

Hnizdyukh R. V., Shmanko V. V. Сучасний стан проблеми поєднання артеріальної гіпертензії і хронічного обструктивного захворювання легень та підходи до їх лікування (огляд літератури) = The contemporary state of the issue of combination of arterial hypertension with chronic obstructive pulmonary disease and approaches to their treatment (review of literature). Journal of Education, Health and Sport. 2015;5(12):477-492. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.35709>
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/2015%3B5%2812%29%3A477-492>
<http://pbn.nauka.gov.pl/works/684911>
Formerly Journal of Health Sciences. ISSN 1429-9623 / 2300-665X. Archives 2011–2014
<http://journal.rsw.edu.pl/index.php/JHS/issue/archive>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 755 (23.12.2015). 755 Journal of Education, Health and Sport (null) 2391-8306 7

© The Author (s) 2015;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland and Radom University in Radom, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 10.11.2015. Revised 15.12.2015. Accepted: 23.12.2015.

УДК: 616.1: 616.2

UDC: 616.1: 616.2

Сучасний стан проблеми поєднання артеріальної гіпертензії і хронічного обструктивного захворювання легень та підходи до їх лікування (огляд літератури)
The contemporary state of the issue of combination of arterial hypertension with chronic obstructive pulmonary disease and approaches to their treatment (review of literature)

Р. В. Гніздюх, В. В. Шманько
R. V. Hnizdyukh, V. V. Shmanko

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»
Ternopil State Medical University named after I. Ya. Gorbachevsky»

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ПОЄДНАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ І ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ПІДХОДИ ДО ЇХ ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) – У статті викладено аналіз літературних джерел з відображенням проблеми поєднання артеріальної гіпертензії та хронічного обструктивного захворювання легень. З'ясовано поширеність та патогенетичний зв'язок цих захворювань у світлі сучасної медичної науки.

В огляді літератури наведено дані про особливості підбору раціональної фармакотерапії у хворих з артеріальною гіпертензією коморбідною з хронічним обструктивним захворюванням легень. Встановлено критерії вибору антигіпертензивного препарату з врахуванням впливу на бронхолегеневу систему. Проаналізовано особливості фармакологічної взаємодії різних груп препаратів, які використовуються для лікування АГ та ХОЗЛ.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, хронічне обструктивне захворювання легень, коморбідність, особливості лікування.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ СОЧЕТАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И ПОДХОДЫ К ИХ ЛЕЧЕНИЮ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

- В статье изложен анализ литературных источников с отображением проблемы сочетания артериальной гипертензии и хронического обструктивного заболевания легких. Выявлено распространенность и патогенетическая связь этих заболеваний в свете современной медицинской науки.

В обзоре литературы приведены данные об особенностях подбора рациональной фармакотерапии у больных с артериальной гипертензией коморбидной с хроническим обструктивным заболеванием легких. Установлены критерии выбора антигипертензивного препарата с учетом влияния на бронхолегочную систему. Проанализированы особенности фармакологического взаимодействия различных групп препаратов, которые используются для лечения АГ и ХОБЛ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническое обструктивное заболевание легких, коморбидность, особенности лечения.

THE CONTEMPORARY STATE OF THE ISSUE OF COMBINATION OF ARTERIAL HYPERTENSION WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND APPROACHES TO THEIR TREATMENT (REVIEW OF LITERATURE) – In the article we have explicated the analysis of literary sources that illustrate the issue of combination of arterial hypertension with chronic obstructive pulmonary disease. We have clarified prevalence and the pathogenetic connection between these illnesses in view of contemporary medical science.

In the overview of literature we have given the data concerning peculiarities of choice of reasonable pharmacotherapy among patients suffering from arterial hypertension in comorbidity with chronic obstructive pulmonary disease. We have determined criteria of choice of a proper antihypertensive drug taking into account its impact on bronchopulmonary system. We have analyzed peculiarities of pharmacological interaction between different groups of drugs, which are used for treatment of AH and COPD.

Keywords: arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, comorbidity, treatment features.

