на 25,4%), уменьшались длительность

развития СДС на минимальной (2,3%) и максимальной (на 12,9%) границах.

По данным СМАД в зависимости от суточного профиля АД исходно, до приема гипотензивной терапии, выявлены: «non dipper» – 48,8%, «dipper» – 46,0% и «night picker» – 5,2%, что отражает нарушение суточной регуляции и определялось многими исследователями [17]. На фоне длительной (6 месяцев) гипотензивной терапии небивололом и лизиноприлом по результатам СМАД (табл. 2) отмечалось достоверное снижение как САД (на 13,1% и на 14,5% соответственно), так и ДАД (на 8,4% и на 12,8% соответственно).

По данным ЭХОКГ на фоне терапии небивололом в первые месяцы наблюдения несущественно снижалась фракция выброса (ФВ), но при этом оставаясь в пределах нормы, что соответствует механизму действия препарата и согласуется с данными других авторов [4], на фоне терапии лизиноприлом (табл. 2)

Таблица 1

Параметры СДС у больных ГБ II стадии исходно и через 6 месяцев терапии ($M \pm m$)

Параметры	Небиволол (n=100)		Лизиноприл (n=54)	
	До начало терапии	Через 6 мес. терапии	До начало терапии	Через 6 мес. терапии
Исходная ЧСС	72,6 $\pm$ 2,4	62,4 $\pm$ 1,8*	74,3 $\pm$ 1,6	68,6 $\pm$ 2,1*
Мин. граница диапазона (кардиоциклы)	69,4 $\pm$ 1,6	66,0 $\pm$ 1,2*	67,4 $\pm$ 1,4	68,8 $\pm$ 1,6*
Макс. граница диапазона (кардиоциклы)	77,6 $\pm$ 2,4	71,4 $\pm$ 1,6*	75,0 $\pm$ 1,2	77,6 $\pm$ 2,1*
Длительность развития СДС на мин. границе (кардиоциклы)	19,8 $\pm$ 0,6	24,8 $\pm$ 0,3*	17,3 $\pm$ 0,2	13,4 $\pm$ 0,8*
Длительность развития СДС на макс. границе (кардиоциклы)	30,9 $\pm$ 0,6	18,6 $\pm$ 0,8*	31,7 $\pm$ 0,4	27,6 $\pm$ 0,2*
Диапазон синхронизации (кардиоциклы)	9,3 $\pm$ 0,1	8,0 $\pm$ 1,2*	9,0 $\pm$ 1,1	13,5 $\pm$ 1,2*
ИРАС %	46,1 $\pm$ 0,6	35,8 $\pm$ 0,4*	45,5 $\pm$ 0,2	81,7 $\pm$ 0,4*

Примечание: * – $p \leq 0,05$ при сравнении со значением показателя больных.

Таблица 2

Параметры ЭХОКГ и СМАД у пациентов ГБ II ст. исходно и через 6 месяцев терапии ($M \pm m$)

Показатели	Небиволол (n=100)		Лизиноприл (n=54)	
	Исходно	Через 6 мес. терапии	Исходно	Через 6 мес. терапии
срСАД, мм рт. ст.	157,6 $\pm$ 2,4	134,3 $\pm$ 1,6*	154,7 $\pm$ 1,4	130,1 $\pm$ 1,3*
срДАД, мм рт. ст.	87,6 $\pm$ 1,8	80,5 $\pm$ 1,0*	90,9 $\pm$ 1,3	78,3 $\pm$ 1,0*
ЧСС уд/мин	79,0 $\pm$ 1,8	62,3 $\pm$ 0,9*	78,8 $\pm$ 1,2	70,7 $\pm$ 1,6*
ФВ %	64,2 $\pm$ 1,8	62,6 $\pm$ 2,4	62,1 $\pm$ 2,3	64,5 $\pm$ 1,8*
Е/А	0,74 $\pm$ 0,002	0,91 $\pm$ 0,003*	0,76 $\pm$ 0,002	0,95 $\pm$ 0,001*
IVRT (мс)	102,1 $\pm$ 2,1	89,2 $\pm$ 2,4*	104,4 $\pm$ 2,1	88,1 $\pm$ 2,2*
ЗСЛЖ	11,2 $\pm$ 0,7	10,5 $\pm$ 0,2*	11,6 $\pm$ 0,5	10,2 $\pm$ 0,2*
МЖП (мм)	11,1 $\pm$ 0,4	10,2 $\pm$ 0,3*	11,0 $\pm$ 0,5	10,0 $\pm$ 0,3*

