

# Системные Гипертензии

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

## Systemic Hypertension

OFFICIAL JOURNAL OF THE RUSSIAN SOCIETY OF HYPERTENSION



Камилль Писсарро (1890)

Dot.com - Camille Pissarro

Том 17 | №3 | 2020

Vol. 17 | No. 3 | 2020



# CONSILIUM MEDICUM

[OmniDoctor.ru](http://OmniDoctor.ru)

**КАЧЕСТВЕННЫЙ КОНТЕНТ**  
в свободном доступе  
для специалистов во всех  
областях клинической медицины

**17**

периодических изданий  
для врачей и фармацевтов

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ СОВРЕМЕННАЯ ОНКОЛОГИЯ

ДЕРМАТОЛОГИЯ



**АВТОРЫ - ЛУЧШИЕ ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ И ЗАРУБЕЖНЫЕ СПЕЦИАЛИСТЫ:**  
2600+ ведущих экспертов в различных областях медицины  
151 академик и член-корреспондент РАН  
2234 доктора медицинских наук

По состоянию на март 2020 г.

БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

НЕВРОЛОГИЯ И РЕВМАТОЛОГИЯ

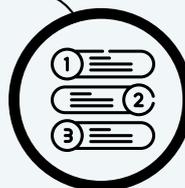
## УЧАСТКОВЫЙ ПЕДИАТР

СПРАВОЧНИК ПРОВИЗОРА

ГИНЕКОЛОГИЯ  
ПЕРВОСТОЛЬНИК

## СИСТЕМНЫЕ ГИПЕРТЕНЗИИ

**ТИПЫ ПУБЛИКАЦИЙ:**  
систематические обзоры и метаанализы  
оригинальные статьи и клинические случаи  
обзоры конгрессов, симпозиумов и конференций  
международные и национальные рекомендации  
схемы, алгоритмы, инфографика



## ЖЕНСКАЯ КОНСУЛЬТАЦИЯ



**УДОБНЫЕ СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ИНФОРМАЦИИ:**  
печатные издания, электронная библиотека,  
видео- и аудиоконтент, вебинары, соцсети

УЧАСТКОВЫЙ ТЕРАПЕВТ

СПРАВОЧНИК ПОЛИКЛИНИЧЕСКОГО ВРАЧА  
ПЕДИАТРИЯ

CONSILIUM MEDICUM



# Системные Гипертензии

syst-hypertension.ru

Том 17, №3, 2020

«Системные гипертензии» – рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения, предоставляющее основанную на принципах доказательной медицины методическую, аналитическую и научно-практическую информацию в сфере артериальной гипертензии и ее осложнений, симптоматических гипертензий и легочной гипертензии.  
 Год основания журнала – 2004.

## Главный редактор

**Чазова Ирина Евгеньевна**, академик РАН, д.м.н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

## Заместители главного редактора

**Бойцов Сергей Анатольевич**, академик РАН, д.м.н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

**Остроумова Ольга Дмитриевна**, д.м.н., проф., Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

**Карпов Юрий Александрович**, д.м.н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

**Подзолков Валерий Иванович**, д.м.н., проф., Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Ответственный секретарь

**Жернакова Юлия Валерьевна**, д.м.н., ученый секретарь, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

## Редакционная коллегия

**Галевич Альберт Сарварович**, академик АН Республики Татарстан, д.м.н., проф., Российский кардиологическое общество, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

**Фомин Виктор Викторович**, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Кобалава Жанна Давидовна**, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

**Кухарчук Валерий Владимирович**, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

**Кисляк Оксана Андреевна**, д.м.н., проф., Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

**Медведева Ирина Васильевна**, академик РАН, д.м.н., проф., Тюменская государственная медицинская академия, Тюмень, Россия

**Наконечников Сергей Николаевич**, д.м.н., проф., Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

**Недогода Сергей Владимирович**, д.м.н., проф., Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

**Небиеридзе Давид Васильевич**, д.м.н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

**Щепцова Елена Владимировна**, д.м.н., проф., Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

**Вигимаа Маргус**, д.м.н., проф., Таллинский технологический университет, Таллин, Эстония

**Джумагулова Айнагуль Сөксеналиевна**, д.м.н., проф., Кыргызско-Российский славянский университет, Бишкек, Киргизия

**Доминичак Анна Ф.**, д.м.н., проф., Университет Глазго, Глазго, Шотландия

**Зелвеян Парунак Арутюнович**, д.м.н., проф., Центр превентивной кардиологии, Ереван, Армения

**Курбанов Равшанбек Давлетович**, д.м.н., проф., Научно-исследовательский институт кардиологии, Республиканский специализированный кардиологический центр, Ташкент, Узбекистан

**Сиренко Юрий Николаевич**, д.м.н., проф., Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско, Киев, Украина

**Манчиа Джузеппе**, проф., Университет Бикокка, Милан, Италия

**Нилссон Петер М.**, проф., Лундский Университет, Мальме, Швеция

## Редакционный совет

**Литвин Александр Юрьевич**, д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

**Мартынок Тамила Витальевна**, д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

**Невзорова Вера Афанасьевна**, д.м.н., проф., Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

**Никитин Юрий Петрович**, академик РАН, д.м.н., проф., Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

**Огарков Михаил Юрьевич**, д.м.н., проф., Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, Кемерово, Россия

**Перепеч Никита Борисович**, д.м.н., проф., Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

**Петричко Татьяна Алексеевна**, д.м.н., проф., Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения, Хабаровск, Россия

**Рогоза Анатолий Николаевич**, д.б.н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

**Скибицкий Виталий Викентьевич**, д.м.н., проф., Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

**Терещенко Сергей Николаевич**, д.м.н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

**Чихладзе Новелла Михайловна**, д.м.н., проф., Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

**Шальнова Светлана Анатольевна**, д.м.н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

**Шестакова Марина Владимировна**, академик РАН, д.м.н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

**Свидетельство о регистрации:** ПИ №ФС77-63970.

**Периодичность:** 4 раза в год.

**УЧРЕДИТЕЛЬ:** ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 2 0 тыс. экз.

**Каталог «Пресса России»** 39212.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором: [hmp.ru](http://hmp.ru)

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных изданиях: Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), Directory of Open Access Journals (DOAJ), Dimensions, Ulrich's Periodicals Directory.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, распоряжением Минобрнауки России от 12 февраля 2019 г. № 21-р.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2020 г.

## ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Сайт: [omnidocor.ru](http://omnidocor.ru)

## Отдел рекламы и маркетинга:

Юлия Жолудева

[u.zholudeva@omnidocor.ru](mailto:u.zholudeva@omnidocor.ru)

+7 (495) 098-03-59 (доб. 317)

Наталья Тимакова

[n.timakova@omnidocor.ru](mailto:n.timakova@omnidocor.ru)

+7 (495) 098-03-59 (доб. 328)

Светлана Огнева

[s.ogneva@omnidocor.ru](mailto:s.ogneva@omnidocor.ru)

+7 (495) 098-03-59 (доб. 329)

## Работа с подписчиками:

[subscribe@omnidocor.ru](mailto:subscribe@omnidocor.ru)

## ОБЪЕДИНЁННАЯ РЕДАКЦИЯ

Адрес: 127055, Россия, Москва,

ул. Новослободская, 31с4

Телефон: +7 (495) 098-03-59

Сайт: [hmp.ru](http://hmp.ru)

E-mail: [or@hmp.ru](mailto:or@hmp.ru)

## Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

## Исполнительный директор:

Эвелина Батова

## Научный редактор:

Елена Наумова

## Литературные редакторы-корректоры:

Марина Витвицкая, Евгения Аратова,

Ольга Мелентьева

Дизайн и верстка: Лариса Капырина

## Типография:



**OmniDoctor.ru**

**CONSIILIUM  
MEDICUM**

**объединённая  
редакция**

# Systemic Hypertension

syst-hypertension.ru

Vol. 17, No. 3, 2020

"Systemic Hypertension" is a periodical peer-reviewed scientific and practical print media for healthcare professionals that provides evidence-based methodological, analytical, and scientific and practical information in the field of arterial hypertension and its complications, symptomatic hypertension and pulmonary hypertension. The Journal has been issued since 2004.

## Editor-in-Chief

**Irina E. Chazova**,  
M.D., Ph.D., Professor, Academician  
of the Russian Academy  
of Sciences, National Medical  
Research Center of Cardiology,  
Moscow, Russia

## Deputies Editor-in-Chief

**Sergey A. Boytsov**,  
M.D., Ph.D., Professor, Academician  
of the Russian Academy  
of Sciences, National Medical  
Research Center of Cardiology,  
Moscow, Russia

**Olga D. Ostroumova**,  
M.D., Ph.D., Professor, Pirogov  
Russian National Research Medical  
University, Moscow, Russia

**Yury A. Karpov**,  
M.D., Ph.D., Professor, National  
Medical Research Center  
of Cardiology, Moscow, Russia

**Valery I. Podzolkov**,  
M.D., Ph.D., Professor, Sechenov  
First Moscow State Medical  
University (Sechenov University),  
Moscow, Russia

## Responsible Secretary

**Juliya V. Zhernakova**,  
M.D., Ph.D., Myasnikov Institute  
of Clinical Cardiology, National  
Medical Research Center  
of Cardiology, Pirogov Russian  
National Research Medical  
University, Moscow, Russia

## Editorial Board

**Albert S. Galjavich**, M.D., Ph.D., Professor, Russian Society of Cardiology,  
Kazan State Medical University, Kazan, Russia

**Victor V. Fomin**, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian  
Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University  
(Sechenov University), Moscow, Russia

**Jeanna D. Kobalava**, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member  
of the Russian Academy of Sciences, People's Friendship University of Russia,  
Moscow, Russia

**Valery V. Kukharchuk**, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member  
of the Russian Academy of Sciences, Myasnikov Institute of Clinical  
Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

**Oksana A. Kislyak**, M.D., Ph.D., Professor, Pirogov Russian National Research  
Medical University, Moscow, Russia

**Irina V. Medvedeva**, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian  
Academy of Sciences, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

**Sergey N. Nakonechnikov**, M.D., Ph.D., Professor, Pirogov Russian National  
Research Medical University, Moscow, Russia

**Sergey V. Nedogoda**, M.D., Ph.D., Professor, Volgograd State Medical University,  
Volgograd, Russia

**David V. Nebieridze**, M.D., Ph.D., Professor, National Medical Research Center  
for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

**Elena V. Oshchepkova**, M.D., Ph.D., Professor, Myasnikov Institute of Clinical  
Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

**Margus Viigimaa**, M.D., Ph.D., Professor, Tallinn University of Technology,  
Tallinn, Estonia

**Ainagul' S. Dzhumagulova**, M.D., Ph.D., Professor, Kyrgyz-Russian Slavic  
University, Bishkek, Kyrgyzstan

**Anna F. Dominiczak**, M.D., Ph.D., Professor, University of Glasgow,  
Glasgow, Scotland

**Parunak A. Zelveyan**, M.D., Ph.D., Professor, Preventive Cardiology Center,  
Yerevan, Armenia

**Ravshanbek D. Kurbanov**, M.D., Ph.D., Professor, Cardiology Research Institute,  
Republican Specialized Center of Cardiology, Tashkent, Uzbekistan

**Yuriy N. Sirenko**, M.D., Ph.D., Professor, Strazhesko Institute of Cardiology,  
Kiev, Ukraine

**Giuseppe Mancia**, Professor, University of Milano-Bicocca, Milan, Italy

**Peter M. Nilsson**, Professor, Lund University, Malmö, Sweden

## Editorial Council

**Alexander Yu. Litvin**, M.D., Ph.D., National Medical  
Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

**Tamila V. Martynyuk**, M.D., Ph.D., National Medical  
Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

**Vera A. Nevzorova**, M.D., Ph.D., Professor, Pacific State  
Medical University, Vladivostok, Russia

**Yury P. Nikitin**, M.D., Ph.D., Professor, Academician  
of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk State  
Medical University, Novosibirsk, Russia

**Mikhail Yu. Ogarkov**, M.D., Ph.D., Professor, Novokuznetsk  
State Institute for Postgraduate Training of Physicians,  
Kemerovo, Russia

**Nikita B. Perepech**, M.D., Ph.D., Professor, Mechnikov  
North-Western State Medical University,  
Saint Petersburg, Russia

**Tatyana A. Petrichko**, M.D., Ph.D., Professor, Postgraduate  
Institute for Public Health Workers, Khabarovsk, Russia

**Anatoliy N. Rogozha**, Dr. Sci. (Biol.), Professor, National  
Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

**Vitaliy V. Skibitskiy**, M.D., Ph.D., Professor, Kuban State  
Medical University, Krasnodar, Russia

**Sergey N. Tereshchenko**, M.D., Ph.D., Professor, National  
Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

**Novella M. Chikhladze**, M.D., Ph.D., Professor, Myasnikov  
Institute of Clinical Cardiology, National Medical  
Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

**Svetlana A. Shalnova**, M.D., Ph.D., Professor, National  
Medical Research Center for Therapy and Preventive  
Medicine, Moscow, Russia

**Marina V. Shestakova**, M.D., Ph.D., Professor,  
Academician of the Russian Academy of Sciences,  
National Medical Research Center for Endocrinology,  
Moscow, Russia

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information  
Technology and Mass Media.

**Registration number:** ПИ №Ф077-63970.

**Publication frequency:** 4 times per year.

**FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA**

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Circulation: 2 0 000 copies.

**Catalogue "Pressa Rossii"** 39212.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement  
before submitting an article. Information for authors at [hmpmp.ru](http://hmpmp.ru)

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official  
standpoint.

The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

The Journal is included in the following international databases and information and reference  
publications: Russian Science Citation Index (RSCI), Directory of Open Access Journals (DOAJ),  
Dimensions, Ulrich's Periodicals Directory.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical  
edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written  
consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2020.

## PUBLISHER:

**CONSILIUM MEDICUM**

**Address:** P.O. box 106,  
Moscow, Russia

**Website:** [omnidocor.ru](http://omnidocor.ru)

## Department of Advertising and Marketing:

Yuliya Zholudeva  
[u.zholudeva@omnidocor.ru](mailto:u.zholudeva@omnidocor.ru)  
+7 (495) 098-03-59 (ext. 317)

Natalia Timakova  
[n.timakova@omnidocor.ru](mailto:n.timakova@omnidocor.ru)  
+7 (495) 098-03-59 (ext. 328)

Svetlana Ogneva  
[s.ogneva@omnidocor.ru](mailto:s.ogneva@omnidocor.ru)  
+7 (495) 098-03-59 (ext. 329)

**Subscription:**  
[subscribe@omnidocor.ru](mailto:subscribe@omnidocor.ru)

## OB'YEDINENNAYA REDAKTSIYA

**Address:** 31b4 Novoslobodskaya st.,  
Moscow, Russia

**Phone:** +7 (495) 098-03-59

**Website:** [hmpmp.ru](http://hmpmp.ru)

**E-mail:** [or@hmpmp.ru](mailto:or@hmpmp.ru)

## Editor-in-Chief of the Publishing House:

Boris Filimonov

**Chief Executive:**

Evelina Batova

**Science Editor:**

Elena Naumova

**Literary editors-proofreaders:**

Marina Vitvitskaya, Evgenia Aratova,  
Olga Melenteva

**Design and layout:** Larisa Kapryina

**Printing House:**



# СОДЕРЖАНИЕ

---

**Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких**  
И.Е. Чазова, В.А. Невзорова, Л.Г. Амбатьелло, Т.А. Бродская, Е.В. Ощепкова, А.С. Белевский, Ю.В. Жернакова, З.Р. Айсанов, С.И. Овчаренко, А.Г. Чучалин [Рекомендации] 7

---

**Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертонии: артериальная гипертония и COVID-19**  
И.Е. Чазова, Н.В. Блинова, В.А. Невзорова, Ю.В. Жернакова, М.П. Савенков, Е.В. Ощепкова, О.Д. Остроумова, О.А. Кисляк, С.А. Бойцов [Мнение экспертов] 35

---

**Метод спекл-трекинг эхокардиографии в 3D-режиме в оценке деформационных свойств миокарда и выявлении субклинической кардиотоксичности при химиотерапии у больных раком молочной железы с артериальной гипертонией**  
А.А. Авалян, М.А. Саидова, Е.В. Ощепкова, И.Е. Чазова [Оригинальная статья] 42

---

**Контраст-ассоциированное острое повреждение почек у пациентов с артериальной гипертензией и стабильной ишемической болезнью сердца**  
О.Ю. Миронова, В.В. Фомин [Оригинальная статья] 48

---

**Показатели острой фармакологической пробы у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией после транслюминальной баллонной ангиопластики легочных артерий**  
С.Ю. Яровой, И.Е. Чазова, Ю.Г. Матчин, Н.М. Данилов [Оригинальная статья] 53

---

**Органопротективные свойства фиксированных комбинаций валсартана, амлодипина и гидрохлоротиазида (препараты Вамлосет® и Ко-Вамлосет) у пациентов с артериальной гипертонией 2 и 3-й степени по данным российского клинического исследования VICTORY II**  
И.Е. Чазова, Т.В. Мартынюк, О.В. Родненков, Ш.Б. Гориева, А.Н. Рогоза, М.В. Архипов, Ю.И. Гринштейн, О.Д. Остроумова, А.С. Галявич, О.П. Ротарь, Л.А. Хаишева, Т.Р. Каменева [Оригинальная статья] 59

---

# CONTENTS

---

**Clinical practice guidelines on the diagnosis and treatment of patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease**

Irina E. Chazova, Vera A. Nevzorova, Lali G. Ambatiello, Tat'iana A. Brodskaia, Elena V. Oshchepkova, Andrei S. Belevskii, Juliya V. Zhernakova, Zaurbek R. Aisanov, Svetlana I. Ovcharenko, Aleksandr G. Chuchalin

[Guidelines] 7

---

**Russian Medical Society for Arterial Hypertension Expert Consensus: Hypertension and COVID-19**

Irina E. Chazova, Nataliia V. Blinova, Vera A. Nevzorova, Juliya V. Zhernakova, Mikhail P. Savenkov, Elena V. Oshchepkova, Olga D. Ostroumova, Oksana A. Kisliak, Sergey A. Boytsov

[Opinion of Experts] 35

---

**Speckle-tracking echocardiography in 3D mode in assessing the deformation of the myocardium and identifying subclinical cardiotoxicity during chemotherapy in breast cancer patients with arterial hypertension**

Ani A. Avelyan, Marina A. Saidova, Elena V. Oshchepkova, Irina E. Chazova

[Original Article] 42

---

**Contrast-associated acute kidney injury in patients with arterial hypertension and stable coronary artery disease**

Olga Iu. Mironova, Viktor V. Fomin

[Original Article] 48

---

**Parameters of acute vasoreactivity testing after balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension**

Sergey Y. Yarovoy, Irina E. Chazova, Yuri G. Matchin, Nikolay M. Danilov

[Original Article] 53

---

**Implementation of the organoprotective properties of fixed combinations of valsartan, amlodipine and hydrochlorothiazide (Vamloset® and Co-Vamloset) in patients with grade 2 and 3 hypertension in the Russian clinical study VICTORY II**

Irina E. Chazova, Tamila V. Martynyuk, Oleg V. Rodnenkov, Shurat B. Gorieva, Anatolii N. Rogoza, Mikhail V. Arkhipov, Iurii I. Grinshtein, Olga D. Ostroumova, Albert S. Galiavich, Oksana P. Rotar', Larisa A. Khaisheva, Tatiana R. Kameneva

[Original Article] 59

---

<https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.3.200294>

[Рекомендации]

Российское медицинское общество по артериальной гипертензии  
Российское респираторное общество

# Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких

И.Е. Чазова<sup>1</sup>, В.А. Невзорова<sup>2</sup>, Л.Г. Амбатьелло<sup>1</sup>, Т.А. Бродская<sup>2</sup>, Е.В. Ощепкова<sup>1</sup>, А.С. Белевский<sup>3</sup>, Ю.В. Жернакова<sup>1</sup>, З.Р. Айсанов<sup>3</sup>, С.И. Овчаренко<sup>4</sup>, А.Г. Чучалин<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия  
✉c34h@yandex.ru

## Аннотация

Одним из наиболее частых коморбидных состояний у лиц старше 40 лет является сочетание артериальной гипертензии (АГ) с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Частота АГ у больных ХОБЛ варьирует от 6,8 до 76,3%, составляя в среднем 34,3%. ХОБЛ выявляется у каждого 4-го больного АГ в возрасте от 25 до 64 лет. Учитывая устойчивую тенденцию к увеличению продолжительности жизни, число пациентов с коморбидной патологией будет увеличиваться. В целом диагностические мероприятия и тактика лечения АГ и ХОБЛ определяются действующими клиническими рекомендациями для обеих нозологий, однако имеется ряд особенностей при сочетании этих заболеваний в связи с развитием взаимного патологического влияния друг на друга, что приводит к усугублению течения каждого из них. При выборе антигипертензивных препаратов у пациентов с АГ и ХОБЛ предпочтение следует отдавать тем препаратам, которые способны адекватно снижать повышенное артериальное давление (АД) в условиях гипоксии, особенно в ночные и ранние утренние часы, при этом не ухудшая бронхиальную проходимость и гипоксию, иметь пролонгированное действие. Возможным вариантом их применения может быть назначение в вечернее время. Терапия АГ у пациентов с ХОБЛ должна включать рекомендации по изменению образа жизни, в первую очередь прекращение курения. В качестве начальной терапии рекомендуются применение блокаторов кальциевых каналов, блокаторов рецепторов ангиотензина II или ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. В качестве комбинированной терапии 1-й линии рекомендовано применение блокаторов кальциевых каналов/блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. При недостаточном антигипертензивном эффекте и в зависимости от клинической ситуации возможно назначение тиазидных или тиазидоподобных диуретиков и  $\beta_1$ -селективных адreno-блокаторов. Основу терапии ХОБЛ в сочетании с АГ составляют бронходилататоры. Согласно современным представлениям комбинирование препаратов с разными механизмами действия является наиболее доказанным и обоснованным подходом относительно снижения частоты обострений ХОБЛ и уменьшения симптомов заболевания. При выборе бронходилататора в случае сочетания ХОБЛ и АГ следует учитывать их доказанную безопасность относительно риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений в долгосрочных исследованиях. В режиме монотерапии таким эффектом обладает тiotропия бромид, в том числе в жидкостном ингаляторе, при использовании комбинации – аклидиниум/формотерол и тiotропия бромид/олодатерол. Эскалация терапии ХОБЛ с необходимостью использования ингаляционных стероидов требует тщательного мониторинга уровня АД и, возможно, пересмотра антигипертензивного лечения в сторону его усиления. Применение препаратов при медикаментозной терапии, зависящей от фенотипа заболевания, – рoфлумиласта, теoфиллина, макролидов и мукоактивных препаратов – также вызывает необходимость более жесткого контроля АД у пациентов с АГ и ХОБЛ.

**Ключевые слова:** коморбидная патология, артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких, лечение сочетания артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких, рекомендации.

**Для цитирования:** Чазова И.Е., Невзорова В.А., Амбатьелло Л.Г. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких. Системные гипертензии. 2020; 17 (3): 7–34. DOI: 10.26442/2075082X.2020.3.200294

Russian Society of Hypertension

Russian Respiratory Society

## Clinical practice guidelines on the diagnosis and treatment of patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease

[Guidelines]

Irina E. Chazova<sup>1</sup>, Vera A. Nevzorova<sup>2</sup>, Lali G. Ambatiello<sup>1</sup>, Tat'iana A. Brodskaya<sup>2</sup>, Elena V. Oshchepkova<sup>1</sup>, Andrei S. Belevskii<sup>3</sup>, Juliya V. Zhernakova<sup>1</sup>, Zaurbek R. Aisanov<sup>3</sup>, Svetlana I. Ovcharenko<sup>4</sup>, Aleksandr G. Chuchalin<sup>3</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia;

<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

✉c34h@yandex.ru

## Abstract

One of the most common comorbid condition in people over 40 years old is: arterial hypertension (AH) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The frequency of AH in patients with COPD varies from 6.8 to 76.3%, in average 34.3%. COPD is detected in every fourth patient with hypertension in the age group of 25–64 years. The current trend towards an increase in life expectancy and therefore growing pool of elder cohort, will lead to a higher number of patients with comorbid disorders. Diagnosis and treatment of AH and COPD are determined by current clinical recommendations for both nosologies, however, a number of mutual pathophysiological mechanisms lead to a more severe course of these diseases with frequent exacerbations. The choice of antihypertensive therapy in patients with AH in combination with COPD should be given to drugs that can provide an adequate decrease in blood pressure in hypoxic conditions, especially at night and early morning hours, that have prolonged effect or could be prescribed in the evening, and to those that don't worsen bronchial obstruction or exacerbate hypoxia. Patients with AH and COPD should be given recommendations on lifestyle changes, especially smoking cessation. As initial therapy calcium channel blockers, angiotensin receptor blockers or angiotensin-converting enzyme inhibitors should be considered. Calcium channel blockers/renin-angiotensin system blockers should be considered as the first line for combination therapy. Thiazide, thiazide-like diuretics or  $\beta_1$ -selective adrenergic blockers could be prescribed in case of insufficient antihypertensive response or depending on different clinical scenarios. Bronchodilators are the baseline therapy in COPD with concomitant AH. According to modern concepts, prescription of combi-

**For citation:** Chazova I.E., Nevzorova V.A., Ambat'ello L.G. et al. Clinical practice guidelines on the diagnosis and treatment of patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Systemic Hypertension*. 2020; 17 (3): 7–34. DOI: 10.26442/2075082X.2020.3.200294

nation therapy with different mechanisms of action is the most proven and justified approach, which leads to a decrease in the frequency of exacerbations of COPD and amelioration of the symptoms. The choice of bronchodilator in the case of a COPD and AH combination, should take into account the proven long-term safety regarding the risk of cardiovascular complications. Tiotropium bromide as the monotherapy, including as a liquid inhaler and aclidinium/formoterol, tiotropium/oladeterol as combination therapy showed cardiovascular safety in the long-term studies. The escalation of COPD therapy with the need of inhaled steroids requires careful monitoring of blood pressure and, possibly, a revision of antihypertensive treatment leading to its escalation as well. COPD has many phenotypes requiring different medications, eg.: roflumilast, theophylline, macrolides and mucoactive drugs, that could also require tighter blood pressure control on patients with COPD and AH.

**Key words:** comorbid pathology, arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, treatment of arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease combination, recommendations.

#### Уровень убедительности рекомендаций

Класс I	Доказательства и/или единое мнение, что диагностическая процедура или вид лечения являются эффективными и полезными
Класс II	Противоречивые данные и мнения об эффективности/пользе лечения
Класс IIa	Соотношение данных/мнений в пользу эффективности/пользы лечения
Класс IIb	Соотношение данных/мнений в отношении эффективности/пользы не совсем установлено
Класс III	Данные или единое мнение, что лечение/процедура не является полезным, эффективным, а в ряде случаев может быть даже опасным

#### Уровень достоверности доказательств

Уровень А	Данные получены по результатам множества рандомизированных клинических исследований или метаанализов
Уровень В	Данные получены по результатам 1-го рандомизированного исследования или масштабных исследований с неопределенными результатами
Уровень С	Единое мнение экспертов и/или небольшие неконтролируемые исследования, ретроспективные исследования, регистры

## Оглавление

### Список сокращений

#### 1. Введение

- 1.1. Определение
- 1.2. Этиология и патогенез
- 1.3. Эпидемиология сочетания АГ и ХОБЛ
- 1.4. Кодирование по Международной классификации болезней 10-го пересмотра
- 1.5. Классификация
  - 1.5.1. Классификация АГ
  - 1.5.2. Стратификация ССР у больных АГ
  - 1.5.3. Классификация ХОБЛ
- 1.6. Особенности клинической картины при сочетании АГ и ХОБЛ

#### 2. Диагностические мероприятия, проводимые у пациентов с АГ и ХОБЛ

- 2.1. Жалобы и анамнез
- 2.2. Физикальное обследование пациентов с АГ и ХОБЛ
- 2.3. Лабораторная диагностика при сочетании АГ и ХОБЛ
- 2.4. Инструментальная диагностика у пациентов с АГ и ХОБЛ
  - 2.4.1. Инструментальная диагностика АГ
  - 2.4.2. Инструментальная диагностика ХОБЛ
- 2.5. Другие методы диагностики

#### 3. Лечение пациентов с АГ и ХОБЛ

- 3.1. Мероприятия по изменению образа жизни
- 3.2. Медикаментозная терапия АГ при наличии ХОБЛ
  - 3.2.1. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
  - 3.2.2. Блокаторы рецепторов ангиотензина II
  - 3.2.3. Блокаторы кальциевых каналов
  - 3.2.4. β-Адреноблокаторы
  - 3.2.5. Диуретики тиазидные и тиазидоподобные
  - 3.2.6. Другие диуретики
  - 3.2.7. Другие (дополнительные) классы АГП
  - 3.2.8. Комбинированная медикаментозная терапия у больных АГ при наличии ХОБЛ
- 3.3. Медикаментозная терапия ХОБЛ у пациентов с АГ
  - 3.3.1. Бронходилататоры
    - 3.3.1.1. β-Агонисты
    - 3.3.1.2. Антихолинергические препараты
  - 3.3.2. Комбинированная терапия ХОБЛ при наличии АГ
    - 3.3.2.1. Комбинации бронходилататоров

- 3.3.2.2. Комбинация ИГКС с β-адреномиметиками (агонистами) при ХОБЛ в сочетании с АГ
- 3.3.3. Другая терапия при ХОБЛ в сочетании с АГ
  - 3.3.3.1. Рофлумиласт
  - 3.3.3.2. Пероральные глюкокортикостероиды
  - 3.3.3.3. Теофиллин
  - 3.3.3.4. Антибактериальные препараты
  - 3.3.3.5. Мукоактивные препараты
- 3.3.4. Длительная кислородная поддержка пациентов с ХОБЛ при наличии АГ
  - 3.3.4.1. Длительная кислородная терапия
  - 3.3.4.2. Длительная домашняя неинвазивная вентиляция легких
- 3.4. Лечение экстренных и неотложных состояний у пациентов с АГ и ХОБЛ
  - 3.4.1. Лечение экстренных и неотложных состояний, обусловленных АГ
  - 3.4.2. Лечение обострений ХОБЛ при наличии АГ
    - 3.4.2.1. Медикаментозная терапия обострений ХОБЛ
    - 3.4.2.2. Кислородотерапия
- 3.5. Хирургические методы лечения АГ и ХОБЛ
  - 3.5.1. Хирургические методы лечения, применяемые у пациентов с АГ
  - 3.5.2. Хирургические методы лечения, применяемые у пациентов с ХОБЛ

#### 4. Реабилитация пациентов с АГ и ХОБЛ

- 4.1. Физические тренировки
- 4.2. Обучение пациентов
- 4.3. Самоконтроль и самоуправление.

#### 5. Профилактика и диспансерное наблюдение

- 5.1. Диспансерное наблюдение за пациентами с АГ и ХОБЛ
- 5.2. Профилактические мероприятия

#### 6. Организация медицинской помощи

- 6.1. Показания для плановой госпитализации
- 6.2. Показания для неотложной и/или экстренной госпитализации
- 6.3. Показания к выписке пациента из стационара

#### 7. Список литературы

## Список сокращений

АГ – артериальная гипертония	СКАД – самостоятельный контроль артериального давления
АГП – антигипертензивные препараты	СКФ – скорость клубочковой фильтрации
АГТ – антигипертензивная терапия	СМАД – суточное мониторирование артериального давления
АД – артериальное давление	СН – сердечная недостаточность
БКК – блокаторы кальциевых каналов	СПВ – скорость пульсовой волны
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II	ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ГБ – гипертоническая болезнь	ССО – сердечно-сосудистые осложнения
ГКС – глюкокортикостероиды	ССР – сердечно-сосудистый риск
ГК – гипертонический криз	ТИА – транзиторная ишемическая атака
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка	УДД – уровень достоверности доказательств
ДАД – диастолическое артериальное давление	УУР – уровень убедительности рекомендаций
ДДАХ – длительно действующие антихолинергетики	ФР – фактор риска
ДДБА – длительно действующие $\beta_2$ -агонисты	ХБП – хроническая болезнь почек
ДДБД – длительно действующие бронходилататоры	ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ДН – дыхательная недостаточность	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ДП – дыхательные пути	ЧСС – частота сердечных сокращений
ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	ЭхоКГ – эхокардиография
ИБС – ишемическая болезнь сердца	САТ – test COPD Assessment Test
ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды	CDC (Center for Disease Control and Prevention) – Центр по контролю и профилактике заболеваний
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка	EVALI (E-cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury) – поражение легких при использовании электронных сигарет или вейпов
ИМТ – индекс массы тела	FDA (Food and Drug Administration) – Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США
ИСАГ – изолированная систолическая артериальная гипертония	GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких
КДАХ – короткодействующие антихолинергетики	GCP (good clinical practice) – надлежащая клиническая практика
КДБА – короткодействующие $\beta_2$ -агонисты	mMRC – шкала Modified Medical Research Council Dyspnea Scale
КДБД – короткодействующие бронходилататоры	PaO <sub>2</sub> – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови
КДР – конечно-диастолический размер	SaO <sub>2</sub> – насыщение (сатурация) гемоглобина артериальной крови кислородом
ЛЖ – левый желудочек	$\alpha$ -АБ – $\alpha$ -адреноблокатор
ЛПВП – липопротеины высокой плотности	$\beta$ -АБ – $\beta$ -адреноблокатор
ЛПНП – липопротеины низкой плотности	
НЯ – нежелательные явления	
ОФВ <sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду	
ППТ – площадь поверхности тела	
ПОМ – поражение органов-мишеней	
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система	
РКИ – рандомизированные клинические исследования	
САД – систолическое артериальное давление	
СД – сахарный диабет	

## 1. ВВЕДЕНИЕ

В связи с нарастающей эпидемией неинфекционных заболеваний (сердечно-сосудистые, онкологические, хронические болезни органов дыхания) Всемирной организацией здравоохранения разработана концепция борьбы со сложившейся ситуацией. Естественное старение населения начала XXI в. ведет за собой медицинские и социально-экономические проблемы, одной из которых является частая коморбидность. Коморбидность – сочетание у больного двух или более хронических заболеваний, этиопатогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени появления вне зависимости от активности каждого из них [1].

Одним из наиболее частых коморбидных состояний у лиц старше 40 лет является наличие артериальной гипертонии (АГ) в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

АГ является одним из ведущих факторов, определяющих устойчиво высокие показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и цереброваскулярных заболеваний среди населения.

Коморбидное состояние АГ и ХОБЛ не имеет самостоятельного клинического определения. Для верификации каждого из этих заболеваний следует пользоваться соответствующими клиническими рекомендациями.

### 1.1. Определение

АГ диагностируется при повышении систолического артериального давления (САД)  $\geq 140$  мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД)  $\geq 90$  мм рт. ст. Указанные пороговые значения артериального давления (АД) установлены на основании результатов многих рандомизированных клинических исследований (РКИ), оценивающих эффективность, потенциальную пользу и выраженность побочных эффектов на фоне снижения уровня АД у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) и симптоматическими АГ. Предложенный Г.Ф. Лангом в 1948 г. термин «гипертоническая болезнь» соответствует термину «эссенциальная гипертония» (гипертония), используемому за рубежом. Под ГБ принято понимать хронически протекающее заболевание, при котором повышение АД не связано с выявлением явных причин, приводящих к развитию вторичных форм АГ. ГБ преобладает среди всех форм АГ, составляя более 90%. В силу того, что ГБ – заболевание, имеющее различные клинко-патогенетические варианты течения, в литературе вместо термина «гипертоническая болезнь» используется термин «артериальная гипертония» [2].

**ХОБЛ** – заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и является следствием хронического воспалительного ответа дыхательных путей (ДП) и легочной ткани на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов [3].

В принятых клинических рекомендациях ХОБЛ подчеркивается, что обострения и коморбидные состояния являются неотъемлемой частью болезни и определяют прогноз ее течения [3].

## 1.2. Этиология и патогенез

Большинство хронических неинфекционных заболеваний, к которым относятся ХОБЛ и АГ, развивается одновременно в ответ на воздействие известных факторов риска (ФР), таких как курение, неправильное питание, малоподвижный образ жизни, ожирение [4–6].

Курение является ведущим этиологическим фактором ХОБЛ [7]. Согласно прогностическим исследованиям Всемирного банка, ХОБЛ и другие никотин-ассоциированные заболевания к 2030 г. будут составлять до 70% всех причин смерти в странах с развитой экономикой. Получены доказательства того, что разные варианты курительных устройств, включая электронные сигареты, вейпы и кальяны, оказывают повреждающее влияние на дыхательную систему человека, не уступающее по выраженности табачному дыму [8, 9]. Также к этиологическим факторам относят профессиональные вредности, пассивное курение и загрязнение окружающего воздуха [4]. В развивающихся странах среди причин ХОБЛ значительное место занимает сжигание биомасс для приготовления пищи и обогрева жилых помещений. Помимо экзогенных факторов развития ХОБЛ выделяют ряд эндогенных факторов – генетических (дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина), эпигенетических, а также наличие бронхиальной гиперреактивности [10], бронхиальной астмы, перенесенных тяжелых респираторных инфекций в детском возрасте [11], присутствие симптомов хронического бронхита [10, 12].

Ведущим патогенетическим механизмом ХОБЛ является воспаление ДП, в реализации которого прежде всего принимают участие нейтрофилы, а также макрофаги и Т-лимфоциты (особенно CD8+) как в проксимальных, так и в дистальных ДП. У ряда пациентов в состав воспалительного клеточного репертуара могут входить эозинофилы, особенно при обострении заболевания. К ведущим компонентам патогенеза ХОБЛ относят оксидативный стресс с выделением в воздухоносных путях повышенного количества свободных радикалов и дисбаланс системы «протеазы–антипротеазы», который возникает в результате как увеличенной продукции или повышения активности протеаз, так и снижения активности или уменьшения продукции антипротеиназ. В результате развивается повреждение всех структурных компонентов легких с необратимыми изменениями легочной паренхимы, ДП и сосудов легких [7].

Ведущие патофизиологические процессы при ХОБЛ в виде экспираторного ограничения воздушного потока и легочной гиперинфляции имеют неблагоприятные последствия, а именно:

- появление уплощения диафрагмы с нарушением ее функции и других дыхательных мышц;
- ограничение возможности увеличения дыхательного объема во время физической нагрузки;
- нарастание гиперкапнии при физической нагрузке;
- создание внутреннего положительного давления в конце выдоха;
- повышение эластической нагрузки на респираторную систему с нарушением газообмена.

Указанные процессы лежат в основе большинства системных эффектов ХОБЛ и связаны, в том числе, с риском развития АГ и ухудшения контроля над ее течением. Легочная гипертензия наблюдается при тяжелом течении ХОБЛ. Ее возникновение прежде всего обусловлено спазмом мелких артерий легких вследствие гипоксии с последующими структурными изменениями сосудов легких в виде гиперплазии интимы, гипертрофии/гиперплазии гладкомышечного слоя и наличием воспалительной реакции, сходной с реакцией в ДП. Прогрессирующая легочная гипертензия может приводить к

гипертрофии правого желудочка и в итоге к правожелудочковой недостаточности (легочному сердцу).

Ведущими механизмами развития АГ являются активация симпатoadренальной и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС); повышение эндотелина, вазопрессина, снижение активности депрессорных систем организма (каликренин-кининовая и др.). Дисбаланс этих и других регуляторных систем кровяного давления приводит к дисфункции эндотелия, повышению тонуса артерий и артериол, общего периферического сосудистого сопротивления, сердечного выброса, что составляет патофизиологическую основу АГ. При отсутствии контроля АГ происходит прогрессирование заболевания, развивается поражение органов-мишеней (ПОМ): артериальной системы (потеря эластичности, ремоделирование сосудов, развитие атеросклероза), сердца (гипертрофия миокарда левого желудочка – ЛЖ), сосудов и вещества головного мозга, а также почек, в которых развивается нефроангиосклероз. С позиций сердечно-сосудистого континуума ПОМ создают основу для развития сердечно-сосудистых, цереброваскулярных заболеваний и заболеваний почек [13]. До конца все механизмы развития ГБ остаются неясными.

При коморбидной патологии АГ и ХОБЛ артериальная гипоксемия и гиперкапния прогрессируют с увеличением степени бронхиальной обструкции и усиливают активность РААС и других нейрогуморальных систем, регулирующих АД. Вклад в активацию вазоконстрикторных механизмов при ХОБЛ вносит повышение внутригрудного давления в результате гиперинфляции, которая, в свою очередь, связана с обострениями заболевания. Согласно данным SUMMIT-study риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с ХОБЛ наиболее значителен в течение 1-го месяца после госпитализации и почти в 2 раза выше по сравнению с лицами без обострения ХОБЛ на протяжении года наблюдения [14]. Колебания внутригрудного давления при ХОБЛ с последующей симпатической активацией возникают во время эпизодов кашля, приступов затрудненного дыхания, усиливаясь при отсутствии адекватной бронхолитической терапии.

Наиболее значимым объединяющим патогенетическим механизмом АГ и ХОБЛ является дисфункция сосудистого эндотелия. Развитие эндотелиальной дисфункции в виде клинически обозначенных нарушений эндотелийзависимых вазомоторных реакций на местном и системном уровнях, в свою очередь, связанных с воспалением разного генеза, следует рассматривать в качестве центрального звена кардиореспираторного континуума [15–17]. К настоящему времени накоплено достаточно доказательств участия эндотелия в развитии местных и системных эффектов как при АГ, так и при воздействии табачного дыма. Последовательность событий, приводящих к изменению функциональных свойств эндотелия и сосудистому старению в результате воздействия повреждающих факторов (повышенные значения АД, продукты табачного дыма и др.), инициируется избыточной активацией эндотелийзависимых субстанций с постепенным истощением компенсаторных возможностей эндотелия и его аномальным искаженным ответом как на эти же повреждающие факторы, так и на обычные стимулы. Это проявляется длительной вазоконстрикцией, повышенной адгезивностью и тромбообразованием, ослаблением барьерной функции, усилением клеточной пролиферации и некоторыми другими эффектами, которые ведут к конкретным клиническим проявлениям: сосудистой гипертензии, отеку, ремоделированию сосудов и т.д. При этом часть эффектов, в частности связанных с РААС и участием эндотелия в процессах воспаления, имеют не только местное, но и системное значение.