На сьогоднішній день залишається невирішеним питання раціональної діагностики і лікування хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) у поєднанні з артеріальною гіпертензією (АГ). Поряд з тим поширеність цих патологій щороку збільшується як в Україні, так і в Європі. Так, ХОЗЛ у чоловіків та жінок становить 9,3 та 7,3 %, у курців — 26,2 та 22,7 % відповідно, а у віці 40 років і більше потерпає від цієї недуги від 8 до 22 % дорослого населення [5, 6]. Прогнози фахівців засвідчують [7] зростання частки ХОЗЛ у структурі смертності. Так, якщо у 1990 р. ХОЗЛ було на 6-му місці серед причин смерті, то до 2020 року очікується його переміщення на 3-тю позицію. Оскільки на ХОЗЛ хворіють пацієнти старшого віку, для його перебігу характерна висока коморбідність бронхолегеневої та серцево-судинної патології [2]. Близько 30-35% всього дорослого людства (практично кожен третій на земній кулі) має підвищений артеріальний тиск (АТ) , тобто страждає тією чи іншою формою артеріальної гіпертензії. В Україні зареєстровано понад 12 мільйонів людей з артеріальною гіпертензією. Щорічно при зверненні до лікувально-профілактичних установ артеріальну гіпертензію вперше виявляють у 430 тисяч пацієнтів [1]. Аналіз літературних джерел свідчить, що поєднання ХОЗЛ та АГ спостерігається у 35 % випадків [8, 9]. Сучасні демографічні процеси мають стійку тенденцію до поступового старіння населення планети. Високий ступінь урбанізації та погіршення екологічної ситуації призводять до збільшення кількості захворювань органів дихання у поєднанні з серцево-судинною патологією в осіб похилого віку [3]. Часте поєднання ХОЗЛ та АГ у похилому віці дає привід для дискусій про можливість існування «пульмоногенної» форми АГ [4], що створює негативний вплив на клінічну картину, перебіг та результати лікування, спрямованого як на основну, так і на супутню недугу. Зв'язок АГ із бронхообструктивним синдромом вперше був описаний Н.М. Мухарлямовим, який пов'язував

підвищення АТ із наростанням симптомів бронхообструкції та відмічав зниження показників АТ без застосування гіпотензивних засобів на фоні зняття симптомів бронхоспазму і зменшення явищ гіпоксемії. На «пульмоногенні» механізми розвитку АГ у хворих ХОЗЛ може вказувати її поява через кілька років після маніфестації хронічного захворювання легень [5, 6, 12]. Разом з тим, недостатньо вивченими лишаються особливості клінічних проявів та механізмів взаємообтяження при сумісному перебігу ХОЗЛ та АГ, що має велике значення як для діагностики поєднання цих станів, так і для адекватного підбору лікувальних та діагностичних заходів.

Предметом дискусії залишається патогенетичний зв'язок між синдромом бронхіальної обструкції та артеріальною гіпертензією. З однієї точки зору ці патології розглядаються як два незалежних захворювання, які розвиваються під впливом різних факторів ризику, а з іншої – вони пов'язані між собою, взаємообтяжуючи один одного. Серед патогенетичних механізмів АГ у хворих на ХОЗЛ провідна роль належить первинній активізації симпато-адреналової системи (САС). Основним механізмом системної і легеневої АГ на тлі ХОЗЛ є хронічна артеріальна гіпоксемія і гіперкапнія [9]. Зниження напруги кисню в крові і тканинах стимулює хеморецептори артеріальних і венозних судин, спричиняючи посилення аферентних збуджуючих впливів на центральні вегетативні нейрони, і далі посилює еферентну симпатичну вазоконстрикторну активність на периферії. У міру посилення бронхіальної обструкції та прогресування АГ підвищується центральна α -адренергічна і дофамінергічна активності, які підвищують навіть відносно короткі періоди гіпоксії [11].

Підвищення активності САС за допомогою збільшення вироблення катехоламінів призводить до порушення функціонального стану

центрального адренергічного апарату гіпоталамо-гіпофізарної системи та посилення модулюючого впливу адренкортикотропного гормону на мінералокортикоїдну функцію надниркових залоз, що збільшує секрецію альдостерону [12]. Таким чином, до патогенезу АГ при ХОЗЛ підключається ниркова ланка, що полягає в гіперреактивності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), підвищенні активності юктагломерулярного апарату, гіперпродукції реніну й ангіотензину II, при цьому нирковий механізм формування АГ при ХОЗЛ швидко стає домінуючим.