Примечание: срСАД, срДАД – средние систолическое и диастолическое АД, ЗСЛЖ – задняя стенка ЛЖ, МЖП – межжелудочковая перегородка. * – $p < 0,05$ статистически значимые различия в сравнении с контрольной группой (критерии Стьюдента с поправкой Бонферонни).

отмечалось достоверное увеличение ФВЛЖ (на 3,5%). Длительная терапия небивололом и лизиноприлом (табл. 2) достоверно увеличивала соотношения пикового кровотока в период раннего наполнения левого желудочка и систолы левого предсердия (Е/А) (на 18,6% и на 20,0% соответственно) и снижала время изоволюметрического расслабления (IVRT) (на 12,4% и на 15,2% соответственно). А также на фоне терапии небивололом и лизиноприлом (табл. 2) достоверно снижались: толщина ЗСЛЖ (на 6,25% и на 12,1% соответственно) и МЖП (на 8,1% и на 9,1% соответственно).

ность монотерапии. По данным ЭХОКГ достоверно улучшалась диастолическая функция сердца, уменьшались признаки гипертрофии миокарда, увеличивалась ФВЛЖ. Анализ полученных результатов СМАД до назначения антигипертензивной терапии установил наличие нарушений суточного профиля АД. На фоне проведенной терапии в обеих группах полностью исчезли больные с профилем «night picker», уменьшилось количество «non dipper» и увеличилось количество больных «dipper». Исходный нормальный двухфазный суточный ритм АД не был изменен при-

Таблица 3

Параметры качества жизни у пациентов ГБ II ст. исходно и через 6 месяцев

Причины снижения качества жизни	Небиволол (n=100)		Лизиноприл (n=54)	
	Исходно	Через 6 мес. терапии	Исходно	Через 6 мес. терапии
Необходимость лечиться	-1,4±0,15	-1,3±0,14*	-1,3±0,10	-1,1±0,14*
Необходимость ограничивать физические усилия, умственную работу, поездки в общ. транспорте	-0,9±0,07 -0,6±0,08 -0,4±0,04	-0,8±0,15* -0,4±0,07* -0,4±0,02*	-0,8±0,11 -0,6±0,12 -0,3±0,02	-0,5±0,12* -0,4±0,11* -0,2±0,03*
Необходимость ограничивать трудовую деятельность	-0,6±0,17	-0,5±0,15*	-0,6±0,11	-0,3±0,2*
Понижение: в зарплате в должности	-0,4±0,15 -0,6±0,14	-0,2±0,17* -0,5±0,13	-0,5±0,13 -0,6±0,12	-0,3±0,12* -0,5±0,13
Необходимость ограничения:				
в проведении досуга	-0,4±0,12	-0,4±0,11*	-0,4±0,11	-0,2±0,12*
в занятиях физкультурой	-0,4±0,10	-0,4±0,10*	-0,4±0,12	-0,4±0,04*
в введении дом/ хозяйства	-0,3±0,11	-0,3±0,08*	-0,3±0,13	-0,2±0,12*
в питании	-0,4±0,08	-0,4±0,07*	-0,5±0,04	-0,4±0,06*
в половой жизни	-0,5±0,06	-0,4±0,06	-0,4±0,01	-0,2±0,04*
Изменение взаимоотношений с близкими	-0,4±0,17	-0,3±0,04*	-0,5±0,11	-0,4±0,03*
с друзьями и сослуживцами	-0,6±0,15	-0,5±0,13	-0,5±0,12	-0,4±0,06*
Уменьшение контактов с друзьями и близкими	-0,6±0,05	-0,5±0,07*	-0,5±0,03	-0,4±0,06*
Запрет на курение	-0,6±0,07	-0,5±0,09*	-0,6±0,02	-0,4±0,04*
Суммарный показатель качества жизни	-10,7±0,2	-8,1±0,1*	-11,0 ±0,2	-6,5±0,1*