Изменение биомеханических свойств крупных артерий как один из этапов сосудистого ремоделирования может быть оценено с помощью исследования скорости пульсовой волны (СПВ) и/или пульсового АД и рассматривается как один из важных признаков доклинического ПОМ при АГ, повышающих риск ССО [3]. В популяционном исследовании Copenhagen

gen County population установлено, что увеличение СПВ более 12 м/с ассоциируется с 50% увеличением риска возникновения ССО. Повышение артериальной жесткости выявлено и при ХОБЛ. Увеличение СПВ имеет отрицательную корреляционную зависимость с показателями объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) и прямую – с частотой обострений ХОБЛ [15, 18, 19]. Одной из ведущих причин повышенной артериальной жесткости при ХОБЛ является системное воспаление. Установлена тесная прямая корреляция между уровнями С-реактивного белка, интерлейкина-6 и СПВ при ХОБЛ [7, 20, 21].

В условиях системного воспаления при ХОБЛ создается благоприятная ситуация для индукции процессов атерогенеза [16, 22]. Вследствие повреждения эндотелиальной выстилки сосудов и бронхиального дерева синтезируются факторы, способные модифицировать состав липидов [16, 23]. Результатом является раннее поражение атеросклерозом каротидных артерий, которое связано со степенью редукции ОФВ<sub>1</sub> [24]. Риск развития атеросклероза обнаруживается и у некурящих пациентов с ХОБЛ, очевидно, вследствие системного воспаления, инициируемого респираторной дисфункцией и процессами гипоксии [25].

Помимо поражения сосудов при ХОБЛ установлено изменение тканевой архитектуры миокарда прежде всего правых отделов сердца. В то же время накапливаются данные о поражении при ХОБЛ левых отделов сердца с развитием гипертрофии, разрастания соединительной ткани с негармоничной ориентацией волокон и трансформацией эластина в грубодисперсный коллаген [26]. Указанные изменения могут быть причиной развития диастолических нарушений вследствие недостаточных процессов расслабления миокарда, что усиливается при наличии АГ, являющейся одним из наиболее значительных факторов развития гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) с последующей диастолической и систолической дисфункцией. Таким образом, сочетание АГ и ХОБЛ характеризуется неблагоприятной комбинацией общих патогенетических механизмов, ускоряющих ПОМ даже на ранних стадиях развития обоих заболеваний.

### 1.3. Эпидемиология сочетания АГ и ХОБЛ

Хронические неинфекционные заболевания в современном обществе лидируют в структуре смертности взрослого населения. Учитывая устойчивую тенденцию к увеличению продолжительности жизни и, соответственно, возрастанию в популяции лиц старшей возрастной группы, увеличивается число пациентов с коморбидной патологией. Более 1/2 всех пациентов в возрасте старше 65 лет имеют как минимум 3, а 1/2 из них – более 5 заболеваний [1, 27]. Наличие общих традиционных ФР хронических неинфекционных заболеваний, прежде всего курения и возраста старше 40 лет, создает предпосылки для наиболее часто встречаемой коморбидности в виде сочетания АГ и ХОБЛ, которая, согласно исследованию ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Endpoints) [28], достигает 43%.

Распространенность АГ по данным зарубежных исследований составляет 30–45% среди взрослого населения и порядка 40% – по данным российских исследований. При этом среди мужчин в российской популяции распространенность АГ несколько выше (до 47%), чем среди женщин (около 40%) [5].

По оценкам Всемирной организации здравоохранения ХОБЛ в умеренной и тяжелой форме страдают 65 млн человек в мире. ХОБЛ и инфекции нижних ДП в 2000–2012 гг. занимали 3 и 4-е место среди всех причин смертности населения в ряде стран [7, 29]. Частота АГ у больных ХОБЛ варьирует от 6,8 до 76,3%, составляя в среднем 34,3%, что зависит от исследуемого контингента больных и методов диагностики заболеваний органов дыхания (спирометрия, рентгенография органов грудной клетки и др.) [30, 31]. ХОБЛ выявляется у каждого 4-го больного АГ в возрасте от 25 до 64 лет [32, 33]. Частота этого заболевания увеличивается с возрастом. Наиболее высо-

кая встречаемость отмечается в возрасте 60–70 лет и у мужчин (82%) [7, 30, 34–36].

По данным Росстата, болезни системы кровообращения занимают лидирующую позицию в структуре смертности в России [37]. ХОБЛ по данным Всемирной организации здравоохранения является 3-й лидирующей причиной смерти в мире, ежегодно от ХОБЛ умирают около 2,8 млн человек, что составляет 4,8% всех причин смерти [38]. В Европе показатели смертности от ХОБЛ значительно варьируют: от 0,2 на 100 тыс. населения в Греции, Швеции, Исландии и Норвегии до 80 на 100 тыс. – в Румынии. За период от 1990 до 2010 г. глобальная смертность от ХОБЛ практически не изменилась: среднее число пациентов, ежегодно умирающих от ХОБЛ, колеблется между 3 млн и 2,8 млн человек [3]. В структуре смертности от ХОБЛ помимо респираторных причин 2-е место занимают ССО, риск которых возрастает при наличии у пациентов АГ.

Ранняя диагностика сочетания АГ и ХОБЛ вызывает затруднения в реальной практике врача. Если ошибки измерения АД на приеме у терапевта могут достигать 60%, то проведение спирометрии у пациентов старше 40 лет без респираторных симптомов вовсе не является рутинной практикой. В то же время согласно данным поперечного популяционного эпидемиологического исследования, проведенного в 12 регионах России (в рамках программы GARD), включившего 7164 лиц (средний возраст 43,4 года), распространенность ХОБЛ среди лиц с респираторными симптомами составила 21,8%, а в общей популяции – 15,3% [38]. При наличии у пациентов старше 40 лет такого важного симптома, как одышка, большинство врачей предпочитают оценивать фракцию выброса ЛЖ, что, согласно исследованию специалистов из Великобритании, выполняется в 97%, но не проводить спирометрию, что делается у менее чем 1/3 больных с частотой подтверждения obstructивных нарушений более чем в 1/2 случаев [39, 40].

Сочетание АГ и ХОБЛ значительно увеличивает суммарный сердечно-сосудистый риск (ССР) и ухудшает прогноз течения каждого из заболеваний [41, 42]. В нескольких проспективных исследованиях (CARDIA, Honolulu Heart Program, Whitehall Study, Busselton Health Study, Buffalo Health Study и др.) показана ассоциация между снижением легочных функций, кардиоваскулярной заболеваемостью и смертностью. Установлено, что снижение ОФВ<sub>1</sub> на 10% увеличивает общую смертность на 14%, сердечно-сосудистую смертность – на 28% [43–45]. Подобная связь между снижением ОФВ<sub>1</sub> и увеличением сердечно-сосудистой смертности продемонстрирована и в других больших когортных исследованиях, включая The Copenhagen City Heart Study и The Framingham Study [46, 47]. В свою очередь, присутствие АГ у пациента с ХОБЛ повышает вероятность смерти после госпитализаций по поводу обострения ХОБЛ [48, 49]. Особенностью течения АГ при ХОБЛ является ее неблагоприятный суточный профиль с преобладанием повышения АД в ночном периоде (non-dippers, night-peakers) и высокой суточной вариабельностью [50, 51], что, в свою очередь, является предиктором раннего ПОМ и развития ССО [15, 50, 52]. Соответственно, ранняя диагностика и своевременное лечение АГ и ХОБЛ являются актуальной задачей, решение которой направлено на снижение общей и сердечно-сосудистой смертности и увеличение продолжительности жизни пациентов с коморбидной патологией.

### 1.4. Кодирование по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

В зависимости от клинической ситуации (причина обращения к врачу, госпитализации, утраты трудоспособности) кодирование АГ и ХОБЛ осуществляется согласно основному заболеванию. Так, если ведущей причиной является АГ, то используются шифры Международной классификации болезней 10-го пересмотра **I10–I15** – Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением:

**I10** – Эссенциальная (первичная) гипертензия.

**I11** – ГБ сердца (ГБ с преимущественным поражением сердца).

**Таблица 1. Классификация уровней АД (мм рт. ст.) по измерениям, выполненным врачом/медицинской сестрой**  
**Table 1. Classification of blood pressure (BP) levels (mm Hg) according to measurement performed by a doctor/nurse**

Категории АД	САД		ДАД
Оптимальное	<120	и	<80
Нормальное	120–129	и/или	80–84
Высокое нормальное	130–139	и/или	85–89
АГ 1-й степени	140–159	и/или	90–99
АГ 2-й степени	160–179	и/или	100–109
АГ 3-й степени	≥180	и/или	≥110
Изолированная систолическая АГ	≥140	и	<90

**Таблица 2. Пороговые уровни АД (мм рт. ст.), используемые для диагностики АГ, по данным разных методов измерения**  
**Table 2. BP thresholds (mm Hg) used for the diagnosis of hypertension, according to different measurement methods**

Категория	САД		ДАД
Офисное АД	≥140	и/или	≥90
СМАД			
Дневное (бодрствование)	≥135	и/или	≥85
Ночное (сон)	≥120	и/или	≥70
Суточное	≥130	и/или	≥80
СКАД	≥135	и/или	≥85

**Таблица 3. Стратификация ССР у пациентов с АГ**  
**Table 3. Cardiovascular risk (CVR) stratification in patients with arterial hypertension (AH)**

Стадия ГБ	ФР, ПОМ, заболевания	АД, мм рт. ст.		
		АГ 1-й степени (САД 140–159 и/или ДАД 90–99)	АГ 2-й степени (САД 160–179 и/или ДАД 100–109)	АГ 3-й степени (САД ≥180 и/или ДАД ≥110)
Стадия I (неосложненная)	Других ФР нет	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск
	1–2 ФР	Умеренный риск	Высокий риск	Высокий риск
	≥3 ФР	Высокий риск	Высокий риск	Высокий риск
Стадия II (бессимптомная)	Субклиническое ПОМ, ХБП стадии 3 или СД	Высокий риск	Высокий риск	Очень высокий риск
Стадия III (осложненная)	ССЗ, цереброваскулярная болезнь, ХБП ≥4-й стадии или СД с ПОМ или ФР	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск

**II2** – Гипертензивная (гипертоническая) болезнь с преимущественным поражением почек.

**II3** – Гипертензивная (гипертоническая) болезнь с преимущественным поражением сердца и почек.

**II5** – Вторичная гипертензия.

Если основной причиной обращения к врачу, госпитализации или утраты трудоспособности является ХОБЛ, указываются шифры J44 – Хронические болезни нижних ДП, ХОБЛ:

**J44.0** – ХОБЛ с острой респираторной инфекцией нижних ДП.

**J44.1** – ХОБЛ с обострением неуточненная.

**J44.8** – Другая уточненная ХОБЛ:

Хронический бронхит: астматический (обструктивный) без дополнительных уточнений, эмфизематозный без дополнительных уточнений, обструктивный без дополнительных уточнений.

**J44.9** – ХОБЛ неуточненная:

ХОБЛ без дополнительных уточнений.

## 1.5. Классификация

При наличии коморбидного состояния АГ и ХОБЛ каждая нозология должна быть сформулирована в соответствии с классификацией, принятой в клинических рекомендациях.

### 1.5.1. Классификация АГ

В течении ГБ выделяют 3 стадии:

I – могут присутствовать ФР, ПОМ отсутствуют;

II – диагностировано поражение одного или нескольких органов-мишеней, хроническая болезнь почек (ХБП) стадии 3 или неосложненный сахарный диабет (СД);

III – имеются ССЗ, цереброваскулярная болезнь, ХБП ≥4-й стадии или СД с ПОМ или ФР.

Пороговые уровни АД неоднократно менялись по мере получения новых данных РКИ. В настоящее время используется следующая классификация уровней АД у лиц старше 18 лет (табл. 1).

✓ Рекомендуется классифицировать АД на оптимальное, нормальное, высокое нормальное или гипертензию 1–3-й степеней по уровню офисного АД [2].

*Уровень убедительности рекомендаций (УУР) I (уровень достоверности доказательств – УДД С).*

**Комментарии.** Критерии диагностики АГ по результатам суточного мониторирования АД (СМАД), самостоятельного контроля АД пациентом (СКАД) и измерений АД, выполненных врачом, различаются (табл. 2). Результаты СМАД и СКАД могут помочь в диагностике АГ, но не заменяют повторные измерения АД в лечебном учреждении (офисное или клиническое АД). Если значения САД и ДАД попадают в разные категории, то степень АГ оценивается по более высокой категории. Изолированная систолическая АГ должна классифицироваться по уровню САД на 1, 2, 3-ю степень согласно уровню АД.

Следует отметить, что низкие значения АД (110–115 мм рт. ст. для САД и 70–75 мм рт. ст. для ДАД) также сопряжены с риском развития ССЗ [2].

### 1.5.2. Стратификация ССР у больных АГ

Стратификация ССР основана на вероятности развития у пациента АГ сердечно-сосудистого события (осложнения), что является важнейшим фактором при принятии решения относительно тактики лечения. С 2003 г. Европейские рекомендации по профилактике ССЗ предлагают использовать шкалу SCORE (Systematic COronay Risk Evaluation), позволяющую оценить 10-летний риск развития первого фатального события в зависимости от пола, уровней АД и общего холестерина и факта курения.

✓ Рекомендуется проводить оценку ССР по шкале SCORE пациентам с АГ, которые не соответствуют категориям высокого или очень высокого риска вследствие имеющихся у них ССЗ, патологии почек, СД или существенно повышенного одного ФР или ГЛЖ, обусловленной АГ [53].  
*УУР I (УДД В).*

**Комментарии.** Шкала SCORE имеет ряд ограничений, например, она может быть применена только для пациентов в возрасте 40–65 лет; не оценивает другие ФР, ПОМ, ассоциированные и сопутствующие заболевания. Пациенты с диагностированным ССЗ, СД 1 и 2-го типов, повышенным единственным ФР (в том числе АГ 3-й степени) или ХБП стадии 3–5 заведомо относятся к категориям очень высо-

**Таблица 4. Факторы, определяющие ССР у больных АГ**  
**Table 4. Factors determining CVR in patients with AH**

<b>Демографические характеристики и лабораторные параметры</b>	
Пол	мужчины > женщины
Возраст, лет	≥55 у мужчин, ≥65 у женщин
Курение	В настоящем или прошлом
Липидный профиль (и/или)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Общий холестерин &gt;4,9 ммоль/л (190 мг/дл)</li> <li>• Холестерин ЛПНП &gt;3,0 ммоль/л (115 мг/дл)</li> <li>• Холестерин ЛПВП: &lt;1,0 ммоль/л (40 мг/дл) у женщин, &lt;1,2 ммоль/л (46 мг/дл) у мужчин</li> <li>• Триглицериды &gt;1,7 ммоль/л (150 мг/дл)</li> </ul>
Мочевая кислота, мкмоль/л	>420 у мужчин, >150–350 у женщин
Нарушение углеводного обмена	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Глюкоза плазмы натощак 5,6–6,9 ммоль/л (101–125 мг/дл) или</li> <li>• Нарушение толерантности к глюкозе 7,8–11,0 ммоль/л</li> </ul>
Ожирение	ИМТ ≥30 кг/м <sup>2</sup>
Абдоминальное ожирение	Окружность талии (для лиц европейской расы): у мужчин ≥102 см, у женщин ≥88 см
Семейный анамнез ранних ССЗ	У мужчин <55 лет, у женщин <65 лет
Ранняя менопауза	<45 лет
ЧСС	>80 уд/мин в покое
<b>Бессимптомное ПОМ</b>	
Пульсовое давление (у пожилых пациентов)	≥60 мм рт. ст.
Каротидно-феморальная СПВ	>10 м/с
Электрокардиографические признаки ГЛЖ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Индекс Соколова–Лайона &gt;35 мм или амплитуда зубца R в отведении avL ≥11 мм</li> <li>• Корнельское произведение &gt;2440 ммхмс или корнельский вольтажный индекс &gt;28 мм для мужчин и &gt;20 мм для женщин</li> </ul>
Эхокардиографические признаки ГЛЖ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ИММЛЖ: для мужчин &gt;50 г/м<sup>2,7</sup>, для женщин &gt;47 г/м<sup>2,7</sup> (рост в метрах<sup>2,7</sup>)</li> <li>• Индексация на ППТ у пациентов с нормальной массой тела: масса ЛЖ/ППТ<sup>2</sup> &gt;115 г/м (мужчины) и &gt;95 г/м (женщины)</li> </ul>
Микроальбуминурия	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30–300 мг/24 ч или</li> <li>• повышение отношения альбумин-креатинин (30–300 мг/г; 3,4–34 мг/ммоль)</li> </ul>
ХБП	<ul style="list-style-type: none"> <li>• III стадия с СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (MDRD-формула) или</li> <li>• низкий клиренс креатинина &lt;60 мл/мин (формула Кокрофта–Гаулта) или</li> <li>• СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (формула СКД-EPI)</li> </ul>
Лодыжечно-плечевой индекс	<0,9
Выраженная ретинопатия	Геморрагическая или экссудативная, отек зрительного нерва
<b>Диагностированные ССЗ, цереброваскулярные или почечные заболевания</b>	
Цереброваскулярные заболевания	Ишемический инсульт, геморрагический инсульт, ТИА
ИБС	Инфаркт миокарда, стенокардия, реваскуляризация миокарда
Клинически значимое поражение периферических артерий	Наличие атеросклеротической бляшки при визуализации
СН	II–III стадия по Василенко–Стражеско
ХБП	IV стадия с расчетной СКФ <30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ; протеинурия (>300 мг/сут)

кого (риск сердечно-сосудистой смертности ≥10%) или высокого 10-летнего ССР (сердечно-сосудистая смертность составляет 5–10%). Поэтому у пациентов с АГ целесообразно проводить стратификацию ССР в соответствии с представленными данными в табл. 3. Несмотря на то, что ХОБЛ в силу патофизиологических механизмов может являться независимым ФР, в таблице стратификации риска она не учитывается в связи с недостаточным количеством исследований с соответствующим уровнем доказанности в этом направлении.

Факторы, определяющие степень ССР, по которым проводится стратификация у больных АГ, представлены в табл. 4.

### 1.5.3. Классификация ХОБЛ

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по ХОБЛ [3] и программе GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) [7] в настоящее время классификация ХОБЛ основана на интегральной оценке тяжести пациентов с ХОБЛ. Она учитывает степень тяжести бронхиальной обструкции по результатам спирометрического исследования (табл. 5) и ряд клинических показателей пациента: количество обострений ХОБЛ за год и выраженность клинических симптомов по шкале mMRC (modified Medical Research Council Dyspnea Scale) и тесту CAT (COPD Assessment Test).

**Таблица 5. Классификация степени тяжести нарушений бронхиальной проходимости при ХОБЛ (по результатам значений постбронходилатационного ОФВ<sub>1</sub>)**

**Table 5. Classification of the severity of bronchial patency disorders in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (according to post-bronchodilator forced expiratory volume in 1 second values)**

<b>GOLD</b>	<b>Степень тяжести</b>	<b>ОФВ<sub>1</sub>/форсированная жизненная емкость легких</b>	<b>ОФВ<sub>1</sub>, % от должного</b>
GOLD 1	Легкая	<0,7 (70%)	ОФВ <sub>1</sub> ≥80%
GOLD 2	Среднетяжелая	<0,7 (70%)	50% ≤ ОФВ <sub>1</sub> <80%
GOLD 3	Тяжелая	<0,7 (70%)	30% ≤ ОФВ <sub>1</sub> <50%
GOLD 4	Крайне тяжелая	<0,7 (70%)	ОФВ <sub>1</sub> <30% или <50% в сочетании с хронической ДН

✓ В целом при постановке диагноза рекомендовано использование алгоритма, указанного в табл. 5 (адаптировано: The Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. <http://goldcopd.org>). Согласно представленному

**Таблица 6. Классификация ХОБЛ согласно GOLD (2011 г.)**  
**Table 6. COPD classification according to GOLD (2011)**

Группа больных	Характеристика	Спирометрическая классификация	Число обострений за 1 год	Шкала mMRC	Тест САТ
A	Низкий риск обострений, симптомы не выражены	GOLD 1–2	<1	0–1	<10
B	Низкий риск обострений, симптомы выражены	GOLD 1–2	<1	>2	>10
C	Высокий риск обострений, симптомы не выражены	GOLD 3–4	>2	0–1	<10
D	Высокий риск обострений, симптомы выражены	GOLD 3–4	>2	>2	>10

**Таблица 7. Классификация тяжести обострений ХОБЛ**  
**Table 7. Classification of COPD exacerbation severity**

Тяжесть	Уровень оказания медицинской помощи
Легкая	Пациенту необходимо увеличение объема проводимой терапии, которое может быть осуществлено собственными силами больного
Средняя	Пациенту необходимо увеличение объема проводимой терапии (назначение антибиотиков и/или системных ГКС), которое требует консультации больного врачом
Тяжелая	Пациент/врач отмечают явное и/или быстрое ухудшение состояния больного, требуется госпитализация больного

алгоритму для постановки диагноза следует оценить выраженность одышки с помощью модифицированной шкалы mMRC и дать комплексную оценку симптомов ХОБЛ с использованием шкалы САТ, а также указать сопутствующие заболевания [3].

*УРЛ (УДДА).*

После этого проводится стратификация пациентов на группы А, В, С, D согласно классификации, представленной в согласительном документе GOLD, 2011 г. (табл. 6).

С учетом представленных позиций диагноз ХОБЛ может выглядеть следующим образом: «ХОБЛ...» и далее следует оценка:

- степени тяжести (I–IV) нарушения бронхиальной проходимости;
- выраженности клинических симптомов: выраженные (САТ $\geq$ 10, mMRC $\geq$ 2), невыраженные (САТ<10, mMRC<2);
- частоты обострений: редкие (0–1), частые ( $\geq$ 2);
- фенотипа ХОБЛ (если это возможно);
- осложнений (дыхательной недостаточности – ДН, легочной гипертензии и др.);
- сопутствующих заболеваний.

Важное значение в клинической картине ХОБЛ имеет наличие обострений заболевания. Частое развитие обострений у пациентов с ХОБЛ приводит к длительному ухудшению (до нескольких недель) показателей функции дыхания и газообмена, более быстрому прогрессированию заболевания,

значимому снижению качества жизни пациентов, декомпенсации сопутствующих хронических заболеваний и, в частности, потери контроля над течением АГ. Тяжелые обострения ХОБЛ являются основной причиной смерти пациентов. В первые 5 дней от начала обострения риск развития острого инфаркта миокарда повышается более чем в 2 раза. Классификация тяжести обострений представлена в табл. 7.

Следует помнить, что обострения ХОБЛ у пациентов с АГ могут маскировать проявления острой сердечной недостаточности (СН), например, при развитии гипертонического криза (ГК), особенно в осенне-зимние месяцы. Наибольшую роль в развитии обострений ХОБЛ играют бактериальные и вирусные респираторные инфекции и атмосферные поллютанты [3]. В 20–30% случаев не удается установить точную причину обострений ХОБЛ. Не следует отрицать вклад сопутствующей патологии, в частности состояние сердечно-сосудистой системы и потери контроля над течением АГ в ухудшении респираторных симптомов, выходящих за рамки их обычных ежедневных колебаний у пациентов с ХОБЛ, что требует проведения соответствующих диагностических мероприятий.

### 1.6. Особенности клинической картины при сочетании АГ и ХОБЛ

Клиническая картина при сочетании АГ и ХОБЛ характеризуется рядом особенностей при сравнении АГ без ХОБЛ. Еще в середине XX в. академик А.Л. Мясников описал связь между наличием хронических неспецифических заболеваний легких и тяжестью течения АГ [54]. В последующем был выявлен ряд клинико-функциональных особенностей, характерных для сочетания этих заболеваний в отличие от АГ без коморбидности [55]:

- Нарушение суточного профиля АД с преобладанием более высоких значений и вариабельности в ночные (non-dippers, night-peakers) и ранние утренние часы. Прогрессирование бронхообструкции, как правило, также происходит в этот период времени, что указывает на взаимосвязь этих заболеваний [56, 57].
- Более высокая частота ПОМ [58].
- Нарушения в системе микроциркуляции с преобладанием гиперемических и застойных явлений [59].
- Увеличение степени диастолической дисфункции ЛЖ. У пациентов с АГ и ХОБЛ помимо ремоделирования правых отделов сердца выявляется более выраженное нарушение диастолической функции ЛЖ на фоне концентрической гипертрофии миокарда ЛЖ [60, 61]. Наличие концентрической гипертрофии указывает на высокий ССР на фоне коморбидной патологии.
- Патология тромбоцитарного гемостаза и нарушение реологии крови вследствие хронической гипоксии [59].
- Более выраженное системное воспаление, эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс [55].
- Повышение жесткости крупных артерий при ХОБЛ может быть причиной развития или прогрессирования АГ [62].
- Значительная активация РААС [58] и, как следствие, более тяжелое течение АГ.

Таким образом, к особенностям клинической картины коморбидного состояния АГ и ХОБЛ следует отнести взаимоусугубляющую симптоматику двух заболеваний с формированием «порочного круга» патологических реакций.

## 2. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ, ПРОВОДИМЫЕ У ПАЦИЕНТОВ С АГ И ХОБЛ

### 2.1. Жалобы и анамнез

При расспросе пациентов с предполагаемой коморбидностью (АГ и ХОБЛ) следует учесть, что АГ может протекать бессимптомно. Появление жалоб отмечается, как правило, при прогрессировании заболевания и ПОМ (головного мозга, сосудов глазного дна, сердца, почек). Наиболее часто беспокоят головные боли в затылочной области, головокружения, снижение памяти, ухудшение зрения, одышка при физических нагрузках. При раз-

витии у пациента с АГ ССЗ и/или цереброваскулярных заболеваний наблюдается характерная симптоматика: стенокардия, одышка разной степени выраженности, снижение толерантности к физической нагрузке, периферические отеки, перебои в работе сердца, транзиторная ишемическая атака (ТИА) и другие проявления сосудистой церебральной недостаточности.

К основным жалобам пациентов с ХОБЛ относятся: одышка, выраженность которой зависит от уровня физической на-

грузки, снижение переносимости физических нагрузок, которые длительный период могут быть незначимыми для пациентов. Жалобы на кашель большие, как правило, не предъявляют, считая его симптомом всех курящих людей. При обострении большие обращают внимание на усиление выделения мокроты, как правило, желтого цвета [63].

При сочетанной патологии АГ и ХОБЛ в течение длительного периода времени у пациента может быть единственная жалоба на одышку, выраженность которой зависит от уровня физической нагрузки, а также снижение переносимости физических нагрузок и хронический кашель. При наличии жалобы на хронический кашель у пациента с АГ необходимо уточнить его характер, исключить связь с приемом лекарственных препаратов, например ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или неселективных  $\beta$ -адреноблокаторов ( $\beta$ -АБ); см. ниже в разделе 3.3 «Медикаментозная терапия ХОБЛ у пациентов с АГ».

При сборе анамнеза у пациентов с предполагаемой коморбидностью (АГ и ХОБЛ) следует обратить внимание на следующие моменты:

- ФР – семейный и индивидуальный анамнез АГ, ССЗ, инсультов и заболеваний почек; семейный и индивидуальный анамнез ФР: гиперхолестеринемия, курение, чрезмерное употребление поваренной соли, алкоголя, малоподвижный образ жизни, ранняя менопауза, нарушения сна, храп во сне, эпизоды ночного апноэ (информация от членов семьи), АГ во время беременности/преэклампсия.
- Признаки ПОМ, ССЗ (ИБС, включая стенокардию, реваскуляризацию миокарда, перенесенный инфаркт миокарда, нарушения ритма и проводимости сердца, ХСН и др.), цереброваскулярных заболеваний (ТИА, инсульт в анамнезе, хронические формы цереброваскулярной недостаточности, ангиопластика сонных артерий, когнитивные нарушения, деменция у пожилых и др.), заболеваний периферических артерий (похолодание конечностей, перемежающаяся хромота, дистанция при ходьбе, боли в покое, реваскуляризация периферических артерий) и заболеваний почек.
- Признаки возможной вторичной АГ: развитие АГ 2 или 3-й степени в молодом возрасте (<40 лет) или внезапное развитие АГ, быстрое ухудшение течения АГ у пожилых; указания на заболевания почек/мочевыводящего тракта; употребление наркотических препаратов/субстанций, сопутствующей терапии (кортикостероиды, назальные вазоконстрикторы, химиотерапия, йохимбин, лакрица); повторяющиеся эпизоды потливости, головных болей, тревоги или сердцебиений (подозрение на феохромоцитому); эпизоды спонтанной или спровоцированной диуретиками гипотонии, приступы мышечной слабости или судорог (гиперальдостеронизм); признаки заболеваний щитовидной или паращитовидных желез; гестоз беременности, прием контрацептивов в настоящее время; указания в анамнезе на синдром ночного апноэ и др.
- Предшествующая антигипертензивная терапия (АГТ) с оценкой ее эффективности и переносимости препаратов, приверженность лечению.

#### УР 1 (УД В).

Для диагностики ХОБЛ у пациентов с ФР возникновения заболевания, часть из которых являются общими для АГ и ХОБЛ (курение, возраст выше среднего), или более тесно связанными именно с ХОБЛ: использование сжигания биомасс для приготовления пищи и обогрева жилых помещений, профессиональные вредности, пассивное курение и загрязнение воздуха вне помещений, наличие тяжелых респираторных инфекций в детском возрасте, бронхальная гиперреактивность и астма в анамнезе, симптомы хронического бронхита – определенную помощь может оказать опросник для диагностики ХОБЛ [3].

Выраженность одышки у пациентов с ХОБЛ может быть оценена с помощью модифицированной шкалы mMRC (табл. 8).

Шкала САТ более широко оценивает влияние ХОБЛ на повседневную жизнь и самочувствие пациентов и тесно коррелирует с состоянием здоровья, оцененным по опроснику госпиталя Святого Георгия. САТ включает 8 вопросов, сумма оценки которых в количестве 17 и более баллов делает диагноз ХОБЛ вероятным, а 16 или менее баллов свидетельствует о низкой вероятности ХОБЛ и необходимости обратиться к специалисту (табл. 9).

**Таблица 8. Модифицированная шкала одышки mMRC**  
**Table 8. The mMRC dyspnea scale**

Степень	Тяжесть	Описание
0	Нет	Я чувствую одышку только при сильной физической нагрузке
1	Легкая	Я задыхаюсь, когда быстро иду по ровной местности или поднимаюсь по пологому холму
2	Средняя	Из-за одышки я хожу по ровной местности медленнее, чем люди того же возраста, или у меня останавливается дыхание, когда я иду по ровной местности в привычном для меня темпе
3	Тяжелая	Я задыхаюсь после того, как пройду примерно 100 м, или после нескольких минут ходьбы по ровной местности
4	Очень тяжелая	У меня слишком сильная одышка, чтобы выходить из дому, или я задыхаюсь, когда одеваюсь или раздеваюсь

**Таблица 9. Оценочный тест по ХОБЛ – САТ**

**Table 9. The COPD Assessment Test (CAT)**

Вопрос	Варианты ответа	Количество баллов
1. Ваш возраст, лет	40–49	0
	50–59	4
	60–69	8
	≥70	10
2. Сколько сигарет вы обычно выкуриваете ежедневно (если вы бросили курить, то сколько вы курили каждый день)? Сколько всего лет вы курите сигареты? Пачка-день = кол-во сигарет, выкуриваемых в день / 20 Пачка-лет = пачка-день × стаж курения	0–14 пачка-лет	0
	15–24 пачка-лет	2
	25–49 пачка-лет	3
3. Ваша масса тела (кг)? Ваш рост (м)? ИМТ = масса тела в кг / рост в м <sup>2</sup>	ИМТ < 25,4	5
	ИМТ 25,4–29,7	1
	ИМТ > 29,7	0
4. Провоцирует ли плохая погода у вас кашель?	Да	3
	Нет	0
	У меня нет кашля	0
5. Беспокоит ли вас кашель с мокротой вне простудных заболеваний?	Да	3
	Нет	0
6. Беспокоит ли вас кашель с мокротой по утрам?	Да	3
	Нет	0
7. Как часто у вас возникает одышка?	Никогда	0
	Иногда или чаще	4
8. У вас есть или отмечалась раньше аллергия?	Да	0
	Нет	3

0 – 10 баллов – незначительное влияние ХОБЛ на жизнь пациента;  
11–20 баллов – умеренное влияние ХОБЛ на жизнь пациента;  
21–30 баллов – сильное влияние ХОБЛ на жизнь пациента;  
31–40 баллов – чрезвычайно сильное влияние ХОБЛ на жизнь пациента.

лирует с состоянием здоровья, оцененным по опроснику госпиталя Святого Георгия. САТ включает 8 вопросов, сумма оценки которых в количестве 17 и более баллов делает диагноз ХОБЛ вероятным, а 16 или менее баллов свидетельствует о низкой вероятности ХОБЛ и необходимости обратиться к специалисту (табл. 9).

✓ На этапе постановки диагноза рекомендуется оценка симптомов ХОБЛ с помощью модифицированной шкалы mMRC и/или шкалы оценки ХОБЛ (САТ).

#### УР 1 (УД А).

- ✓ Учитывая значимость обострений ХОБЛ для прогноза течения заболевания при сборе анамнеза рекомендуется оценивать частоту предыдущих обострений и их тяжесть, а именно число обращений к врачу по поводу нарастающих респираторных симптомов, изменения режима терапии и/или наличие госпитализаций по поводу ХОБЛ за текущий год [64].

УУР I (УДД А).

- ✓ Диагностика сопутствующих заболеваний (дисфункции скелетных мышц, остеопороза, рака легких и депрессии) и особенно ССЗ у пациентов с ХОБЛ согласно принятым клиническим рекомендациям относится к важным диагностическим мероприятиям [65].

УУР I (УДД А).

## 2.2. Физикальное обследование пациентов с АГ и ХОБЛ

При физикальном обследовании устанавливаются степень повышения АД, возможные признаки вторичной АГ, сопутствующих заболеваний и ПОМ, обусловленных АГ.

- ✓ У всех пациентов с АГ рекомендуются определение антропометрических данных: рост, масса тела – и на их основе расчет индекса массы тела (ИМТ), измерение окружности талии [66].

УУР I (УДД С).

**Комментарии.** ИМТ (в кг/м<sup>2</sup>) определяется путем деления массы тела в килограммах на величину роста в метрах, возведенную в квадрат; окружность талии измеряют в положении стоя (на пациенте должно быть только нижнее белье) на уровне середины расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер).

- ✓ Всем пациентам с АГ для оценки состояния органов-мишеней и выявления возможных причин вторичной АГ рекомендуется проводить аускультацию сердца, сонных и почечных артерий, пальпацию периферических артерий [13].

УУР I (УДД С).

**Комментарии.** Наличие шума предполагает необходимость проведения эхокардиографии (ЭхоКГ), дуплексного сканирования брахиоцефальных/почечных/подвздошно-бедренных артерий для выявления ПОМ.

- ✓ Всем пациентам с АГ рекомендуется пальпировать пульс в покое для измерения частоты сердечных сокращений (ЧСС) и выявления аритмий, особенно фибрилляции предсердий [67, 68].

УУР I (УДД В).

**Комментарии.** ЧСС > 80 уд/мин является одним из факторов, определяющих степень ССР у пациентов с АГ.

Физикальное обследование пациентов с ХОБЛ позволяет выявить симптомы, характерные для обструкции бронхов, эмфиземы легких, ДН, оценить работу дыхательных мышц.

УУР I (УДД С).

**Комментарии.** Физикальное обследование является важной частью диагностики в целом, однако обладает достаточно низкой чувствительностью и специфичностью в отношении диагностики легкой и среднетяжелой ХОБЛ. Более выраженные физикальные признаки бронхиальной обструкции и легочной гиперинфляции наблюдаются у пациентов с тяжелой ХОБЛ. В то же время при начальных стадиях заболевания симптомы и данные физикального обследования не являются специфичными.

## 2.3. Лабораторная диагностика при сочетании АГ и ХОБЛ

Лабораторные методы исследования относятся к обязательным методам исследования у пациентов с АГ и ХОБЛ. Методы исследования для обеих нозологий представлены в соответствующих действующих клинических рекомендациях [2, 3].

- ✓ Всем пациентам с АГ для оценки общего ССР на первом этапе рекомендуется проводить рутинные лабораторные методы обследования: общий анализ крови и мочи; определение глюкозы в плазме крови (натощак); общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности

(ЛПВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов; исследование калия, натрия в сыворотке крови [13].

УУР I (УДД С).

- ✓ Всем пациентам с АГ для оценки общего ССР рекомендуется определение содержания креатинина в сыворотке крови с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации – СКФ (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) [69–71].

УУР I (УДД В).

**Комментарии.** Снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> свидетельствует о нарушении функции почек.

- ✓ Всем пациентам с АГ для оценки общего ССР рекомендуется определять концентрацию мочевой кислоты в крови [2].

УУР I (УДД С).

**Комментарии.** Гиперурикемия часто наблюдается при АГ, в том числе у пациентов с метаболическим синдромом, СД и является самостоятельным ФР поражения почек.

- ✓ Всем пациентам с АГ для определения функции почек рекомендуется определять наличие белка в моче в утренней или суточной порции [72, 73].

УУР I (УДД С).

- ✓ Всем пациентам с АГ при отрицательном результате теста на протеинурию и высоком риске поражения почек, особенно у пациентов с метаболическим синдромом, СД, рекомендуется определять соотношение альбумина/креатинина в моче [13, 53, 72].

УУР I (УДД В).

- ✓ Всем пациентам с АГ рекомендуется проведение микроскопии мочевое осадка для выявления эритроцитов, лейкоцитов, эпителиальных клеток, цилиндров, кристаллических и аморфных солей [13].

УУР I (УДД С).

- ✓ Всем пациентам с АГ и избыточной массой тела или ожирением и/или при уровне глюкозы в плазме крови натощак  $\geq 5,6$  ммоль/л (100 мг/дл) рекомендуется проведение перорального теста толерантности к глюкозе и/или определение гликированного гемоглобина [13, 72].

УУР I (УДД С).

- ✓ Из числа лабораторных методов диагностики к обязательным в случае наличия ХОБЛ помимо исследования клинического анализа крови относится цитология мокроты.

УУР I (УДД В).

**Комментарии.** При обострении заболевания наиболее часто встречаются нейтрофильный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом и увеличение СОЭ. Наличие лейкоцитоза служит дополнительным аргументом в пользу инфекционного фактора как причины обострения ХОБЛ.

Может быть выявлена как анемия (результат общего воспалительного синдрома), так и полицитемия. Полицитемический синдром (повышение числа эритроцитов, высокий уровень гемоглобина – более 16 г/дл у женщин и более 18 г/дл у мужчин – и повышение гематокрита > 47% у женщин и > 52% у мужчин) может говорить о существовании выраженной и длительной гипоксемии.

Цитологическое исследование мокроты дает информацию о характере воспалительного процесса и степени его выраженности. Определение атипичных клеток усиливает онкологическую настороженность и требует проведения дополнительных методов обследования.

Микробиологическое исследование мокроты целесообразно проводить при неконтролируемом прогрессировании инфекционного процесса и использовать для подбора рациональной антибиотикотерапии. С этой же целью проводится бактериологическое исследование бронхального содержимого, полученного при бронхоскопии [3].

- ✓ Пациентам с ХОБЛ моложе 45 лет, пациентам с быстрым прогрессированием ХОБЛ или при наличии эмфиземы преимущественно в базальных отделах легких рекомендуется определение уровня  $\alpha_1$ -антитрипсина в крови.

УУР I (УДД В).

## 2.4. Инструментальная диагностика у пациентов с АГ и ХОБЛ

Перечень методов инструментального исследования и уровень доказанности их применения у пациентов с АГ и ХОБЛ представлен в соответствующих действующих клинических рекомендациях для обеих нозологий [2, 3].

### 2.4.1. Инструментальная диагностика АГ

✓ Всем пациентам с АГ для оценки общего ССР рекомендуется обследование с целью оценки состояния органов-мишеней [13, 72].

УУР IIa (УДД В).

**Комментарии.** На основании оценки состояния органов-мишеней определяются степень риска развития ССО и выбор тактики лечения. С этой целью целесообразно проведение исследования сердца (ЭхоКГ, включая определение индекса массы миокарда ЛЖ – ИММЛЖ), почек, сосудов (наличие атеросклеротических бляшек в брахиоцефальных, почечных и подвздошно-бедренных сосудах, определение СПВ).

✓ Измерение АД методами СКАД и/или СМАД вне медицинской организации рекомендуется для подтверждения диагноза АГ, изучения суточного профиля АД, в том числе в ночные часы при использовании метода СМАД, выявления эпизодов гипотонии, контроля за АГТ и максимально точного прогнозирования ССР [74–77].

УУР I (УДД В).

**Комментарии.** СКАД является более воспроизводимым методом контроля АД по сравнению с офисным АД [78]; его результаты являются лучшими предикторами ССЗ и смертности [79]. Метод СКАД повышает приверженность пациента лечению [80, 81]. СКАД выполняется с помощью полуавтоматического/автоматического валидированного тонометра, измерения рекомендовано проводить утром и вечером после 5 мин отдыха, в положении сидя с поддержкой спины и руки. Рекомендовано проводить два измерения АД с интервалом в 1–2 мин, так как первое измерение может быть завышенным [82]. АД, измеренное на запястье, может быть несколько ниже уровня АД на плече.