При бронхіальній обструкції в поєднанні з АГ спостерігається висока активність РААС уже в початковій стадії ХОЗЛ, у тому числі відзначається і гіперактивність її тканинних компонентів [13]. Підвищена активність РААС може стати причиною гіпокаліємії у пацієнтів з ХОЗЛ, яка, своєю чергою, призводить до прогресування дихальної недостатності через зниження сили дихальної мускулатури [14].

Крім гіпоксії підвищувати артеріальний тиск у хворих на ХОЗЛ можуть різкі коливання інтраторакального тиску, що виникають під час епізодів задухи, які також призводять до значної активації САС і розвитку системної вазоконстрикції. Коливання інтраторакального тиску впливають не тільки на симпатичну нервову систему, а й на синтез гормонів, відповідальних за регуляцію об'єму циркулюючої крові (простагландини, передсердний NT-proBNP) [15].

Разом з тим, у хворих на «пульмогенну» АГ порівняно з генералізованим спастичним типом мікроциркуляції у пацієнтів, які страждають на есенціальну АГ, виявлено переважання явищ застою у венулярному відділі мікроциркуляторного русла, до яких з часом приєднуються реологічні розлади, пов'язані з внутрішньосудинною

агрегацією еритроцитів, порушенням їх функції і локальним стазом у мікросудинах (еритроцитоз). Пригнічення механізмів активної модуляції тканинного кровотоку супроводжується компенсаторним зростанням ролі пасивної модуляції, яка спрямована, перш за все, на розвантаження венолярної ланки мікроциркуляторної системи [16].

Безумовно, що при описаних вище механізмах патогенезу АГ та ХОЗЛ взаємообтяження двох цих патологій сприяють неспецифічному персистуючому запаленню низької градації та оксидативному стресу, які призводять до розвитку ендотеліальної дисфункції, підвищення вироблення ендотеліну і тромбоксану [17], а також до судинного ремоделювання та активації РААС[18]. Вивчення цитокінового статусу та СРБ у пацієнтів з АГ показало, що рівень прозапальних маркерів підвищується в міру підвищення АТ [19]. Таким чином, наявність латентного запального процесу (наприклад, при ХОЗЛ) в осіб з підвищеним АТ може спричиняти порушення регуляції судинного тонуусу, формувати дисфункцію ендотелію і бути патогенетичним механізмом АГ.

Тригерами поєднання коморбідності ХОЗЛ з АГ, що найчастіше зустрічаються, є ураження мембран клітин, порушення ліпідного обміну, хронічні запальні процеси і дисбаланс у системі чинників синдромів споживання, зокрема: про- і антиоксидантних; про- і антиішемічних; реперфузійних і антиреперфузійних; про- і протизапальних, про- і протиатеросклеротичних [20].

У разі важкого перебігу ХОЗЛ у стадію розвитку хронічного легеневого серця (ХЛС) у хворих досить часто спостерігається біль у ділянці серця, що зазвичай виникає або посилюється під час фізичного навантаження і зумовлений збільшенням ступеня системної гіпоксії.

Досить часто у цих хворих помилково встановлюють діагноз стенокардії [21].

Слід зазначити, що АГ та ХОЗЛ зближують різні асоційовані чинники, що відіграють важливу роль у перебігу та прогресуванні кожного з них. Це куріння, низька фізична активність, зокрема й через легеневу недостатність, вторинний еритроцитоз, вторинний гіперальдостеронізм, гіпертензивний ефект деяких медикаментозних засобів, які застосовують для лікування ХОЗЛ, приміром, глюкокортикостероїдів (ГКС) та β_2 -агоністів адренорецепторів (β_2 -АГ) [22, 23, 24, 25]. Враховуючи вищезазначене, лікування такої категорії пацієнтів вимагає системної корекції усіх названих чинників.