Примечание: *P<0,05 — различие между группами.

Длительная (6 месяцев) терапия небивололом и лизиноприлом (табл. 4) сопровождалась повышением суммарного показателя КЖ (на 24,6% и на 40,0% соответственно). На фоне терапии небивололом к 6-му месяцу терапии у 3 человек (3%) отмечалось наличие состояния депрессии и у 7 человек (7%) чувство усталости, других нежелательных побочных явлений, что потребовало бы снижения дозы или отмены препарата в нашем наблюдении не выявлено.

Обсуждение

Полученные данные о длительном лечении бета-адреноблокатором небивололом и иАПФ лизиноприлом к 6-му месяцу терапии продемонстрировали у пациентов с ГБ II стадии безопасность и эффектив-

ном небиволола и лизиноприла, что свидетельствует в пользу физиологического действия препаратов. Изменения уровня АД под влиянием антигипертензивной терапии небивололом и лизиноприлом в целом по группам у обследованных пациентов были сопоставимы с известными литературными данными [6, 14]. Одним из важных показателей здоровья является качество жизни, изменения которого затрудняют психическую адаптацию и ухудшают течение ГБ. В результате наблюдения отмечалось повышение суммарного показателя КЖ в обеих группах за счет уменьшения причин, связанных с необходимостью ограничений в трудовой деятельности, физической активности и личной жизни, а также с болезнью. В меньшей степени этот показатель увеличивался на фоне приема небиволола в отличие от лизиноприла.

Анализ основных показателей СДС позволил выявить индивидуальную неоднородность и разнонаправленность как состояния пациентов, так и реакции их регуляторно-адаптивных систем на лечение небивололом и лизиноприлом. По результатам пробы СДС на фоне приема небиволола уменьшились: исходная ЧСС, минимальная граница диапазона, максимальная граница диапазона, ДС, длительность развития СДС на максимальной границе, а также интегрированный показатель ИРАС и увеличилась длительность развития СДС на минимальной границе, что свидетельствует о снижении регуляторно-адаптивных возможностей [9]. Терапия лизиноприлом улучшала регуляторно-адаптивные возможности, что выразалось в расширении диапазона синхронизации, укорочении времени его развития на минимальной и максимальной границах, а также в увеличении интегрированного показателя ИРАС [10].

Исходя из вышесказанного, несмотря на достоверное улучшение структурного и функционального состояния миокарда, достижения целевого уровня АД, монотерапия небивололом в отличие от монотерапии лизиноприлом приводила к снижению регуляторно-адаптивного статуса, что, в свою очередь, отражает неоднозначное отношение к назначению небиволола в качестве оптимального средства начальной терапии у пациентов с ГБ II стадии.

Между тем БАБ – это группа, в которой в большей степени, чем представители других классов, АГП способствуют уменьшению симпатических влияний на миокард, являясь конкурентными антагонистами по отношению к бета-адренорецепторам [18]. Тогда возникают вопросы: почему на фоне терапии небивололом происходит снижение регуляторно-адаптивного статуса и будут ли данные выводы применимы равнозначно ко всей группе пациентов, так как анализ основных показателей СДС выявил индивидуальную неоднородность и разнонаправленность исходного состояния пациентов.