**СМАД** обычно проводится в течение 24 ч; АД измеряется с 15–30-минутным интервалом. Результаты представляются как средние суточные, дневные и ночные значения, суточный индекс (степень ночного снижения АД); величина АД в утренние часы; вариабельность АД в дневные и ночные часы и показатель нагрузки давлением (процент повышенных значений АД в дневные и ночные часы). СМАД является единственной неинвазивной методикой, обеспечивающей измерение АД во время сна. На основании данных о степени ночного снижения выделяют следующие типы суточного профиля АД (отдельно по критериям систолического и диастолического давления):

1. *Нормальная (оптимальная) степень ночного снижения АД (в англоязычной литературе – «дипперы») – >10% и <20%.*

2. *Недостаточная степень ночного снижения АД («нондипперы») – >0 и <10%.*

3. *Повышенная степень ночного снижения АД («овердипперы») – >20%.*

4. *Устойчивое повышение ночного АД («найттиперы»).*

Данные исследований подтвердили, что отсутствие адекватного снижения АД в ночные часы («non-dipping») является независимым ФР смерти от ССЗ [83].

**Клинические показания для применения СМАД и СКАД в диагностических целях:**

- Пациентам АГ I-й степени по данным клинического АД.
- Высокое клиническое АД у лиц без ПОМ и у лиц с низким общим ССР.
- Подозрение на «маскированную» АГ или гипертонию «белого халата». Под гипертонией «белого халата» подразумевается наличие повышенного АД у пациента, не получающего лечения, во время визита к врачу и нормальные значения АД по данным СМАД и/или СКАД. Для «маскированной» АГ ха-

рактерно наличие нормального офисного АД и повышенных значений по данным СМАД или СКАД.

- Высокое нормальное клиническое АД.
- Нормальное клиническое АД у лиц с ПОМ и у лиц с высоким общим ССР.
- Значительные колебания клинического АД в ходе одного или разных посещений врача.
- Вегетативная, ортостатическая, постпрандиальная, лекарственная гипотония; гипотония во время дневного сна.
- Повышение клинического АД или подозрение на преэклампсию у беременных.
- Выявление истинной и ложной рефрактерной и резистентной АГ.

**Специфические показания к СМАД:**

- Выраженные расхождения между уровнем клинического АД и данными СКАД.
- Оценка суточного ритма АД.
- Подозрение на ночную АГ или отсутствие ночного снижения АД, например, у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна, ХОБЛ, ХБП или СД.
- Оценка вариабельности АД.

✓ Всем пациентам с АГ для выявления ГЛЖ и других поражений сердца, а также для оценки сердечного ритма и выявления аритмий рекомендуется проведение электрокардиографии в 12 отведениях [84].

УУР I (УДД В).

**Комментарии.** Наличие ГЛЖ на электрокардиограмме является независимым прогностическим фактором [85]. Наиболее часто используемыми критериями ГЛЖ при проведении электрокардиографии являются индекс Соколова–Лайона ( $SV_1 + RV_5 > 35$  мм), амплитуда зубца R в отведении aVL  $\geq 11$  мм, Корнельский показатель ( $RAVL + SV_3$ ; для мужчин  $> 28$  мм; для женщин  $> 20$  мм), Корнельское произведение ( $(RAVL + SV_3, \text{ мм}) \times QRS, \text{ мс} > 2440 \text{ мм} \times \text{мс}$ ).

✓ Всем пациентам с АГ рекомендуется проведение трансторакальной ЭхоКГ для уточнения наличия и выраженности ГЛЖ, диастолической дисфункции, дилатации левого предсердия и других поражений сердца [86, 87].

УУР I (УДД В).

**Комментарии.** Выявление ГЛЖ по данным ЭхоКГ является предиктором смертности [88, 89], в то время как регресс ГЛЖ ассоциируется с улучшением прогноза [90]. Для выявления ГЛЖ по данным ЭхоКГ используют следующие показатели:

- ИММЛЖ ( $> 50 \text{ г/м}^{2.7}$  для мужчин;  $> 47 \text{ г/м}^{2.7}$  для женщин, индексирование на рост в  $\text{м}^{2.7}$ , при индексировании на площадь поверхности тела – ППТ:  $> 115 \text{ г/м}^2$  для мужчин,  $> 95 \text{ г/м}^2$  для женщин);
- наличие концентрической ГЛЖ (относительная толщина стенок ЛЖ  $\geq 0,43$ );
- индексированный размер полости ЛЖ [конечно-диастолический размер – КДР ЛЖ/рост (см/м)  $> 3,4$  (мужчины),  $> 3,3$  (женщины)];
- размер левого предсердия [объем левого предсердия/рост<sup>2</sup> ( $\text{мл/м}^2$ )  $> 18,5$  (мужчины),  $> 16,5$  (женщины)].

ИММЛЖ рассчитывается по формуле:  $\text{ИММЛЖ} = \text{масса миокарда ЛЖ/ППТ}$ , где масса миокарда ЛЖ =  $0,8 \times [1,04 \times (\text{межжелудочковая перегородка в диастолу} + \text{КДР} + \text{задняя стенка ЛЖ в диастолу}) \times 3 - \text{КДР} \times 3] + 0,6$ .

✓ При подозрении на ишемию миокарда у пациентов с АГ рекомендуется обследование с целью верификации диагноза [13].

УУР I (УДД С).

✓ Всем пациентам с АГ рекомендуется проведение ультразвукового и доплеровского исследования почек для оценки их размеров, структуры и врожденных/приобретенных аномалий, состояния почечных артерий [13].

УУР IIa (УДД С).

✓ Всем пациентам с рефрактерной АГ, а также пациентам с тяжелым течением АГ и высоким общим ССР рекомендуется исследование глазного дна [13].

УУР I (УДД С).

**Комментарий.** Маркерами гипертонической ретинопатии, а также предикторами смертности является выявление ретинальных геморрагий, микроаневризм, экссудатов, «ватных пятен» и отека соска зрительного нерва [91, 92].

✓ Пациентам с тяжелым течением АГ рекомендуется исследование головного мозга методами компьютерной/магнитно-резонансной томографии с целью выявления осложненных АГ (бессимптомных инфарктов головного мозга, лакунарных инфарктов, микрокровоизлияний и поражения белого вещества, перенесенных ТИА/инсультах) [93, 94].  
*УУР IIa (УДД В).*

#### 2.4.2. Инструментальная диагностика ХОБЛ

✓ Всем пациентам с подозрением на ХОБЛ рекомендуется проводить спирометрию для выявления и оценки степени тяжести обструкции ДП (с методологией проведения спирометрического исследования можно ознакомиться в «Методических рекомендациях по использованию метода спирометрии») [3, 65].  
*УУР I (УДД А).*

✓ Для определения степени обратимости обструкции под влиянием бронхорасширяющих препаратов после спирометрии рекомендуется проведение бронходилатационного теста [95].  
*УУР IIa (УДД С).*

✓ Для исключения смешанных обструктивно-рестриктивных нарушений у пациентов со снижением форсированной жизненной емкости легких, которое происходит при прогрессировании бронхиальной обструкции, нарастании воздушных ловушек и легочной гиперинфляции при ХОБЛ рекомендуется определять остаточную емкость легких методом бодиплетизмографии [96, 97].  
*УУР I (УДД В).*

✓ Для оценки выраженности эмфиземы рекомендуется исследовать остаточную емкость легких и диффузионную способность легких [98].  
*УУР I (УДД В).*

### 3. ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С АГ И ХОБЛ

АГ является самой частой сопутствующей патологией у пациентов с ХОБЛ, при этом такие пациенты часто имеют высокий ССР [53, 96, 97]. Лечение этих заболеваний должно проводиться в соответствии со стандартами и соответствующими рекомендациями. Вместе с тем ряд препаратов, применяемых для лечения одного заболевания, может ухудшать течение другого, например, назначение антихолинэргических средств короткого действия или β-агонистов при ХОБЛ может способствовать увеличению ЧСС и повышению АД, а назначение неселективных β-АБ при АГ – увеличивать бронхообструкцию.

К целям лечения АГ и ХОБЛ относятся:

- 1) устранение симптомов и улучшение качества жизни;
- 2) уменьшение будущих рисков, т.е. профилактика обострений;
- 3) замедление прогрессирования заболеваний;
- 4) снижение смертности.

Тактика ведения пациентов представлена на рисунке.

✓ Большим АГ 1-й степени, относящимся к категории высокого риска, или при наличии ПОМ рекомендуется быстрое начало антигипертензивной лекарственной терапии параллельно с рекомендациями по модификации образа жизни [105, 106].  
*УУР I (УДД А).*

✓ Большим АГ 2–3-й степени рекомендовано быстрое начало антигипертензивной лекарственной терапии при любом уровне ССР, одновременно с рекомендациями по модификации образа жизни [107, 108].  
*УУР I (УДД А).*

✓ Рекомендуется снижать АД до значений <140/90 мм рт. ст. (целевое АД) у всех пациентов, а при условии хорошей пе-

✓ Всем пациентам с подозрением на ХОБЛ для исключения других заболеваний органов дыхания рекомендуется проведение рентгенографии органов грудной клетки в передней прямой проекции [99].  
*УУР IIa (УДД С).*

✓ Компьютерная томография высокого разрешения органов грудной клетки не рекомендуется для рутинного обследования пациентов с ХОБЛ [99].  
*УУР III (УДД С).*

#### 2.5. Другие методы диагностики

✓ Всем пациентам с ХОБЛ рекомендуется проведение пульсоксиметрии для оценки насыщения (сатурации) гемоглобина артериальной крови кислородом (SaO<sub>2</sub>) [100].  
*УУР I (УДД В).*

✓ Проведение анализа газов артериальной крови рекомендуется пациентам с ХОБЛ при значении SaO<sub>2</sub><92% по данным пульсоксиметрии [100, 101].  
*УУР I (УДД В).*

✓ Для определения переносимости физической нагрузки пациентам с ХОБЛ рекомендуется проведение нагрузочных тестов (тест 6-минутной ходьбы, велоэргометрия) [102, 103].  
*УУР I (УДД С).*

✓ Ночная оксиметрия для первичной скрининговой диагностики расстройств дыхания во сне с последующим уточнением диагноза с помощью полисомнографии рекомендуется при наличии повышенной сонливости у пациентов с ХОБЛ в дневное время [99, 104].  
*УУР IIIa (УДД С).*

Кроме того, у пациентов с ХОБЛ и АГ проведение полисомнографии полезно для оценки вклада нарушений дыхания во сне в суточный профиль АД и выяснения причин не поддающейся и/или плохо поддающейся контролю АГ.

реносимости терапии снижать АД<130/80 мм рт. ст., но не ниже 120/70 мм рт. ст. [109, 110].

*УУР I (УДД А).*

#### 3.1. Мероприятия по изменению образа жизни

Модификация образа жизни является доказанной стратегией ведения больных АГ и ХОБЛ. Развивающиеся новые инвазивные методики в настоящее время пока не подтвердили свою эффективность (п. 3.5.1). Модификация образа жизни способствует снижению АД в ряде случаев, однако в большинстве случаев больным АГ требуется также назначение лекарственных препаратов.

Мероприятия по изменению образа жизни рекомендуются всем пациентам с АГ и ХОБЛ. Немедикаментозные методы лечения АГ способствуют снижению АД, уменьшают потребность в антигипертензивных препаратах (АГП) и повышают их эффективность, позволяют корректировать ФР, проводить первичную профилактику АГ у пациентов с высоким нормальным АД, имеющих ФР.

✓ Всем пациентам с АГ и ХОБЛ рекомендуется отказ от курения [3, 7, 111].  
*УУР I (УДД А).*

**Комментарий.** Отказ от курения является самым эффективным мероприятием, оказывающим большое влияние на прогрессирование ХОБЛ и риск ССО при сочетании ХОБЛ и АГ [112]. Обычный совет врача способствует отказу от курения у 7,4% пациентов (на 2,5% больше, чем в контроле), 3–10-минутное углубленное профилактическое консультирование – у 12% пациентов. При больших затратах времени и более



сложных вмешательствах, включающих отработку навыков, обучение пациентов и психосоциальную поддержку, 20–30% пациентов могут отказаться от курения [111].

✓ При отсутствии противопоказаний для поддержки усилий по прекращению курения рекомендуется назначать фармакологические средства для лечения табачной зависимости [113, 114].

УУР I (УДДА).

**Комментарии.** Фармакотерапия эффективно способствует прекращению курения. К препаратам 1-й линии для лечения табачной зависимости относятся варениклин, бупропион с пролонгированным высвобождением, никотинзамещающие препараты. Комбинация мер, включающих советы врача, группы поддержки, отработки навыков и применение никотинзаместительной терапии, приводит через 1 год к отказу от курения в 35% случаев, при этом через 5 лет остаются некурящими 22% пациентов [7].

✓ Всем пациентам с АГ рекомендуется ограничение потребления поваренной соли <5 г/сут с целью дополнительного снижения АД [115, 116].

УУР I (УДДА).

**Комментарии.** Существуют убедительные доказательства связи между потреблением поваренной соли и уровнем АД. Избыточное потребление соли может играть роль в развитии рефрактерной АГ. Стандартное потребление соли во многих странах составляет от 9 до 12 г/сут (80% потребляемой соли приходится на так называемую «скрытую соль»), потребление <5 г/сут у пациентов с АГ способствует дополнительному снижению САД на 4–5 мм рт. ст. Влияние ограничения натрия более выражено у пациентов пожилого и старческого возраста, у пациентов с СД, метаболическим синдромом и ХБП. Ограничение соли может привести к уменьшению числа принимаемых АГП и их доз.

✓ Всем пациентам с АГ рекомендуется ограничить потребление алкоголя до 14 ед/нед у мужчин и до 8 ед/нед у женщин (1 единица равна 125 мл вина или 250 мл пива) [72].

УУР I (УДДА).

**Комментарии.** Существует тесная связь между значительным употреблением алкоголя и уровнем АД, распространенностью АГ и высоким риском ССЗ. Употребление алкоголя может иметь сильный прессорный эффект. Рекомендуются безалкогольные дни в течение недели [117].

✓ Всем пациентам с АГ рекомендуется придерживаться рационального питания для улучшения и контроля метаболических ФР и профилактики развития ожирения [63, 65].

УУР I (УДДА).

**Комментарии.** Пациентам с АГ следует рекомендовать придерживаться диеты с увеличением потребления овощей, свежих фруктов, рыбы, орехов и продуктов, содержащих ненасыщенные жирные кислоты (оливковое масло); ограничение употребления мяса; молочные продукты предпочтительнее должны быть со сниженной жирностью.

✓ Всем пациентам с АГ рекомендуется контроль массы тела для профилактики развития ожирения [118–120].

УУР I (УДДА).

**Комментарии.** АГ тесно связана с избыточной массой тела, а ее снижение сопровождается снижением АД. Снижение массы тела также улучшает эффективность АГП. Для профилактики развития АГ лицам с нормальным АД и для снижения АД пациентам с АГ рекомендуется поддержание массы тела с ИМТ в пределах 20–25 кг/м<sup>2</sup> и окружности талии <94 см у мужчин и <80 см у женщин. У лиц с ожирением снижение массы тела на 5–10% от исходной приводит к достоверному снижению риска развития ССО. Наименьшая смертность от ССО наблюдается при ИМТ около 22,5–25 кг/м<sup>2</sup>. Уменьшению массы тела могут способствовать препараты для лечения ожирения, такие как орлистат и лираглутид, и бариатрическая хирургия, которая снижает ССР у пациентов с тяжелым (морбидным) ожирением.

✓ Всем пациентам с АГ рекомендуется увеличение физической активности для предотвращения развития или лечения ожирения [121–123].

УУР I (УДДА).

**Комментарии.** Регулярные аэробные (динамические) физические нагрузки могут быть полезными как для профилактики и лечения АГ, так и для снижения ССР и смертности. Пациентам с АГ рекомендуются умеренные аэробные нагрузки (ходьба, бег трусцой, езда на велосипеде, плавание, фитнес) продолжительностью не менее 30 мин в течение 5–7 дней в неделю. Изометрическая силовая нагрузка не рекомендуется из-за опасности повышения АД.

Проведение физических нагрузок у пациентов с АГ и ХОБЛ следует контролировать с помощью оценки одышки по шкале Борга, которая не должна превышать 4 (при ХОБЛ средней степени тяжести) или 6 баллов (при ХОБЛ тяжелой степени тяжести) в зависимости от исходной степени одышки. Для профилактики развития легочной гиперинфляции при выполнении физических нагрузок следует использовать длительно-действующие β-агонисты или антихолинергические препараты [124, 125].

При снижении массы тела у коморбидного пациента с АГ и ХОБЛ следует помнить о контроле тощей или безжировой массы тела, поскольку потеря тощей массы тела значительно ухудшает прогноз у пациентов с ХОБЛ [126]. Оценка состояния тощей массы тела возможна с использованием метода биоимпедансометрии состава тела, доступного в центрах медицинской профилактики.

### 3.2. Медикаментозная терапия АГ при наличии ХОБЛ

Для лечения АГ рекомендованы 5 основных классов АГП: ИАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), блокаторы кальциевых каналов (БКК), диуретики и β-АБ [53].

УУР I (УДДА).

В качестве дополнительных классов АГП для комбинированной терапии могут использоваться агонисты имидазолиновых рецепторов и α-адреноблокаторы (α-АБ).

При выборе препаратов АГТ у пациентов с АГ и ХОБЛ предпочтение следует отдавать лекарственным средствам, способным обеспечивать адекватное снижение АГ в условиях гипоксии, особенно в ночные и ранние утренние часы, иметь пролонгированное действие или назначаться в вечернее время, не ухудшающим бронхиальную проходимость и не усугубляющим гипоксию.

### 3.2.1. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИАПФ являются мощными и наиболее часто используемыми препаратами для лечения АГ с большой доказательной базой в отношении кардио-, нефро- и церебропротекции и снижения риска ССО.

*УР I (УДДА).*

При применении ИАПФ хорошо известно такое побочное действие, как сухой, непродуктивный и постоянный кашель, которое проявляется примерно у 5–20% пациентов. Вместе с тем нет убедительных доказательств, что применение ИАПФ приводит к значительному ухудшению проходимости ДП. Например, при назначении каптоприла у ряда пациентов развивался кашель, однако это не было связано с развитием обструкции воздушного потока или гиперчувствительности ДП [127].

Напротив, имеются данные о том, что применение ИАПФ было связано со снижением смертности у пожилых пациентов с ХОБЛ, госпитализированных с обострением [128], а также с улучшением функции скелетной мускулатуры [129], более низким значением легочного сосудистого сопротивления и лактата и более высоким значением сатурации кислородом смешанной венозной крови у отдельных пациентов с ХОБЛ [130].

В настоящее время нет достаточного количества исследований относительно эффективности и безопасности применения ИАПФ у больных АГ и ХОБЛ, что не позволяет рекомендовать их применение в качестве препаратов 1-й линии терапии этой категории пациентов. Однако, основываясь на наличии большого клинического позитивного опыта их применения у больных АГ, при отсутствии противопоказаний, ИАПФ могут быть использованы в составе комбинированной терапии.

*УР IIb (УДДС).*

### 3.2.2. Блокаторы рецепторов ангиотензина II

БРА, так же как ИАПФ, являются наиболее часто используемыми среди других классов АГП в силу наличия большой доказательной базы их эффективности у больных АГ.

*УР I (УДДА).*

В отличие от ИАПФ при применении БРА не отмечается «ускользания» антигипертензивного эффекта, так как подавляется активность ангиотензина II независимо от пути его образования. Для этого класса препаратов характерна наиболее высокая приверженность пациентов лечению за счет высокой эффективности и меньшего числа побочных эффектов.

Пациенты с ХОБЛ III и IV стадии хорошо переносят БРА, наблюдается улучшение сердечно-сосудистых и легочных показателей, однако без положительного влияния на силу скелетной мускулатуры [131, 132]. Отсутствие отрицательных эффектов, наблюдаемых в относительно ограниченном количестве исследований у коморбидных больных, и наличие большой доказательной базы эффективности и хорошей переносимости применения БРА у пациентов с АГ в целом свидетельствуют о том, что этот класс препаратов может быть рекомендован для лечения больных АГ и ХОБЛ.

*УР I (УДДС).*

### 3.2.3. Блокаторы кальциевых каналов

У пациентов с АГ БКК используются часто и обладают схожей эффективностью при сравнении с другими АГП в отношении снижения АД, предупреждения развития ССО и смерти [107, 133].

*УР I (УДДА).*

Наиболее часто в РКИ изучалась эффективность дигидропиридиновых БКК (главным образом амлодипина). Недигидро-

пиридиновые препараты (верапамил и дилтиазем) изучались реже, однако по данным метаанализов они не уступают в эффективности дигидропиридиновым БКК [133].

При назначении **недигидропиридиновых БКК** у больных ХОБЛ следует учитывать, что они обладают отрицательными хронотропным, инотропным и дромотропным эффектами. Их не следует применять у пациентов с СН и в сочетании с препаратами, оказывающими аналогичные гемодинамические эффекты. Назначение их может быть рассмотрено у пациентов с фибрилляцией предсердий с целью контроля ЧСС у пациентов с ХОБЛ.

*УР IIb (УДДС).*

Вазодилаторы, к которым относятся **дигидропиридиновые БКК**, ухудшают показатели вентиляционно/перфузионного дисбаланса за счет устранения компенсаторной вазоконстрикции, особенно в случае наличия у пациентов с ХОБЛ легочной гипертензии [134]. Однако следует учитывать, что незначительное изменение показателей оксигенации может вести к усилению сердечного выброса и не ухудшать, а даже улучшать тканевую перфузию в ответ на физическую нагрузку [135].

Благодаря способности дигидропиридиновых БКК снижать гладкомышечный тонус, в том числе в трахее и бронхах, они способствуют усилению бронходилататорного эффекта  $\beta$ -агонистов и могут применяться даже у пациентов с бронхиальной астмой. Следует учитывать, что нифедипин может приводить к незначительному снижению уровня теофиллина в плазме крови [136].

На основании сказанного можно сделать заключение, что назначение дигидропиридиновых БКК может быть рекомендовано для лечения АГ у пациентов с ХОБЛ.

*УР IIa (УДДС).*

### 3.2.4. $\beta$ -Адреноблокаторы

$\beta$ -АБ у пациентов с АГ рекомендуется назначать в комбинации с любым из других основных классов лекарств, когда есть определенные клинические ситуации, в частности стенокардия, постинфарктный кардиосклероз, ХСН, тахикардии или необходим контроль ЧСС, даже у пациентов с неосложненной АГ [137, 138].

*УР I (УДДА).*

Ранее существовало мнение, что блокада  $\beta_2$ -адренорецепторов, расположенных на гладкомышечных клетках ДП, при применении неселективных  $\beta$ -АБ может вызывать бронхоспазм у восприимчивых людей и снижать эффективность  $\beta_2$ -агонистов у пациентов с ХОБЛ [139]. В связи с этим многие врачи избегали назначения  $\beta$ -АБ у пациентов для лечения АГ при наличии ХОБЛ [140, 141].

Применение селективных  $\beta_1$ -АБ, которые имеют большую аффинность к  $\beta_1$ -рецепторам, чем к  $\beta_2$ -рецепторам, с меньшей вероятностью вызывает бронхоконстрикцию. Результаты метаанализа показывают, что у пациентов с ХОБЛ однократное или длительное лечение селективными  $\beta$ -АБ не оказывает значительного влияния на ОФВ<sub>1</sub>, эффективность  $\beta$ -агонистов, частоту применения ингалятора или усугубление респираторных симптомов [142]. Даже у пациентов с ХОБЛ, в случае гиперреактивности ДП, использование селективных  $\beta$ -АБ связано только с небольшим снижением ОФВ<sub>1</sub> и небольшим увеличением ответа  $\beta$ -агониста во время применения первой дозы, при этом оба показателя нормализуются при продолжении лечения [143]. Еще один метаанализ показал, что применение кардиоселективных  $\beta$ -АБ приводит к достоверному, но клинически незначимому снижению ОФВ<sub>1</sub> на 0,03 л ( $p=0,04$ ) без значимого влияния на чувствительность ОФВ<sub>1</sub> к введению  $\beta$ -агониста [144].

Установлено, что  $\beta$ -АБ могут снижать смертность и частоту обострений у пациентов с ХОБЛ посредством улучшения сердечной функции, снижения ЧСС, антиаритмического эффекта (блокада симпатической активации), снижения циркулирующих провоспалительных цитокинов, ингибирования хемотаксиса нейтрофилов и уменьшения количества бокаловидных клеток и слизи [139, 145, 146].

Следует обратить внимание, что  $\beta$ -АБ у пациентов с кислородозависимой ХОБЛ могут ухудшать выживаемость [147].

Среди кардиоселективных  $\beta$ -АБ бисопролол оказывает наименьшее влияние на функцию легких у пациентов с ХОБЛ [148, 149]. Небиволол также является эффективным альтернативным препаратом для пациентов с ХОБЛ, имеет хороший профиль безопасности при регулярном приеме у пациентов с АГ и ХОБЛ [150, 151].

Таким образом, кардиоселективные  $\beta$ -АБ (небиволол, бисопролол, метопролол замедленного высвобождения) можно назначать стабильным пациентам с АГ и ХОБЛ в составе комбинированной терапии при наличии специальных показаний, требующих их применения (ИБС, ХСН со сниженной фракцией выброса, перенесенный инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий и др.). Рекомендуется начинать лечение  $\beta$ -АБ с небольших доз под контролем переносимости (одышка, непереносимость физических упражнений, кашель, повышение потребности в ингаляторе с  $\beta$ -агонистом), функции внешнего дыхания (появление хрипов при аускультации легких, проведение спирометрии). При отсутствии неблагоприятных эффектов со стороны бронхолегочной системы возможно повышение дозы препарата до максимально переносимой. Следует помнить, что применение  $\beta$ -АБ у пациентов с ХОБЛ возможно при соблюдении базовой терапии бронходилататорами, рекомендованной пульмонологами.

УУР IIa (УДДА).

### 3.2.5. Диуретики тиазидные и тиазидоподобные

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики оказывают выраженный антигипертензивный эффект, сопоставимый с ИАПФ, БРА, БКК и  $\beta$ -АБ [53]. Антигипертензивный эффект диуретиков обусловлен способностью увеличивать выведение электролитов, в первую очередь натрия с мочой, что сопровождается усилением диуреза и уменьшением объема циркулирующей крови.

УУР I (УДДА).

Тиазидные диуретики не оказывают отрицательного влияния на проходимость ДП напрямую и могут использоваться у пациентов с ХОБЛ [152]. Однако следует отметить, что диуретики могут снижать уровень калия в плазме крови, что может привести к серьезной гипокалиемии на фоне назначения агонистов  $\beta_2$ -рецепторов и пероральных кортикостероидов при лечении ХОБЛ [153]. Кроме того, на фоне хронической гиперкапнии у пациентов с ХОБЛ назначение тиазидных диуретиков может способствовать задержке диоксида углерода и привести к метаболическому алкалозу [154]. При снижении объема циркулирующей крови они могут повышать гематокрит и ухудшать секрецию слизи в бронхах.

В целом диуретики не рекомендуются для широкого назначения больным АГ и ХОБЛ [155, 156], однако могут применяться в небольших дозах в составе комбинированной терапии, особенно при ХСН под тщательным контролем уровня электролитов, содержания углекислого газа и кислорода в крови.

УУР IIb (УДД С).

### 3.2.6. Другие диуретики

**Петлевые диуретики.** Назначение петлевых диуретиков показано при появлении признаков задержки жидкости при ХСН или снижении СКФ < 30 мл/мин/м<sup>2</sup>. Необходим тщательный контроль уровня электролитов, гематокрита, содержания углекислого газа и кислорода в крови, что следует учитывать у пациентов с ХОБЛ и хронической ДН [53].

Уровень рекомендации: *надлежащая клиническая практика (Good clinical practice – GCP).*

**Блокаторы альдостероновых рецепторов** доказали эффективность в составе комбинированной терапии при лечении резистентной АГ [157] и СН при отсутствии гиперкалиемии.

УУР I (УДД В).

Соответственно, в случае развития резистентной АГ у пациентов с ХОБЛ блокаторы альдостероновых рецепторов могут быть использованы по соответствующим показаниям.

### 3.2.7. Другие (дополнительные) классы АГП

Другие классы АГП являются дополнительными и могут применяться в качестве 4 или 5-й линии выбора в редких случаях резистентной АГ.

**Агонисты имидазолиновых рецепторов.** Моксонидин и рилменидин стимулируют имидазолиновые рецепторы, расположенные в вентролатеральном отделе продолговатого мозга. Моксонидин уменьшает активность симпатической нервной системы и тем самым приводит к снижению АД и урежению ЧСС. Эти препараты могут усугубить брадикардию при одновременном назначении с  $\beta$ -АБ. Важным свойством моксонидина является положительное влияние на углеводный и липидный обмен. Моксонидин повышает чувствительность тканей к инсулину за счет улучшения инсулинзависимого механизма транспорта глюкозы в клетки, снижает уровень инсулина, лептина и глюкозы в крови, уменьшает содержание триглицеридов и свободных жирных кислот, повышает уровень холестерина ЛПВП.

Моксонидин может назначаться пациентам с ХОБЛ в составе комбинированной терапии. Он не усугубляет течение ХОБЛ и фармакокинетически не взаимодействует при одновременном приеме с производными сульфонилмочевины II поколения, глибенкламидом при СД 2-го типа [158].

Уровень рекомендации: GCP.

**$\alpha$ -АБ** в качестве АГП не изучались у пациентов с ХОБЛ. Имеются небольшие исследования по их применению у пациентов с легочной гипертензией при ХОБЛ [159, 160]. Назначение  $\alpha$ -АБ для лечения АГ может быть рассмотрено в особых клинических ситуациях, например, при лечении аденомы предстательной железы.

Уровень рекомендации: GCP.

### 3.2.8. Комбинированная медикаментозная терапия у больных АГ при наличии ХОБЛ

Назначение одного АГП (монотерапия) может быть оправдано лишь у пациентов низкого ССР с АГ 1-й степени. Всем остальным требуется назначение комбинированной терапии [53].

✓ В качестве начальной терапии большинству пациентов рекомендована комбинация лекарственных препаратов.

УУР I (УДДА).

**Комментарии.** Для пациентов с АГ и ХОБЛ предпочтительнее назначение комбинации БКК с блокатором РААС (ИАПФ или БРА).

✓ Рекомендуется начинать АГТ с двойной комбинации препаратов в форме одной таблетки.

УУР I (УДД В).

**Комментарий.** Исключение составляют пожилые пациенты и больные низкого ССР с 1-й степенью АГ (САД < 150 мм рт. ст.). Лечение очень пожилых пациентов следует начинать с монотерапии; при наличии показаний к комбинированной терапии рекомендовано начинать лечение с минимальных доз АГП.

✓ При недостаточной эффективности проводимой двухкомпонентной терапии рекомендовано назначение трехкомпонентной терапии, предпочтительно в форме фиксированной комбинации.

УУР I (УДДА).

**Комментарий.** Для пациентов с АГ и ХОБЛ предпочтительно назначение комбинации БКК и блокаторов РААС (ИАПФ или БРА) с тиазидным/тиазидоподобным диуретиком или селективным  $\beta$ -АБ.

✓ При недостаточной эффективности трехкомпонентной терапии рекомендуется добавление спиронолактона или других препаратов: селективных  $\beta$ -АБ или тиазидных/тиазидоподобных диуретиков, если они не были назначены раньше; других диуретиков (петлевых), антагонистов имидазолиновых рецепторов,  $\alpha$ -АБ.

УУР I (УДД В).

**Таблица 10. Фармакологические классы препаратов, используемых в терапии ХОБЛ**  
**Table 10. Pharmacological classes of drugs used in the treatment for COPD**

Фармакологический класс	Препараты
КДБА	Сальбутамол Фенотерол
ДДБА	Вилантерол Индакатерол Салметерол Олодатерол Формотерол
КДАХ	Ипратропия бромид
ДДАХ	Аклидиния бромид Гликопиррония бромид Тиотропия бромид Умеклидиния бромид
ИГКС	Беклометазон Будесонид Мометазон Флутиказон Флутиказона фураат Циклесонид
Фиксированные комбинации ДДАХ/ДДБА	Гликопиррония бромид/индакатерол Тиотропия бромид/олодатерол Умеклидиния бромид/вилантерол Аклидиния бромид/формотерол
Фиксированные комбинации ИГКС/ДДБА	Беклометазон/формотерол Будесонид/формотерол Флутиказон/салметерол Флутиказона фураат/вилантерол
Ингибиторы фосфодиэстеразы-4	Рофлумиласт
Другие	Теофиллин

✓ Комбинация двух блокаторов РААС не рекомендуется [161, 162].  
 УУР III (УДДА).

### **Заключение по применению АГТ у пациентов с АГ и ХОБЛ**

Пациентам с АГ и ХОБЛ должны быть даны рекомендации по оздоровлению образа жизни, в первую очередь прекращению курения. В качестве начальной терапии рекомендуется применение БКК, БРА или ИАПФ. В качестве комбинированной терапии 1-й линии рекомендовано применение БКК/блокатора РААС. При недостаточном антигипертензивном эффекте (недостижение целевого АД) и в зависимости от клинической ситуации возможно назначение тиазидных/тиазидоподобных диуретиков и  $\beta_1$ -селективных АБ [53].

### **3.3. Медикаментозная терапия ХОБЛ у пациентов с АГ**

Из фармакологических подходов в лечении пациентов с ХОБЛ применяют бронходилататоры, комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и длительно действующих бронходилататоров (ДДБД), ингибиторы фосфодиэстеразы-4, теофиллин (табл. 10), а также вакцинацию против гриппа и пневмококковой инфекции.

Нефармакологические методы включают: прекращение курения, легочную реабилитацию, кислородотерапию, респираторную поддержку и хирургическое лечение [7].

#### **3.3.1. Бронходилататоры**

К бронходилататорам относят  $\beta$ -агонисты и антихолинергические препараты, включающие короткодействующие (продолжительность эффекта 3–6 ч) и длительно действующие (продолжительность эффекта 12–24 ч) препараты.

Всем пациентам с ХОБЛ рекомендуется назначать короткодействующие бронходилататоры (КДБД) для использования по потребности [163].

Применение КДБД по потребности возможно и у пациентов, получающих лечение ДДБД. Увеличение дозы  $\beta$ -агонистов сопряжено с увеличением ССР [164, 165] и потерей контроля над АГ. Необходимость увеличения дозы КДБД у пациентов с коморбидной патологией в виде сочетания АГ и ХОБЛ требует взвешенного подхода и оценки техники ингаляции.

УУР I (УДДА).

#### **3.3.1.1. $\beta$ -Агонисты**

Для лечения ХОБЛ рекомендуется использовать следующие длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты (ДДБА): формотерол, салметерол, индакатерол, олодатерол [95, 98, 100, 166]. При лечении ХОБЛ в сочетании с АГ, в отличие от бронхиальной астмы, ДДБА могут применяться в виде монотерапии (без ИГКС) [3].

УУР I (УДДА).

Активация  $\beta$ -адренорецепторов сердца под действием  $\beta$ -агонистов предположительно может вызывать повышение АД и другие сердечно-сосудистые неблагоприятные реакции в виде ишемии, появлении нарушений ритма сердца, потери контроля над СН. В контролируемых клинических исследованиях и ряде метаанализов у пациентов с ХОБЛ не получено данных об увеличении частоты аритмий, сердечно-сосудистой или общей смертности при применении ДДБА [167].

Тем не менее при лечении пациентов с АГ и ХОБЛ перед назначением ДДБА рекомендуется оценивать риск потери контроля над уровнем АД и развития ССО [103].

УУР IIIb (УДДС).

#### **3.3.1.2. Антихолинергические препараты**

Для лечения ХОБЛ рекомендуется использовать следующие длительно действующие антихолинергики (ДДАХ): тиотропия бромид, аклидиния бромид, гликопиррония бромид, умеклидиния бромид [168–172].

УУР I (УДДА).

Ингаляционные антихолинергики, как правило, отличаются хорошей переносимостью, нежелательные явления (НЯ) при их применении возникают относительно редко.

У пациентов с ХОБЛ и АГ, а также другими сопутствующими ССЗ рекомендуется использование ДДАХ [172, 173].

УУР I (УДДА).

Высказано подозрение о том, что короткодействующие антихолинергики (КДАХ) вызывают НЯ со стороны сердца, применительно к ДДАХ сообщений о повышении частоты НЯ со стороны сердца не получено [172]. В 4-летнем исследовании UPLIFT у пациентов, получавших тиотропия бромид, было достоверно меньше ССО, кроме того, показатели общей смертности среди них были меньше, чем в группе плацебо [174]. В исследовании TIOSPIR (средняя продолжительность лечения 2,3 года) тиотропия бромид в жидкостном ингаляторе доказал высокую безопасность при отсутствии различий с тиотропия бромидом в порошковом ингаляторе в отношении смертности, серьезных НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы и обострений ХОБЛ [173].

Соответственно, при сочетании ХОБЛ и АГ использование в качестве бронходилататора тиотропия бромида в монотерапии как в порошковом, так и жидкостном ингаляторе следует рассматривать как наиболее доказанный и безопасный подход.

### **3.3.2. Комбинированная терапия ХОБЛ при наличии АГ**

#### **3.3.2.1. Комбинации бронходилататоров**

К настоящему времени комбинирование бронходилататоров с разными механизмами действия с целью достижения большей бронходилатации и облегчения симптомов у пациентов с ХОБЛ рассматривается в качестве ведущего метода терапии [173, 175–177].

УУР I (УДДА).

Для лечения ХОБЛ рекомендуется использование фиксированных комбинаций ДДАХ/ДДБА: гликопиррония бромид/индакатерол, тиотропия бромид/олодатерол, умеклидиния бро-

мид/вилантерол, аклидиния бромид/формотерол [100, 170, 178–184].

В метаанализе рандомизированных исследований с использованием различных фиксированных комбинаций ДДАХ/ДДБА была доказана их безопасность относительно риска возникновения сердечно-сосудистых событий [185].

Наиболее безопасными оказались комбинации аклидиния/формотерол 400/12 мкг и тиотропия бромид/олодатерол 5/5 мкг даже по сравнению с плацебо.

Соответственно, у пациентов с ХОБЛ и АГ при выборе двойной бронходилатирующей терапии следует руководствоваться рекомендованными алгоритмами в зависимости от выраженности симптомов и частоты обострений ХОБЛ с учетом безопасности препаратов относительно риска возникновения сердечно-сосудистых событий.

*УУР I (УДДА).*

### 3.3.2.2. Комбинация ИГКС с $\beta$ -адреномиметиками (агонистами) при ХОБЛ в сочетании с АГ

ИГКС рекомендуется назначать только в дополнение к проводимой терапии ДДБД у больных ХОБЛ с бронхиальной астмой в анамнезе и с эозинофилией крови (содержание эозинофилов в крови вне обострения более 300 клеток в 1 мкл) [186].

*УУР IIa (УДДА).*

Пациентам с ХОБЛ и частыми обострениями (2 и более среднетяжелых обострений в течение 1 года или хотя бы 1 тяжелое обострение, потребовавшее госпитализации) также рекомендуется назначение ИГКС в дополнение к ДДБД [187].

*УУР IIa (УДДА).*

Терапия ИГКС и комбинациями ИГКС/ДДБА не влияет на скорость снижения ОФВ<sub>1</sub> и смертность при ХОБЛ [188–190].

С учетом риска серьезных нежелательных эффектов ИГКС при ХОБЛ не рекомендуется назначать в рамках стартовой терапии [191–193]. Относительно риска возникновения ССО у пациентов с ХОБЛ и АГ следует помнить, что в долгосрочных исследованиях в отличие от бронхиальной астмы использовались только средние и высокие дозы ИГКС. Соответственно, при решении вопроса о назначении ИГКС пациенту с ХОБЛ необходимо тщательно контролировать технику ингаляции, поскольку ее нарушение не только уменьшает эффективность лечения, но и повышает биодоступность ИГКС и риск возникновения системных эффектов, в том числе потери контроля над уровнем АД.

*УУР IIa (УДДА).*

### 3.3.3. Другая терапия при ХОБЛ в сочетании с АГ

#### 3.3.3.1. Рофлумиласт

Рофлумиласт подавляет связанную с ХОБЛ воспалительную реакцию посредством ингибирования фермента фосфодиэстеразы-4 и повышения внутриклеточного содержания циклического аденозинмонофосфата.

Рофлумиласт рекомендуется назначать пациентам ХОБЛ с ОФВ<sub>1</sub> < 50% от должного, с хроническим бронхитом и частыми обострениями, несмотря на применение ДДБД для уменьшения частоты среднетяжелых и тяжелых обострений [194, 195].

*УУР I (УДДА).*

Влияние рофлумиласта на качество жизни и симптомы выражено слабо. Препарат вызывает значимые нежелательные эффекты, типичными среди которых являются желудочно-кишечные нарушения и головная боль, а также снижение массы тела [195]. Среди возможных побочных эффектов препарата указана тахикардия, непосредственное влияние на уровень АД отсутствует, что следует помнить при его назначении у пациентов с ХОБЛ и АГ.

#### 3.3.3.2. Пероральные глюкокортикостероиды

Рекомендуется избегать длительного лечения пероральными глюкокортикостероидами (ГКС) пациентов с ХОБЛ, поскольку такое лечение может ухудшить отдаленный прогноз [196–198].

*УУР IIb (УДДС).*

Пероральные ГКС вызывают ряд серьезных нежелательных эффектов; одним из самых важных применительно к ХОБЛ является стероидная миопатия, симптомами которой являются мышечная слабость, снижение физической активности и ДН у пациентов с крайне тяжелой ХОБЛ [198].

Применение системных стероидов у пациентов с ХОБЛ и АГ может вызывать необходимость более тщательного контроля уровня АД и усиления АГТ.