Поєднання ХОЗЛ та АГ часто ускладнює проведення лікувально-профілактичних заходів. На сьогодні існує небагато клінічних досліджень, направлених на з'ясування тактики лікування АГ при ХОЗЛ, тому сучасні рекомендації базуються на ретроспективних аналізах, думках експертів та власному досвіді лікаря. Остаточо не з'ясовані показання та протипоказання для окремих груп препаратів, що застосовуються у пацієнтів із ХОЗЛ та супутньою АГ [26].

Для лікування АГ у таких хворих використовують практично всі групи гіпотензивних препаратів, але при цьому обов'язково враховується вплив препарату на бронхіальну прохідність, реологію крові, антиоксидантні властивості тощо. Небажаним є застосування β_1 -адреноблокаторів (β_1 -АБ) при ХОЗЛ у поєднанні АГ, оскільки вони можуть зумовити погіршення бронхіальної прохідності [33]. Доведено, що не селективні β_1 -АБ, здатні підвищувати тонус дрібних та середніх бронхів і тим самим погіршують вентиляцію легень та поглиблюють гіпоксемію [34]. Кардіоселективні β_1 -АБ (небіволлол, бетаксоллол і бісопролол)

призначають хворим на ХОЗЛ у поєднанні із АГ за суворими показаннями (супутня стенокардія, тахіаритмії). Лікування починають із малих доз, а за появи перших ознак поглиблення дихальної дисфункції їх відмінюють. Порушення серцевого ритму та провідності (синоатріальні, атріовентрикулярні блокади, брадіаритмії), що спостерігаються при «легеневому серці», різко обмежують застосування з гіпотензивною метою навіть кардіоселективних β_1 -АБ (карведилол) з огляду на високу ймовірність зупинки серця [35].

Найчастішим побічним ефектом інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) є сухий кашель (20 %), який може призвести до появи свистячого дихання та задишки, тому препарати цієї групи призначають для лікування хворих на АГ та ІХС на тлі ХОЗЛ обмежено [36]. Слід зауважити, що прокашлевим ефектом володіють усі покоління ІАПФ, тому взаємозаміна їх не завжди доцільна. У разі кашлю у пацієнтів із ХОЗЛ на тлі лікування ІАПФ альтернативою можуть стати блокатори ангіотензинових рецепторів: БАР — лозартан (Лозап), валсартан, кандесартан. За ефективністю їх можна порівняти з блокаторами кальцієвих каналів.

Слід відмітити ефективність і безпечність сартанів у хворих з поєднаною патологією. Ця група препаратів показує свою ефективність не лише у зниженні АТ та можливості попереджувати або зменшувати ураження органів-мішеней, а й здатності зменшувати ризик серцево-судинних ускладнень. Антагоністи ангіотензину II або сартани на відміну від ІАПФ не впливають на активність калікреїн-кінінової системи, з якою пов'язане виникнення такого побічного ефекту як сухий кашель. Вони є альтернативою ІАПФ, тому що безпосередньо на рецепторах блокують АПІ, який відомий як індуктор оксидативного стресу, що знижує активність оксиду азоту, цінність якого зростає у хворих на ХОЗЛ [36].

З огляду на особливості патофізіології формування АГ у пацієнтів із ХОЗЛ однією з найперспективніших груп препаратів є антагоністи кальцію (АК), які мають антигіпертензивний, антиангінальний та антиаритмічний ефекти, і їх застосовують у кардіології понад 30 років [37, 38]. Особливістю гіпотензивного ефекту АК є його дозозалежність: що вища доза, то сильніший ефект. Усі без винятку АК L-типу володіють певною мірою хроно-, дроно- та інотропною діями, а також знижують тиск у системі легеневої артерії [39]. На молекулярному рівні вазодилатаційний ефект АК є наслідком блокади цитоплазматичних кальцієвих каналів L-типу клітинних мембран. Вони розташовані у найрізноманітніших структурах: провідній системі серця, міофібрилах міокарда, гладеньких м'язах судин та бронхів. Блокада їх призводить до порушення виходу іонів кальцію в цитоплазму клітини у відповідь на деполяризацію. Під цитоплазматичною мембраною не створюється високих концентрацій кальцію, достатніх для перетворення енергії АТФ у механічну роботу. Кінцевим результатом є відсутність скорочення гладеньких м'язів судин та бронхів і як наслідок — розширення їх [38]. Фармакологічні ефекти АК залежать від їх хімічної структури: дигідропіридини (ДГП) більше впливають на гладенькі м'язи судин та практично не діють на міокард і провідну систему серця, тому їх класифікують як вазоселективні. Фенілалкіламіни та бензодіазепіни виразніше впливають на міокард та атріовентрикулярну провідність, ніж на гладенькі м'язи судин, тому їх об'єднали в групу кардіоселективних. Антигіпертензивний ефект АК зумовлений переважно їхньою потужною вазодилатаційною дією. ДГП АК можуть зумовлювати вивільнення монооксиду нітрогену як з ендотелію судин, так і з тромбоцитів, посилюють вивільнення брадикініну, що сприяє антигіпертензивному та антитромботичному ефектам. Антиангінальна дія АК зумовлена здатністю знижувати загальний периферичний опір судин і