Таким образом, проба СДС является чувствительным, специфичным и информативным методом контроля эффективности и безопасности медикаментозной терапии. Данный метод позволяет обеспечить принципиально новый подход к оценке эффективности фармакотерапии и учитывать не только динамику сердечно-сосудистого ремоделирования, но и способность организма к регуляции и адаптации у каждого пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Галевич А. С.* Бета-адреноблокаторы в лечении артериальной гипертензии: возможности небиволола // *Consilium Medicum*. – 2007. – Т. 9. № 5. – С. 33–36.
2. *Гладков А. Г., Зайцев В. П., Аронов Д. М. и др.* Оценка качества жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // *Кардиология*. – 1982. – № 2. – С. 100–103.
3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Национальные клинические рекомендации. Сборник / Под ред. Р. Г. Оганова. – 3-е издание. – М.: изд-во «Силица-Полиграф», 2010. – С. 478–484.
4. *Задиоченко В. С., Багатырова К. М., Шехян Г. Г.* Кардиоселективный β -адреноблокатор конкор в лечении кардиологических больных // *РМЖ*. – 2010. – Т. 18. № 10. – С. 702–707.
5. *Конради А. О.* Бета-блокаторы в лечении артериальной гипертензии – наступило ли время забвения? // *Артериальная гипертензия*. – 2003. – № 3. – С. 212–215.
6. *Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю.* Лизиноприл в кардиологической практике: данные доказательной медицины // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2007. – № 5. – С. 79–82.
7. *Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я.* Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2002. – № 3. – С. 4–8.
8. *Остроумова О. Д., Недогода С. В., Мамаев В. И., Шорикова Е. Г.* Фармако-экономические аспекты эффективности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при артериальной гипертензии и сердечной недостаточности // *Русский медицинский журнал*. – 2003. – Т. 11. № 5. – С. 21–23.
9. *Покровский В. М., Абушкевич В. Г. и др.* Сердечно-дыхательный синхронизм у человека / В. М. Покровский, В. Г. Абушкевич и др. // *Физиология человека*. – 2002. – Т. 28. № 6. – С. 101–103.
10. *Покровский В. М. и др.* Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека / В. М. Покровский, В. В. Пономарев, В. В. Артюшков и др. // *Россия, патент № 86860*, 2009 г.
11. *Покровский В. М., Потягайло Е. Г., Абушкевич В. Г. и др.* Сердечно-дыхательный синхронизм: выявление у человека, зависимость от свойств нервной системы и функциональных состояний организма // *Успехи физиологических наук*. – 2003. – № 3. – С. 68–77.
12. *Покровский В. М.* Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма. – К.: «Кубань-книга», 2010. – 184 с.
13. *Ратова Л. Г., Чазова И. Е.* Бета-адреноблокатор в новых Российских рекомендациях по артериальной гипертензии // *Кардиология*. – 2008. – № 4. – С. 53–55.
14. *Ратова Л. Г., Чазова И. Е.* Эффективность и безопасность лечения β -адреноблокатором III поколения пациентов с артериальной гипертензией // *Consilium Medicum*. – 2009. – Т. 11. № 5. – С. 26–29.
15. *Стрюк Р. И., Длусская Р. Г.* Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. – М.: «Медицина», 2003. – 158 с.
16. *Харченко В. И., Какорина Е. П., Корякин М. В. и др.* Смертность от основных болезней системы кровообращения в России // *Рос. кард. журн.* – 2005. – № 1. – С. 5–7.
17. *Чазова И. Е., Ратова Л. Г.* Роль суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии. (Результаты суточного мониторирования артериального давления в программе КЛИП-АККОРД) // *Систематическая гипертензия*. – 2000. – № 1. – С. 18–26.
18. *Шляхто Е. В.* Патогенез гипертонической болезни // *Руководство по артериальной гипертензии под ред. Е. И. Чазова*. – М.: Медиа Медика, 2005. – Гл. 1. – С. 41–60.
19. *Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al* 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European society of hypertension (ESH // *J. hypertens.* – 2007. – Vol. 25. – P. 1105–1187.

Поступила 15.08.2011