#### 3.3.3.3. Теофиллин

Относительно точного механизма действия теофиллина сохраняются разногласия, но этот препарат обладает и бронходилатационной, и противовоспалительной активностью. Теофиллин значимо улучшает легочную функцию при ХОБЛ и, возможно, улучшает функцию дыхательной мускулатуры, но при этом повышает риск НЯ [199]. Есть данные о том, что низкие дозы теофиллина (100 мг 2 раза в сутки) статистически значимо уменьшают частоту обострений ХОБЛ [200].

Теофиллин рекомендуется для лечения ХОБЛ в качестве дополнительной терапии у пациентов с тяжелыми симптомами [199, 200].

*УУР IIa (УДДС).*

Точная продолжительность действия теофиллина, в том числе препаратов последнего поколения с медленным высвобождением, при ХОБЛ неизвестна. При назначении теофиллина рекомендуется контролировать его концентрацию в крови и корректировать в зависимости от полученных результатов дозу препарата [199].

Фармакокинетика теофиллина характеризуется межличностными различиями и тенденцией к лекарственным взаимодействиям. Теофиллин имеет узкий терапевтический диапазон концентраций и способен приводить к явлениям токсичности. Наиболее распространенные НЯ включают раздражение желудка, тошноту, рвоту, диарею, повышенный диурез, признаки стимуляции центральной нервной системы (головная боль, нервозность, тревожность, агитация) и нарушения ритма сердца.

Следует учесть возможность снижения АД при использовании теофиллина и соответственно пересмотр АГТ при сочетании ХОБЛ и АГ.

*УУР IIb (УДДС).*

#### 3.3.3.4. Антибактериальные препараты

Назначение макролидов, в частности азитромицина, в режиме длительной терапии в дозе 250 мг или 500 мг в день 3 раза в неделю или эритромицина 500 мг 2 раза в день в течение года снижает риск обострений ХОБЛ по сравнению с обычной терапией и рекомендуется больным ХОБЛ с бронхоэктазами и частыми гнойными обострениями [201, 202].

*УУР IIb (УДДВ).*

Широкое использование макролидов, в частности азитромицина, ограничивается риском роста резистентности к ним бактерий и побочными эффектами (снижение слуха, кардиотоксичность) [201]. Так, при использовании азитромицина возможно появление нарушений ритма сердца и удлинения интервала QT. Применение кларитромицина может сопровождаться повышением содержания в крови лекарственных средств, метаболизирующихся в печени с помощью ферментов цитохрома P450, в частности непрямым антикоагулянтов и теофиллина. Непосредственного взаимодействия с АГП и влияния на уровень АД азитромицина и кларитромицина не отмечается.

#### 3.3.3.5. Мукоактивные препараты

Эта группа включает несколько веществ с разными механизмами действия – эрдостеин, карбоцистеин, N-ацетилцистеин. Регулярное использование муколитиков при ХОБЛ изучали в нескольких исследованиях, в которых были получены противоречивые результаты [203, 204].

Назначение N-ацетилцистеина и карбоцистеина рекомендуется больным ХОБЛ при бронхитическом фенотипе и ча-

стых обострениях, особенно если не проводится терапия ИГКС [203].

*УУР IIb (УД С).*

N-ацетилцистеин и карбоцистеин способны проявлять антиоксидантные свойства и могут уменьшать число обострений, но они не улучшают легочную функцию и качество жизни у больных ХОБЛ.

У пациентов с сочетанием ХОБЛ и АГ следует помнить, что одновременное применение ацетилцистеина с вазодилаторами может привести к усилению сосудорасширяющего и антигипертензивного действия.

### **Заключение по тактике медикаментозной терапии пациентов с ХОБЛ и АГ**

Основу терапии ХОБЛ в сочетании с АГ составляют бронходилататоры. Согласно современным представлениям комбинирование препаратов с разными механизмами действия является наиболее доказанным и обоснованным подходом относительно снижения частоты обострений ХОБЛ и уменьшения симптомов заболевания. При выборе бронходилататора в случае сочетания ХОБЛ и АГ следует учитывать их доказанную безопасность относительно риска возникновения ССО в долгосрочных исследованиях. В режиме монотерапии таким эффектом обладает тиотропия бромид, в том числе в жидкостном ингаляторе, при использовании комбинации – аклидиниум/формотерол и тиотропия бромид/олодатерол. Эскалация терапии ХОБЛ с необходимостью использования ингаляционных стероидов требует тщательного мониторинга уровня АД и, возможно, пересмотра антигипертензивного лечения в сторону его усиления. Использование препаратов для медикаментозной терапии, зависящей от фенотипа заболевания, – рофлумиласта, теофиллина, макролидов и мукоактивных препаратов – также в ряде случаев вызывает необходимость более жесткого контроля АД у пациентов с сочетанной патологией.

### **3.3.4. Длительная кислородная поддержка пациентов с ХОБЛ при наличии АГ**

#### **3.3.4.1. Длительная кислородная терапия**

Длительная кислородная терапия в режиме более 15 ч в день с максимальными перерывами между сеансами, не превышающими 2 ч подряд, с потоком кислорода 1–2 л/мин показана пациентам с тяжелой гипоксемией в покое,  $SpO_2 \leq 88\%$  и/или парциальным напряжением кислорода в артериальной крови ( $PaO_2$ ) < 55 мм рт. ст. без или с гиперкапнией, подтвержденными не менее чем дважды за 3-недельный период [7, 205]. Также кислородная терапия показана пациентам с  $SpO_2$  около 88% и  $PaO_2$  около 55 мм рт. ст. при наличии признаков легочной гипертензии, отеков на ногах, связанных с правожелудочковой СН или показателями полицитемии – гематокрит > 55%.

*УУР I (УД А).*

При назначении кислородотерапии рекомендуется стремиться к достижению значений  $PaO_2 > 60$  мм рт. ст. и  $SpO_2 > 90\%$ .

Контроль показателей газового состава крови в процессе проведения кислородной терапии следует проводить каждые 60–90 дней.

*УУР IIb (УД С).*

Длительная кислородная терапия не рекомендуется пациентам с ХОБЛ, продолжающим курить; не получающим адекватную медикаментозную терапию, направленную на контроль течения ХОБЛ (бронходилататоры, ИГКС и т.д.); недостаточно мотивированным для данного вида терапии [206].

*УУР IIb (УД С).*

#### **3.3.4.2. Длительная домашняя неинвазивная вентиляция легких**

Длительная домашняя неинвазивная вентиляция легких показана пациентам с тяжелой и очень тяжелой ХОБЛ с явлениями гиперкапнии или повышением парциального напряжения углекислого газа в артериальной крови  $\geq 45$  мм рт. ст. Гипер-

капния является маркером снижения вентиляционного резерва при терминальных стадиях легочных заболеваний и также служит отрицательным прогностическим фактором для больных ХОБЛ.

При проведении длительной домашней неинвазивной вентиляции легких рекомендуется использовать респираторы в ночное время и, возможно, несколько часов в дневное время [134]. Кроме того, гиперкапния при сочетании ХОБЛ и АГ может быть следствием СОАС, что требует подтверждения при полисомнографии и коррекции с помощью длительной домашней неинвазивной вентиляции легких с положительным давлением в ДП или CPAP-терапии. Частота встречаемости СОАС у пациентов с ХОБЛ может достигать 13,9%, эпизоды ночной гипоксемии и гиперкапнии у них встречаются гораздо чаще, чем при изолированной ХОБЛ или СОАС без ХОБЛ. Для этих пациентов характерно раннее присоединение легочной гипертензии и фатальных нарушений ритма сердца [207, 208]. Комбинация ХОБЛ и СОАС является причиной «ночной» резистентной к терапии АГ.

*УУР IIa (УД В).*

### **3.4. Лечение экстренных и неотложных состояний у пациентов с АГ и ХОБЛ**

#### **3.4.1. Лечение экстренных и неотложных состояний, обусловленных АГ**

Экстренные состояния, как правило, возникают у пациентов с тяжелой АГ (3-й степени) в связи с острым ПОМ, что требует принятия немедленных действий, направленных на снижение АД, и применения внутривенной терапии [209].

ГК подразделяют на осложненные (жизнеугрожающие) и неосложненные (нежизнеугрожающие). Осложненные ГК чаще всего обусловлены приведенными ниже ситуациями:

- **Пациенты со злокачественной АГ**, у которых выявляется тяжелая АГ (обычно 3-й степени) с развитием изменений на глазном дне (кровоизлияния и/или отек соска зрительного нерва), появлением микроангиопатий и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, энцефалопатией (примерно в 15% случаев) [210], а также острой СН и внезапным ухудшением функции почек.
  - **Пациенты с тяжелой АГ, ассоциированной с другими клиническими состояниями**, которым потребуются проведение неотложных мероприятий, направленных на снижение АД (такими как диссекция аорты, острая ишемия миокарда, острая СН).
  - **Пациенты с внезапным повышением АД на фоне феохромоцитомы**, ассоциирующимся с поражением органов.
  - **Беременные женщины с тяжелой АГ или преэклампсией**.
  - При развитии **признаков поражения головного мозга** (могут включать головные боли, нарушения зрения, боль в грудной клетке, одышку, головокружения и другие неврологические симптомы), особенно при наличии гипертонической энцефалопатии (сомноленция, летаргия, тонико-клонические судороги и кортикальная слепота), необходимо исключить инсульт.
  - **Тяжелая АГ у пациентов, которые поступили в отделение интенсивной терапии, не имеющих признаков острого ПОМ**. Такие пациенты не нуждаются в госпитализации. Для снижения АД возможно применение пероральных препаратов. В дальнейшем эти пациенты должны тщательно наблюдаться амбулаторно с целью достижения целевых уровней АД.
  - **Высокое АД, обусловленное введением симпатомиметических средств**, в том числе метамфетамина или кокаина, так как это может привести к развитию экстренных состояний с признаками острого ПОМ.
- При выборе стратегии лечения следует учитывать, что быстрое неконтролируемое снижение АД не рекомендуется, поскольку может привести к развитию осложнений, за исключением неотложного снижения АД у пациентов с инсультами.

**Таблица 11. Экстренные состояния, обусловленные АГ, требующие немедленного снижения АД с помощью внутривенной лекарственной терапии с учетом наличия ХОБЛ****Table 11. AH-related emergency conditions which require an immediate lowering blood pressure with intravenous drug therapy, given a presence of COPD**

Клиническая картина	Скорость снижения и целевые значения АД	Терапия 1-й линии	Альтернативные препараты
Злокачественная АГ, сопровождающаяся острой почечной недостаточностью или без нее	Несколько часов. Снижать среднее АД на 20–25%	Никардипин	Нитропруссид Урапидил
Гипертоническая энцефалопатия	Немедленное снижение среднего АД на 20–25%	Никардипин	Нитропруссид
Острый коронарный синдром	Немедленное снижение САД до <140 мм рт. ст.	Нитроглицерин	Урапидил
Острый кардиогенный отек легких	Немедленное снижение САД до <140 мм рт. ст.	Нитропруссид или нитроглицерин (с петлевыми диуретиками)	Урапидил (с петлевыми диуретиками)
Острая диссекция аорты	Немедленное снижение САД до <120 мм рт. ст. и ЧСС до <60 уд/мин	Эсмолол и нитропруссид или нитроглицерин или никардипин	Метопролол
Эклампсия и тяжелая преэклампсия/HELLP	Немедленное снижение САД до <160 мм рт. ст. и ДАД до <105 мм рт. ст.	Никардипин и сульфат магния	Принять решение о родоразрешении

### Терапевтические стратегии у пациентов с АГ, имеющих цереброваскулярную болезнь или перенесших острый инсульт

✓ Пациентам с острым геморрагическим инсультом не рекомендуется быстрое снижение АД, если САД < 200 мм рт. ст. УУР III (УДД А).

✓ Пациентам с острым геморрагическим инсультом при уровне САД ≥ 220 мм рт. ст. может быть целесообразным осторожное снижение АД с помощью внутривенной терапии до показателя < 180 мм рт. ст. УУР IIIa (УДД В).

✓ При остром ишемическом инсульте не рекомендуется рутинное снижение АД, за исключением следующих ситуаций [53]:

- Пациентам с острым ишемическим инсультом, которым планируется проведение внутривенной тромболитической терапии, АД следует снизить и поддерживать на уровне < 180/105 мм рт. ст. в течение как минимум 24 ч после тромболитика. УУР IIIa (УДД В).

- При значительно повышенном АД у больных, которым не проводился фибринолиз, решение о целесообразности лекарственной терапии с целью снижения АД на 15% в течение 1-х суток после инсульта принимается на основании оценки клинической ситуации. УУР IIIb (УДД С).

✓ Больным АГ, перенесшим острое цереброваскулярное событие, рекомендуется начинать АГТ:

- Сразу после ТИА.

УУР I (УДД А).

- Через несколько дней после ишемического инсульта.

УУР I (УДД А).

✓ Целесообразно снижать САД всем пациентам АГ после ишемического инсульта или ТИА до целевых значений 120–130 мм рт. ст.

УУР IIIa (УДД В).

✓ Рекомендованная АГТ, направленная на предупреждение инсульта, включает блокатор РААС в сочетании с БКК или тиазидоподобным диуретиком.

УУР I (УДД А).

Лечение экстренных состояний, обусловленных АГ, представлено в табл. 11.

✓ Лечение пациентов с осложненным ГК рекомендуется проводить в отделении неотложной кардиологии или палате интенсивной терапии кардиологического или терапевтического отделения [2].

УУР IIIa (УДД С).

Неосложненный ГК не сопровождается острым клинически значимым нарушением функции органов-мишеней. При не-

осложненном ГК могут применяться АГП (каптоприл, моксонидин, клонидин, пропранолол) перорально или сублингвально. Лечение необходимо начинать незамедлительно, скорость снижения АД не должна превышать 25% за первые 2 ч с последующим достижением целевого АД в течение нескольких часов, но не более 24 ч от начала терапии. Лечение пациента с неосложненным ГК может проводиться амбулаторно (за исключением первого ГК при плохом ответе на терапию).

### 3.4.2. Лечение обострений ХОБЛ при наличии АГ

Пациенты с легким обострением ХОБЛ могут лечиться амбулаторно. Госпитализация в стационар рекомендуется при наличии следующих показаний: значительное увеличение интенсивности и/или появление новых клинических симптомов (одышка в покое, нестабильная гемодинамика, ухудшение психического состояния, цианоз, периферические отеки, признаки утомления дыхательных мышц), падение SaO<sub>2</sub> < 90% (или на 4% и более от исходной), невозможность купировать обострение с помощью первоначальной терапии [7].

При сочетании ХОБЛ и АГ необходимо оценить вклад в усиление симптоматики заболевания неконтролируемой гипертонии и ГК. Неконтролируемая гипертония и особенно ГК требуют экстренных мер по снижению АД в первые часы и минуты в связи с появлением или усугублением ПОМ и развития осложнений.

Уровень рекомендации: GCP.

#### 3.4.2.1. Медикаментозная терапия обострений ХОБЛ

Всем пациентам с обострением ХОБЛ рекомендуется назначение ингаляционных бронходилататоров: короткодействующих β<sub>2</sub>-агонистов – КДБА (сальбутамол, фенотерол) или КДАХ (ипратропия бромид) [211, 212]. Эффективность β-агонистов и ипратропия бромида при обострении ХОБЛ примерно одинакова, преимуществом β-агонистов является более быстрое начало действия, а антихолинергических препаратов – высокая безопасность и хорошая переносимость, что следует учесть при сочетании ХОБЛ и АГ.

Повышение дозы КДБА и КДАХ, особенно при назначении через небулайзер, может дополнительно облегчать одышку во время обострения ХОБЛ [212]. Нежелательные эффекты, в том числе повышение АД в ответ на действие КДБА и их комбинации с КДАХ, обычно являются дозозависимыми, что следует учесть при выборе дозы препаратов у пациентов с сочетанием ХОБЛ и АГ.

УУР IIIa (УДД С).

Всем пациентам с обострением ХОБЛ, потребовавшим госпитализации пациентов в стационар, рекомендуется назначение системных ГКС или ИГКС [213, 214]. Обычно рекоменду-

ется курс терапии пероральным преднизолоном в дозе 30–40 мг/сут в течение 5–7 дней. Пациенты с обострением ХОБЛ и эозинофилией крови >2% имеют наилучший ответ на системные ГКС [215].

Более безопасной альтернативой системным ГКС при обострении ХОБЛ являются ингаляционные формы ГКС, назначаемые через небулайзер, что следует учесть при сочетании ХОБЛ и АГ, поскольку можно прогнозировать более значительное повышение АД в ответ на системные ГКС.

*УУР IIa (УДД В).*

Назначение антибактериальной терапии рекомендуется пациентам с обострением ХОБЛ при наличии усиления одышки, увеличения объема и степени гнойности мокроты или при наличии двух из трех перечисленных признаков [216, 217].

*УУР IIa (УДД В).*

Антибактериальная терапия также рекомендуется пациентам с тяжелым обострением ХОБЛ, нуждающимся в инвазивной или неинвазивной вентиляции легких [218].

*УУР IIb (УДД С).*

Для улучшения диагностики и подходов к терапии обострений ХОБЛ рекомендуется использование биомаркеров, таких как С-реактивный белок.

Пациентам с обострением ХОБЛ рекомендуется назначение антибактериальной терапии при повышении уровня С-реактивного белка  $\geq 10$  мг/л [219, 220].

*УУР IIb (УДД С).*

Предполагаемый спектр респираторных патогенов, играющих этиологическую роль в обострении ХОБЛ, и, соответственно, выбор эмпирической антибактериальной терапии зависят от степени тяжести ХОБЛ и наличия ФР.

При легких и среднетяжелых обострениях ХОБЛ без ФР рекомендуется назначение современных макролидов (азитромицин, кларитромицин) и цефалоспоринов III поколения (цефиксим и др.) [221].

*УУР IIa (УДД В).*

В качестве антибактериальных препаратов 1-й линии для пациентов с тяжелыми обострениями ХОБЛ и с ФР рекомендуются амоксициллин/клавуланат или респираторные фторхинолоны (левофлоксацин или моксифлоксацин) [222, 223].

*УУР IIa (УДД В).*

При высоком риске инфекции *Pseudomonas aeruginosa* рекомендуются ципрофлоксацин и другие препараты с антисинегнойной активностью [224].

*УУР IIa (УДД В).*

#### 3.4.2.2. Кислородотерапия

Гипоксемия представляет серьезную угрозу для жизни больного, поэтому кислородотерапия является приоритетным направлением терапии острой ДН на фоне ХОБЛ и АГ.

Всем пациентам с обострением ХОБЛ и острой ДН рекомендовано проведение кислородотерапии с целью достижения  $PaO_2$  в пределах 55–65 мм рт. ст. и  $SaO_2$  88–92% [225]. Для доставки кислорода рекомендуется применять носовые канюли или маску Вентури. При назначении кислорода через канюли большинству больных достаточно потока 1–2 л/мин. Маска Вентури является более предпочтительным способом доставки кислорода, так как позволяет обеспечивать довольно точные значения фракции кислорода во вдыхаемой смеси, не зависящие от минутной вентиляции и инспираторного потока больного.

*УУР IIa (УДД В).*

После инициации или изменения режима кислородотерапии в течение ближайших 30–60 мин рекомендуется проведение газового анализа артериальной крови для контроля показателей парциального напряжения углекислого газа в артериальной крови и pH [226].

*УУР IIb (УДД С).*

При неэффективности малопоточной кислородной терапии и сохраняющихся признаках острой ДН рекомендовано проведение консультации реаниматолога с целью решения

вопроса о других способах кислородной поддержки – неинвазивной вентиляции легких или инвазивной респираторной поддержки.

При обострении ХОБЛ рекомендуется использовать специальные методы улучшения дренажа ДП – высокочастотную перкуссионную вентиляцию легких или высокочастотные колебания (осцилляции) грудной стенки [227].

*УУР IIb (УДД С).*

### 3.5. Хирургические методы лечения АГ и ХОБЛ

#### 3.5.1. Хирургические методы лечения, применяемые у пациентов с АГ

Это быстро развивающиеся методики, которые пока не имеют убедительной доказательной базы в отношении эффективности лечения АГ и безопасности применения.

✓ Методы терапии, основанные на применении устройств, не рекомендованы для лечения АГ в рутинной практике (за исключением научных исследований и РКИ) до появления данных относительно их эффективности и безопасности [228, 229].

*УУР III (УДД В).*

**Комментарии.** В настоящее время проводятся клинические исследования по применению денервации почечных артерий, созданию артериовенозной фистулы и имплантации устройств для стимуляции каротидного барорефлекса.

Для лечения пациентов с резистентной АГ изучаются минимально инвазивные методы катетерной денервации почечных артерий с помощью радиочастотной, ультразвуковой стимуляции или периваскулярной инъекции нейротоксичных веществ (например, этилового спирта) [230]. Однако клинические результаты этих методов лечения пока неоднозначны.

Стимуляция каротидного барорефлекса с помощью имплантируемого генератора пульсовых волн или имплантируемого устройства, повышающего активность каротидного синуса, проводилась с имплантируемыми импульс-генераторами I поколения. Было достигнуто стойкое снижение АД, однако существуют опасения относительно безопасности процедуры и отдаленного прогноза [231]. Данный метод лечения пока широкого применения не получил, в России опыта его применения нет.

Создание артериовенозной фистулы, приведшей к гипотензивному эффекту, впервые было продемонстрировано у пациента ХОБЛ [232]. Методика формирования анастомоза подразумевает создание сообщения между наружной подвздошной артерией и наружной подвздошной веной диаметром 4 мм с помощью устройства, напоминающего стент, через которое осуществляется сброс крови в венозное русло со скоростью 0,8–1 л/мин. Это приводит к значимому снижению АД, однако отдаленные результаты этой процедуры пока не изучены; например, известно, что почти у 1/3 пациентов (29%) формируется стеноз вены на стороне вмешательства [233–236]. Данный метод лечения также пока широкого применения не получил, в России опыта его применения нет.

#### 3.5.2. Хирургические методы лечения, применяемые у пациентов с ХОБЛ

Ряду пациентов с ХОБЛ показано хирургическое лечение, которое прежде всего направлено на уменьшение эмфиземы легких и проявлений легочной гиперинфляции, не поддающихся медикаментозной терапии [7].

**Операция уменьшения объема легких** проводится путем удаления части легкого для уменьшения гиперинфляции и достижения более эффективной насосной работы респираторных мышц. Рассматриваются малоинвазивные эндобронхоскопические вмешательства, направленные на уменьшение легочных объемов с помощью установки специальных клапанов, спиралей, проведения термической абляции.

При наличии гигантских булл проводится их хирургическая резекция.

*УУР IIb (УДД С).*

**Таблица 12. Преимущества легочной реабилитации для пациентов с ХОБЛ**  
**Table 12. Benefits of pulmonary rehabilitation for patients with COPD**

Мероприятия реабилитации	Эффективность	Уровень доказательств
Легочная реабилитация	Уменьшает одышку, улучшает самочувствие, улучшает качество жизни, увеличивает толерантность к физическим нагрузкам	A
	Снижает частоту и длительность госпитализаций (более 4 нед от предыдущей госпитализации)	B
Обучение и самоконтроль	Только обучение пациентов без контроля неэффективно	C
	Самоконтроль в сочетании с активной коммуникацией с медицинским персоналом улучшает состояние здоровья, снижает число госпитализаций и обращений пациентов за неотложной медицинской помощью	B
Программы комплексного ухода и телемедицина	Комплексный уход и телемедицина убедительных преимуществ пока не продемонстрировали	B

**Трансплантация легких** рекомендуется ряду пациентов с очень тяжелым течением ХОБЛ при наличии следующих показаний:

- индекс BODE $\geq$ 7 баллов [BODE – B – body mass index (индекс масс тела), O – obstruction (обструкция), D – dyspnea (одышка), E – exercise tolerance (толерантность к физической нагрузке)];
- ОФВ<sub>1</sub> < 15% от должных;

- $\geq$ 3 обострений в предшествующий год;
  - 1 обострение с развитием острой гиперкапнической ДН;
  - среднетяжелая-тяжелая легочная гипертензия (среднее давление в легочной артерии  $\geq$ 35 мм рт. ст.).
- УР I B (УДД C).

**Комментарии.** Трансплантация легких может улучшить качество жизни и функциональные показатели у тщательно отобранных пациентов с ХОБЛ.

#### 4. РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С АГ И ХОБЛ

У пациентов с ХОБЛ снижается физическая активность, что служит предиктором повышенной смертности [3, 7].

✓ Легочная реабилитация является неотъемлемой частью у пациентов с АГ и ХОБЛ [237–239].

УР I (УДД А).

✓ Легочная реабилитация особенно рекомендуется пациентам с постоянной одышкой на фоне базисной терапии, а также физически неактивным пациентам с частыми обострениями и/или непереносимостью или плохой переносимостью физической нагрузки [7, 240].

УР I (УДД А).

Реабилитация пациентов с АГ и ХОБЛ должна включать обучение самоконтролю, собственно легочную реабилитацию и контроль. Преимущества легочной реабилитации для пациентов с ХОБЛ согласно GOLD 2019 могут быть представлены следующим образом (адаптировано по GOLD 2019 [7]); табл. 12.

Эффекты мероприятий легочной реабилитации наиболее значимы и включают [7, 241, 242]:

- улучшение переносимости физической нагрузки;
- уменьшение ощущения одышки;
- улучшение качества жизни, связанного со здоровьем;
- уменьшение количества и длительности госпитализаций;
- уменьшение уровня тревоги и депрессии, связанных с ХОБЛ;
- улучшение выживаемости;
- улучшение результатов госпитализации по поводу обострений;
- усиление действия ДДБД.

При наличии АГ у пациентов с ХОБЛ дополнительно к реабилитации относится уменьшение потребности в препаратах, включая их количество и дозы, повышение приверженности лечению пациентов и информирование членов их семей о состоянии пациента и необходимых мерах по улучшению его состояния.

Программы реабилитации должны включать отказ от курения, программу физической реабилитации, обучение, психологическую поддержку, нутритивную поддержку [3, 7, 243]. Длительность программы может составлять от 4 до 10 нед [244], наилучшие результаты наблюдаются при продолжительности программ от 6–8 нед [239].

Эффективность мероприятий реабилитации рекомендуется оценивать с использованием теста 6-минутной ходьбы, а также стандартизованных опросников. Велоэргометрия, тред-

мил-тест и спироэргометрия могут дифференцированно оценить вклад реабилитации в улучшение показателей сердечно-сосудистой и дыхательной системы [245].

Программы реабилитации пациентов с АГ и ХОБЛ реализуются на этапе первичной медико-санитарной помощи, по месту жительства пациента в рамках Программы государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи (третий этап реабилитации, реабилитация пациента с хроническим заболеванием) [246, 247].

Мероприятия медицинской реабилитации проводятся вне обострения ХОБЛ и ухудшения течения АГ, при перспективе восстановления функций (реабилитационного потенциала), подтвержденной результатами обследования.

Реабилитационные мероприятия проводятся в медицинских организациях, оказывающих помощь в амбулаторных условиях, а также на дому (пациентам, которые могут обслуживать себя в повседневной жизни), в том числе выездными бригадами реабилитации (пациентам с выраженными нарушениями основных функций жизнедеятельности). Особенно важна роль домашней реабилитации [3, 248, 249].

##### 4.1. Физические тренировки

✓ При проведении реабилитации у пациентов с АГ и ХОБЛ рекомендуется включать в программу физические тренировки [238, 250, 251].

УР I (УДД А).

Эффект от физических тренировок имеет продленное действие и наиболее высок при продолжительной программе [7, 252].

Программа физической тренировки (содержание, объем, частота и интенсивность тренировок) разрабатывается индивидуально и зависит от состояния пациента, степени тяжести ХОБЛ и особенностей течения АГ, также учитывается мотивация пациента.

Рекомендуется физическая тренировка по крайней мере 2 раза в неделю. В физические упражнения должны быть включены движения верхних и нижних конечностей (например, ходьба, тренировки на гибкость) [244].

Пациенту с АГ и ХОБЛ предпочтителен кардиорежим тренировок – регулярные изотонические аэробные (динамические) физические нагрузки по 30–40 мин не менее 4 раз в неделю. В качестве физической тренировки можно использо-

**Таблица 13. Стратегия помощи пациенту, желающему бросить курить (адаптировано по GOLD 2020)**  
**Table 13. Strategies for helping the patient to quit smoking (adapted from GOLD 2020)**

<b>Стратегия помощи пациенту, желающему бросить курить</b>	
Спрашивайте	Постоянно идентифицировать всех курящих пациентов на каждом визите. Внедрение в практику системного подхода, в результате которого в отношении каждого пациента на каждом клиническом визите оценен статус курения и задокументирован
Советуйте	Настоятельно призывать всех курильщиков бросить курить. В четкой, настоятельной, индивидуализированной манере призывать каждого курильщика бросить курить на каждом визите
Оценивайте	Определять готовность или неуверенность желания пациентов бросить курить. Расспрашивать каждого курильщика, готов ли он бросить курить или хотя бы попытаться это сделать по крайней мере на следующие 30 дней
Помогайте	Помочь пациенту бросить курить. Помочь пациенту с планом отказа от курения, обеспечить практическим консультированием в отношении отказа от курения, обеспечить социальную поддержку в период отказа, рекомендовать использование специальной фармакотерапии как дополнительной меры, снабдить обучающими и мотивирующими материалами
Организируйте	График, план следующих визитов. Разработайте план наблюдения пациента, назначьте последующие визиты, информируйте пациента о формах связи, возьмите его контакты

вать занятия на беговой дорожке или велоэргометре от 10 до 45 мин на одно занятие с интенсивностью от 50% пикового потребления кислорода до максимального уровня переносимости [7]. Следует рекомендовать ежедневные прогулки (например, 30 мин, 4 км – в зависимости от физического статуса), а также тренировки с помощью скандинавской ходьбы [242, 253].

✓ Рекомендуется включать в программу реабилитации тренировку дыхательной мускулатуры с помощью разных видов устройств (дыхательных тренажеров) [254]. Тренировка респираторных мышц может давать положительный эффект, особенно в сочетании с общими тренировками.  
*УУР IIa (УДД С).*

#### 4.2. Обучение пациентов

✓ Обучение пациентов является обязательным компонентом реабилитационных программ пациентов с АГ и ХОБЛ. В программу легочной реабилитации при ХОБЛ рекомендуется включать обучение пациентов [255, 256].  
*УУР IIa (УДД В).*

Образовательные программы должны включать в себя:

1. Базисные сведения о причинах развития АГ и ХОБЛ.
2. Обсуждение основных ФР данных заболеваний и важности исключения или минимизации их влияния. Информирование об основных принципах оздоровления образа жизни.
3. Информирование об основных принципах терапии. Определение целей терапии с обозначением конкретных целевых показателей.
4. Обсуждение важности мониторинга состояния здоровья и плановых визитов к врачу.
5. Обучение методам самоконтроля и самоуправления.
6. Обучение методам доставки препаратов и контроль правильности их применения.
7. Обсуждение возможных побочных эффектов лекарственной терапии АГ и ХОБЛ.
8. Обсуждение важности реабилитационных мероприятий, в частности физических упражнений.
9. Тактику поведения при потере контроля над заболеванием. Признаки ухудшения состояния, при которых необходимо срочное обращение за медицинской помощью.
10. Информирование о важности вакцинации.

#### 4.3. Самоконтроль и самоуправление

Самоконтроль при ХОБЛ описывается как самоуправление пациента над заболеванием и имеет целью мотивацию, вовлечение и поддержку пациентов, позитивно адаптирует их поведение и развивает навыки лучшего управления своим здоровьем и контроля над заболеванием [257]. При этом подчеркивается, что процесс требует интерактивного взаимодействия между пациентами и медицинскими работниками, которые компетентны в обучении самоконтролю. Данные систематических обзоров предоставили доказа-

тельства, что навыки самоуправления улучшают результаты лечения и прогноз при ХОБЛ, приводят к снижению вероятности как респираторной госпитализации, так и госпитализации по всем причинам, включая коморбидные состояния [258, 259].

✓ Рекомендации по отказу от курения обладают наибольшей доказательной силой в отношении обоих заболеваний, ХОБЛ и АГ.  
*УУР I (УДД А).*

Рекомендации по подходам к лечению употребления табака и табачной зависимости на уровне врача первичного контакта обобщены в табл. 13. Пятиэтапная стратегия предоставляет собой основу отказа от табакокурения [260, 261].

Консультирование, проводимое врачами, значительно повышает частоту отказа от курения по сравнению с самостоятельной стратегией [262]. Увеличение продолжительности обучающих сеансов, количества сеансов и количества недель, в течение которых проводится активное обучение, способствует повышению результатов [263].

Использование электронных сигарет с целью отказа от курения не относится к рекомендованным мероприятиям. В США среди молодежи частота использования электронных сигарет в 2018–2019 гг. возросла от 11,7 до 20,8%. Всплеск внимания к поражению легких в результате использования электронных сигарет возник в связи с опубликованной в сентябре 2019 г. статьей J. Layden и соавт., представившей подробный анализ госпитализаций в июле-августе 2019 г. в штатах Иллинойс и Висконсин 53 пациентов с острой тяжелой респираторной патологией в результате употребления электронных сигарет [264]. Повреждение легких при использовании электронных сигарет или вейпов представляет гетерогенную совокупность паттернов пневмонита в виде острой эозинофильной пневмонии, организующейся пневмонии, липоидной пневмонии, диффузного альвеолярного повреждения и острого респираторного дистресс-синдрома, диффузного альвеолярного кровоизлияния, гиперчувствительного пневмонита и редкого гигантоклеточного интерстициального пневмонита [265]. К настоящему времени в США Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) обозначило поражение легких при использовании электронных сигарет или вейпов как E-cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury (EVALI). Согласно совместному докладу Центра по контролю и профилактике заболеваний (Center for Disease Control and Prevention – CDC) и FDA по состоянию на 27 декабря 2019 г. зарегистрирован 2561 госпитализированный в лечебные учреждения 50 штатов в связи с наличием EVALI. CDC зарегистрировала 55 смертей по причине EVALI. Средний возраст умерших составил 52 года. Большинство заболевших использовали никотинсодержащие продукты [265]. Соответственно, следует проводить активную работу среди курящих пациентов об использовании рекомендованных подходов для отказа от курения.

**Таблица 14. Периодичность диспансерного наблюдения и контролируемые показатели за состоянием пациентов с АГ и ХОБЛ**  
**Table 14. Periodicity of follow-up care and controlled indicators in patients with AH and COPD**

Заболевание или состояние, при наличии которых устанавливается диспансерное наблюдение	Минимальная периодичность диспансерных приемов (осмотров, консультаций)	Контролируемые показатели состояния здоровья в рамках проведения диспансерного наблюдения	Длительность диспансерного наблюдения	Примечания
АГ 1–3-й степени, за исключением резистентной АГ (I10, I11, I12, I13, I15)	Не реже 2 раз в год	Уровень АД (согласно клиническим рекомендациям), холестерин ЛПНП (согласно клиническим рекомендациям)	Пожизненно	Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога по медицинским показаниям
ХОБЛ (J44.0, J44.8, J44.9)	1–3 раза в год	Отсутствие или уменьшение частоты обострений, функция внешнего дыхания (согласно клиническим рекомендациям), SaO <sub>2</sub> (согласно клиническим рекомендациям)	Пожизненно	Прием (осмотр, консультация) врача-пульмонолога по медицинским показаниям

✓ При обучении пациентов с ХОБЛ и АГ рекомендуется составлять индивидуальный письменный план действий для оказания самопомощи [266].

*УУР IIa (УДД В).*

Создание индивидуального письменного плана действий, направленного на оказание пациентом самопомощи, приво-

дит к улучшению качества жизни и сокращает время выздоровления при обострении из-за меньшей задержки начала лечения со стороны пациента. Обучение пациентов наряду с инструкциями по оказанию самопомощи и индивидуальным письменным планом действий может улучшить исходы обострений [267].

## 5. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

### 5.1. Диспансерное наблюдение за пациентами с АГ и ХОБЛ

Диспансерное наблюдение за пациентами, страдающими АГ и ХОБЛ, а также имеющими ФР их развития, вместе с диспансеризацией и профилактическими медицинскими осмотрами является частью комплексной системы мероприятий по профилактике инвалидности и преждевременной смертности населения в Российской Федерации.

Все пациенты с АГ и ХОБЛ подлежат диспансерному наблюдению пожизненно [247].

Диспансерное наблюдение осуществляется в медицинской организации, к которой гражданин прикреплен для получения первичной медико-санитарной помощи.

В соответствии с порядком проведения диспансерного наблюдения при реализации диспансерного наблюдения врач-терапевт участковый, врач общей практики (семейный врач) должен учитывать рекомендации врача-специалиста (кардиолог, пульмонолог) [247].

В особых ситуациях, при наличии медицинских показаний, пациента должен наблюдать врач-специалист (кардиолог, пульмонолог). Под тщательным наблюдением кардиолога особенно должны находиться пациенты с АГ 2–3-й степени высокого и очень высокого ССР, рефрактерной к лечению, после оказания высокотехнологичных методов лечения. Кроме того, специалисты (кардиолог, пульмонолог) решают организационные вопросы оказания медицинской помощи пациентам по профилям «пульмонология», «кардиология», отбора для оказания высокотехнологичных видов медицинской помощи и учета лиц, ожидающих и получивших высокотехнологичную медицинскую помощь по профилю «пульмонология» и «кардиология» [268, 269].

Диспансерное наблюдение за пациентом с АГ и ХОБЛ должно быть установлено в течение 3 рабочих дней после:

1) установления диагноза при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях;

2) получения выписного эпикриза из медицинской карты стационарного больного по результатам оказания медицинской помощи в стационарных условиях.

При взятии под диспансерное наблюдение лечащий врач составляет план диспансерного наблюдения, который должен включать (табл. 14):

- периодичность диспансерных приемов (осмотров, консультаций);
- объем обследования, профилактических, лечебных и реабилитационных мероприятий;
- длительность диспансерного наблюдения.

Визиты для пациентов с высоким и очень высоким ССР и для лиц с низкой приверженностью лечению рекомендуется проводить не реже, чем 1 раз в 3 мес; визиты для пациентов со средним и низким риском, которые регулярно измеряют АД дома, проводить с интервалом в 4–6 мес [209]. Для стабильных пациентов самоконтроль целевых показателей и электронная связь с врачом могут уменьшить потребность в визитах [80].

Сведения о диспансерном наблюдении вносятся в медицинскую документацию пациента, а также в учетную форму N 030/у «Контрольная карта диспансерного наблюдения» [270].

Контрольная карта диспансерного наблюдения (форма N 030/у) заполняется на каждое заболевание, по поводу которого проводится диспансерное наблюдение.

### 5.2. Профилактические мероприятия

Диспансерное наблюдение является организационной основой вторичной профилактики для пациентов с АГ и ХОБЛ.

✓ В качестве мероприятий первичной профилактики АГ и ХОБЛ рекомендуются практика здорового образа жизни, выявление и контроль ФР, прежде всего курения, производственных вредностей, загрязнения среды поллютантами [271].

*УУР IIa (УДД С).*

✓ Всем пациентам при сочетании ХОБЛ и АГ показана вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции, проведение которой не зависит от возрастной категории пациентов [163, 272].

*УУР I (УДД А).*

✓ Пациентам с ХОБЛ рекомендуется вакцинация против пневмококковой инфекции [273].

*УУР IIa (УДД В).*

## 6. ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Основной объем медицинской помощи пациенты с АГ и ХОБЛ должны получать амбулаторно (в условиях, не предусматривающих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения), на этапе первичной медико-санитарной помощи, в рамках диспансерного наблюдения. При наличии показаний пациенты с установленным диагнозом могут направляться лечащим врачом для получения медицинской помощи в условиях дневного стационара поликлиники (в условиях, предусматривающих медицинское наблюдение и лечение в дневное время, но не требующих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения).

При наличии показаний медицинская помощь пациенту с АГ и ХОБЛ оказывается стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение).

### 6.1. Показания для плановой госпитализации

Плановая госпитализация требуется при наличии показаний, при заболеваниях и состояниях, не сопровождающихся угрозой жизни пациента, не требующих экстренной и неотложной медицинской помощи, и ее отсрочка на определенное время не повлечет за собой ухудшения состояния и не будет представлять угрозу его жизни и здоровью.

Для пациентов с АГ плановая госпитализация определяется показаниями, предусмотренными порядком оказания медицинской помощи больным с ССЗ [269].

Для пациентов с ХОБЛ – прогрессирование ХОБЛ при исчерпанных возможностях амбулаторного лечения, вопросы хирургического лечения ХОБЛ.

### 6.2. Показания для неотложной и/или экстренной госпитализации

Экстренная госпитализация требуется при внезапных острых заболеваниях, состояниях, обострении хрониче-

ских заболеваний, представляющих угрозу жизни пациента. Неотложная госпитализация требуется при внезапных острых заболеваниях, состояниях, обострении хронических заболеваний без явных признаков угрозы жизни пациента. Показания к экстренной госпитализации при АГ и ХОБЛ:

- Для пациентов с АГ:
  - осложненный ГК;
  - первый неосложненный ГК;
  - плохо купирующийся амбулаторно ГК;
  - частые повторные ГК.
- Для пациентов с ХОБЛ:
  - значительное увеличение интенсивности и/или появление новых клинических симптомов (одышка в покое, нестабильная гемодинамика, ухудшение психического состояния, цианоз, периферические отеки, признаки утомления дыхательных мышц);
  - обострение ХОБЛ, при котором пациент/врач отмечают явное и/или быстрое ухудшение состояния больного;
  - падение  $\text{SaO}_2 < 90\%$  (или на 4% и более от исходной), невозможность купировать обострение с помощью первоначальной терапии.