як наслідок — постнавантаження на міокард, зменшуючи при цьому його потребу в кисні [39].

Ще одна група препаратів що можуть ефективно застосовуватись у хворих з поєднаною патологією, - тіазиди та тіазидоподібні діуретики. Перевага цих препаратів полягає у тому, що вони не погіршують вентиляційно-перфузійні характеристики малого кола кровообігу, тому що не впливають на тонус легеневих артеріол і дрібних бронхів, отже особливо показані при поєднанні АГ з ХОЗЛ, хронічною серцевою недостатністю та хронічним легеним серцем. Проте слід також враховувати, що ці препарати здатні сприяти сухості слизової оболонки бронхів, знижуючи мукозний індекс легень і погіршуючи тим самим реологічні властивості крові [16, 30].

Згідно діючих рекомендацій, для контролю над розвитком ХОЗЛ та регресу його симптомів застосовують комбінацію β_2 -агоністів та антихолінергічних препаратів, при важкому перебігу хвороби додатково призначають інгаляційні глюкокортикостероїди. Метилксантини та бронхолітики короткої дії можуть застосовуватися додатково поряд із препаратами пролонгованої дії. Дослідження показали, що одноразове застосування β_2 -адреноміметиків короткої дії при ХОЗЛ приводить до збільшення числа серцевих скорочень в середньому на 9 ударів на хвилину [27, 28]. Препарати даної групи впливають на метаболічні процеси у міокарді (гіпокаліємія, гіпомагнезіємія, киснева недостатність), тим самим провокують появу синусової тахікардії, ішемії міокарду, серцевої недостатності та можуть стати причиною раптової смерті. Вищевказані побічні ефекти виникають частіше у хворих ХОЗЛ на фоні супутньої серцево-судинної патології. Аритмогенна дія β_2 -адреноміметиків тривалої дії може з'явитися при подовженні інтервалу QT більше ніж 0,45 мс. Такі зміни можуть мати вроджений характер або ж виникають під час прийому

ліків. Тому, згідно рекомендацій, призначаючи β_2 -агоністи, необхідно проводити ЕКГ дослідження з вимірюванням тривалості інтервалу QT. У випадках, коли тривалість QT перевищує 0,45 мс ці препарати приймати тривалий час не рекомендується [27].

Особливу увагу слід звертати на періоди загострення ХОЗЛ, коли у важких випадках розвивається дихальна недостатність, наростають прояви гіпоксемії. За таких обставин може проявлятися аритмогенна дія еуфіліну [27, 29]. При призначенні метилксантинів поява тахікардії, екстрасистолії, шлуночкової аритмії та фібриляції передсердь може значною мірою погіршити перебіг АГ та погіршити клінічні прояви респіраторної недостатності. Розвиток аритмій може залежати від віку, супутньої ішемічної хвороби серця та захворювань печінки [30, 31, 27, 32]. У рекомендаціях ACC/AHA/ESC по веденню хворих з фібриляцією передсердь та обструктивним захворюванням легень вказується на те, щоб уникати призначення теофіліну, β_2 -агоністів, β -адреноблокаторів та аденозину [32].

Вибір антигіпертензивного препарату повинен ґрунтуватися на фармакокінетичних і фармакодинамічних особливостях його, а також на конкретній клінічній ситуації (вік, ступінь АГ та ХОЗЛ, стадії, наявність ускладнень), з урахуванням небажаних ефектів цих препаратів на перебіг ХОЗЛ та навпаки.