### 6.3. Показания к выписке пациента из стационара

Показаниями к прекращению стационарного наблюдения и выписки из стационара являются стабилизация жизненно-важных функций, отсутствие (прекращение) необходимости круглосуточного наблюдения. Пациент выписывается с рекомендациями для дальнейшего амбулаторного ведения, под наблюдением лечащего врача, как правило, участкового терапевта, врача общей практики (семейного врача), врачей-специалистов по месту жительства.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература/References

1. Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16 (6): 5–56. [Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenkov V.I. et al. Comorbid pathology in clinical practice. Clinical recommendations. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017; 16 (6): 5–56 (in Russian).]
2. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179 [Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179 (in Russian).]
3. Клинические рекомендации «Хроническая обструктивная болезнь легких». ID: KP603. Российское респираторное общество, 2018. <http://cr.rosminzdrav.ru> [Clinical recommendations. Chronic obstructive pulmonary disease. ID: KP603. Russian Respiratory Society, 2018. <http://cr.rosminzdrav.ru> (in Russian).]
4. World Health Organization. Noncommunicable diseases country profiles. 2018. <https://www.who.int/nmh/publications/ncd-profiles-2018/en/>
5. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13 (6): 4–11. [Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V. et al. The prevalence of risk factors for non-communicable diseases in the Russian population in 2012–2013. The results of the study ESSE-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014; 13 (6): 4–11 (in Russian).]
6. Невзорова В.А., Бродская Т.А., Мартыненко И.М. и др. Профилактика основных хронических неинфекционных заболеваний в структуре смертности населения. Т. 1. Владивосток: Медицина ДВ, 2017. [Nevezorova V.A., Brodskaya T.A., Martynenko I.M. et al. Prevention of major chronic non-infectious diseases in the structure of mortality. V. 1. Vladivostok: Medicine DV, 2017 (in Russian).]
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised. 2019. <http://www.goldcopd.com>
8. Reinikovaite V, Rodriguez IE, Karov V et al. The effects of electronic cigarette vapour on the lung: direct comparison to tobacco smoke. Eur Respir J 2018; 51: 1701661. DOI: 10.1183/13993003.01661-2017
9. Singh KP, Lawyer G, Muthumalage T et al. Systemic biomarkers in electronic cigarette users: implications for noninvasive assessment of vaping-associated pulmonary injuries. ERJ Open Research 2019; 5: 00182-2019. DOI: 10.1183/23120541.00182-2019
10. De Marco R, Accordini S, Marcon A et al. European Community Respiratory Health Survey (ECRHS): Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 891–7.
11. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S et al. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. Chest 2004; 126: 59–65.
12. De Marco R, Accordini S, Cerveri I et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 32–9.
13. Руководство по кардиологии. Под ред. акад. Е.И. Чазова. В 4 т. Т. 3. Заболевания сердечно-сосудистой системы (I). М.: Практика, 2014. [Guide to Cardiology. Ed. acad. E.I. Chazova. In 4 volumes. T. 3. Diseases of the cardiovascular system (I). Moscow: Praktika, 2014. (in Russian).]
14. Vestbo J, Dransfield M, Anderson JA et al. Lange on behalf of the SUMMIT Investigators. ERJ Open Research 2019; 5: 00203-2018. DOI: 10.1183/23120541.00203-2018
15. Zakharchuk N, Nevezorova V, Brodskaya T, Gonchar E. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiovascular Comorbidity. J Lung Pulm Respir Res 2018; 5 (1): 00153. DOI: 10.15406/jlpr.2018.05.00153
16. Polverino F, Celli BR, Owen CA. COPD as an endothelial disorder: endothelial injury linking lesions in the lungs and other organs? (2017 Grover Conference Series). Pulmonary Circulation 2018; 8 (1): 2045894018758528. DOI: 10.1177/2045894018758528
17. Овчаренко С.И., Нерсесян З.Н., Морозова Т.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с артериальной гипертензией: оценка системного воспаления и эндотелиальной дисфункции. Пульмонология. 2015; 5: 561–5. [Ovcharenko S.I., Nersesyan Z.N., Morozova T.E. Chronic obstructive pulmonary disease in combination with arterial hypertension: an assessment of systemic inflammation and endothelial dysfunction. Pulmonology. 2015; 5: 561–5 (in Russian).]
18. Bergholdt H, Bathum L, Kvetny J et al. Nordestgaard & Christina Ellervik Study design, participation and characteristics of The Danish General Suburban Population study. Dan Med J 2013; 60 (9): A4693.
19. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL et al. AHA Council on Hypertension. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness. A Scientific Statement from the American Heart Association. J Hypertension 2015; 66 (3): 698–722.
20. Bhatt SP, Cole AG, Wells JM et al. Determinants of arterial stiffness in COPD. BMC Pulm Med 2014; 14: 1. DOI: 10.1186/1471-2466-14-1
21. Tabara Y, Muro S, Takahashi Y et al. Airflow limitation in smokers is associated with arterial stiffness: the Nagahama Study. Atherosclerosis 2014; 232 (1): 59–64. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.10.020
22. Dugac AV, Ruzic A, Samarjiza M et al. Persistent endothelial dysfunction turns the frequent exacerbator COPD from respiratory disorder into a progressive pulmonary and systemic vascular disease. Medical Hypotheses 2015; 84 (2): 155–8. DOI: 10.1016/j.mehy.2014.11.017

23. Nevzorova V, Brodskaya T, Zakharuk N. Smocking, Respiratory diseases and Endothelial dysfunction. In: *Endothelial Dysfunction – Old Concepts and New Challenges*. IntechOpen, 2018; p. 307–26. DOI: 10.5772/intechopen.73555
24. Невзорова В.А., Захарчук Н.В., Бродская Т.А. и др. Оценка сердечно-сосудистого риска при хронической обструктивной болезни легких с использованием показателя спирометрии. Сиб. мед. обозрение. 2018; 110 (2): 18–24. DOI: 10.20333/2500136-2018-2-18-24. [Nevzorova V.A., Zakharuk N.V., Brodskaya T.A. et al. Assessment of cardiovascular risk in chronic obstructive pulmonary disease using spirometry indicators. Siberian Medical Review. 2018; 110 (2): 18–24 (in Russian).]
25. Lahousse L, Niemeijer MN, van den Berg ME et al. Chronic obstructive pulmonary disease and sudden cardiac death: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2015; 36 (27): 1754–61. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv121
26. Невзорова В.А., Бродская Т.А., Голотина О.В., Шекунова О.И. Сердечно-сосудистая дисфункция при хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца (функционально-метаболические параллели). Монография. Владивосток: Дальнаука, 2015. [Nevzorova V.A., Brodskaya T.A., Golotina O.V., Shekunova O.I. Cardiovascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease (functional and metabolic parallels). Monograph. Vladivostok: Dalnauka, 2015 (in Russian).]
27. World Health Organization. World report on ageing and health. 2016.
28. Miller J, Edwards LD, Agusté A et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the EC-LIPSE cohort. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jrmed.2013.05.000>
29. Adeyoye D, Chua S, Lee C, et al. Global Health Epidemiology Reference Group (GHERG). Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2015; 5 (2): 020415. DOI: 10.7189/jogh.05-020415
30. Чазова И.Е., Лазарева Н.В., Ощепкова Е.В. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких: клиническая характеристика и эффективность лечения (по данным Национального регистра артериальной гипертензии). *Терапевтический архив*. 2019; 91 (3): 4–10. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000110 [Chazova I.E., Lazareva N.V., Oshchepkova E.V. Arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease: clinical characteristics and treatment effectiveness (according to the National Register of Arterial Hypertension). *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (3): 4–10 (in Russian).]
31. Задюнченко В.С., Адашева Т.В., Шилова Е.В. и др. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии у больных хроническими обструктивными болезнями легких. *Рус. мед. журн.* 2003; 11 (9): 535–8. [Zadionchenko V.S., Adasheva T.V., Shilova E.V. et al. Clinical and functional features of arterial hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Medical Journal*. 2003; 11 (9): 535–8 (in Russian).]
32. Rabahi MF, Pereira SA, Silva Júnior JL et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease among patients with systemic arterial hypertension without respiratory symptoms. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 1525–9. DOI: 10.2147/COPD.S85588
33. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agustí AG. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006; 28 (6): 1245–57.
34. Hardie JA, Vollmer WM, Buist AS et al. Respiratory symptoms and obstructive pulmonary disease in a population aged over 70 years. *Respir Med* 2005; 99: 186–95. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2004.06.006>
35. Goncalves J, Sanchez R et al. Cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the Canary Islands (CCECAN study). *J Clin Investig Arteriosclerosis* 2017; 29 (4): 149–56.
36. Чазова И.Е. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких. *Consilium Medicum*. 2006; 8 (5): 30–3. [Chazova I.E. Arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Consilium Medicum*. 2006; 8 (5): 30–3 (in Russian).]
37. Пресс-конференция заместителя руководителя Росстата К.Э. Лайкама. [https://www.gks.ru/media\\_official\\_comments/document/13961](https://www.gks.ru/media_official_comments/document/13961) [Press conference of the Deputy Head of Rosstat K.E. Laikam. [https://www.gks.ru/media\\_official\\_comments/document/13961](https://www.gks.ru/media_official_comments/document/13961) (in Russian).]
38. Chuchalin AG, Khaltaev N, Antonov NS et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J COPD* 2014; 12: 963–74. <http://www.goldcopd.com>
39. Muthusami R, Mahmoud M, Crawford E et al. Assessment of chronic obstructive airways disease in heart failure: An analysis of current practice. *Am J Respiratory Crit Care Med* 2018; 197: 1244.
40. Lopez-Sanchez M, Munoz-Esquerre M, Huertas D et al. High Prevalence of Left Ventricle Diastolic Dysfunction in Severe COPD Associated with a Low Exercise Capacity: A Cross-Sectional Study. *PLoS One* 2013; 8(6): e68034
41. Divo M, Cote C, de Torres JP et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186 (2): 155–61.
42. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008; 31 (1): 204–12.
43. Schunemann HJ, Dorn J, Grant BJ et al. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest* 2000; 118 (3): 656–64.
44. Sin DD. The Relationship Between Reduced Lung Function and Cardiovascular Mortality: A Population-Based Study and a Systematic Review of the Literature. *Chest* 2005; 127 (6): 1952–9.
45. Sin DD. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 107: 1514–9.
46. Aquib Y, Suwaidi JA. The Copenhagen City Heart Study (Østerbundersørgelsen). *Glob Cardiol Sci Pract* 2015; 3: 33. DOI: 10.5339/gcsp.2015.33 PMID: 26779513
47. Brindle P, Emberson J, Lample F et al. Predictive accuracy of the Framingham Coronary Risk Score in British Men: prospective cohort study. *BMJ* 2003; 327: 1267–70.
48. Holquin F, Folch E, Redd SC, Mannino DM. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest* 2005; 128: 2005–11.
49. Bhatt SP, Dransfield MT. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Transl Res* 2013; 162 (4): 237–51.
50. Brassington K, Selemidis S, Bozinovski S, Vlahos R. New frontiers in the treatment of comorbid cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Sci (Lond)* 2019; 133 (7): 885–904. DOI: 10.1042/CS20180316
51. Бородин А.В., Кароли Н.А., Ребров А.П. Суточный профиль артериальной ригидности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью. *Клиницист*. 2015; 9 (3): 40–5. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2015-9-3-40-45> [Borodkin A.V., Karoli N.A., Rebrov A.P. Diurnal arterial stiffness profile in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *Clinician*. 2015; 9 (3): 40–5. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2015-9-3-40-45> (in Russian).]
52. Aksenova TA, Gorbunov VV, Tsarenok SY. Pulse wave velocity and other indicators of arterial stiffness in hypertension comorbidity and chronic obstructive pulmonary disease. *Therapeutic Archive* 2018; 90 (3): 10–5. DOI: 10.26442/terarkh201890310-15
53. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018; 39 (33): 3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
54. Мухарлямов Н.В. Легочное сердце. В кн.: *Руководство по кардиологии*. Т. 3. Болезни сердца. Под ред. Е.И. Чазова. М.: Медицина, 1992; с. 230–80. [Mukharlyamov N.V. Pulmonary heart. In the book: *Guide to Cardiology*. Т. 3. Diseases of the heart. Ed. E.I. Chazov. Moscow: Medicine, 1992; p. 230–80 (in Russian).]
55. Задюнченко В.С., Адашева Т.В., Федорова И.В. и др. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких: клинико-патогенетические параллели и возможности терапии. *Рус. кардиол. журн.* 2009; 6 (80): 62–8. [Zadionchenko V.S., Adasheva T.V., Fedorova I.V. et al. Arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease: clinical and pathogenetic parallels and treatment options. *Russian Journal of Cardiology*. 2009; 6 (80): 62–8 (in Russian).]
56. Гаврилова Е.А. Изучение уровня серотонина у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких в сочетании с артериальной гипертензией. Проблемы совершенствования медицинской помощи населению города Ленинграда. Тезисы. Л., 1988; с. 94. [Gavrilova E.A. Study of serotonin levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with arterial hypertension. Problems of improving medical care for the population of the city of Leningrad. Abstracts. Leningrad, 1988; p. 94 (in Russian).]
57. Федорова Т.А., Химочко Т.Г., Ройтман А.П. и др. К вопросу о состоянии ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных хроническими обструктивными болезнями легких с легочным сердцем. *Московский мед. журн.* 2001; 1: 23–5. [Fedorova T.A., Khimochko T.G., Roitman A.P. et al. On the state of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with chronic obstructive pulmonary disease with a pulmonary heart. *Moscow Medical Journal*. 2001; 1: 23–5 (in Russian).]
58. Овчаренко С.И., Нерсисян З.Н., Морозова Т.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с артериальной гипертензией: эффективность и безопасность применения индапамида пролонгированного действия (АрифонR ретард). *Системные гипертензии*. 2014; 11 (2): 54–8. [Ovcharenko S.I., Nersisyan Z.N., Morozova T.E. Chronic obstructive pulmonary disease in combination with arterial hypertension: the effectiveness and safety of the use of prolonged-acting indapamide (ArifonR retard). *Systemic Hypertension*. 2014; 11 (2): 54–8 (in Russian).]
59. Задюнченко В.С., Погонченкова И.В., Адашева Т.В. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких. М., 2005. [Zadionchenko V.S., Pogonchenkova I.V., Adasheva T.V. Arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. Moscow, 2005 (in Russian).]
60. Адашева Т.В. Клинические варианты течения и медицинская коррекция артериальной гипертензии. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. [Adasheva T.V. Clinical variants of the course and medical correction of arterial hypertension. Dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2008 (in Russian).]
61. Федорова И.В. Клинико-патогенетические особенности артериальной гипертензии при хронической обструктивной болезни легких. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. [Fedorova I.V. Clinical and pathogenetic features of arterial hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. Dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2008 (in Russian).]
62. MacLay JD, MacNee W. Cardiovascular disease in COPD: mechanisms. *Chest* 2013; 143 (3): 798–807. DOI: 10.1378/chest.12-0938
63. Celli B, MacNee W, ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932–46.
64. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1128–38.
65. Hill K, Goldstein RS, Guyatt GH et al. Prevalence and underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among patients at risk in primary care. *CMAJ* 2010; 182 (7): 673–8.
66. Aktas MK, Ozduran V, Pothier CE et al. Global risk scores and exercise testing for predicting all-cause mortality in a preventive medicine program. *JAMA* 2004; 292: 1462–8.
67. Benetos A, Rudnichi A, Thomas F et al. Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender and blood pressure. *Hypertension* 1999; 33: 44–52.
68. Julius S, Palatini P, Kjeldsen SE et al. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2012; 109: 685–92.
69. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 2073–81.
70. De Leeuw PW, Thijs L, Birkenhager WH et al. Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from the Syst-Eur trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2213–22.
71. Rahman M, Pressel S, Davis BR et al. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; 144: 172–80.
72. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37: 2315–81.
73. Stergiou GS, Alpert B, Mieke S et al. A universal standard for the validation of blood pressure measuring devices: Association for the Advancement of Medical Instrumentation/European Society of Hypertension/International Organization for Standardization (AAMI/ESH/ISO) Collaboration Statement. *J Hypertens* 2018; 36: 472–8.
74. Boggia J, Li Y, Thijs L et al. Prognostic accuracy of day vs. night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet* 2007; 370: 1219–29.
75. Fagard RH, Celis H, Thijs L et al. Daytime and night-time blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension* 2008; 51: 55–61.
76. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M et al. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006; 47: 846–53.
77. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension vs. true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2007; 25: 2193–8.
78. Bliziotis IA, Destounis A, Stergiou GS. Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2012; 30: 1289–99.
79. Ward AM, Takahashi O, Stevens R, Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens* 2012; 30: 449–56.
80. McManus RJ, Mant J, Bray EP et al. Telemonitoring and self-management in the control of hypertension (TASMINH2): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 163–72.
81. McManus RJ, Mant J, Haque MS et al. Effect of self-monitoring and medication self-titration on systolic blood pressure in hypertensive patients at high risk of cardiovascular disease: the TASMIN-SR randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312: 799–808.

82. Parati G, Stergiou GS, Asmar R et al. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens* 2008; 26: 1505–26.
83. Рогоза А.Н. Суточное мониторирование артериального давления. В кн.: Руководство по артериальной гипертензии. Под ред. Е.И. Чазова. М.: Медиа Медика, 2005; с. 324–43. [Rogozha A.N. Daily monitoring of blood pressure. In the book: A guide to arterial hypertension. Ed. E.I. Chazova. Moscow: Media Medica, 2005; p. 324–43 (in Russian).]
84. Okin PM, Devereux RB, Jern S et al. LIFE Study Investigators. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004; 292: 2343–9.
85. Bacharova L, Schocken D, Estes EH, Strauss D. The role of ECG in the diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Curr Cardiol Rev* 2014; 10: 257–61.
86. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J* 2010; 31: 883–91.
87. Perrone-Filardi P, Coca A, Galdersi M et al. Non-invasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus paper from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), the European Society of Cardiology Council on Hypertension, and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017; 18: 945–60.
88. De Simone G, Izzo R, Chinali M et al. Does information on systolic and diastolic function improve prediction of a cardiovascular event by left ventricular hypertrophy in arterial hypertension? *Hypertension* 2010; 56: 99–104.
89. Bombelli M, Facchetti R, Cuspidi C et al. Prognostic significance of left atrial enlargement in a general population: results of the PAMELA study. *Hypertension* 2014; 64: 1205–11.
90. Devereux RB, Wachtell K, Gerds E et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004; 292: 2350–6.
91. Breslin DJ, Gifford RWJr, Fairbairn JF II, Kearns TP. Prognostic importance of ophthalmoscopic findings in essential hypertension. *JAMA* 1966; 195: 335–8.
92. Frant R, Groen J. Prognosis of vascular hypertension; a 9 year follow-up study of 418 cases. *Arch Intern Med (Chic)* 1950; 85: 727–50.
93. Iadecola C, Yaffe K, Biller J et al. American Heart Association Council on Hypertension, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Quality of Care and Outcomes Research, Stroke Council. Impact of hypertension on cognitive function: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2016; 68: e67–e94.
94. Kearney-Schwartz A, Rossignol P, Bracard S et al. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. *Stroke* 2009; 40: 1229–36.
95. Cope S, Donohue JF, Jansen JP, et al. Comparative efficacy of long-acting bronchodilators for COPD – a network meta-analysis. *Respir Res* 2013; 14: 100.
96. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European 80 Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 6 (Suppl. 16): 5–40.
97. Wanger J, Clausen JL, Coates A et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005; 26: 511–22.
98. Koch A, Pizzichini E, Hamilton A, et al. Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via RespiMat versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 697–714.
99. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D et al. An official American Thoracic Society public policy statement: novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 693–718.
100. Decramer M, Anzueto A, Kerwin E et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicenter, blinded, randomized controlled trials. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 472–86.
101. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations in COPD. *N Engl J Med* 2011; 364: 1093–103.
102. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R et al. INVIGORATE investigators. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013; 1 (7): 524–33.
103. Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM et al. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 2: reassessment in the larger Quebec cohort. *Chest* 2012; 142: 305–11.
104. Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 15 (10): CD010177. DOI: 10.1002/14651858.CD010177.pub2
105. Sundstrom J, Arima H, Jackson R et al. Blood Pressure-Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 162: 184–91.
106. Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P et al. HOPE-3 Investigators. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016; 374: 2009–20.
107. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 957–67.
108. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014; 32: 2285–95.
109. De Buyzere ML, Clement DL. Management of hypertension in peripheral arterial disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2008; 50: 238–63.
110. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–13.
111. Chandler MA, Rennard SI. Smoking cessation. *Chest* 2010; 137: 428–35. <http://www.ginasthma.com>
112. Pelkonen M, Notkola IL, Tuikainen H, et al. Smoking cessation, decline in pulmonary function and total mortality: a 30-year follow-up study among the Finnish cohorts of the Seven Countries Study. *Thorax* 2001; 56: 703–7.
113. Strassmann R, Bausch B, Spaar A et al. Smoking cessation interventions in COPD: a network meta-analysis of randomised trials. *Eur Respir J* 2009; 34: 634–40. <http://www.ginasthma.com>
114. Faessel H, Ravva P, Williams K. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of varenicline in healthy adolescent smokers: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 2009; 31: 177–89. <http://www.ginasthma.com>
115. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low-sodium diet vs. high-sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride (Cochrane Review). *Am J Hypertens* 2012; 25: 1–15.
116. Taylor RS, Ashton KE, Moxham T et al. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials (Cochrane review). *Am J Hypertens* 2011; 24: 843–53.
117. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2006; 24: 215–33.
118. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013; 309: 71–82.
119. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med* 2010; 363: 2211–9.
120. Leitzmann MF, Park Y, Blair A et al. Physical activity recommendations and decreased risk of mortality. *Arch Intern Med* 2007; 167: 2453–60.
121. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J et al, PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013; 368: 1279–90.
122. Rossi A, Dikareva A, Bacon SL, Daskalopoulou SS. The impact of physical activity on mortality in patients with high blood pressure: a systematic review. *J Hypertens* 2012; 30: 1277–88.
123. Lim SS, Vos T, Flaxman AD et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2224–60.
124. Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ Jr, Kesten S. Improvement of exercise tolerance with combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005; 127 (3): 809–17.
125. Ramirez-Venegas A, Ward J, Lentine T, Mahler DA. Salmeterol reduces dyspnea and improves lung function in patients with COPD. *Chest* 1997; 112 (2): 336–40.
126. Guo Y, Zhang T, Wang Z et al. Body mass index and mortality in COPD: A dose response meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95 (28): E 4225.
127. Israili ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med* 1992; 117 (3): 234–42.
128. Mortensen EM, Copeland LA, Pugh MJV, et al. Impact of statins and ACE inhibitors on mortality after COPD exacerbations. *Respir Res* 2009; 10: 45.
129. Shrikrishna D, Astin R, Kemp PR, Hopkinson NS. Renin-angiotensin system blockade: a novel therapeutic approach in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Sci (Lond)* 2012; 123 (8): 487–98.
130. Kanazawa H, Hirata K, Yoshikawa J. Effects of captopril administration on pulmonary haemodynamics and tissue oxygenation during exercise in ACE gene subtypes in patients with COPD: a preliminary study. *Thorax* 2003; 58 (7): 629–31.
131. Andreas S, Herrmann-Lingen C, Raupach T et al. Angiotensin II blockers in obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2006; 27 (5): 972–9.
132. Mancini GB, Etminan M, Zhang B et al. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (12): 2554–60.
133. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs – overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015; 33: 1321–41.
134. Barbera JA, Blanco I. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: advances in pathophysiology and management. *Drugs* 2009; 69: 1153–71.
135. Galie N, McLaughlin VV, Rubin LJ, Simonneau G. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53 (1). DOI: 10.1183/13993003.02148-2018
136. Yilmaz E, Canberk A, Eroglu L. Nifedipine alters serum theophylline levels in asthmatic patients with hypertension. *Fund Clin Pharmacol* 1991; 5 (4): 341–5. DOI: 10.1111/j.1472-8206.1991.tb00728.x
137. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs – overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015; 33: 195–211.
138. Wald DS, Law M, Morris JK et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122: 290–300.
139. McGavin CR, Williams IP. The effects of oral propranolol and metoprolol on lung function and exercise performance in chronic airways obstruction. *Br J Dis Chest* 1978; 72 (4): 327–32.
140. Egred M, Shaw S, Mohammad B et al. Under-use of beta-blockers in patients with ischaemic heart disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *QJM* 2005; 98 (7): 493–7.
141. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339 (8): 489–97.
142. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4: CD003566.
143. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective beta-blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2002; 137 (9): 715–25.
144. Ni Y, Shi G, Wan H. Use of Cardioselective beta-blockers in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-Analysis of Randomized, Placebo-controlled, Blinded Trials. *J Int Med Res* 2012; 40 (6): 2051–65. DOI: 10.1177/030006051204000602
145. Vanfleteren LE, Spruit MA, Wouters EF, Franssen FM. Management of chronic obstructive pulmonary disease beyond the lungs. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 911–24.
146. Van Gestel YR, Hoeks SE, Sin DD, et al. Impact of cardioselective beta-blockers on mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178 (7): 695–700.
147. Ekström MP, Hermansson AB, Ström KE. Effects of cardiovascular drugs on mortality in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187 (7): 715–20.
148. Chatterjee SS. The cardioselective and hypotensive effects of bisoprolol in hypertensive asthmatics. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8 (Suppl. 11): S74–S77.
149. Dorow P, Bethge H, Tönnemann 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 (2): 143–7.
150. Cockcroft JF, Pedersen ME. b-blockade: benefits beyond blood pressure reduction? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; 14 (2): 112–20.
151. Dal Negro R. Pulmonary effects of nebivolol. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2009; 3 (4): 329–34.
152. Light RW, Chetty KG, Stansbury DW. Comparison of the effects of labetalol and hydrochlorothiazide on the ventilatory function of hypertensive patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1983; 75 (4A): 109–14.
153. Lipworth BJ, McDevitt DG, Struthers AD. Prior treatment with diuretic augments the hypokalemic and electrocardiographic effects of inhaled albuterol. *Am J Med* 1989; 86 (6 Pt 1): 653–7.
154. Bear R, Goldstein M, Phillipson E et al. Effect of metabolic alkalosis on respiratory function in patients with chronic obstructive lung disease. *Can Med Assoc J* 1977; 117 (8): 900–3.
155. Farsang CK, Kiss I, Tykarski A, Narkiewicz K. Treatment of hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Soc Hypertension Sci Newsletter* 2016; 17: 62.
156. Cazzola M, Noschese P, D'Amato G, Matera M. The pharmacologic treatment of uncomplicated arterial hypertension in patients with airway dysfunction. *Chest* 2002; 121: 230–41.
157. Williams B, MacDonald TM, Morant S et al. British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spirionolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015; 386: 2059–68.

158. Schachter M, Luszick J, Jäger B et al. Safety and tolerability of moxonidine in the treatment of hypertension. *Drug Saf* 1998; 19 (3): 191–203.
159. Adnot S, Samoyeau R, Weitzenblum E. Treatment of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: position of vasodilators with special focus on urapidil. *Blood Press Suppl* 1995; 3: 47–57.
160. Späh F, Kottman R, Schmidt U. Effects of single intravenous administration of urapidil and diltiazem in patients with nonfixed pulmonary hypertension secondary to chronic obstructive lung disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 23 (4): 517–24.
161. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ et al. ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367: 2204–13.
162. Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–59.
163. Sestini P, Renzoni E, Robinson S et al. Short-acting beta 2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 4: CD001495.
164. Salpeter SR, Ormiston M, Salpeter EE. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: A meta-analysis. *Chest* 2004; 125: 2309–21. DOI: 10.1378/chest.125.6.2309
165. Cazzola M, Matera MG, Donner CF. Inhaled beta2-adrenoceptor agonists: cardiovascular safety in patients with obstructive lung disease. *Drug* 2005; 65 (12): 1595–610.
166. Chung VCH, Ma PHX, Hui DSC et al. Indacaterol for chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2013; 8: e70784.
167. Xia N, Wang H, Nie X. Inhaled Long-Acting beta2-Agonists Do Not Increase Fatal Cardiovascular Adverse Events in COPD: A Meta-Analysis. *PLOS One* 2015; 10 (9): e0137904. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137904>
168. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7: CD009285.
169. Sims MW, Panettieri RA Jr. Profile of aclidinium bromide in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011; 6: 457–66.
170. Ulrik CS. Once-daily glycopyrronium bromide, a long-acting muscarinic antagonist, for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of clinical benefit. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7: 673–8.
171. Jones PW, Rennard SI, Agusti A et al. Efficacy and safety of once-daily aclidinium in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2011; 12: 55.
172. Sharafkhaneh A, Majid H, Gross NJ. Safety and tolerability of inhaled anticholinergics in COPD. *Drug Healthc Patient Saf* 2013; 5: 49–55.
173. Wise RA, Anzueto A, Cotton D et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med* 2013; 369: 1491–501.
174. Decramer M, Celli B, Kesten S et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1171–8.
175. Appleton S, Jones T, Poole P et al. Ipratropium bromide versus short acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD001387.
176. Appleton S, Jones T, Poole P et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD006101.
177. Karner C, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 4: CD008989.
178. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J* 2013; 42: 1484–94.
179. Donohue JF, Maleki-Yazdi MR, Kilbride S et al. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respir Med* 2013; 107: 1538–46.
180. Vincken W, Aumann J, Chen H et al. Efficacy and safety of coadministration of once-daily indacaterol and glycopyrronium versus indacaterol alone in COPD patients: the GLOW6 study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 215–28.
181. Wedzicha JA, Dahl R, Buhl R et al. Pooled safety analysis of the fixed-dose combination of indacaterol and glycopyrronium (QVA149), its monocomponents, and tiotropium versus placebo in COPD patients. *Respir Med* 2014; 108: 1498–507.
182. Buhl R, Maltais F, Abrahams R et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2–4). *Eur Respir J* 2015; 45: 969–79.
183. Singh D, Ferguson GT, Bolitschek J et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir Med* 2015; 109 (10): 1312–9.
184. Beeh KM, Westerman J, Kirsten AM et al. The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2015; 32: 53–9.
185. Rogliani P, Matera MG, Ora J et al. The impact of dual bronchodilation on cardiovascular serious adverse events and mortality in COPD: a quantitative synthesis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 3469–85. DOI: 10.2147/COPD.S146338
186. Yang JA, Clarke MS, Sim EHA, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7: CD002991.
187. Karner C, Cates CJ. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 3: CD008532.
188. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD et al.; SUMMIT Investigators. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387 (10030): 1817–26.
189. Calverley PMA, Anderson AMA, Ferguson GT et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775–89.
190. Loke YK, Cavallazzi R, Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax* 2011; 66: 699–708.
191. Suissa S, Patenaude V, Lapi F, Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax* 2013; 68: 1029–36.
192. Janson C, Larsson K, Lisspers KH et al. Pneumonia and pneumonia related mortality in patients with COPD treated with fixed combinations of inhaled corticosteroids and long acting beta2 agonist: observational matched cohort study (PATHOS). *Br Med J* 2013; 346: f3306
193. Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 3: CD010115.
194. Chong J, Poole P, Leung B, Black PN. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 5: CD002309.
195. Calverley PMA, Rabe KF, Goehring U-M et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374: 685–94.
196. Walters JAE, Walters EH, Wood-Baker R. Oral corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3: CD005374.
197. Schols AMWJ, Wesseling G, Kester ADM et al. Dose dependent increased mortality risk in COPD patients treated with oral glucocorticoids. *Eur Respir J* 2001; 17: 337–42.
198. Man WD-C, Kemp P, Moxham J, Polkey MI. Skeletal muscle dysfunction in COPD: clinical and laboratory observations. *Clin Sci (Lond)* 2009; 117: 251–64.
199. Barnes PJ. Theophylline. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 901–6.
200. Zhou Y, Wang X, Zeng X et al. Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of low-dose, slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year. *Respirology* 2006; 11: 603–10.
201. Donath E, Chaudhry A, Hernandez-Aya LF, Lit L. A metaanalysis on the prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of disease exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2013; 107: 1385–92.
202. Albert RK, Connert J, Bailey WC et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 365: 689–98.
203. Poole P, Black PN, Cates CJ. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 8: CD001287.
204. Cazzola M, Calzetta L, Page C et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2015; 24 (137): 451–61.
205. Stoller JK, Panos RJ, Krachman S et al. Oxygen therapy for patients with COPD: current evidence and the long-term oxygen treatment trial. *Chest* 2010; 138: 179–87.
206. Moore RP, Berlowitz DJ, Denely L et al. A randomized trial of domiciliary, ambulatory oxygen in patients with COPD and dyspnea but without resting hypoxaemia. *Thorax* 2011; 66: 32–7.
207. Shepard JW Jr, Garrison MW, Grither DA et al. Relationship of ventricular ectopy to nocturnal oxygen desaturation in patients with COPD. *Am J Med* 1985; 78 (1): 28–34.
208. Weitzenblum E, Krieger J, Apprill M et al. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138 (2): 345–9.
209. Van den Born BJ, Lip GYH, Brguljan-Hitij J et al. ESC Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacotherapy* 2019; 5 (1): 37–46. DOI: 10.1093/ehjcvp/pyy032
210. Chester EM, Agamanolis DP, Banker BQ, Victor M. Hypertensive encephalopathy: a clinicopathologic study of 20 cases. *Neurology* 1978; 28: 928–39.
211. Higgings BG, Powell RM, Cooper S, Tattersfield AE. Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1991; 4: 415–20.
212. O'Driscoll BR, Kay EA, Taylor RJ et al. A long-term prospective assessment of home nebulizer treatment. *Respir Med* 1992; 86: 317–25.
213. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 354 (9177): 456–60.
214. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165 (5): 698–703.
215. Bafadhel M, McKenna S, Terry S et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186 (1): 48–55.
216. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106 (2): 196–204.
217. Miravittles M, Kruesmann F, Haverstock D et al. Sputum colour and bacteria in chronic bronchitis exacerbations: a pooled analysis. *Eur Respir J* 2012; 39 (6): 1354–60.
218. Nouria S, Marghli S, Belghith M et al. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 358 (9298): 2020–5.
219. Weis N, Almdal T. C-reactive protein – can it be used as a marker of infection in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Intern Med* 2006; 17: 88–91.
220. Dev D, Sankaran EWR, Cunniffe J et al. Value of C-reactive protein in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1998; 92: 664–7.
221. Adams S, Luther M. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 2000; 117: 1345–52.
222. Miravittles M, Espinosa C, Fernandez-Laso E et al. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest* 1999; 116 (1): 40–6.
223. Soler N, Torres A, Ewig S et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157 (5 Pt 1): 1498–505.
224. Eller J, Ede A, Schaberg T et al. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998; 113: 1542–8.
225. Austin MA, Willis KE, Blizzard L et al. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomized controlled trial. *BMJ* 2010; 341: c5462.
226. Antyn A, Guell R, Gymes J et al. Predicting the result of noninvasive ventilation in severe acute exacerbations of patients with chronic airflow limitation. *Chest* 2000; 117 (3): 828–33.
227. Diette GB, Rand CS, Wise RA et al. Feasibility of using a sham control device in clinical trials of High frequency Chest wall Oscillation (HFCWO) in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 167: 613.
228. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW et al. Bakris GL for the Symplcity HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014; 370: 1393–401.
229. Mathiassen ON, Vase H, Bech JN et al. Renal denervation in treatment-resistant essential hypertension. A randomized, SHAM-controlled, double-blinded 24-h blood pressure-based trial. *J Hypertens* 2016; 34: 1639–47.
230. Mahfoud F, Bohm M, Azizi M et al. Proceedings from the European Clinical Consensus Conference for Renal Denervation: considerations on future clinical trial design. *Eur Heart J* 2015; 36: 2219–27.
231. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 765–73.
232. Faul J, Schoors D, Brouwers S et al. Creation of an iliac arteriovenous shunt lowers blood pressure in chronic obstructive pulmonary disease patients with hypertension. *J Vasc Surg* 2014; 59: 1078–83.
233. Burchell AE, Lobo MD, Sulke N et al. Arteriovenous anastomosis: is this the way to control hypertension? *Hypertension* 2014; 64: 6–12.
234. Ng FL, Saxena M, Mahfoud F et al. Device-based therapy for hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2016; 18: 61.
235. Lobo MD, Sobotka PA, Stanton A et al. ROX CONTROL HTN Investigators. Central arteriovenous anastomosis for the treatment of patients with uncontrolled hypertension (the ROX CONTROL HTN study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 1634–41.
236. Ott C, Lobo MD, Sobotka PA et al. Effect of arteriovenous anastomosis on blood pressure reduction in patients with isolated systolic hypertension compared with combined hypertension. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e004234.
237. Севостьянова Е.В., Николаев Ю.А., Богданке Н.В. и др. Немедикаментозная реабилитация больных хронической обструктивной болезнью легких с артериальной гипертензией. *Терапевтический архив*. 2016; 88 (8): 19–24. DOI: 10.17116/terarkh201688819-24

- [Sevostyanov E.V., Nikolaev Yu.A., Bogdanka N.V. et al. Non-drug rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease with arterial hypertension. *Therapeutic Archive*. 2016; 88 (8): 19–24. DOI: 10.17116/terarkh201688819-24 (in Russian).]
238. Чазова И.Е., Чучалин А.Г., Зыков К.А., Ратова Л.Г. Диагностика и лечение пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Российского респираторного общества). Системные гипертензии. 2013; 10 (1): 5–34. [Chazova I.E., Chuchalin A.G., Zykov K.A., Ratova L.G. Diagnosis and treatment of patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease (Recommendations of the Russian Medical Society for Arterial Hypertension and the Russian Respiratory Society). *Systemic Hypertension*. 2013; 10 (1): 5–34 (in Russian).]
  239. Vogiatzis I, Rochester CL, Spruit MA et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Policy in Pulmonary Rehabilitation. Increasing implementation and delivery of pulmonary rehabilitation: key messages from the new ATS/ERS policy statement. *Eur Respir J* 2016; 47 (5): 1336–41.
  240. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2007; 131: 45–42S.
  241. Garvey C, Bayles MP, Hamm LF et al. Pulmonary Rehabilitation Exercise Prescription in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Review of Selected Guidelines: An official statement from the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2016; 36 (2): 75–83.
  242. Puhán M, Gimeno-Santos E, Scharplatz M et al. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 10: CD005305.
  243. COPD Working Group. Pulmonary Rehabilitation for Patients With Chronic Pulmonary Disease (COPD): An Evidence-Based Analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2012; 12 (6): 1–75.
  244. Alison JA, McKeough ZJ, Johnston K et al. Australian and New Zealand Pulmonary Rehabilitation Guidelines. *Respirology* 2017; 22 (4): 800–19.
  245. Puente-Maestu L, Palange P, Casaburi R et al. Use of exercise testing in the evaluation of interventional efficacy: an official ERS statement. *Eur Respir J* 2016; 47 (2): 429–60.
  246. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29.12.2012 №1705н «О Порядке организации медицинской реабилитации». <https://base.garant.ru/70330294/> [Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29.12.2012 №1705н "О Порядке организации медицинской реабилитации". <https://base.garant.ru/70330294/> (in Russian).]
  247. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29.03.2019 №173н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми». <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72132764/> [Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29.03.2019 №173н "Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми". <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72132764/> (in Russian).]
  248. McCarthy B, Casey D, Devane D et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2 (2): CD003793.
  249. Maltais F, Bourbeau J, Shapiro S et al. Effects of home-based pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 149 (12): 869–78.
  250. Puhán MA, Busching G, Schunemann HJ et al. Interval versus continuous high-intensity exercise in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145: 816–25.
  251. Habib GM, Rabinovich R, Divgi K et al. Systematic review (protocol) of clinical effectiveness and models of care of low-resource pulmonary rehabilitation. *NPJ Prim Care Respir Med* 2019; 29: 10. DOI: 10.1038/s41533-019-0122-1
  252. Mancía G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the ESH and ESC. *Eur Heart J* 2013; 34: 2159–219.
  253. Lareau SC, Fahy B. Pulmonary Rehabilitation. *Am Thoracic Society Patient Education Series*. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: 19–20. <https://doi.org/10.1164/rccm.19810P19>
  254. O'Brien K, Geddes EL, Reid WD et al. Inspiratory muscle training compared with other rehabilitation interventions in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review update. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2008; 28: 128–41.
  255. Blackstock FC, Evans RA. Rehabilitation in lung diseases: Education component of pulmonary rehabilitation. *Respirology* 2019; 24 (9): 863–70. DOI: 10.1111/resp.13582
  256. Thomas RJ, Beatty AL, Beckie TM et al. Home-Based Cardiac Rehabilitation: A scientific statement from the American association of cardiovascular and pulmonary rehabilitation, the American heart association, and the American college of cardiology. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2019; 39 (4): 208–25. DOI: 10.1097/HCR.0000000000000447
  257. Effing TW, Vercoelen JH, Bourbeau J et al. Definition of a COPD self-management intervention: International Expert Group consensus. *Eur Respir J* 2016; 48 (1): 46–54.
  258. Lenferink A, Brusse-Keizer M, van der Valk PD et al. Self-management interventions including action plans for exacerbations versus usual care in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 8: CD011682.
  259. Fan VS, Gaziano JM, Lew R et al. A comprehensive care management program to prevent chronic obstructive pulmonary disease hospitalizations: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2012; 156 (10): 673–83.
  260. Fiore M, Jaén CR, Baker TB et al. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. A U.S. Public Health Service report. *Am J Preventive Med* 2008; 35 (2): 158–76.
  261. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ et al. The tobacco use and dependence clinical practice guideline panels, and consortium representatives. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. *JAMA* 2000; 283: 3244–54.
  262. Stead LF, Brito DG, Preciado N et al. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5 (5): CD000165.
  263. Katz DA, Muehlenbruch DR, Brown RL et al. Effectiveness of implementing the agency for healthcare research and quality smoking cessation clinical practice guideline: a randomized, controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96 (8): 594–603.
  264. Layden JE, Ghinai I, Pray I et al. Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin. Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020; 382 (10): 903–16. DOI: 10.1056/NEJMoA1911614
  265. Christiani DC. Vaping-Induced Lung Injury. *N Engl J Med* 2020; 382 (10): 960–2. DOI: 10.1056/NEJMe1912032
  266. Zwerink M, Brusse-Keizer M, van der Valk PD et al. Self management for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 3 (3): CD002990.
  267. Bischoff EW, Hamd DH, Sedeno M et al. Effects of written action plan adherence on COPD exacerbation recovery. *Thorax* 2011; 66: 26–31.
  268. Приказ Минздрава России от 15.11.2012 №916н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "пульмонология"» <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9136> [Приказ Минздрава России от 15.11.2012 №916н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "пульмонология"» <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9136> (in Russian).]
  269. Приказ Минздрава России от 15.11.2012 №918н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями». <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9130-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossijskoy-federatsii-ot-15-noyabrya-2012-g-918n-ob-utverzhdenii-poryadka-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-bolnym-s-serdechno-sosudisty-mi-zabolevaniyami> [Приказ Минздрава России от 15.11.2012 №918н "Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями". <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9130-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossijskoy-federatsii-ot-15-noyabrya-2012-g-918n-ob-utverzhdenii-poryadka-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-bolnym-s-serdechno-sosudisty-mi-zabolevaniyami> (in Russian).]
  270. Приказ Минздрава России от 15.12.2014 №834н. «Об утверждении унифицированных форм медицинской документации, используемых в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, и порядков по их заполнению». <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8337-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossijskoy-federatsii-ot-15-dekabrya-2014-g-834n-ob-ut> [Приказ Минздрава России от 15.12.2014 №834н. "Об утверждении унифицированных форм медицинской документации, используемых в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, и порядков по их заполнению". <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8337-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossijskoy-federatsii-ot-15-dekabrya-2014-g-834n-ob-ut> (in Russian).]
  271. Van Eerd EA, van der Meer RM, van Schayck OC, Kotz D. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 8: CD010744.
  272. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD002733.
  273. Walters JA, Smith S, Poole P et al. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 11: CD001390.

## Информация об авторах / Information about the authors

**Чазова Ирина Евгеньевна** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. ФГБУ «НМИЦ кардиологии» по научно-экспертной работе, рук. отд. гипертензии ИКК им. А.Л. Мясникова. E-mail: c34h@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9822-4357

**Невзорова Вера Афанасьевна** – д-р мед. наук, проф., дир. Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО ТГМУ

**Амбатьелло Лали Гурамовна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. гипертензии ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: lali.ambatiello@mail.ru

**Бродская Татьяна Александровна** – д-р мед. наук, доц., проф. Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО ТГМУ

**Ощепкова Елена Владимировна** – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд. гипертензии ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

**Белевский Андрей Станиславович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

**Жернакова Юлия Валерьевна** – д-р мед. наук, ученый секретарь ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: juli001@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7895-9068

**Айсанов Заурбек Рамазанович** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. пульмонологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

**Овчаренко Светлана Ивановна** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. факультетской терапии №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

**Чучалин Александр Григорьевич** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

**Irina E. Chazova** – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: c34h@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9822-4357

**Vera A. Nevzorova** – D. Sci. (Med.), Prof., Pacific State Medical University

**Lali G. Ambatiello** – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: lali.ambatiello@mail.ru

**Tat'iana A. Brodskaja** – D. Sci. (Med.), Prof., Pacific State Medical University

**Elena V. Oshchepkova** – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Cardiology

**Andrei S. Belevskii** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University

**Juliya V. Zernakova** – D. Sci. (Med.), Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: juli001@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7895-9068

**Zaurbek R. Aisanov** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University

**Svetlana I. Ovcharenko** – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

**Aleksandr G. Chuchalin** – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Pirogov Russian National Research Medical University

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.08.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.10.2020

<https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.3.200362>

[Мнение экспертов]

# Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертонии: артериальная гипертония и COVID-19

И.Е. Чазова<sup>1</sup>, Н.В. Блинова<sup>1</sup>, В.А. Невзорова<sup>2</sup>, Ю.В. Жернакова<sup>1</sup>, М.П. Савенков<sup>3</sup>, Е.В. Ощепкова<sup>1</sup>, О.Д. Остроумова<sup>3</sup>, О.А. Кисляк<sup>3</sup>, С.А. Бойцов<sup>1,4</sup><sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия;<sup>3</sup>ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

✉c34h@yandex.ru

**Аннотация**

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызванная β-коронавирусом SARS-CoV-2, которая приводит к развитию острого респираторного дистресс-синдрома, затронула более 19 млн человек во всем мире, что привело к 0,7 млн смертей по состоянию на август 2020 г. Установленный факт, что вирус использует ангиотензинпревращающий фермент 2 в качестве рецептора входа в клетку-мишень, и высокая распространенность артериальной гипертонии и других сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с COVID-19 вызвали серьезные дискуссии по ведению таких пациентов. В консенсусе экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертонии проанализированы существующие данные о связи между COVID-19 и артериальной гипертонией, патофизиологические аспекты проникновения вируса в клетки-мишени и применения блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с артериальной гипертонией и COVID-19.

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, артериальная гипертония, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ангиотензинпревращающий фермент 2.

**Для цитирования:** Чазова И.Е., Блинова Н.В., Невзорова В.А. и др. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертонии: артериальная гипертония и COVID-19. Системные гипертонии. 2020; 17 (3): 35–41. DOI: 10.26442/2075082X.2020.3.200362

## Russian Medical Society for Arterial Hypertension Expert Consensus: Hypertension and COVID-19

[Opinion of Experts]

Irina E. Chazova<sup>1</sup>, Nataliia V. Blinova<sup>1</sup>, Vera A. Nevzorova<sup>2</sup>, Juliya V. Zhernakova<sup>1</sup>, Mikhail P. Savenkov<sup>3</sup>, Elena V. Oshchepkova<sup>1</sup>, Olga D. Ostroumova<sup>3</sup>, Oksana A. Kisliak<sup>3</sup>, Sergey A. Boytsov<sup>1,4</sup><sup>1</sup>National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia;<sup>2</sup>Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia;<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;<sup>4</sup>Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

✉c34h@yandex.ru

**For citation:** Chazova I.E., Blinova N.V., Nevzorova V.A. et al. Russian Medical Society for Arterial Hypertension Expert Consensus: Hypertension and COVID-19. Systemic Hypertension. 2020; 17 (3): 35–41. DOI: 10.26442/2075082X.2020.3.200362

**Abstract**

The novel coronavirus infection (COVID-19) caused by the β-coronavirus SARS-CoV-2, and leads to acute respiratory distress syndrome, has affected more than nineteen million people worldwide, resulting in 0.7 million deaths as of August 2020. The fact that the virus uses angiotensin-converting enzyme 2 as a receptor for entering the target cell, and the high prevalence of hypertension and other cardiovascular diseases among patients with COVID-19, have caused serious discussions on the management of such patients. This consensus of experts from the Russian Medical Society for Arterial Hypertension analyzed the existing data on the relationship between COVID-19 and hypertension, the pathophysiological aspects of the penetration of the virus into target cells and the use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with hypertension and COVID-19.

**Key words:** coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, hypertension, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, angiotensin converting enzyme 2.

Общепризнан факт, что неинфекционные заболевания, включая артериальную гипертонию (АГ), являются основной проблемой общественного здравоохранения во всех странах, поскольку около 70% причин смертей в мире связаны с неинфекционными заболеваниями. Однако внезапное появление инфекционного заболевания – новой коронавирусной инфекции изменило устоявшиеся представления о болезнях, представляющих наибольшую угрозу здоровью. Пандемия коронавирусной инфекции затронула все сферы жизни людей, включая здоровье, экономику, обучение и психологические аспекты. Прогнозируется, что пандемия коронавирусной инфекции вызовет новую пандемию неинфекционных заболеваний, в большей степени сердечно-сосудистых (ССЗ) [1]. Этот прогноз представляется весьма веро-

ятным, учитывая снижение физической активности, напряженную эмоциональную обстановку, увеличение потребления алкоголя и курения, повышенный уровень стресса в период пандемии, что является факторами риска ССЗ, включая повышение артериального давления (АД). В условиях пандемии коронавирусной инфекции в первую очередь необходимо уделить внимание пациентам с АГ, учитывая высокую распространенность этого заболевания, а также факт заинтересованности компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в отношении проникновения нового вируса в организм.

В консенсусе рассмотрены актуальные данные по ведению пациентов с АГ в условиях пандемии, доступные по состоянию на август 2020 г.

## Эпидемиологические и патогенетические данные о связи АГ и COVID-19

### Распространенность АГ в популяции

Повышенное АД остается основной причиной смертности во всем мире и составляет 10,4 млн смертей в год [2]. АГ является ведущим фактором риска развития ССЗ (инфаркт миокарда, инсульт, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность), цереброваскулярных (ишемический, геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака) и почечных заболеваний [3].

Распространенность АГ среди взрослого населения в общей популяции составляет 30–45% [4]. По оценкам экспертов, в 2010 г. у 1,39 млрд людей в мире имела место АГ [5]. В российской популяции среди мужчин в возрасте 25–65 лет распространенность АГ достигает 47%, среди женщин – 40% [6]. Распространенность АГ увеличивается с возрастом, при избыточной массе тела и ожирении. Поскольку наблюдается увеличение числа таких лиц в популяции, прогнозируется, что и распространенность АГ будет расти во всем мире. По оценкам экспертов, к 2025 г. число пациентов с АГ увеличится на 15–20% и достигнет порядка 1,5 млрд человек [7].

### Пандемия COVID-19, история вопроса

В начале декабря 2019 г. в провинции Хубэй Китайской Народной Республики появились случаи тяжелых первичных вирусных пневмоний с летальными исходами. Первый случай такой пневмонии официально зарегистрирован в городе Ухань 8 декабря 2019 г. [8]. Комитет здравоохранения города Ухань 30 декабря 2019 г. выпустил срочное уведомление о появлении пневмонии неясной этиологии.

7 января 2020 г. поступила информация об идентификации этиологического агента заболевания, которым оказался представитель семейства коронавирусов, и ему присвоили временное обозначение 2019-nCoV (novel coronavirus 2019) [9]. 30 января 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила эпидемическую вспышку в провинции Хубэй чрезвычайной ситуацией здравоохранения международного масштаба. В ходе проведенных генетических исследований выявили, что геном 2019-nCoV гомологичен другим представителям семейства коронавирусов, а именно MERS-CoV – на 50% (возбудитель ближневосточного респираторного синдрома – MERS), SARS-CoV – на 79% (возбудитель атипичной пневмонии – SARS) и BtRCoV – на 88%. Учитывая выявленные особенности структуры генома нового коронавируса, Международный комитет по таксономии вирусов переименовал его в вирус острого респираторного синдрома 2-го типа – SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome 2).

11 февраля 2020 г. Всемирная организация здравоохранения дала заболеванию, связанному с SARS-CoV-2, название COVID-2019 (Coronavirus Disease 2019) [10].

В актуальной 7-й версии Временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Минздрава России на момент написания консенсуса в повествовательной части используется терминология – новая коронавирусная инфекция, в сокращении – COVID-19. Однако для формулирования диагноза необходимо использовать следующие формулировки: «коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован» или «коронавирусная инфекция COVID-19, вирус не идентифицирован» [11].

11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила о начале пандемии COVID-19. По состоянию на начало августа 2020 г. пандемия охватила более 188 стран с зарегистрированными свыше 19,2 млн случаев заболевания, более 718 тыс. человек умерли.

### SARS-CoV-2

Возбудителем COVID-19 является новый одноцепочечный РНК-содержащий  $\beta$ -коронавирус, относящийся к большому семейству Коронавирусы (Coronaviridae). Название связано с его

строением – в суперкапсид встроены гликопротеиновые шиповидные отростки в виде булавки, которые напоминают внешним видом корону. Шиповидные белки – это Spike-белки, через которые и происходит связывание вируса с клеткой-мишенью [12].

К началу XXI в. коронавирусы представляли серьезную ветеринарную проблему, однако считали, что в отношении человека они не относятся к числу особо опасных с эпидемиической точки зрения. Они вызывали нетяжелые заболевания верхних дыхательных путей с крайне редкими летальными исходами. Научному сообществу пришлось пересмотреть данные представления уже в 2002 г., когда вирус тяжелого острого респираторного синдрома SARS-CoV проник в популяцию людей из популяции летучих мышей в Юго-Восточной Азии. Следующий виток настороженности к данному семейству вирусов произошел в 2012 г., когда выявили природные очаги вируса ближневосточного респираторного синдрома MERS-CoV на территории Аравийского полуострова [13]. Оба заболевания ассоциированы с высокой летальностью.

По имеющимся на сегодняшний день данным первичным источником SARS-CoV-2 были подковоносые летучие мыши, которые являются частыми переносчиками коронавирусов. Промежуточные животные, через которых вирус передался от мышей человеку, до сих пор точно не установлены, по некоторым данным это были яванские панголины [14]. Входными воротами являются эпителиоциты верхних дыхательных путей, а также желудка и кишечника. Основными клетками-мишенями для SARS-CoV-2 являются альвеолярные клетки 2-го типа, что обуславливает частое возникновение атипичных пневмоний с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

Вирус SARS-CoV-2 отнесен ко 2-му уровню патогенности, как и некоторые другие представители этого семейства (SARS-CoV, MERS-CoV), в отношении которых имеются частые случаи летальных исходов [11].

### РААС и АПФ-2

РААС включает гуморальные факторы и ферменты с протеолитической активностью, посредством которых запускаются внутриклеточные каскады реакций, играющие ведущую роль в регуляции уровня АД. Первым протеолитическим ферментом, участвующим в данных процессах, является ренин, синтезируемый почками, с участием которого ангиотензиноген печени расщепляется до неактивного ангиотензина I (АТ I). Переход АТ I в ангиотензин II (АТ II) осуществляет ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), связанный с мембраной клетки. АТ II – основной эффекторный пептид РААС, который, связываясь со специфическими рецепторами в органах и тканях, опосредует разнообразные гемодинамические эффекты РААС. В первую очередь – это вазоконстрикция, провоспалительные и пролиферативные эффекты, а также активация других прессорных гормонов – катехоламинов, альдостерона, вазопрессина. Существует 4 типа специфических рецепторов для АТ II: рецепторы ангиотензина 1, 2, 3, 4-го типов (АТ<sub>1</sub>, АТ<sub>2</sub>, АТ<sub>3</sub>, АТ<sub>4</sub>-рецепторы), из них наиболее изучены два – АТ<sub>1</sub>- и АТ<sub>2</sub>-рецепторы, которые значимо различаются как по регулируемым через них сигнальным реакциям, так и по физиологическим ответам клеток-мишеней [15]. Связывание АТ<sub>1</sub>-рецептора с агонистами, в том числе и с АТ II, приводит к стимуляции процессов вазоконстрикции, пролиферации и воспаления. В отличие от АТ<sub>1</sub>-рецептора, стимуляция АТ<sub>2</sub>-рецепторов повышает активность различных изоформ NO-синтаз, тем самым активируя NO-зависимые пути, вызывая вазодилатацию, подавление пролиферации эндотелиальных, гладкомышечных клеток сосудов и противовоспалительные эффекты.

Существует 2-й тип АПФ – АПФ-2. Экзопептидаза АПФ-2, несмотря на большое сходство по аминокислотному составу с АПФ, оказывает кардинально противоположные функциональные эффекты – антипролиферативные, противовоспалительные и способствует вазодилатации. Это происходит за счет того, что АПФ-2, воздействуя на АТ II, расщепляет его до ангиотензина 1–7 (АТ<sub>1-7</sub>), а АТ I – до неактивного АТ<sub>1-9</sub>, который по-

средством АПФ метаболизируется в АТ<sub>1-7</sub>. В конечном итоге АТ<sub>1-7</sub> связывается, как и АТ II, со специфическими рецепторами клетки (MAS-рецепторы) и оказывает вазодилатирующие и антипролиферативные эффекты. Таким образом, MAS-рецептор является функциональным антагонистом АТ<sub>1</sub>-рецептора, а АТ<sub>1-7</sub> – антагонистом АТ II и обладает протективными эффектами для сердечно-сосудистой системы (ССС). Но для его образования необходима достаточная концентрация АПФ-2.

Существует 2 формы АПФ-2 – мембраносвязанная и растворимая [16]. Мембраносвязанная форма АПФ-2 является функционально активной и включает N-концевой эктодомен, трансмембранный домен и цитоплазматический домен. Растворимая форма АПФ-2 образуется путем дезаминирования внеклеточной части молекулы АПФ-2. Процесс дезаминирования происходит при участии протеазы ADAM17, которая представляет собой трансмембранный белок [17, 18]. Наличие двух форм АПФ-2 играет важную роль в проникновении вируса SARS-CoV-2 в клетки-мишени.

#### Механизм проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетки

Как уже отмечалось, вирус SARS-CoV-2 имеет выраженное сходство, как функциональное, так и структурное, с вирусом – возбудителем острого респираторного синдрома – SARS-CoV. Установили, что проникновение вируса в клетку хозяина происходит путем использования мембраносвязанной формы АПФ-2.

Впоследствии выявлен протеолитический фермент, который необходим для такого проникновения, – это трансмембранная сериновая протеаза TMPRSS2, которая с высокой интенсивностью экспрессируется в эпителиальных клетках легких человека [19]. Важно, что репликация вирусов в клетках с повышенной экспрессией протеазы TMPRSS2 не сопровождается увеличением способности вируса к инфицированию, что указывает на участие протеазы TMPRSS2 именно в процессе проникновения вируса через клеточную мембрану, а не в контроле его дальнейшей репликации [20].

Высокий уровень экспрессии АПФ-2 и ADAM17 обнаружен в сердце, легких, почках, кишечнике, мозге и яичках, в других тканях он незначителен. Известно, что расщепление АПФ-2 с помощью протеазы ADAM17 приводит к появлению растворимой формы АПФ-2. Установили, что растворимая форма АПФ-2 специфически связывается с вирусом SARS-CoV, тем самым препятствует его взаимодействию с трансмембранной формой АПФ-2 и предотвращает инфицирование клетки-мишени [21].

Так, TMPRSS2-индуцированное расщепление АПФ-2 способствует инфицированию клетки вирусом, а ADAM17-индуцированное расщепление АПФ-2, напротив, этот процесс угнетает [22].

В настоящее время доказано, что рецептором вируса SARS-CoV-2, с помощью которого он проникает в клетку-мишень, является трансмембранная форма АПФ-2. Кроме того, показано, что протеаза TMPRSS2 играет исключительно важную роль в АПФ-2-опосредованном проникновении вируса SARS-CoV-2 в клетку-мишень [23]. Мишенью протеазы TMPRSS2 является Spike-белок в структуре вируса, который после расщепления приобретает способность эффективно взаимодействовать с трансмембранной формой АПФ-2 и образовывать комплекс АПФ-2–S (SARS-CoV-2), обеспечивающий интернализацию вируса в клетку путем эндоцитоза [22]. На подтверждение этой теории указывают результаты экспериментов *in vitro*, в которых клеточная культура с экспрессированной протеазой TMPRSS2 обладала высокой способностью инфицироваться SARS-CoV-2, в то время как в другой клеточной культуре, где отсутствовала протеаза TMPRSS2, вирус в клетки не проникал и заражения не происходило [24].

В отношении роли протеазы ADAM17 в инфицировании вирусом SARS-CoV-2 прямых данных в настоящее время не получено. Существует гипотеза по аналогии с SARS-CoV, что протеаза ADAM17 может взаимодействовать с растворимой формой АПФ-2, препятствуя взаимодействию с трансмембранной формой АПФ-2, и тем самым влиять на ее участие в проникновении

вируса в клетку. Однако однозначные выводы могут быть сделаны только после проведения соответствующих исследований.

#### Экспрессия АПФ-2 в организме

Основной контингент пациентов, у которых наиболее часто отмечается тяжелое течение коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, составляют пожилые люди, пациенты с АГ, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом, хроническими заболеваниями легких, ожирением. Многие из этих заболеваний обусловлены или сопряжены с нарушением функции РААС и сопровождаются компенсаторным или вызванным фармакологическими препаратами изменением экспрессии АПФ-2 [25, 26].

Поскольку мембраносвязанная форма АПФ-2 является неотъемлемым условием для проникновения SARS-CoV-2 в клетку-мишень, то повышение экспрессии и количества этой формы фермента в мембране может способствовать заражению вирусом SARS-CoV-2 и утяжелять течение COVID-19. В связи с этим логично предположить, что у данной категории лиц, более подверженных тяжелому течению COVID-19, концентрация АПФ-2 должна быть наиболее высокой в клетках.

Выполненные ранее исследования на животных показали возрастное снижение уровня АПФ-2 в легких. Однако недавнее проспективное обсервационное исследование, в котором проанализировали данные пациентов всех возрастов, включая новорожденных, детей, молодых и пожилых людей старше 65 лет, находившихся на искусственной вентиляции по поводу ОРДС, продемонстрировало, что активность АПФ-2 в отделяемом бронхоальвеолярном лаваже значимо не ассоциировалась с возрастом [27]. Вместе с тем в другом исследовании не обнаружили доказательств того, что генетические вариации в гене, кодирующем АПФ-2, расположенном на X-хромосоме, могут влиять на восприимчивость к COVID-19 [28]. Анализ транскриптомных наборов непораженной ткани легкого не выявил существенных различий в экспрессии АПФ-2 между расовыми (азиатские и кавказские), возрастными (возраст более 60 лет и менее) группами и полом [29].

#### Распространенность АГ среди пациентов с COVID-19

Первые сообщения из Китая демонстрировали высокую распространенность АГ среди пациентов с COVID-19 – около 30–50% [30, 31]. Тогда в мировом медицинском сообществе появилась гипотеза о более высокой восприимчивости больных АГ к инфицированию SARS-CoV-2. Однако при детальном анализе данных о частоте АГ среди больных COVID-19 в разных европейских источниках оказалось, что процент пациентов с АГ среди лиц с коронавирусной инфекцией будет близок к проценту распространенности АГ в целом в популяции данного региона. Так, в исследованиях, в которых сообщалось о высокой распространенности АГ среди пациентов с COVID-19, гипертония выявлялась у 30,4% (58/191) китайских пациентов среднего возраста 56 лет и у 46% (509/1043) итальянских пациентов среднего возраста 63 года. Национальное исследование в Китае показало, что 44,6% населения в возрасте 55–64 лет страдают АГ, и 45,2% населения Италии в возрасте 60–69 лет также имеют АГ согласно итальянскому национальному регистру [32]. Наиболее высокие показатели заболеваемости АГ у госпитализированных пациентов с COVID-19 представлены в ряде американских сообщений, включавших 5700 пациентов, среди которых АГ была у 3026 (56,6%) пациентов [33]. При этом данный показатель оказался ниже, чем в общей популяции США, где распространенность АГ в этой возрастной группе колеблется от 63 до 77% [34].

На момент написания данного документа никаких достоверных данных, демонстрирующих повышенный риск инфицирования SARS-CoV-2 лиц при наличии у них АГ, не появилось.

#### Влияние АГ на тяжесть течения и смертность пациентов с COVID-19

Проникновение вируса SARS-CoV-2 в клетки легких и других органов через связывание Spike-белка вируса с трансмем-

бранной формой АПФ-2 стало настоящим откровением для многих медицинских специалистов, особенно кардиологов, которые хорошо представляют вовлеченность РААС в патогенетические процессы большинства ССЗ. Встал вопрос: может ли механизм проникновения SARS-CoV-2 в клетки-мишени влиять на тяжесть течения заболевания и смертности, особенно в контексте наличия сопутствующей АГ у пациентов.

По мере накопления данных по COVID-19 для оценки того, является ли АГ независимым фактором риска неблагоприятного течения коронавирусной инфекции, проанализированы пациенты с легким и тяжелым течением болезни. По данным ретроспективного исследования с участием 548 пациентов в китайском городе Ухань, где произошла первая вспышка COVID-19, распространенность АГ была значительно выше у пациентов с тяжелой формой заболевания, чем в нетяжелых случаях, и составила 38,7 и 22,2% ( $p < 0,001$ ) соответственно. В логистической модели с поправкой на возраст высокий уровень лактатдегидрогеназы и D-димера выявили независимую связь АГ с тяжестью течения COVID-19 [35]. В другом китайском исследовании среди 487 пациентов с COVID-19 тяжелое течение заболевания наблюдалось у 49 пациентов и легкое – у 438, при этом распространенность АГ у больных с тяжелым течением была статистически значимо выше и составила 53,1% против 16,7% с легким течением ( $p < 0,0001$ ). Последующий многофакторный анализ показал, что мужской пол, возраст старше 50 лет и АГ были независимыми факторами тяжести COVID-19 [36]. Такие данные можно объяснить высокой распространенностью АГ именно среди пациентов пожилого возраста, их более большей уязвимостью к инфекции SARS-CoV-2 и более тяжелому течению любых инфекционных заболеваний [37].

С другой стороны, появились ретроспективные исследования, в которых у больных АГ не отметили связи с прогрессированием COVID-19, что определялось необходимостью в проведении инвазивной искусственной вентиляции легких, и при многофакторном анализе АГ не показала себя как независимый фактор тяжести COVID-19 [38]. Центр по контролю и профилактике заболеваний США не включил АГ в список факторов риска тяжести COVID-19 [39]. В настоящее время нет четких эпидемиологических данных, подтверждающих, что АГ сама по себе является независимым фактором риска тяжелого течения у пациентов с COVID-19.

#### **Сопутствующие заболевания при АГ и COVID-19, фокус на ожирение**

Несмотря на иную природу, мир уже несколько десятилетий живет с другой пандемией – пандемией ожирения. Ежегодно во всем мире число людей с избыточной массой тела и ожирением неизменно растет. Известно, что АГ и ожирение патогенетически тесно взаимосвязаны, и как ожирение может приводить к развитию АГ, так и АГ может способствовать развитию метаболических нарушений. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, избыточная масса тела и ожирение встречаются более чем у 1/2 пациентов с АГ [40].

В условиях пандемии ожирение признано новым фактором риска тяжести COVID-19 [41]. Американские исследователи выявили высокую распространенность коморбидного ожирения среди пациентов с COVID-19 – около 36%, о котором не сообщали в исследованиях китайских коллег, что обусловлено разной распространенностью ожирения в США и Китае в целом в популяции. Кроме того, 43% пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких, также имели ожирение, которое рассматривается как фактор риска дыхательной недостаточности и необходимости инвазивной искусственной вентиляции легких [42]. При ретроспективном анализе показано, что ожирение может быть фактором, определяющим тяжесть заболевания COVID-19, независимо от возраста и наличия АГ [43, 44]. Ожирение может ухудшить клиническое течение COVID-19 за счет уменьшения резервного объема выдоха, затруднения экскурсии диафрагмы и ограничения вентиляции легких [45]. Известно, что висцеральное ожирение акти-

вирует провоспалительные реакции, окислительный стресс и может вызывать повышение АД, нарушения углеводного и липидного обмена, что в свою очередь может потенцировать и увеличивать риск развития осложнений при COVID-19.

Ожирение представляет собой состояние хронического воспаления. Адипоциты секретируют провоспалительные агенты, такие как цитокины, трансформирующий фактор роста  $\beta$ , адипокины, хемоаттрактантный белок-1 моноцитов, гемостатические белки [46]. Основными воспалительными цитокинами, секретируемыми жировой тканью, являются фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкин (ИЛ)-6 и ИЛ-1. У лиц с ожирением выявляется повышенный уровень фактора некроза опухоли  $\alpha$ , который играет роль в процессе воспаления. ИЛ-1 может активировать факторы транскрипции, которые усиливают воспалительную передачу сигналов и избыточную экспрессию фактора роста эндотелия сосудов. Повышенный уровень ИЛ-6 при ожирении играет важную роль в канцерогенезе, связанном с воспалением, через сигнальный преобразователь янус-киназа. Многие цитокины, выделяемые дисфункциональными гипертрофическими адипоцитами висцеральной жировой ткани, увеличивают рекрутирование макрофагов, которые производят еще большее количество провоспалительных молекул [47]. Кумулятивный эффект хронического воспаления и гиперцитокинемии при ожирении, по-видимому, может вызывать гипервоспалительный ответ через синдром активности макрофагов, особенно у пациентов с тяжелой формой COVID-19. Воспаление впоследствии приводит к гипоксии и ишемии, что активирует процессы окислительного стресса. В результате синтез белка гипертрофическими и гипоксическими адипоцитами меняется в сторону повышенного образования цитокинов и других воспалительных белков. Порочный круг между повышенным высвобождением цитокинов и состоянием повышенного метаболического воспаления, вероятно, может способствовать возникновению «цитокинового шторма» у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, который и приводит к развитию ОРДС и повышенной летальности от COVID-19.

#### **Течение АГ на фоне COVID-19**

##### **АГ и лихорадочные состояния**

Вирусные заболевания протекают с различными симптомами, в том числе для них характерны изменения в ССС, а именно дестабилизация уровня АД. Данные явления могут наблюдаться как у здоровых лиц, так и у пациентов с АГ. Последние наиболее подвержены изменениям профиля АД в период острых респираторных заболеваний. Реакция ССС, как правило, наиболее выражена на фоне лихорадочных состояний. Колебания АД на фоне повышения температуры тела могут быть как в сторону увеличения АД, так и его значительного снижения до уровня, к которому пациент не адаптирован. На пике лихорадки повышение АД является следствием спазма периферических сосудов, а в период критического падения температуры за счет вазодилатации, повышенного диуреза АД снижается и может привести к возникновению гипотонии вплоть до коллапса. Выраженные неконтролируемые колебания АД ассоциируются с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с АГ, в первую очередь инсульта и острого коронарного синдрома [48]. В настоящее время известно, что течение COVID-19 может сопровождаться гипертермией от субфебрильных до гиперпиретических цифр. Поэтому очень важен контроль АД у пациентов с COVID-19 не только в острую фазу болезни, но и после нормализации температуры. Важно следовать и общепринятым рекомендациям ведения пациентов с АГ во время вирусных заболеваний: минимизировать использование местных средств с сосудосуживающим эффектом, исключить прием алкоголя, кофеинсодержащих напитков, курение, отказаться от горячих ванн, растираний и обертываний.

##### **АГ и этиотропная, патогенетическая терапия COVID-19**

В процессе лечения пациентов с COVID-19 предприняты попытки применения различных групп лекарственных препара-

тов в качестве этиотропной терапии, среди которых противовирусные препараты, противомалярийные, антибактериальные (фавипиравир, гидроксихлорохин, хлорохин, мефлохин, лопинавир + ритонавир, азитромицин + гидроксихлорохин и др.). Однако имеющиеся на сегодня сведения об эффективности применения этих препаратов неоднозначны, а использование некоторых из них небезопасно у пациентов с ССЗ, включая их влияние на уровень АД.

Тяжелые формы COVID-19 с признаками цитокинового шторма, приводящего к развитию ОРДС, в 1/2 случаев заканчиваются летальным исходом у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Для лечения «цитокинового шторма» в настоящее время применяются ингибиторы рецепторов ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$  и системные глюкокортикоиды. Клинические исследования эффективности и безопасности данных препаратов у больных с COVID-19 еще не закончены. Известно, что распространенной нежелательной реакцией со стороны ССС при применении тоцилизумаба и глюкокортикоидов является повышение АД, в связи с чем пациентам с АГ они должны назначаться с осторожностью под более строгим контролем АД.

### АГ и ее осложнения на фоне COVID-19

Один из патогенетических механизмов ухудшения течения АГ при COVID-19 может быть обусловлен вовлеченностью центральной нервной системы. Значительный уровень экспрессии АПФ-2 выявлен не только в легких, но и в некоторых отделах мозга. Высокое содержание вирусных частиц SARS-CoV-2 выявили в стволе мозга и отходящих от него черепных нервах [49]. В результате вирусного поражения отмечался апоптоз этих клеток, что приводило к нарушению функционирования центров головного мозга, ответственных за регуляцию АД и дыхания. Кроме того, снижение уровня АПФ-2 в стволе мозга может вызывать нарушение тонуса симпатической нервной системы и приводить к дестабилизации АД у пациентов с АГ [50].

По данным зарубежных и российских эпидемиологических исследований выявляется высокая доля лиц с АГ, которые не осведомлены о своем состоянии и не получают соответствующего лечения [51]. Можно предположить, что заболевание таких пациентов COVID-19 сопряжено с более высоким риском развития ССО на фоне нелеченой АГ.

Принимая во внимание эти факты и наличие среднетяжелых и тяжелых форм течения COVID-19, важно не упустить симптомы ССО, вызванные дестабилизацией АД, которые могут быть маскированы на фоне общего недомогания пациента с COVID-19.

### Антигипертензивные препараты во время пандемии COVID-19

#### Применение блокаторов РААС у пациентов с COVID-19

Для лечения АГ в настоящее время рекомендованы 5 основных классов антигипертензивных средств [3]. Препаратами первой линии являются подавляющие активность РААС – это ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокирующие образование АТ II, и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), блокирующие взаимодействие АТ II с его рецепторами. ИАПФ и БРА, обладая выраженным антигипертензивным действием, наиболее часто применяются для лечения АГ с большой доказательной базой кардио-, нефро-, церебропротекции и снижения рисков ССО. Благодаря этому они являются неотъемлемой частью терапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесенными инфарктами миокарда и хронической болезнью почек. Таким образом, пул пациентов с кардиологической патологией, в том числе с АГ, применяющих блокаторы РААС, очень велик.

Данные ретроспективных исследований уже в первые месяцы пандемии коронавирусной инфекции показали, что лица пожилого возраста с сопутствующими ССЗ более подвержены тяжелому течению заболевания и развитию неблагоприятных исходов. Как уже отмечалось, АГ занимает среди ССЗ лидирующее место. После установления механизмов проникновения SARS-CoV-2 в клетку-мишень посредством протеазы АПФ-2

встал вопрос о безопасности применения блокаторов РААС у данной категории больных в условиях пандемии COVID-19.

В более ранних работах уже изучены эффекты влияния блокаторов РААС на экспрессию АПФ-2. В исследовании на грызунах показано, что их применение приводит к значительному увеличению экспрессии АПФ-2. Так, у нормотензивных крыс экспрессия АПФ-2 возрастала в 4,7 раза при введении лизиноприла и 2,8 раза при введении лозартана [52]. В другой экспериментальной работе введение лизиноприла и лозартана гипертоническим крысам достоверно сопровождалось увеличением экспрессии АПФ-2 [53]. В исследовании на мышках с индуцированной гипертонической гипертрофией миокарда показано более чем двукратное увеличение экспрессии АПФ-2 в ответ на введение олмесартана, кандесартана и лозартана, что сопровождалось активацией образования АТ<sub>1-7</sub> [54]. У гипертонических крыс введение БРА приводило к увеличению экспрессии АПФ-2 в клетках аорты и сонных артерий [55].

После анализа имеющихся данных сформулировали предположение, что блокаторы РААС могут повышать заражаемость и утяжелять течение заболевания COVID-19. Эта теория казалась правдоподобной, учитывая данные нескольких экспериментов на животных. Так, генетически модифицированные мыши, которые не имели АПФ-2 в клетках, были полностью устойчивы к коронавирусным инфекциям. И наоборот, трансгенные мыши, выведенные для высокой экспрессии человеческого АПФ-2, демонстрировали заметно повышенную инфицированность и летальность при воздействии коронавируса SARS [56].

Предпринимались попытки изучения возможного негативного влияния блокаторов РААС на течение заболевания путем их применения у больных с COVID-19 и оценкой эффектов. В настоящее время это исследование продолжается (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04312009), однако уже с другой целью – оценить эффективность блокады РААС при тяжелом течении COVID-19. Интересным представляется исследование К. Куба и соавт., в котором продемонстрировали, что инфицирование мышшей обоими вирусами, SARS-CoV и SARS-CoV-2, приводило к снижению экспрессии АПФ-2 и ассоциировалось с более тяжелым поражением легких. Исследователи показали парадоксальный на первый взгляд результат, что АПФ-2 защищает легкие мышшей от развития ОРДС. Предотвратить тяжелое поражение легких можно было путем введения БРА [57]. Известно, что терапия БРА значительно повышает уровень АТ II и индуцирует экспрессию АПФ-2, тем самым приводя к повышенному образованию АТ<sub>1-7</sub>, обладающего выраженными вазодилатирующими и антипролиферативными свойствами. На других моделях животных активность АПФ-2 была снижена при ОРДС, а лечение циклической формой АТ<sub>1-7</sub> ослабляло воспалительную реакцию и уменьшало объем повреждения легких [58]. В популяционном исследовании в регионе Ломбардия в Италии сопоставили данные группы из 6272 пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 с 30 759 пациентами, которые обращались в клинику до пандемии (контрольная группа), стандартизованными по полу и возрасту. Не было доказательств того, что ИАПФ или БРА специфически влияют на риск COVID-19 [59].

В настоящее время инициированы исследования, которые призваны определить место блокаторов РААС в условиях пандемии коронавирусной инфекции и сформулировать четкие рекомендации по их применению у пациентов с АГ и COVID-19. Несмотря на то, что точка в этом вопросе не поставлена, не рекомендовано отменять терапию АГ «на всякий случай». Любая дестабилизация контроля АД при гипертонии может повлечь за собой риск развития инсультов и острых коронарных синдромов, которые не являются просто гипотетическими. Прекращение приема антигипертензивных препаратов, если пациент их уже принимает по поводу АГ, категорически не рекомендуется.

Остается открытым вопрос об инициации терапии блокаторами РААС у пациентов с впервые выявленной АГ в условиях пандемии COVID-19. Однако, учитывая отсутствие достовер-

ных данных о негативном влиянии этих препаратов на течение заболевания на момент написания документа, необходимо руководствоваться современными рекомендациями по ведению больных АГ и принимать во внимание известные прогностические свойства блокаторов РААС в принятии решения назначения лечения.

#### Применение других классов антигипертензивных препаратов у пациентов с COVID-19

В исследовании блокаторов РААС также рассматривалась связь COVID-19 с другими классами антигипертензивных препаратов. В работе G. Mancía и соавт. показано при многофакторном анализе, что ни один из антигипертензивных препаратов, за исключением петлевых диуретиков, не ассоциировался с повышенным риском COVID-19. В исследуемой популяции петлевые диуретики использовались чаще у пациентов с COVID-19, чем у пациентов контрольной группы (13,9% против 7,8%; относительная разница 43,6%), и их более частое применение может отражать наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, таких как сердечная недостаточность и почечная дисфункция, степень тяжести которой не была должным образом включена в анализ [59]. В другом исследовании блокаторы кальциевых каналов, β-адреноблокаторы и тиазидные диуретики не были связаны с более высокой вероятностью положительного результата теста на SARS-CoV-2 [60].

Несмотря на то, что в доступной литературе данные о влиянии блокаторов кальциевых каналов на экспрессию и активность АПФ-2 отсутствуют, нельзя исключить, что вызываемое ими снижение концентрации ионов кальция в клетке также

способно привести к усилению экспрессии АПФ-2. Это обусловлено тем, что блокирование кальциевого сигнала приводит к ингибированию того же АТ<sub>1</sub>-зависимого сигнального каскада, который подавляется при ингибировании рецепторов АТ<sub>1</sub> или снижении продукции АТ II [13].