Таким чином, особливості клінічного перебігу АГ поєднаної з ХОЗЛ, їх діагностики і лікування, вказують на важливість цієї проблеми, тому вона постійно залишається у фокусі уваги багатьох науковців і практиків та є предметом їх дискусій. Ведення пацієнтів з АГ у поєднанні з ХОЗЛ вимагає неабиякої компетентності та глибоких знань терапевтів, кардіологів, пульмонологів, лікарів загальної практики-сімейної медицини, адже цей стан веде до швидкого прогресування як серцевої так і дихальної

недостатності, що призводить до погіршення якості життя та інвалідизації таких хворих.

Список літератури

1. Коваленко В.М. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб серця / В.М. Коваленко, Т.В. Талева. – К., 2013. 231 с.
2. Фещенко Ю.І. Актуальні проблеми діагностики та терапії ХОЗЛ з супутньою патологією серцево-судинної системи // Укр. пульмон. журн.— 2007.— № 1.— С. 6.
3. Маколкин В.И. Антагонисты кальция в лечении артериальной гипертензии// Рус. Мед. Журн. – 2003. – Т.11 №9. – С.10-12.
4. Мостовий Ю.М., Колошко О.М. Розповсюдження артеріальної гіпертензії та порушень ритму серця у хворих з бронхіальною астмою// Матеріали об'єднаного пленуму правління українського наукового товариства кардіологів та асоціації лікарів-інтерністів. Тези доповідей. – К., 2001. – С.144-145.
5. Лазебник Л.Б. Старение и полиморбидность // Concilium medicum.— 2005.— Т. 7, № 12.— С. 993—996.
6. Celli B.R., Barnes P.J. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J.— 2007.— Vol. 29.— P. 1224—1238.
7. Dewson G., Cohen G.M., Wardlaw A. J. et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol / fluticasone propionate or tiotropium bromide // Ann. J. Respir. Crit. Care Med.— 2008.— N 177.— P. 19—26.
8. Ambrosino N., Simonds A. The clinical management in extremely severe COPD // Respir. Med.— 2007.— N 10.— P. 1613—1624.
9. Magliano D.J., Shaw J.E., Zimmet P.Z. How to best define the metabolic syndrome // Ann Med.— 2006.— Vol. 38.—P. 34—41.

10. Серебрякова В.И. Клинико-патологические особенности нейроэндокринной регуляции при сочетании артериальной гипертензии с лабильной и стабильной обструкцией бронхов в возрастном и половом аспекте, коррекция выявленных нарушений: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1998. 55 с.
11. Волков В.Г. Бронхиальная астма и артериальная гипертензия // Тер. архив. 1985 Т. 57. № 3. С. 53–54.
12. Кубышкин В.Ф., Солдатченко С.С., Беленький А.И. Гуморальные механизмы пульмонологической гипертензии // Труды Крымского медицинского института. 1985. Т. 108. С. 50–52.
13. Гриппи М.А. Патопфизиология легких. М.: Бином, 1997. С. 315.
14. Чичерина Е.Н., Шипицина В.В., Малых С.В. Сравнительная характеристика клинико-функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы у больных хроническим обструктивным бронхитом // Пульмонология. 2003. № 6. С. 97–102.
15. Серебрякова В.И. Исследование функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой в сочетании с артериальной гипертензией: Сб. научных трудов СПбГСГМИ «Достижения медицины – практическому здравоохранению». Л., 1990. С. 50–51.
16. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Е.В. Шилова, Погонченкова И.В., Заседателева Л.В., Ли В.В. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии у больных ХОБЛ // Русский медицинский журнал. 2003. Т. II. № 9. С. 535–539.
17. Kataoka H., Otsuka F., Ogura T., Yamauchi T., Kishida M., Takahashi M., Mimura Y. The role of nitric oxide and the renin-angiotensin system in salt-restricted Dahl rats // N Am J Hypertens. 2001, Mar. Vol. 14 (3). P. 276–285.
18. Жданов В.Ф. Клинико-статистическая характеристика больных неспецифическими заболеваниями легких с системной артериальной