#### Позиция Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и других обществ и ассоциаций по АГ о применении антигипертензивных препаратов

Международное общество по гипертензии [61], Европейское общество кардиологов [62], Европейское общество по гипертензии [63] и Американская кардиологическая ассоциация/Американское общество сердечной недостаточности/Американский колледж кардиологов [64] единогласно сделали заявление **о возможности применения препаратов из групп блокаторов РААС во время пандемии COVID-19.**

Российское медицинское общество по артериальной гипертензии солидарно с международными сообществами в отношении **необходимости продолжения приема ИАПФ/БРА и необоснованности их отмены во время пандемии COVID-19 ввиду отсутствия на настоящий момент убедительных доказательств для прекращения терапии блокаторами РААС с целью предотвращения заражения или более эффективного лечения инфекции SARS-CoV-2.**

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература/References

- Hall G, Laddu DR, Phillips SA et al. A tale of two pandemics: how will COVID-19 and global trends in physical inactivity and sedentary behavior affect one another? *Prog Cardiovasc Dis* 2020. DOI: 10.1016/j.pcad.2020.04.005
- Global Burden of Disease Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 95 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392: 1923–94.
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179 [Chazova I.E., Zhermakova Yu.V. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179 (in Russian).]
- Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13 (6): 4–11. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11 [Muromtseva G.A., Kontsevaia A.V., Konstantinov V.V. et al. Rasprostranennost' faktorov riska neinfektsionnykh zabolevaniy v rossiiskoi populatsii v 2012–2013 gg. Rezultaty issledovaniya ESSE-RF. *Kardiovaskuliarnaya terapiya i profilaktika*. 2014; 13 (6): 4–11. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11 (in Russian).]
- Mills KT, Bundy JD, Kelly TN et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation* 2016; 134: 441–50.
- Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 4: 4–14. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14 [Boitsov S.A., Balanova Yu.A., Shal'nova S.A. et al. Arterial'naia gipertoniiia sredi lits 25–64 let: rasprostranennost', osvedomlennost', lechenie i kontrol'. Po materialam issledovaniia ESSE. *Kardiovaskuliarnaya terapiya i profilaktika*. 2014; 4: 4–14. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14 (in Russian).]
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217–23.
- Ryu S, Chun BC. An interim review of the epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus. *Epid. Health* 2020; 42: e2020006. DOI: 10.4178/epih.e2020006
- Wu F, Zhao X, Yu B et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2008-3
- World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV). Situation Report 22 (11 February 2020). [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1\\_2/](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1_2/)
- Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020). [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 7 (06.03.2020) (in Russian).]
- Lu R, Zhao X, Li J et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395 (10224): 565–74. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
- Шлаков А.О. Ангиотензин-превращающий фермент 2-го типа, как молекулярный посредник для инфицирования клетки вирусами SARS-CoV-2. Рос. физиологический журн. им. И.М. Сеченова. 2020; 106 (7): 795–810. [Shpakov A.O. Angiotenzin-prevrashchayushchii ferment 2-go tipa, kak molekuliarnyi posrednik dlia infitsirovaniia kletki virusami SARS-CoV-2. *Ros. fiziologicheskii zhurn. im. I.M. Sechenova*. 2020; 106 (7): 795–810 (in Russian).]
- Cyranoski D. Mystery deepens over animal source of coronavirus. *Nature* 2020; 579 (7797): 18–9. DOI: 10.1038/d41586-020-00548-w
- Karnik SS, Unal H, Kemp JR et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCIX. Angiotensin Receptors: Interpreters of Pathophysiological Angiotensinergic Stimuli [corrected]. *Pharmacol Rev* 2015; 67 (4): 754–819. DOI: 10.1124/pr.114.010454
- Donoghue M, Hsieh F, Baronas E et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1–9. *Circ Res* 2000; 87: E1–9. DOI: 10.1161/01.res.87.5.e1
- Lambert DW, Yarski M, Warner FJ et al. Tumor necrosis factor-α convertase (ADAM17) mediates regulated ectodomain shedding of the severe-acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) receptor, angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2). *J Biol Chem* 2005; 280 (34): 30113–9. DOI: 10.1074/jbc.M505111200
- Xu J, Sriramula S, Xia H et al. Clinical relevance and role of neuronal AT1 receptors in ADAM17-mediated ACE2 shedding in neurogenic hypertension. *Circ Res* 2017; 121: 43–55. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.310509
- Shirogane Y, Takeda M, Iwasaki M et al. Efficient multiplication of human metapneumovirus in Vero cells expressing the transmembrane serine protease TMPRSS2. *J Virol* 2008; 82 (17): 8942–6. DOI: 10.1128/JVI.00676-08
- Matsuyama S, Nagata N, Shirato K et al. Efficient activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by the transmembrane protease TMPRSS2. *J Virol* 2010; 84: 12658–64. DOI: 10.1128/JVI.01542-10
- Lambert DW, Yarski M, Warner FJ et al. Tumor necrosis factor-α convertase (ADAM17) mediates regulated ectodomain shedding of the severe-acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) receptor, angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2). *J Biol Chem* 2005; 280 (34): 30113–9. DOI: 10.1074/jbc.M505111200
- Heurich A, Hofmann-Winkler H, Gierer S et al. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. *J Virol* 2014; 88 (2): 1293–307. DOI: 10.1128/JVI.02202-13
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020; 181 (2): 271–80. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052
- Matsuyama S, Nao N, Shirato K et al. Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020; 117 (13): 7001–3. DOI: 10.1073/pnas.2002589117
- Zheng YY, Ma YT, Zhang YJ, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020. DOI: 10.1038/s41569-020-0360-5
- Pal R, Bhansali A. COVID-19, Diabetes Mellitus and ACE2: The conundrum. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 29: 108132. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108132
- Schouten LR, van Kaam AH, Kohse F et al. Age-dependent differences in pulmonary host responses in ARDS: a prospective observational cohort study. *Ann Intensive Care* 2019; 9: 55.
- Cao Y, Li L, Feng Z et al. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discov* 2020; 6: 11.
- Cai G. Bulk and single-cell transcriptomics identify tobacco-use disparity in lung gene expression of ACE2, the receptor of 2019-nCoV. *medRxiv* 2020. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.05.20020107v3>
- Wang L, He W, Yu X et al. Coronavirus Disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infection* 2020. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.019
- Guo T, Fan Y, Chen M et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology* 2020. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017

32. Shibata S, Arima H, Asayama K et al. Hypertension and related diseases in the era of COVID-19: a report from the Japanese Society of Hypertension Task Force on COVID-19. *Hypertens Res* 2020. DOI: 10.1038/s41440-020-0515-0
33. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city area. *JAMA* 2020; 323: 2052–59.
34. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; 71 (6): 1269–324.
35. Li X, Xu S, Yu M et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol* 2020. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.006
36. Shi Y, Yu X, Zhao H et al. Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: findings of 487 cases outside Wuhan. *Crit Care* 2020; 24 (1): 108.
37. Centers for Disease Control and Prevention. People who are at higher risk for severe illness. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-at-higher-risk.html>
38. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity* 2020; 28: 1195–9.
39. Centers for Disease Control and Prevention. People who are at higher risk for severe illness. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-at-higher-risk.html>
40. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Ожирение в российской популяции – распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Рос. кардиологический журн.* 2018; 6: 123–30. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130 [Balanova Iu.A., Shal'nova S.A., Deev A.D. et al. Ozhirenie v rossijskoi populatsii – rasprostranennost' i assotsiatsii s faktorami riska khronicheskikh neinfektsionnykh zaboolevanii. *Ros. kardiologicheskii zhurn.* 2018; 6: 123–30. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130 (in Russian).]
41. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J et al. LICORN and the Lille COVID-19 and Obesity study group. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity (Silver Spring)* 2020; 28 (7): 1195–9.
42. Goyal P et al. Clinical characteristics of COVID-19 in New York City. *N Engl J Med* 2020; 382: 2372–4.
43. Cai Q, Chen F, Wang T et al. Obesity and COVID-19 severity in a designated hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care* 2020; 43: 1392–8.
44. Zheng KI, Gao F, Wang XB et al. Letter to the Editor: Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease. *Metabolism* 2020; 108: 154244.
45. Kass DA, Duggal P, Cingolani O. Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages. *Lancet* 2020; 395: 1544–5.
46. McNelis JC, Olefsky JM. Macrophages, immunity, and metabolic disease. *Immunity* 2014; 41: 36–48. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.05.010
47. Korakas E, Ikonomidis I, Kousathana F et al. Obesity and COVID-19: immune and metabolic derangement as a possible link to adverse clinical outcomes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2020. DOI: 10.1152/ajpendo.00198.2020
48. Desta DM, Wondafrash DZ, Tsadik AG et al. Prevalence of Hypertensive Emergency and Associated Factors Among Hospitalized Patients with Hypertensive Crisis: A Retrospective Cross-Sectional Study. *Integr Blood Press Control* 2020; 13: 95–102. DOI: 10.2147/IBPC.S265183
49. Mao L, Wang M, Chen S et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *MedRxiv* 2020. DOI: 10.1101/2020.02.22.20026500
50. Alenina N, Bader M. ACE2 in brain physiology and pathophysiology: Evidence from transgenic nimal models. *Neurochem Res* 2019; 44 (6): 1323–9. DOI: 10.1007/s11064-018-2679-4
51. Чазова И.Е., Аксенова А.В., Ощепкова Е.В. Особенности течения артериальной гипертензии у мужчин и женщин (по данным Национального регистра артериальной гипертензии). *Терапевтический архив.* 2019; 91 (1): 4–12. DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000021 [Chazova I.E., Aksenova A.V., Oshchepkova E.V. Features of the course of arterial hypertension in men and women (according to the National Register of Arterial Hypertension). *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (1): 4–12. DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000021 (in Russian).]
52. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC et al. Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin II Receptor Blockers on Cardiac Angiotensin-Converting Enzyme 2. *Circulation* 2005; 111: 2605–10. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461
53. Jessup J, Gallagher PE, Averill DB et al. Effect of Angiotensin II blockade on a new congenic model of hypertension derived from the transgenic Ren-2 rat. *Am J Physiol Heart Circ* 2006; 291 (5): H2166–7H72. DOI: 10.1152/ajpheart.00061.2006
54. Wang X, Ye Y, Gong H et al. The effects of different Angiotensin II Type 1 Receptor blockers on the regulation of the ACE-AngII-AT1 and ACE2-Ang-(1-7)-Mas axes in pressure overload-induced cardiac remodeling in male mice. *Mol Cell Cardiol* 2016; 97: 180–90. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2016.05.012
55. Igase M, Strawn WB, Gallagher PE et al. (2005) Angiotensin II AT1 receptors regulate ACE2 and angiotensin-(1-7) expression in the aorta of spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289 (3): H1013–H9. DOI: 10.1152/ajpheart.00068.2005
56. Baker Heart and Diabetes Institute, Melbourne, Australia. Public Health Directorate, Northern Territory Department of Health, Australia. DOI: 10.30824/2006-13
57. Kuba K, Imai Y, Ohto-Nakanishi T, Penninger JM. Triology of ACE2: a peptidase in the renin-angiotensin system, a SARS receptor, and a partner for amino acid transporters. *Pharmacol Ther* 2010; 128: 119–28.
58. Wösten-van Asperen RM, Lutter R, Specht PA et al. Acute respiratory distress syndrome leads to reduced ratio of ACE/ACE2 activities and is prevented by angiotensin (1–7) or an angiotensin II receptor antagonist. *J Pathol* 2011; 225: 618–27.
59. Mancía G, Rea F, Ludergnani M et al. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020. DOI: 10.1056/NEJMo2006923
60. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382: 2441–8.
61. International Society of Hypertension. A statement from the International Society of Hypertension on COVID-19. <https://ish-world.com/news/a/A-statement-from-the-International-Society-of-Hypertension-on-COVID-19/>
62. European Society of Hypertension. Statement of the European Society of Hypertension (ESH) on hypertension, renin angiotensin system blockers and COVID-19. <https://www.eshonline.org/spotlights/esh-statement-on-covid-19/>
63. ESC Council on Hypertension. Position statement of the ESC Council on hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers. [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-escouncil-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-escouncil-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)
64. Statement from the American Heart Association tHFSOatAaCoC. Patients taking ACE-i and ARBs who contract COVID-19 should continue treatment, unless otherwise advised by their physician. <https://newsroom.heart.org/news/patients-taking-ace-i-and-arbs-who-contrast-covid-19-should-continue-treatment-unless-otherwise-advised-by-their-physician>

## Информация об авторах / Information about the authors

**Чазова Ирина Евгеньевна** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. ФГБУ «НМИЦ кардиологии» по научно-экспертной работе, рук. отд. гипертонии ИКК им. А.Л. Мясникова. E-mail: c34h@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9822-4357

**Блинова Наталья Владимировна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. гипертонии ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: nat-cardio1@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5215-4894

**Невзорова Вера Афанасьевна** – д-р мед. наук, проф., дир. Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО ТГМУ, гл. терапевт ДФО. E-mail: nevzorova@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0117-0349

**Жернакова Юлия Валерьевна** – д-р мед. наук, ученый секретарь Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: juli001@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7895-9068

**Савенков Михаил Петрович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической функциональной диагностики ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: mpsavenkov@mail.ru

**Ощепкова Елена Владимировна** – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд. гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0003-4534-9890

**Остроумова Ольга Дмитриевна** – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. клинической фармакологии и фармакотерапии ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225

**Кисляк Оксана Андреевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: kisiakioka@mail.ru

**Бойцов Сергей Анатольевич** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ФГБУ «НМИЦ кардиологии», зав. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: prof.boytsov@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6998-8406

**Irina E. Chazova** – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: c34h@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9822-4357

**Natalia V. Blinova** – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Cardiology. E-mail: nat-cardio1@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5215-4894

**Vera A. Nevzorova** – Dr. Sci. (Med.), Prof., Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Pacific State Medical University. E-mail: nevzorova@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0117-0349

**Juliya V. Zhernakova** – D. Sci. (Med.), Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: juli001@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7895-9068

**Mikhail P. Savenkov** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: mpsavenkov@mail.ru

**Elena V. Oshchepkova** – D. Sci. (Med.), Prof., Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology. ORCID: 0000-0003-4534-9890

**Olga D. Ostroumova** – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225

**Oksana A. Kisiyak** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: kisiakioka@mail.ru

**Sergey A. Boytsov** – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, National Medical Research Centre of Cardiology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: prof.boytsov@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6998-8406

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.09.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.10.2020

[Оригинальная статья]

# Метод спекл-трекинг эхокардиографии в 3D-режиме в оценке деформационных свойств миокарда и выявлении субклинической кардиотоксичности при химиотерапии у больных раком молочной железы с артериальной гипертензией

А.А. Авалян<sup>✉</sup>, М.А. Саидова, Е.В. Ощепкова, И.Е. Чазова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>✉</sup>ani\_avalian@mail.ru

## Аннотация

**Цель.** Изучить возможности технологии спекл-трекинг эхокардиографии (СТЭ) в режиме 3D в оценке деформационных свойств миокарда и выявлении субклинической кардиотоксичности при антрациклинсодержащей химиотерапии у больных раком молочной железы (РМЖ) с артериальной гипертензией (АГ).

**Материалы и методы.** В исследование включены 47 больных тройным негативным РМЖ с АГ и нормотензией. Всем участникам исследования проводилась трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) с оценкой фракции выброса левого желудочка (ЛЖ), также применялась технология СТЭ в трехмерном режиме с оценкой глобальной продольной (global longitudinal strain – GLS), циркулярной (global circumferential strain – GCS), радиальной (global radial strain – GRS) деформаций ЛЖ и нового параметра деформации – площади деформации (global area strain – GAS).

**Результаты.** В проведенной работе продемонстрировано, что у больных РМЖ для более точной оценки систолической функции ЛЖ целесообразно применение 3D-ЭхоКГ. У больных РМЖ с АГ исходно показатели деформации ЛЖ статистически значимо хуже по сравнению с больными с нормотензией, и после химиотерапии наблюдалось дальнейшее ухудшение. Для определения чувствительности и специфичности параметров деформации по данным 3D-СТЭ проведен ROC-анализ. Наиболее диагностически значимым параметром деформации как маркера кардиотоксичности оказался новый показатель GAS, который при отрезном значении  $\geq -14,0\%$  показал чувствительность, равную 81,5%, и специфичность – 73,3%, однако значение данного параметра деформации ЛЖ требует дальнейшего изучения.

**Заключение.** У больных РМЖ как с АГ, так и с нормотензией целесообразно применение метода СТЭ в режиме 3D для анализа деформационных свойств и систолической функции ЛЖ при проведении противоопухолевого лечения. Метод перспективен для выявления субклинической кардиотоксичности, но нужны дальнейшие исследования по разработке диагностических критериев.

**Ключевые слова:** спекл-трекинг эхокардиография в трехмерном режиме, кардиотоксичность, химиотерапия, рак молочной железы, артериальная гипертензия.

**Для цитирования:** Авалян А.А., Саидова М.А., Ощепкова Е.В., Чазова И.Е. Метод спекл-трекинг эхокардиографии в 3D-режиме в оценке деформационных свойств миокарда и выявления субклинической кардиотоксичности при химиотерапии у больных раком молочной железы с артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2020; 17 (3): 42–47. DOI: 10.26442/2075082X.2020.3.200334

## Speckle-tracking echocardiography in 3D mode in assessing the deformation of the myocardium and identifying subclinical cardiotoxicity during chemotherapy in breast cancer patients with arterial hypertension

[Original Article]

Ani A. Avalyan<sup>✉</sup>, Marina A. Saidova, Elena V. Oshchepkova, Irina E. Chazova

National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

<sup>✉</sup>ani\_avalian@mail.ru

**For citation:** Avalyan A.A., Saidova M.A., Oshchepkova E.V., Chazova I.E. Speckle-tracking echocardiography in 3D mode in assessing the deformation of the myocardium and identifying subclinical cardiotoxicity during chemotherapy in breast cancer patients with arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2020; 17 (3): 42–47.

DOI: 10.26442/2075082X.2020.3.200334

## Abstract

**Aim.** To study the possibilities of speckle-tracking echocardiography (STE) in 3D mode in assessing the strain of the myocardium and identifying subclinical cardiotoxicity during anthracycline-containing chemotherapy in breast cancer patients with arterial hypertension.

**Materials and methods.** The study included 47 patients with triple negative breast cancer (BC) with AH and normotension. All patients underwent transthoracic echocardiography with an assessment of the left ventricular (LV) ejection fraction, also used STE in three-dimensional mode with an assessment of global longitudinal (GLS), circular (GCS), radial (GRS) strain and a new strain parameter – strain area (GAS).

**Results.** In patients with BC for a more accurate assessment of LV systolic function, it is advisable to use 3D echocardiography. In BC patients with AH, the initial parameters of LV strain were statistically significantly worse than in patients with normotension and further deterioration was observed after chemotherapy. To determine the sensitivity and specificity of the strain parameters from the 3D-STE data, an ROC analysis was performed. The most diagnostically significant parameter of strain, as a marker of cardiotoxicity, was the global area strain (GAS), which with a cut-off value  $\geq -14.0\%$  showed a sensitivity equal to 81.5% and a specificity of 73.3%, but the value this parameter of LV deformation requires further study.

**Conclusion.** In BC patients with AH and normotension it is advisable to use the STE in 3D mode to analyze the strain and systolic function of the LV during antitumor treatment. The method is promising for identifying subclinical cardiotoxicity, but further research is needed to develop diagnostic criteria.

**Key words:** speckle-tracking echocardiography in three-dimensional mode, cardiotoxicity, chemotherapy, breast cancer, arterial hypertension.

## Введение

В мире за последние 30 лет выживаемость больных с некоторыми видами рака существенно улучшилась благодаря применению эффективных методов лечения. Вместе с тем противоопухолевое лечение (современная химиотерапия – ХТ, лучевая терапия) может оказывать кардиотоксические эффекты (непосредственные и/или отдаленные), способствуя развитию/обострению сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), тем самым ухудшая прогноз онкологических больных [1, 2]. Создано и развивается новое междисциплинарное направление в медицине – кардиоонкология с целью объединения усилий онкологов и кардиологов для разработки мер по улучшению выживаемости онкологических больных. Одна из задач кардиоонкологии – раннее выявление кардиотоксических эффектов противоопухолевой терапии с целью профилактики развития тяжелых ССЗ, ухудшающих прогноз онкологических больных [3]. Пациенты с онкологическими заболеваниями, особенно пожилого возраста, часто имеют сопутствующие заболевания: артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет, ожирение, хроническую сердечную недостаточность и другие, что также влияет на их выживаемость. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевом лечении также зависит от вида терапии и продолжительности лечения [4]. Кардиотоксичность – собирательный термин, включающий в себя все нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы, возникшие на фоне или после противоопухолевого лечения. Кардиотоксичность может варьировать от субклинической дисфункции миокарда левого желудочка (ЛЖ) до тяжелой сердечной недостаточности с фатальным исходом. Период субклинического поражения миокарда ЛЖ не проявляется симптомами и не выявляется традиционным методом эхокардиографии (ЭхоКГ) [5, 6].

Установлены факторы риска кардиотоксичности, к которым относятся: лечение антрациклинами, в том числе и в анамнезе; возраст старше 75 и младше 10 лет; облучение средостения (в анамнезе); курение (даже у прекративших курить); лечение комбинацией трастузумаба с антрациклинами (в анамнезе); повышенные уровни биомаркеров до ХТ; исходно сниженная фракция выброса (ФВ) ЛЖ < 50%; АГ, существовавшая у больного до или возникшая во время противоопухолевого лечения; сахарный диабет [7]. АГ является одним из наиболее распространенных ССЗ как в России, так и во всем мире [8]. В ряде исследований продемонстрировано, что наличие АГ у онкологического больного или ее развитие в процессе лечения (индуцированная ХТ АГ) повышает риск развития кардиотоксичности при ХТ [9–11].

Для выявления кардиотоксичности используют инструментальные и лабораторные методы исследования. Среди инструментальных методов рекомендовано применять трансторакальную ЭхоКГ с определением систолической функции сердца (ФВ ЛЖ по методу Simpson's biplane) [5–7]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2016 г.) степень снижения ФВ ЛЖ 10% от исходного уровня и величина ФВ ЛЖ 50% – критерии кардиотоксичности [5]. Однако ФВ ЛЖ недостаточно чувствительна для выявления ранних нарушений сократительной функции миокарда [5–7], в связи с чем в последнее время большое внимание уделяется новым эхокардиографическим технологиям – спекл-трекинг ЭхоКГ (СТЭ) в двумерном и трехмерном режимах (2D и 3D Speckle tracking imaging), оценивающим деформационные свойства миокарда ЛЖ [7, 12]. Двумерный режим СТЭ уже зарекомендовал себя в выявлении субклинической кардиотоксичности [5, 7, 11]. Наши собственные исследования с применением метода 2D-СТЭ показали исходно сниженные деформационные свойства миокарда у больных раком молочной железы (РМЖ) с АГ и статистически значимо более выраженные их нарушения после проведения антрациклинсодержащей ХТ по сравнению с больными РМЖ с нормотензией, что подтверждает факт, что АГ является фактором риска развития кардиотоксичности [5, 11].

В отличие от двумерного 3D-режим СТЭ недостаточно изучен, имеются лишь единичные работы по применению этого метода в выявлении кардиотоксичности. Отличительной особенностью этого режима считается одновременная оценка всех параметров деформации миокарда ЛЖ [глобальная продольная (global longitudinal strain – GLS), циркулярная (global circumferential strain – GCS) и радиальная (global radial strain – GRS)], что значительно упрощает процедуру оценки деформации [13, 14], также с помощью данной технологии определяется новый параметр деформации – global area strain (GAS). Предполагается, что трехмерный режим СТЭ позволит провести более полный анализ состояния функции ЛЖ у больных РМЖ при проведении ХТ [13, 14].

**Цель** – изучить возможности технологии СТЭ в режиме 3D в оценке деформационных свойств миокарда и выявлении субклинической кардиотоксичности при антрациклинсодержащей ХТ у больных РМЖ с АГ.

## Материалы и методы

В исследование включены больные тройным негативным РМЖ (n=47) среднего возраста 46,8±3,4 года. Постановка диагноза РМЖ, выбор и проведение противоопухолевого лечения выполнялись в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Больные РМЖ получали комбинированную ХТ антрациклинами (доксорубицин), таксанами (паклитаксел) и производными платины (цисплатин) в течение 8 нед. Оценка состояния сердечно-сосудистой системы (клинический осмотр, измерение АД по методу Короткова, при необходимости коррективировка и подбор антигипертензивной терапии у больных РМЖ с АГ; электрокардиография, трансторакальная ЭхоКГ, СТЭ в двумерном и трехмерном режимах) до и после ХТ проводилась в ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. Среди антигипертензивных препаратов назначались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II; β-адреноблокаторы; антагонисты кальция или диуретики в виде монотерапии, но у большинства больных РМЖ с АГ – их комбинации.

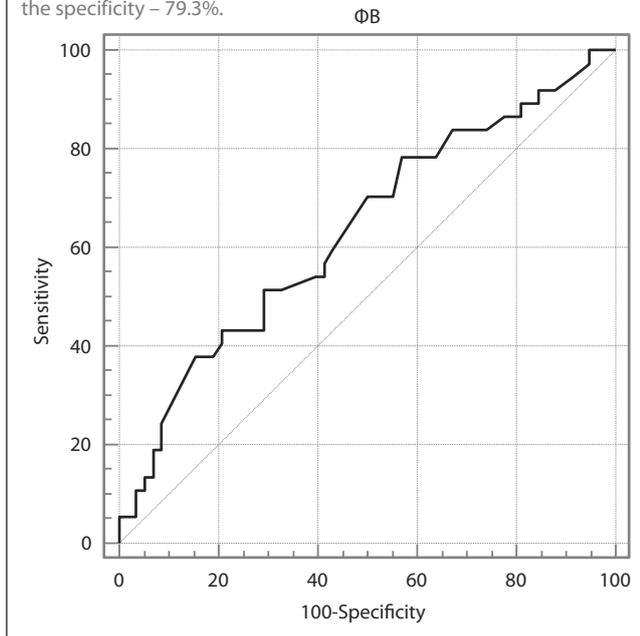
Для анализа деформационных свойств миокарда ЛЖ по данным 3D-СТЭ до и после противоопухолевого лечения все больные РМЖ (n=47) разделены на 2 группы: в основную (1-ю) вошли 20 больных АГ, в группу сравнения (2-ю) включены 27 больных, у которых не имелось указания на АГ в анамнезе, и при физикальном обследовании кардиологом фиксировался нормальный уровень АД.

ЭхоКГ проводилась на ультразвуковом аппарате Vivid E9 (GE Healthcare, США) с использованием матричного секторного фазированного датчика M5S для записи изображений в 2D-режиме и датчика 4V-D – в 3D-режиме. Исследование выполнялось в горизонтальном положении больного на левом боку. Для оценки глобальной систолической функции ЛЖ определялась ФВ ЛЖ из апикальной позиции в режиме четырех и двух камер по методу Simpson's biplane. Снижение ФВ ЛЖ > 10% от исходного уровня считалось признаком развития кардиотоксичности на фоне проведения ХТ.

Для оценки деформационных свойств (GLS, GCS, GRS, GAS) миокарда ЛЖ в трехмерном режиме применялся метод СТЭ. Запись трехмерных изображений осуществлялась с использованием матричного датчика 4V-D с частотой кадров 25–50 в секунду из апикальной 4-камерной позиции с задержкой дыхания на выдохе. Далее проводился количественный анализ трехмерных изображений на рабочей станции EchoPac PC (GE Healthcare, США) с использованием программы 4D AutoLVQ. В процессе обработки исследователь в ручном режиме выполнял выравнивание границ эндокарда в конце диастолы и в конце систолы, после чего получал результаты измерения конечно-диастолического и конечно-систолического объемов ЛЖ, ФВ ЛЖ. Далее программное обеспечение автоматически представляло топографию всех 17 проанализированных сегментов ЛЖ в виде так называемого «бычьего глаза», в которой рассчитаны значения GLS, GCS, GRS и GAS.

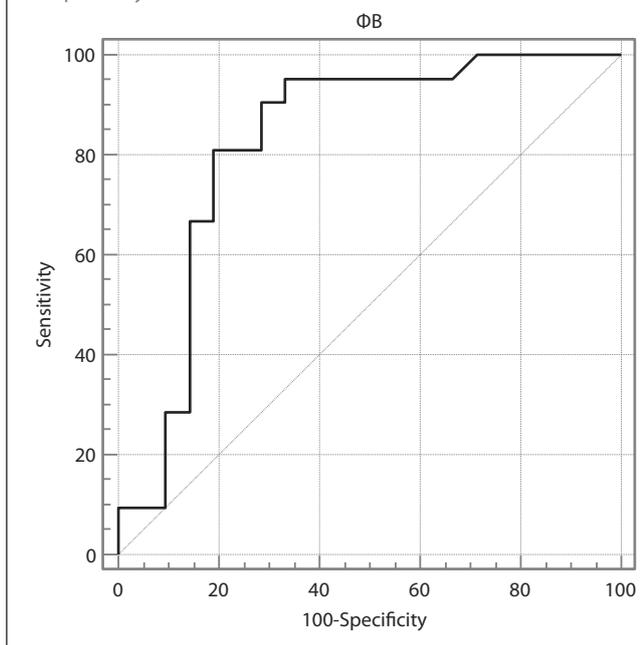
**Рис. 1. Диагностическая значимость ФВ ЛЖ по данным 2D-ЭхоКГ как маркера кардиотоксичности у больных РМЖ.** Чувствительность составила 43,2%, специфичность – 79,3%.

Fig. 1. Diagnostic significance of LVEF according to 2D-EchoCG data as a marker of cardiotoxicity in BC patients. The sensitivity is 43.2%, the specificity – 79.3%.



**Рис. 2. Диагностическая значимость ФВ ЛЖ по данным 3D-ЭхоКГ как маркера кардиотоксичности у больных РМЖ.** Чувствительность составила 81,0%, специфичность – 80,0%.

Fig. 2. Diagnostic significance of LVEF according to 3D-EchoCG data as a marker of cardiotoxicity in BC patients. The sensitivity is 81.0%, the specificity – 80.0%.



На сегодняшний день нет общепринятых нормативов для показателей деформации в режиме 3D-СТЭ. Относительно диагностического критерия кардиотоксичности для показателя GLS в двумерном режиме СТЭ, согласно Международному консенсусу кардиоонкологов, обобщивших опыт исследований, которые проведены в 2015–2018 гг., рекомендовано принимать его снижение 12% и более от исходных значений [7]. В данной работе и для 3D-СТЭ использовался этот критерий для выявления кардиотоксичности.

**Таблица 1. Диагностическая ценность ФВ ЛЖ по данным двумерной и трехмерной ЭхоКГ в отношении кардиотоксичности**

Table 1. Diagnostic value of LVEF according to the data of two-dimensional and three-dimensional EchoCG in relation to cardiotoxicity

Показатель	Ограничное значение	Чувствительность, %	Специфичность, %	Площадь под кривой	95% ДИ
ФВ ЛЖ (2D)	≤58,2	43,2	79,3	0,63	0,528–0,730
ФВ ЛЖ (3D)	≤56,7	81,0	80,0	0,82	0,676–0,924

#### Статистический анализ данных

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statistica, версия 10 (StatSoft, США) и Medcalc, версия 5,0. Для параметров, имеющих нормальное распределение, результаты представлены как  $M \pm Std$ , для параметров, имеющих распределение, отличное от нормального, – в виде медианы (Me) с 25 и 75-м перцентилями (нижний и верхний квартили). Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ . При нормальном распределении между собой данные сравнивались с помощью критерия Стьюдента. Если выборки не соответствовали нормальному распределению, использовали U-тест по методу Манна–Уитни и критерий Вилкоксона.

Оценка корреляционных связей осуществлялась с использованием непараметрического рангового коэффициента Спирмена. Для оценки диагностической значимости параметров как маркеров субклинической кардиотоксичности применялся ROC-анализ.

#### Результаты

У всех больных РМЖ ФВ ЛЖ до ХТ как по данным двумерной, так и по данным трехмерной ЭхоКГ находилась в пределах нормальных значений. Так, в среднем по группе больных РМЖ с АГ ФВ ЛЖ до ХТ по данным 2D-ЭхоКГ составила 64,6% [60,9; 68,2], по данным 3D-ЭхоКГ – 62,8% [60,2; 63,6], а у больных РМЖ с нормотензией – 66,3% [63,3; 69,0] и 62,9% [61,3; 65,3] соответственно. После ХТ у всех больных РМЖ отмечалось статистически значимое снижение ФВ ЛЖ по данным обоих режимов ЭхоКГ, однако средние ее значения оставались в пределах нормальных показателей: у больных АГ – 59,0% [55,3; 65,9] и 54,7% [54,4; 56,0], а у больных с нормотензией – 61,8% [58,8; 64,1] и 60,2% [57,5; 62,2] соответственно по данным 2D- и 3D-ЭхоКГ.

Следует отметить, что после ХТ в целом по всей группе больных РМЖ диагностическое снижение ФВ ЛЖ (более 10% от исходного уровня) в 4 раза чаще выявлялось при применении трехмерной ЭхоКГ по сравнению с двумерной. Проведенный ROC-анализ в отношении выявления кардиотоксичности у больных РМЖ показал более высокую диагностическую ценность определения ФВ ЛЖ по данным 3D-ЭхоКГ по сравнению с 2D-ЭхоКГ (табл. 1, рис. 1, 2).

При оценке деформационных свойств миокарда ЛЖ по данным 3D-СТЭ выявлено, что у больных РМЖ с АГ показатели деформации ЛЖ (GLS) до ХТ были статистически значимо ниже аналогичных показателей больных РМЖ с нормотензией (табл. 2).

После ХТ у больных РМЖ как с АГ, так и с нормотензией отмечалось статистически значимое снижение всех параметров деформации (см. табл. 2).

Показатель GAS у больных РМЖ с АГ исходно статистически значимо хуже, чем у больных с нормотензией. После ХТ в обеих исследуемых группах отмечалось статистически значимое

**Таблица 2. Деформационные свойства ЛЖ по данным 3D-СТЭ у больных РМЖ с АГ и нормотонзией исходно и после антрациклинсодержащей ХТ**

Table 2. LV deformation properties according to 3D-STE data in BC patients with AH and normotension before and after anthracycline-containing CT

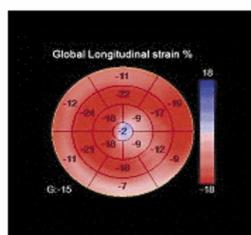
Показатель	Больные РМЖ с АГ (n=20)		Больные РМЖ с нормотонзией		Значение p			
	до ХТ	после ХТ	до ХТ	после ХТ	p <sub>1-2</sub>	p <sub>3-4</sub>	p <sub>1-3</sub>	p <sub>2-4</sub>
	1	2	3	4				
GLS, % (абс. показатели)	-9,0 [-10,5; -7,0]	-6,0 [-7,5; -5,0]	-13,5 [-15,0; -12,0]	-10,0 [-12,0; -7,0]	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Динамика (Δ%)		23,7 ±4,2		20,1 ±3,6				нд
GCS, % (абс. показатели)	-8,0 [-11,0; -6,5]	-6,0 [-8,0; -5,5]	-14,0 [-15,3; -10,0]	-10,0 [-12,0; -8,0]	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Динамика (Δ%)		12,2 ±7,0		12,7 ±5,9				нд
GRS, % (абс. показатели)	25,0 [18,5; 29,5]	20,0 [15,5; 21,0]	35,0 [27,0; 37,0]	23,0 [18,0; 29,0]	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Динамика (Δ%)		9,9 ±7,5		10,6 ±3,7				нд
GAS, % (абс. показатели)	-16,0 [-18,0; -14,0]	-12,0 [-14,5; -10,5]	-24,0 [-25,0; -20,0]	-17,0 [-20,0; -14,0]	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Динамика (Δ%)		21,2 ±3,8		17,9 ±2,6				0,04

**Примечание.** Данные представлены в виде медианы [нижний квартиль; верхний квартиль]; \*p<0,05.**Рис. 3. Технология СТЭ в трехмерном режиме.** Представлено кардиотоксическое воздействие ХТ в виде снижения параметров деформации (изменение цветового и числового значений деформации) у больной РМЖ после антрациклинсодержащей ХТ.

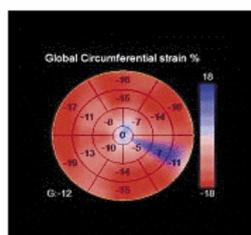
Fig. 3. STE technology in three-dimensional mode. It shows the cardiotoxic effect of CT as a decrease in deformation indexes (change in the color and numerical parameters of deformation) in the BC patient after anthracycline-containing CT.

**СТЭ в трехмерном режиме****Исходно**

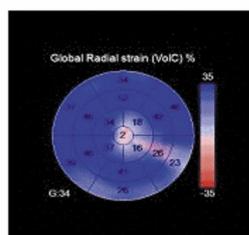
GLS=-15%



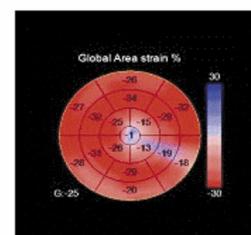
GCS=-12%



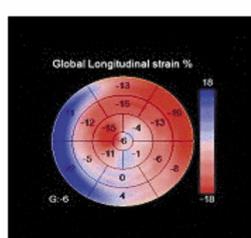
GRS=34%



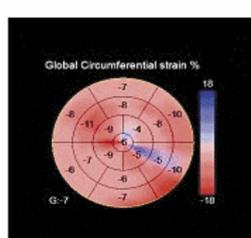
GAS=-25%

**После антрациклинсодержащей ХТ**

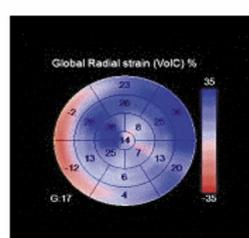
GLS=-6%



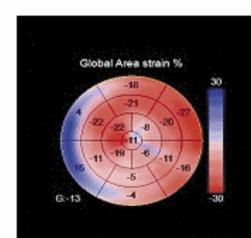
GCS=-7%



GRS=17%



GAS=-13%



снижение этого показателя и более выраженное у больных РМЖ с АГ (см. табл. 2, рис. 3). Степень снижения показателя GAS статистически значимо больше у больных РМЖ с АГ.

В исследовании также проведена оценка показателя GLS ЛЖ в двумерном режиме СТЭ, результаты которой подробно представлены в наших предыдущих публикациях [11]. Снижение показателя GLS по данным 3D-СТЭ 12% от исходных значений наблюдалось у 45,0% (n=9) больных АГ и 33,3% (n=9) с нормотонзией.

На следующем этапе работы выполнен корреляционный анализ между показателем GLS по данным 2D-СТЭ с показателем GLS и GAS в режиме 3D-СТЭ, который выявил статистически значимые корреляционные связи в обеих группах (табл. 3).

Для определения чувствительности и специфичности параметров деформации по данным 3D-СТЭ осуществлен ROC-анализ (табл. 4). Наиболее диагностически значимым параметром деформации как маркера кардиотоксичности оказал-

ся новый показатель GAS, который при отрезном значении  $\geq -14,0\%$  показал чувствительность, равную 81,5%, и специфичность – 73,3% (площадь под кривой составила 0,78; 95% доверительный интервал – ДИ 0,624–0,892;  $p<0,05$ ); рис. 4.

**Обсуждение**

В последние годы достигнуты существенные успехи в лечении РМЖ [3, 5]. Так, по данным A. Jemal и соавт., в США 5-летняя выживаемость при РМЖ увеличилась с 79% в 1990 г. до 88% в 2012 г. [15]. Однако противоопухолевые препараты обладают кардиотоксичностью. Таким образом, поиск методов для раннего выявления кардиотоксических эффектов противоопухолевых препаратов является одной из приоритетных задач кардиоонкологии [3].

В общепринятой практике врача для выявления кардиотоксических эффектов противоопухолевой терапии проводится оценка ФВ ЛЖ по методу Simpson's biplane [5]. Выполненное исследование выявило более низкие показатели ФВ ЛЖ в

**Таблица 3. Корреляционные связи показателя GLS в двумерном режиме СТЭ с показателями деформации в трехмерном режиме СТЭ у больных РМЖ с АГ и нормотонзией после ХТ**

Table 3. Correlation relationships of the GLS indicator in the two-dimensional STE mode with the deformation indexes in the three-dimensional STE mode in BC patients with AH and normotension after CT

	GLS в двумерном режиме СТЭ (2D-СТЭ)			
	Больные РМЖ с АГ		Больные РМЖ с нормотонзией	
	r	p	r	p
GLS (3D-СТЭ)	0,57	<0,05	0,61	<0,05
GAS (3D-СТЭ)	0,57	<0,05	0,62	<0,05

Корреляционный анализ Spearman rank R.

**Таблица 4. Диагностическая ценность параметров деформации по данным трехмерного режима СТЭ**

Table 4. Diagnostic value of deformation indexes according to the 3D STE mode

Показатель	Отрезное значение	Чувствительность, %	Специфичность, %	Площадь под кривой	95% ДИ
GLS (3D-СТЭ)	≥-10,0	74,4	85,7	0,827	0,676–0,926
GCS (3D-СТЭ)	≥-11,0	78,3	66,7	0,779	0,622–0,893
GRS (3D-СТЭ)	≤23,0	71,4	65,0	0,746	0,586–0,869
GAS (3D-СТЭ)	≥-14,0	81,5	73,3	0,78	0,624–0,892

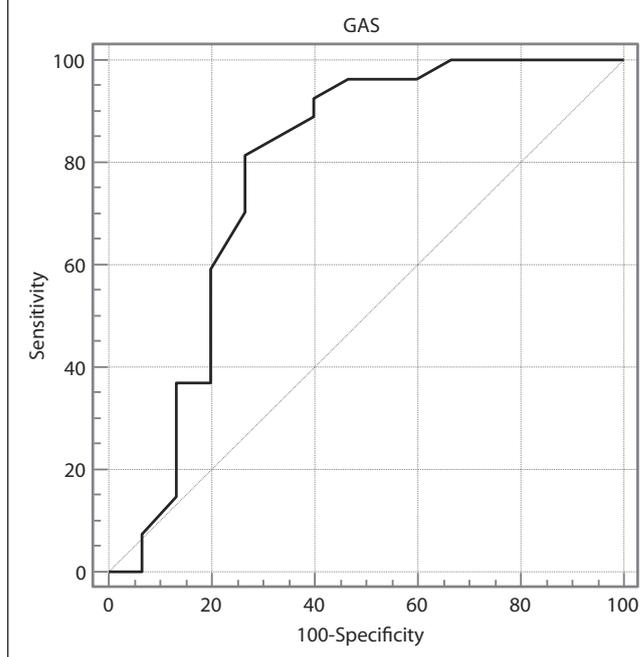
трехмерном режиме по сравнению с аналогичными показателями, полученными при двумерном режиме ЭхоКГ, у больных РМЖ после ХТ. ROC-анализ подтвердил более высокую диагностическую ценность определения ФВ ЛЖ в трехмерном режиме по сравнению с 2D-ЭхоКГ в выявлении субклинической кардиотоксичности. Таким образом, для более точной оценки систолической функции миокарда ЛЖ у больных РМЖ после ХТ целесообразно использовать метод 3D-ЭхоКГ. Эти результаты согласуются с данными других исследователей [13, 16].

Но, как показал ряд исследований, ФВ ЛЖ недостаточно чувствительна для выявления ранних субклинических нарушений сократительной функции миокарда [5, 17]. В связи с этим в данной работе проведен поиск возможности использования показателей, характеризующих деформационные свойства миокарда, с применением современного инновационного метода СТЭ в трехмерном режиме для выявления субклинической кардиотоксичности. Параметры деформации у больных РМЖ с АГ до ХТ были статистически значимо хуже аналогичных параметров больных с нормотонзией. После ХТ у больных РМЖ отмечалось статистически значимое снижение всех параметров, характеризующих деформационные свойства всех волокон миокарда ЛЖ (продольные, циркулярные, радиальные), что укладывается в механизм токсического действия ХТ, особенно доксорубицина, повреждающей кардиомиоциты. Корреляционный анализ между показателем GLS по данным 2D-СТЭ с показателями деформации в 3D-СТЭ (GLS, GAS) выявил статистически значимые корреляционные связи.