- гипертензией / Актуальные проблемы пульмонологии: Сб. науч. тр. Л., 1991. С. 89–93.
19. Шаврин А.П., Головской Б.В. Исследование связи маркеров воспаления с уровнем артериального давления // Цитокины и воспаление. 2006. № 5. С. 10–12.
20. Швайко Л. И. Выбор оптимальной тактики бронхолитической терапии ХОЗЛ // Укр. пульмон. журн.— 2007.— № 1.— С. 11.
21. Чучалин А.Г. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких.— М.: Атмосфера, 2007.— 134 с.
22. Авдеев С.Н. Комбинированная терапия хронической обструктивной болезни легких // Справочник поликлинического врача.— 2008.— № 4.— С. 27—33.
23. Зайков С.В. Бронхообструктивный синдром и возможности его лечения // Клін. імунол., алергол., інфектол.— 2008.— № 5.— С. 31—41.
24. Наказ МОЗ України від 19.03.02007 р. №128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія». [Электронный ресурс].— Режим доступа: // www.ifp.kiev.ua.
25. Peters M.M., Webb K.A., O'Donnell D.E. Combined physiological effects of bronchodilators and hyperoxia on exertional dyspnoea in normoxic COPD // Thorax.— 2006.— N 61.— P. 559—567.
26. Гуменюк А.Ф. Аспекти раціонального лікування серцево—судинних хворих з поліморбідними ураженнями / А.Ф. Гуменюк // Український медичний часопис. — 2009. — № 5 (73). — С. 25—32.
27. Чучалин А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Часть I. ХОБЛ и поражения сердечно—сосудистой системы / А.Г. Чучалин // Рус. мед. журн. — 2008. — 16 (2). — 58—64.

28. Salpeter S.R. Cardiovascular effects of beta—agonists in patients with asthma and COPD: a meta—analysis / S.R. Salpeter, T.M. Ormiston, E.E. Salpeter // *Chest*. — 2004. — V. 125 (6). — P. 2309—2321.
29. Au D.H. Association between inhaled beta—agonists and the risk of unstable angina and myocardial infarction / D.H. Au, J.R. Curtis, N.R. Every et al. // *Chest*. — 2002. — V. 121 (3). — P. 846—851.
30. Задионченко В.С. Артериальная гипертензия и ХОБЛ — рациональный выбор терапии / В.С. Задионченко, Т.В. Адашева, М.В. Мациевич // *Рус. мед. журн.* — 2006. — 14 (10). — С. 795—800.
31. Чернобривенко О.О. Проблема безпечності теофілінів з точки зору кардіолога / О.О. Чернобривенко // *Український терапевтичний журнал*. — 2007. — № 1. — С. 54—58.
32. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text // *EHJ*. — 2006. — Vol. 27. — P. 1979—2030.
33. Naeije R., Garfmuller P. Pathophysiology of pulmonary arterial hypertension // *Eur. Respir. Monogr.*— 2008.— N 9.— P. 121—204.
34. Преображенский Д.Е., Сидоренко Б.А., Тарыкина Е.В и др. Хроническая сердечная недостаточность у лиц пожилого возраста: особенности этиопатогенеза и медикаментозного лечения // *Concilium medicum*.— 2005.— Т. 7, № 12.— С. 897—905.
35. Tardif J.C., Ford I., Tendera M. Efficacy of ivabradine, a new selective if inhibitor, compared with atenolol in patients with chronostable angina // *Eur. Heart. J.*— 2005.— N 26.— P. 2529—2536.
36. Распутіна Л.В. Спосіб раціональної комбінації антигіпертензивних препаратів в осіб із поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та хронічного обструктивного захворювання легень // *БМВ*.— № 4.— С. 69—73.
37. Яшина Л.Я. Как сохранить функцию легких и избавить больных от одышки при ХОЗЛ? // *Пульмонология*.— 2007, № 18.— С. 30—31.

- 38.Тодоріко Л.Д. Особливості фармакотерапії хронічних обструктивних захворювань легень на тлі супутньої патології в осіб літнього та старечого віку: Метод. реком.— К., 2008.— 24 с.
- 39.Чучалин А.Г. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких.— М.: Атмосфера, 2007.— 134 с.