Согласно современным рекомендациям диагностическим критерием развития субклинической кардиотоксичности считается снижение показателя GLS (по данным 2D-СТЭ) 12,0% и более [7]. В связи с тем, что для 3D-СТЭ на сегодняшний день не разработан критерий кардиотоксичности, в данной работе за диагностический критерий кардиотоксичности использовался этот же количественный критерий. Снижение

**Рис. 4. Диагностическая значимость показателя GAS как маркера субклинической кардиотоксичности у больных РМЖ.**

Fig. 4. Diagnostic significance of GAS indicator as a marker of subclinical cardiotoxicity in BC patients.



показателя GLS (по данным 3D-СТЭ) наблюдалось в 1,5 раза чаще у больных РМЖ с АГ, чем у пациентов с нормотонзией. Отсутствие статистически значимых различий, возможно, связано с небольшой выборкой больных и применяемыми различными кумулятивными дозами (высокими и более низкими) доксорубицина. Выбор дозировки определялся наличием и распространенностью метастатического процесса, что имело место как у больных АГ, так и с нормотонзией. В предыдущей работе нами показано, что риск развития кардиотоксичности выше у больных, которым назначалась более высокая кумулятивная доза доксорубицина [11].

В работе изучен новый показатель деформации – GAS, отражающий суммарную региональную и глобальную деформацию миокарда ЛЖ [13, 18]. До лечения этот показатель, аналогично остальным параметрам деформации, у больных РМЖ с АГ хуже по сравнению с больными РМЖ с нормотонзией. После ХТ регистрировалось достоверное снижение показателя GAS у всех больных РМЖ, более выраженное у пациентов с РМЖ и АГ. ROC-анализ установил высокую диагностическую ценность показателя GAS в выявлении ранней субклинической кардиотоксичности у больных РМЖ. Эти результаты согласуются с данными других исследований, на основании которых заключается, что показатель GAS может быть использован для выявления ранней субклинической кардиотоксичности [14, 18]. В исследовании J. Chen и соавт. продемонстрирована высокая диагностическая ценность показателя GAS с чувствительностью 81,9% и специфичностью 80,3% в выявлении кардиотоксичности [19]. В исследовании P. Reant и соавт. показано, что показатель GAS отражает систолическую дисфункцию миокарда ЛЖ [20].

Следует подчеркнуть, что оценка параметров деформации (продольная, циркулярная, радиальная) при использовании режима 3D-СТЭ проводится достаточно быстро, в отличие от метода 2D-СТЭ, который является более трудоемким. Еще одним преимуществом 3D-СТЭ считается оценка нового параметра деформации – GAS, которая отражает суммарную деформацию всех волокон миокарда.

В данной работе не проводилась оценка воспроизводимости технологии СТЭ в трехмерном режиме. В единичных работах показана высокая внутриоператорская и межоператор-

ская воспроизводимость этой технологии в оценке деформации миокарда ЛЖ [20, 21].

### Заключение

У больных РМЖ как с АГ, так и с нормотонией целесообразно применение метода СТЭ в режиме 3D для анализа деформационных свойств и систолической функции ЛЖ при проведении противоопухолевого лечения. Метод перспективен для

выявления субклинической кардиотоксичности, но нужны дальнейшие исследования по разработке диагностических критериев.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература/References

- Unitt C, Montazeri K, Tolaney S, Moslehi J. Cardiology patient page: breast cancer chemotherapy and your heart. *Circulation* 2014; 129 (25): 680–2.
- Florescu M, Cinteza M, Vinereanu D. Chemotherapy-induced Cardiotoxicity. *Maedica – J Clin Med* 2013; 8 (1): 59–67.
- Yuand Jones. Breast cancer treatment-associated cardiovascular toxicity and effects of exercise countermeasures. *Cardio-Oncol* 2016; 2: 1–15.
- Force T, Kolaja KL. Cardiotoxicity of kinase inhibitors: the prediction and translation of preclinical models to clinical outcomes. *Nat Rev Drug Dis* 2011; 10: 111–26.
- Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatment and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2016; 37: 2768–801.
- Чазова И.Е., Тюляндин С.А., Вицены М.В. и др. Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Часть I. Системные гипертонии. 2017; 14 (3): 6–20. [Chazova I.E., Tulyandin S.A., Vitsenia M.V. et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of cardiovascular complications of anticancer therapy. Part I. Systemic Hypertension. 2017; 14 (3): 6–20 (in Russian).]
- Curigliano G et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol* 2020; 31: 171–90.
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией. *Кардиология*. 2014; 10: 4–12. [Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Oshchepkova E.V. et al. Rasprostranennost' faktorov riska serdечно-сосудistykh zabolevaniy v rossiiskoi populyatsii bol'nykh arterial'noi gipertoniei. *Kardiologiya*. 2014; 10: 4–12 (in Russian).]
- Curigliano G, Cardinale D, Dent S et al. Cardiotoxicity of Anticancer Treatments: Epidemiology, Detection, and Management. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 309–25.
- Ranpura V, Pulipati B, Chu D et al. Increase risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2010; 23 (5): 460–8.
- Авалян А.А., Ощепкова Е.В., Саидова М.А. и др. Оценка субклинической кардиотоксичности антрациклинсодержащей химиотерапии рака молочной железы в зависимости от кумулятивной дозы доксорубина и исходного уровня артериального давления. *Системные гипертонии*. 2018; 15 (4): 59–64. [Avalyan A.A., Oshchepkova E.V., Saidova M.A. et al. Evaluation of subclinical cardiotoxicity of anthracycline-containing chemotherapy for breast cancer depending on the cumulative dose of doxorubicin and the initial blood pressure level. *Systemic Hypertension*. 2018; 15 (4): 59–64 (in Russian).]
- Mondillo S, Galderisi M, Mele D et al. Speckle-Tracking Echocardiography: A New Technique for Assessing Myocardial Function. *J Ultrasound Med* 2011; 30: 71–8.
- Ciro Santorol et al. 2D and 3D strain for detection of subclinical anthracycline cardiotoxicity in breast cancerpatients: a balance with feasibility. *Eur Heart J Cardiovasc Imag* 2017; p. 1–7.
- Fei-Yan Song, Jing Shi, Ye Guo et al. Assessment of biventricular systolic strain derived from the two-dimensional and three-dimensional speckle tracking echocardiography in lymphoma patients after anthracycline therapy. *Int J Cardiovasc Imag* 2017; 33 (6): 857–68.
- Jemal A, Ward E, Hao Y et al. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970–2002. *JAMA* 2005; 294: 1255–9.
- Dorosz JL, Lezotte DC, Weitzenkamp DA et al. Performance of 3-dimensional echocardiography in measuring left ventricular volumes and ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59 (20): 1799–808.
- Cardinale D, Colombo A, Lamantia G et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: Clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *JACC* 2010; 55 (3): 213–20.
- Kleijn SA, Aly MF, Terwee CB et al. O. Three-dimensional speckle tracking echocardiography for automatic assessment of global and regional left ventricular function based on area strain. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24: 314–21.
- Chen J et al. Early Detection of Cardiotoxicity by 3D Speckle Tracking Imaging of Area Strain in Breast Cancer Patients Receiving Chemotherapy. *Echocardiography* 2019; 36 (9): 1682–8. DOI: 10.1111/echo.14467
- Reant P, Barbot L, Touche C et al. Evaluation of global left ventricular systolic function using three-dimensional echocardiography speckle-tracking strain parameters. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 25 (1): 68–79.
- Gregorova Z, Meluzin J, Stepanova R. Longitudinal, circumferential and radial systolic left ventricular function in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2016; 160 (3): 385–92.

## Информация об авторах / Information about the authors

**Авалян Ани Ашотовна** – мл. науч. сотр. отд. ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: ani\_avalian@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0442-4495

**Саидова Марина Абдулатиповна** – д-р мед. наук, проф., рук. отд. ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-3233-1862

**Ощепкова Елена Владимировна** – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд. гипертонии ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-3253-0669

**Чазова Ирина Евгеньевна** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. ФГБУ «НМИЦ кардиологии» по научно-экспертной работе, рук. отд. гипертонии ИКК им. А.Л. Мясникова. E-mail: c34h@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9822-4357

**Ani A. Avalyan** – Res. Assist., National Medical Research Center for Cardiology. E-mail: ani\_avalian@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0442-4495

**Marina A. Saidova** – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology. ORCID: 0000-0002-3233-1862

**Elena V. Oshchepkova** – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology. ORCID: 0000-0002-3253-0669

**Irina E. Chazova** – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: c34h@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9822-4357

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.10.2020

[Оригинальная статья]

# Контраст-ассоциированное острое повреждение почек у пациентов с артериальной гипертензией и стабильной ишемической болезнью сердца

О.Ю. Миронова<sup>✉</sup>, В.В. Фомин

ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>✉</sup>mironova\_o\_yu@staff.sechenov.ru

## Аннотация

**Актуальность.** Одним из наиболее распространенных сочетаний заболеваний в практике врача-кардиолога является сочетание ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ). Введение контраста в ряде случаев может увеличивать риск развития острого повреждения почек, особенно у больных с коморбидностью. Влияние введения йодсодержащего контрастного вещества на риск развития контраст-ассоциированного острого повреждения почек (КА-ОПП) у больных с ИБС и АГ изучено в нашем исследовании.

**Материалы и методы.** В проспективное открытое наблюдательное когортное исследование (ClinicalTrials.gov ID NCT04014153) включены 863 пациента со стабильной ИБС и АГ и показаниями к проведению исследований с внутриаартериальным введением контрастного вещества. КА-ОПП определяли при повышении уровня сывороточного креатинина (СК) на 25% и больше от исходного либо на 0,5 мг/дл (44 мкмоль/л) и более от исходного через 48 ч после введения контраста внутриаартериально. Первичной конечной точкой считали развитие контраст-индуцированного острого повреждения почек в соответствии с критериями KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes).

**Результаты.** Сахарный диабет, ожирение и гиперурикемия при проведении анализа таблиц сопряженности не продемонстрировали статистически значимого влияния на риск развития КА-ОПП в отличие от протеинурии. В разработанную логистическую регрессионную модель с площадью под кривой 0,7638 ( $p < 0,0001$ , 95% доверительный интервал 0,713–0,815) вошли такие факторы риска, как возраст, масса тела, индекс массы тела, женский пол, наличие сердечной недостаточности, протеинурии, артериальной гипертензии, анемии и исходный уровень СК. При этом статистически значимыми были наличие протеинурии, исходный уровень СК и объем контраста.

**Заключение.** Частота развития КА-ОПП составила 12,6%. У пациентов с АГ и стабильной ИБС статистически значимыми факторами риска развития КА-ОПП являются протеинурия, исходный уровень СК и объем введенного контрастного вещества.

**Ключевые слова:** контраст-индуцированное острое повреждение почек, контраст-индуцированная нефропатия, контраст-ассоциированное острое повреждение почек, чрескожное коронарное вмешательство, артериальная гипертензия, стабильная ишемическая болезнь сердца, прогноз.

**Для цитирования:** Миронова О.Ю., Фомин В.В. Контраст-ассоциированное острое повреждение почек у пациентов с артериальной гипертензией и стабильной ишемической болезнью сердца. Системные гипертензии. 2020; 17 (3): 48–52. DOI: 10.26442/2075082X.2020.3.200337

## Contrast-associated acute kidney injury in patients with arterial hypertension and stable coronary artery disease

[Original Article]

Olga Iu. Mironova<sup>✉</sup>, Viktor V. Fomin

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>✉</sup>mironova\_o\_yu@staff.sechenov.ru

**For citation:** Mironova O.Iu., Fomin V.V.

Contrast-associated acute kidney injury in patients with arterial hypertension and stable coronary artery disease. Systemic Hypertension. 2020; 17 (3): 48–52. DOI: 10.26442/2075082X.2020.3.200337

## Abstract

**Relevance.** The combination of stable coronary artery disease (CAD) and arterial hypertension (AH) is one of the most common seen by cardiologists. The administration of contrast media might increase the risk of development of acute kidney injury, especially in patients with comorbidities. The influence of iodine contrast media administration on the risk of development of contrast-associated acute kidney injury (CA-AKI) in patients with stable CAD and AH was studied in our work.

**Materials and methods.** 863 patients with stable CAD and AH and indications for interventions requiring intraarterial administration of contrast media were included in the prospective open observational cohort study (ClinicalTrials.gov ID NCT04014153). CA-AKI was defined according to KDIGO criteria as the elevation of serum creatinine 25% and more above baseline or 0.5 mg/dl (44 mkmol/l) and more in 48 hours after intraarterial administration of contrast media. The primary endpoint was the development of CA-AKI.

**Results.** Diabetes mellitus, obesity and hyperuricemia were not statistically significant risk factors of CA-AKI development according to the contingency tables analyses, unlike proteinuria. A logistic regression model was built (area under the curve 0.7638,  $p < 0.0001$ , 95% confidence interval 0.713–0.815) and included the following risk factors: age, weight, body mass index, female gender, heart failure, proteinuria, AH, anemia, baseline creatinine. Proteinuria, baseline creatinine and contrast volume were statistically significant ones.

**Conclusion.** The rate of CA-AKI was 12.6%. Proteinuria, baseline creatinine and contrast volume were statistically significant risk factors of CA-AKI in logistic regression model.

**Key words:** contrast-induced acute kidney injury, contrast-induced nephropathy, contrast-associated acute kidney injury, coronary artery disease, percutaneous coronary intervention, arterial hypertension, stable coronary artery disease, prognosis.

## Введение

Контраст-ассоциированное острое повреждение почек (КА-ОПП), развивающееся вследствие введения йодсодержащих контрастных веществ, изучается на протяжении многих лет у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) [1]. Как известно, артериальная гипертензия (АГ) является фактором риска и прогрессирования атеросклероза и ИБС. Однако в настоящее время группа пациентов с сочетанием АГ и ИБС, которым планируется введение контрастного вещества (КВ) внутриаартериально, изучена недостаточно.

С увеличением возраста пациентов, как правило, увеличивается и количество сопутствующих заболеваний, что также вносит свой вклад в увеличение риска развития КА-ОПП. Оце-

нить вероятность развития КА-ОПП у больных с различным сочетанием факторов риска на фоне стабильной ИБС и АГ стало одной из задач нашего исследования. Определить наиболее уязвимую группу пациентов крайне важно для практикующих врачей перед проведением чрескожных коронарных вмешательств с введением КВ. Это позволит своевременно проводить профилактику столь грозного осложнения, которое можно потенциально предотвратить.

## Материалы и методы

Нами включены пациенты, госпитализированные в отделение неотложной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» в 2012–2013 гг. со стабильной ИБС и АГ, находящиеся на оптимальной

медикаментозной терапии и имеющие показания к проведению исследований с внутриаартериальным введением йодсодержащих КВ, пациенты отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» и клиники факультетской терапии им. В. Н. Виноградова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», находившиеся на стационарном лечении в 2017 г., соответствующие критериям включения в исследование.

Работа являлась открытым проспективным наблюдательным когортным клиническим исследованием. Протокол зарегистрирован на сайте clinicaltrials.gov под номером NCT04014153.

КА-ОПП в соответствии с рекомендациями Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) [2] по острому повреждению почек определяли как повышение уровня сывороточного креатинина (СК) более чем на 44 мкмоль/л (0,5 мг/дл) или на 25% от исходного в течение 48 ч после введения КВ. Уровень креатинина определен всем больным до введения контраста и через 48 ч, а также некоторым пациентам – перед выпиской из стационара. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определялась по формуле СКД-EPI.

АГ определялась в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов 2018 г. [3] как повышение систолического АД 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД 90 мм рт. ст. при офисном измерении.

Протеинурией считали выявление белка в общем анализе мочи свыше 150 мг.

В ходе проведения исследования отобраны 863 пациента со стабильной ИБС и АГ, получавших оптимальную медикаментозную терапию и имеющих показания к проведению КАГ с возможным последующим проведением коронарной ангиопластики.

Клиническая характеристика всех пациентов, данные которых мы проанализировали, представлена в табл. 1. Большую часть пациентов составили лица мужского пола (70%) 62,44±10,5 года с избыточной массой тела (индекс массы тела – ИМТ 29,5±5,7 кг/м<sup>2</sup>).

Все пациенты подписывали информированное согласие. Всем включенным больным с хронической ИБС и АГ до проведения исследования или вмешательства с внутриаартериальным введением КВ проводилось общеклиническое обследование, рентгенография грудной клетки, регистрировалась электрокардиограмма, выполнялись трансторакальная эхокардиография, общий, биохимический анализ крови, коагулограмма.

В табл. 2 представлена характеристика потенциально нефротоксичных препаратов, принимаемых пациентами и потенциально способными увеличить риск развития КА-ОПП. Пациентов, получавших аминогликозиды, в нашей выборке не было.

Первичной конечной точкой в исследовании считали развитие КА-ОПП.

Статистическая обработка материала и построение графиков проводились с использованием Prism 8 for macOS (version 8.4.2; Калифорния, США).

Описательная часть статистического анализа включала в себя определение средних значений и стандартного отклонения, 95% доверительных интервалов (ДИ) с расчетом отношения шансов (ОШ), абсолютными и относительными частотами (в процентах). Количественные переменные описывались числом пациентов, процентным отношением, средним арифметическим значением (М), стандартным отклонением от среднего арифметического значения (Δ), 25 и 75-м перцентильями, медианой в зависимости от количества наблюдений. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами), вычислением ОШ. Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки  $p < 0,05$ .

Для проведения анализа данных таблиц сопряженности использовался точный тест Фишера, учитывая небольшой объем данных в некоторых группах. Для количественных переменных проводился тест на нормальность распределения. Нормальность распределения количественных переменных определялась с использованием теста Колмогорова–Смирнова.

**Таблица 1. Клиническая характеристика всех больных, включенных в исследование**

**Table 1. Clinical characteristics of all the patients enrolled in the study.**

Характеристика	Число больных	
	абс.	%
Возраст, лет	62,44±10,5	
Мужской пол	604	70
Масса тела, кг	85,9±16,4	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,5±5,7	
Реакция на йод в анамнезе	7	0,1
Аллергия в анамнезе	91	10,5
Бронхиальная астма	22	2,5
Заболевания почек	132	15,3
Операции на почках	14	1,6
Анемия	74	8,6
Сердечная недостаточность	64	7,4
СД	201	23,3
Гиперурикемия	31	3,6
Объем контраста, мл	208,1±96,2	
Всего больных	863	100

**Примечание.** Гиперурикемия – состояние, сопровождающееся повышением уровня мочевой кислоты выше 7 мг/дл (416 мкмоль/л); для массы тела и ИМТ данные представлены в формате среднее ± стандартное отклонение.

**Note.** Hyperuricemia – the level of uric acid is higher than 7 mg/dl (416 mkmol/l); for weight and BMI the results are shown as M±SD.

**Таблица 2. Характеристика потенциально нефротоксичных лекарственных средств, получаемых пациентами**

**Table 2. Characteristics of potentially nephrotoxic drugs prescribed to the patients**

Препарат	Число больных	
	абс.	%
Метформин	105	12,2
β-Адреноблокаторы	797	92,4
Нестероидные противовоспалительные средства	30	3,5
Циклоспорин	1	0,1

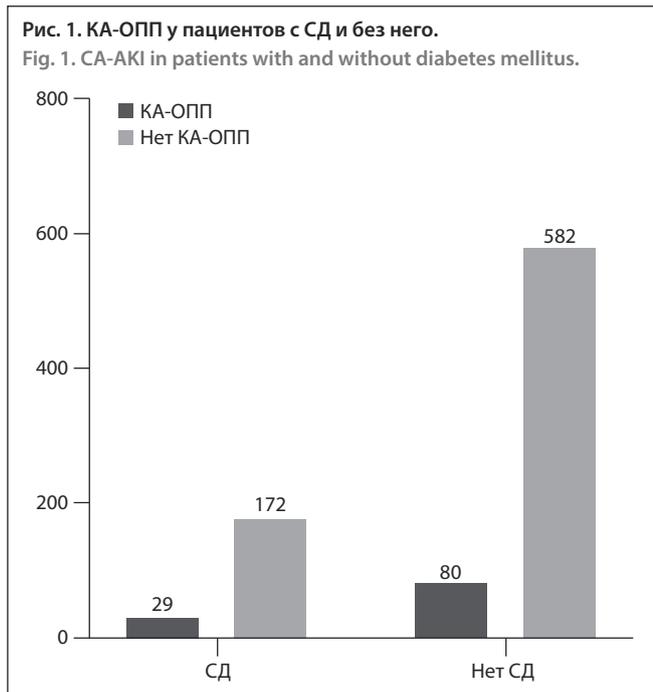
Логистический регрессионный анализ выполнен с использованием метода наименьших квадратов.

Для определения наиболее значимых факторов риска выполнен логистический регрессионный анализ с анализом ROC-кривых и площади под кривой (area under the curve – AUC). При значении  $p < 0,05$  нулевая гипотеза отвергалась, а модель признавалась корректной. Также вычисляли значение псевдо-R-квадрата по Тьюру и МакФаддену для оценки точности предсказания полученной модели. Гипотеза тестировалась по Хосмеру–Лемешеву и логарифмическому отношению правдоподобия.

Построена логистическая регрессионная модель с целью определить сочетание наиболее значимых факторов риска, влияющих на риск развития КА-ОПП.

## Результаты

КА-ОПП развилось у 109 (12,6%) пациентов в соответствии с определением, учитывающим повышение уровня СК на 25% и более от исходного. Также проведен дополнительный анализ частоты КА-ОПП по абсолютным значениям прироста уровня СК. Частота КА-ОПП при использовании определения с учетом абсолютного прироста значений показателя (на 44 мкмоль/л) составила 14 (1,6%) случаев. Таким образом,



использование определения, учитывающего прирост СК по абсолютному значению, позволяет выявить примерно в 10 раз меньше случаев поражения почек после введения КВ, и пренебрегать этим расчетом нельзя.

Сахарный диабет (СД) считается фактором риска развития острого повреждения почек. Однако для поражения, связанного с введением КВ, данные противоречивы. Порой не представляется возможным статистически достоверно независимо оценить влияние СД, других имеющихся метаболических нарушений и приема потенциально нефротоксичных препаратов, таких как метформин.

По данным, полученным в нашей выборке пациентов с сочетанием стабильной ИБС и АГ, СД не являлся статистически значимым (ОШ 1,227, 95% ДИ 0,78–1,94,  $p=0,397$ ) фактором риска развития КА-ОПП (рис. 1, табл. 3).

Ожирение, являющееся одним из компонентов метаболического синдрома, продолжает изучаться и как фактор риска КА-ОПП. Однако, как и в случае с СД, наличие сопутствующих заболеваний может вносить свой вклад в вероятность развития КА-ОПП. Ожирение не являлось статистически значимым (ОШ 0,989, 95% ДИ 0,655–1,475,  $p>0,999$ ) фактором риска развития КА-ОПП у больных АГ и стабильной ИБС по нашим данным (табл. 4).

Гиперурикемия в настоящее время встречается все чаще, особенно в группе пациентов с АГ. Обсуждается возможность включения этого фактора риска в качестве одного из компонентов метаболического синдрома. Сочетание АГ и метаболических нарушений существенно ухудшает прогноз пациентов.

В связи с этим проанализированы данные о влиянии гиперурикемии на первичную конечную точку, КА-ОПП (табл. 5). Однако отмечалась тенденция к более редкому развитию КА-ОПП у больных, страдающих гиперурикемией (ОШ 0,467, 95% ДИ 0,11–1,85,  $p=0,41$ ).

Как известно, протеинурия является распространенным проявлением поражения почек у больных АГ. В связи с этим мы решили выяснить, влияет ли этот фактор на вероятность развития КА-ОПП у больных АГ и стабильной ИБС (табл. 6). Число больных с протеинурией, у которых впоследствии развивалось КА-ОПП, было в 2 раза выше, чем без нее. Однако полученные данные не достигали статистической значимости при проведении анализа таблицы сопряженности (ОШ 2,181, 95% ДИ 0,86–5,03,  $p=0,089$ ).

Для определения наиболее значимых прогностических факторов риска развития КА-ОПП на основании полученных данных разработана логистическая регрессионная модель.

**Таблица 3. КА-ОПП у пациентов с СД и без него**  
**Table 3. CA-AKI in patients with and without diabetes mellitus**

Характеристика	КА-ОПП	Без КА-ОПП
СД, n (%)	29 (14,4)	172 (85,6)
Без СД, n (%)	80 (12)	582 (88)

**Таблица 4. КА-ОПП у пациентов с ожирением и без него**  
**Table 4. CA-AKI in patients with and without obesity**

Характеристика	КА-ОПП	Без КА-ОПП
Ожирение, n (%)	50 (12,6)	348 (87,4)
Без ожирения, n (%)	59 (12,7)	406 (87,3)

**Примечание.** Ожирение – ИМТ составлял  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>.

**Note.** Obesity – the BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>.

**Таблица 5. КА-ОПП у пациентов с гиперурикемией и без нее**  
**Table 5. CA-AKI in patients with and without hyperuricemia**

Характеристика	КА-ОПП	Без КА-ОПП
Гиперурикемия, n (%)	2 (6,45)	29 (93,55)
Без гиперурикемии, n (%)	107 (12,9)	725 (87,1)

**Таблица 6. КА-ОПП у пациентов с протеинурией и без нее**  
**Table 6. CA-AKI in patients with and without proteinuria**

Характеристика	КА-ОПП	Без КА-ОПП
Протеинурия, n (%)	7 (23,3)	23 (76,7)
Без протеинурии, n (%)	102 (12,2)	731 (87,8)

Данные о всех факторах риска, включенных в нее, представлены в табл. 7.

На рис. 2 изображена ROC-кривая модели логистической регрессии. В качестве зависимой переменной принималось КА-ОПП в соответствии с определением KDIGO. AUC составила 0,7638 ( $p<0,0001$ , 95% ДИ 0,713–0,815). 88,06% случаев верно классифицированы с учетом разработанной модели. Прогностичность отрицательного результата составила 88,07%, а прогностичность положительного – 87,5%. Модель включала следующие факторы риска: возраст, масса тела, ИМТ, женский пол, наличие сердечной недостаточности, протеинурии, АГ, анемии и исходный уровень СК. При этом из всех перечисленных факторов в логистической регрессионной модели статистически значимыми ( $p<0,05$ ) стали наличие протеинурии, исходный уровень СК и объем контраста.

## Обсуждение

АГ является независимым фактором риска развития КА-ОПП [4]. Именно поэтому в проведенном нами исследовании решили выделить и проанализировать группу пациентов с АГ и стабильной ИБС и другими факторами риска. Сочетание ИБС и АГ является одним из наиболее частых, встречающихся в практике врача-кардиолога. Сопутствующие метаболические нарушения в ряде случаев могут приводить к заметному увеличению риска развития КА-ОПП. Именно поэтому практикующему врачу крайне важно правильно определять степень риска проведения вмешательства, сопровождающегося внутривенным введением КВ, при этом не прибегая к консервативной тактике ведения пациентов, прогноз и качество жизни которых могут улучшиться после проведения эндоваскулярных вмешательств.

Частота развития КА-ОПП в нашей выборке составила 12,6%, что соответствует данным, приводимым другими исследователями [5–7]. Однако важно обратить внимание, что гетерогенность определений КА-ОПП затрудняет анализ эпидемиологических данных. Так, при использовании определения с учетом абсолютного прироста значений показателя (на 44 мкмоль/л) частота КА-ОПП в нашем исследовании составила 14 случаев (1,6%), что почти в 10 раз меньше, чем в случае

**Таблица 7. Факторы риска, вошедшие в логистическую регрессионную модель****Table 7. Risk factors included in logistic regression model**

Переменная	ОШ	95% ДИ	p
Возраст	1,012	0,9887–1,036	0,3251
Масса тела	0,9777	0,9544–1,001	0,0622
ИМТ	1,032	0,972–1,089	0,2441
Женский пол	0,6123	0,3455–1,075	0,0893
Аллергия	1,043	0,4923–2,053	0,9063
Хроническая сердечная недостаточность	1,054	0,4099–2,404	0,9066
СД	1,013	0,598–1,673	0,9607
Заболевания почек	0,7682	0,3706–1,474	0,4507
Протеинурия	3,645	1,233–9,814	0,0133
Анемия	1,775	0,803–3,693	0,1377
Гиперурикемия	0,8146	0,1213–3,172	0,7963
СК исходный	0,9515	0,9366–0,9656	<0,0001
Объем контраста	1,003	1,001–1,005	0,0132

**Примечание.** Анемия – уровень гемоглобина у мужчин ниже 13 г/дл и 12 г/дл – у женщин, гиперурикемия – состояние, сопровождающееся повышением уровня мочевой кислоты выше 7 мг/дл (416 мкмоль/л).

**Note.** Anemia – the level of Hb lower 13 g/dl in males and 12 g/dl in females, hyperuricemia – the level of uric acid is higher than 7 mg/dl (416 μmol/l).

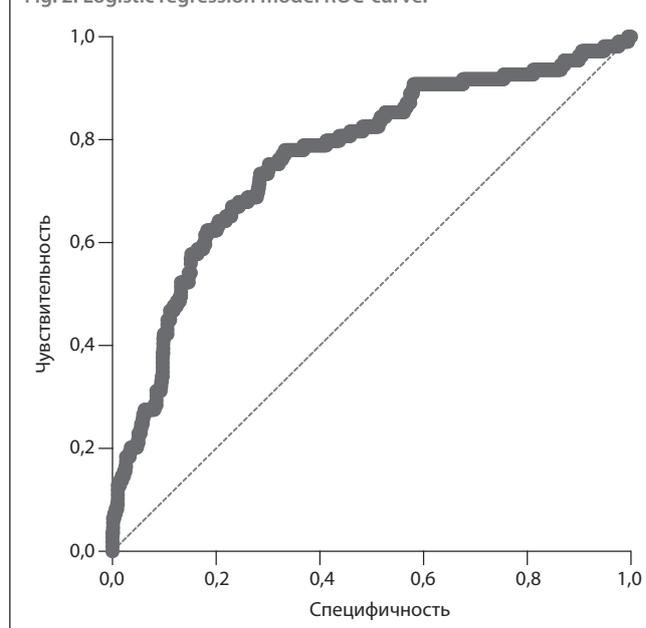
оценки относительного прироста СК от исходного уровня. Именно поэтому столь важно оценивать в первые 48 ч динамику уровня креатинина у пациентов со стабильной ИБС и АГ, которым проводится плановое вмешательство с внутриартериальным введением КВ.

По мере роста в популяции числа пожилых пациентов увеличивается и число больных с сопутствующими заболеваниями и метаболическими нарушениями. Однако, например, влияние СД на риск развития КА-ОПП по-прежнему является не до конца изученным. Использование потенциально нефротоксичного препарата метформин многими пациентами с СД вносит свой вклад в трудность интерпретации результатов. Как известно, этот препарат должен быть отменен за 48 ч до предполагаемого проведения исследования с внутриартериальным введением КВ. Хотя риск развития лактатацидоза очень низок и в основном связан с основным заболеванием, лактатацидоз, ассоциированный с метформином, может развиваться у больных с КА-ОПП [8].

К сожалению, на момент включения пациентов в исследование сведений о потенциальной нефротоксичности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецептора к ангиотензину II было мало, поэтому анализ влияния этих препаратов на первичную конечную точку не проводился. Однако смело можно утверждать, что в популяции пациентов с АГ и стабильной ИБС подавляющее большинство принимали какой-либо из препаратов этой группы. По-видимому, для оценки их влияния на риск развития КА-ОПП требуется проведение исследований с тщательным подбором групп пациентов как с АГ, так и без АГ.

Учитывая, что KDIGO планирует включать КА-ОПП в раздел новых рекомендаций вместе с ОПП, индуцированным другими нефротоксичными препаратами и средствами, требуется проведение дальнейших более крупных исследований в этом направлении вместе с клиническими фармакологами.

В нашей работе СД, ожирение и гиперурикемия как факторы риска КА-ОПП не продемонстрировали своей значимости, в отличие от протеинурии. При этом в нашу выборку пациентов со значимым снижением СКФ (ниже 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) не включали. Хроническая болезнь почек является известным независимым фактором риска развития КА-ОПП. Так, анализ данных 985 737 больных, которым проводили чрескожное коронарное вмешательство, подтвердил, что тяжелая хроническая болезнь почек (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) являлась мощнейшим независимым фактором риска КА-ОПП [9]. Однако в работе использовались критерии AKIN, а не KDIGO.

**Рис. 2. ROC-кривая логистической регрессионной модели.****Fig. 2. Logistic regression model ROC-curve.**

Проведенный логистический регрессионный анализ подтвердил значимость протеинурии и исходного уровня СК как факторов риска. Также в разработанной нами модели статистически значимым фактором риска стал объем контраста. При этом важно отметить, что до сих пор не определен безопасный объем КВ, который может быть введен пациенту, особенно больным с несколькими сопутствующими заболеваниями и факторами риска. Высказано предположение, что объем КВ необходимо ограничивать объемом, не превышающим в 2,5 раза исходную рСКФ [10, 11]. Однако всем известна погрешность, связанная с использованием рСКФ, а не истинной СКФ, у исследуемой нами группы пациентов. Требуется проведение дальнейших многоцентровых рандомизированных исследований с четкими критериями включения.

### Заключение

Частота развития КА-ОПП в нашей выборке составила 12,6% при использовании определения, учитывающего повышение уровня СК на 25% и более от исходного. Частота КА-ОПП была

почти в 10 раз меньше в случае анализа прироста уровня креатинина на 44 мкмоль/л от исходного, что доказывает важность использования принятых в 2012 г. критериев KDIGO, учитывающих как абсолютный, так и относительный прирост показателя после введения КВ. В разработанную логистическую регрессионную модель с AUC 0,7638 ( $p < 0,0001$ , 95% ДИ 0,713–0,815) вошли такие факторы риска, как возраст, масса тела, ИМТ, женский пол, наличие сердечной недостаточности,

протеинурии, АГ, анемии и исходный уровень СК. При этом статистически значимыми были наличие протеинурии, исходный уровень СК и объем контраста.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература/References

1. Mehran R, Dargas GD, Weisbord SD. Contrast-Associated Acute Kidney Injury. *N Engl J Med* 2019; 380 (22): 2146–55. DOI: 10.1056/NEJMra1805256
2. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012; 2 (1): 3. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2157171615310406>
3. Williams B, Mancia G, De Backer G et al. 2018 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2018; 25 (6): 1105–87.
4. Conen D, Buerkle G, Perruchoud AP et al. Hypertension is an independent risk factor for contrast nephropathy after percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 2006; 110 (2): 237–41.
5. Toprak O, Cirit M, Yesil M et al. Metabolic syndrome as a risk factor for contrast-induced nephropathy in non-diabetic elderly patients with renal impairment. *Kidney Blood Press Res* 2006; 29 (1): 2–9.
6. McCullough PA. Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *Crit Care Nephrol Third Ed* 2017; 282–8.
7. Pistolesi V, Regolisti G, Morabito S et al. Contrast medium induced acute kidney injury: a narrative review. *J Nephrol* 2018; 31 (6): 797–812. DOI: 10.1007/s40620-018-0498-y
8. Van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA et al. Post-contrast acute kidney injury. Part 2: risk stratification, role of hydration and other prophylactic measures, patients taking metformin and chronic dialysis patients. *Eur Radiol* 2018; 28 (7): 2856–69.
9. Tsai TT, Patel UD, Chang TI et al. Contemporary incidence, predictors, and outcomes of acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions: Insights from the NCDR cath-PCI registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7 (1): 1–9.
10. Andò G, De Gregorio C, Morabito G et al. Renal function-adjusted contrast volume redefines the baseline estimation of contrast-induced acute kidney injury risk in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2014; 7 (4): 465–72.
11. Gurm HS, Dixon SR, Smith DE et al. Renal function-based contrast dosing to define safe limits of radiographic contrast media in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58 (9): 907–14. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.05.023

## Информация об авторах / Information about the authors

**Миронова Ольга Юрьевна** – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: mironova\_o\_yu@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-5820-1759

**Фомин Виктор Викторович** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию, зав. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-2682-4417

**Olga Iu. Mironova** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: mironova\_o\_yu@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-5820-1759

**Viktor V. Fomin** – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-2682-4417

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.10.2020

<https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.3.200418>

[Оригинальная статья]

# Показатели острой фармакологической пробы у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией после транслюминальной баллонной ангиопластики легочных артерий

С.Ю. Яровой<sup>✉</sup>, И.Е. Чазова, Ю.Г. Матчин, Н.М. Данилов

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>✉</sup>doctoryarovoy@gmail.com**Аннотация**

**Цель.** Изучить влияние транслюминальной баллонной ангиопластики легочных артерий (ТЛА) на динамику давления в легочной артерии, сердечного выброса и структурных параметров легочных артерий на фоне острой фармакологической пробы (ОФП) у неоперабельных пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ).

**Материалы и методы.** В исследование на проспективной основе включены 22 пациента с неоперабельной формой ХТЭЛГ, 11 пациентам выполнялось внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) легочных артерий. Оценка клинических и гемодинамических параметров, вазореактивности, структурных показателей легочных артерий по данным ВСУЗИ проводилась на 2 визитах – перед первой ТЛА и после серии ТЛА.

**Результаты.** Пациентам выполнялось по 2,3±1,4 этапа ТЛА. Наблюдение осуществлялось в течение 160 (85; 248) дней. После серии ТЛА выявлена положительная динамика по клиническим (функциональный класс, дистанция в тесте 6-минутной ходьбы, уровень мозгового натрийуретического пептида) и гемодинамическим (систолическое и среднее давление в легочной артерии, давление в правом предсердии и др.) показателям. Также по результатам ОФП после ТЛА отмечено уменьшение доли «неответчиков» с 63,6 до 55,5%, появилась группа «ответчиков» – 16,7%. При проведении ВСУЗИ до и после ОФП наибольшие изменения в ответ на введение илопроста наблюдались на уровне ветвей субсегментарных артерий и исходно соответствовали процессу вазодилатации. Однако после серии ТЛА при проведении пробы в среднем отделе отмечена парадоксальная реакция – уменьшение просвета и увеличение толщины и площади стенки сосуда. Такой эффект, вероятно, связан с ответом на пробу на уровне микроциркуляторного русла, как при легочной артериальной гипертензии до начала его выраженных структурных изменений. Полученные данные подтверждают обратное ремоделирование легочных сосудов и восстановление вазореактивности после серии ТЛА.

**Заключение.** ТЛА позволяет улучшить клинические и гемодинамические параметры, а также вазореактивность легочных артерий у неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ. ОФП может быть включена в рекомендации по обследованию пациентов с ХТЭЛГ для оценки эффективности ТЛА и определения прогноза заболевания.

**Ключевые слова:** хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, острая фармакологическая проба, транслюминальная баллонная ангиопластика легочных артерий, внутрисосудистое ультразвуковое исследование.

**Для цитирования:** Яровой С.Ю., Чазова И.Е., Матчин Ю.Г., Данилов Н.М. Показатели острой фармакологической пробы у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией после транслюминальной баллонной ангиопластики легочных артерий. Системные гипертензии. 2020; 17 (3): 53–58. DOI: 10.26442/2075082X.2020.3.200418

## Parameters of acute vasoreactivity testing after balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension

[Original Article]

Sergey Y. Yarovoy<sup>✉</sup>, Irina E. Chazova, Yuri G. Matchin, Nikolay M. Danilov

Myasnikov Institute of Cardiology of National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

<sup>✉</sup>doctoryarovoy@gmail.com

**For citation:** Yarovoy S.Y., Chazova I.E., Matchin Y.G., Danilov N.M. Parameters of acute vasoreactivity testing after balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Systemic Hypertension. 2020; 17 (3): 53–58. DOI: 10.26442/2075082X.2020.3.200418

**Abstract**

**Aim.** To study the effect of balloon pulmonary angioplasty (BPA) on the changes of pulmonary artery pressure, cardiac output and structural parameters of pulmonary arteries after acute vasoreactivity testing (AVT) in inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH).

**Materials and methods.** The prospective study included 22 patients with inoperable CTEPH. 11 patients underwent intravascular ultrasound (IVUS) of the pulmonary arteries. The assessment of clinical and hemodynamic parameters, vasoreactivity, structural parameters of the pulmonary arteries according to IVUS data was performed at 2 visits – before the first BPA and after a series of BPA.

**Results.** The patients underwent 2.3±1.4 stages of BPA. The follow up was 160 (85; 248) days. Positive changes after a series of BPA were revealed in clinical (functional class, distance in the 6-minute walk test, level of brain natriuretic peptide) and hemodynamic (systolic and mean pulmonary artery pressure, right atrium pressure, etc.) parameters. The results of the AVT after BPA demonstrated a decrease in the portion of “non-responders” from 63.6 to 55.5%, and a group of “responders” (16.7%) has appeared. According to IVUS before and after AVT, the response to iloprost administration was observed basically in branches of subsegmental pulmonary arteries and initially corresponded to the process of vasodilation. However, after a series of BPA there was noted a paradoxical reaction in the middle section after the AVT – a decrease in the vessel lumen and an increase in the thickness and area of the vessel wall. This effect is probably associated with the response to the test at the level of the microvasculature, as in pulmonary arterial hypertension before the onset of its pronounced structural changes. The data obtained confirm the reverse remodeling of the pulmonary vessels and the restoration of vasoreactivity after a series of BPA.

**Conclusion.** BPA improves clinical and hemodynamic parameters, as well as pulmonary vasoreactivity, in inoperable patients with CTEPH. AVT may be included in the recommendations for the examination of patients with CTEPH to assess the effectiveness of BPA and determine the disease prognosis.

**Key words:** chronic thromboembolic pulmonary hypertension, acute vasoreactivity testing, balloon pulmonary angioplasty, intravascular ultrasound.

## Введение

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) – прекапиллярная форма легочной гипертензии (ЛГ), характеризующаяся обструктивными изменениями в крупных и средних ветвях легочной артерии, а также вторичной ангиопатией микроциркуляторного русла, что приводит к повышению легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ДЛА), прогрессирующей дисфункции правых отделов сердца и сердечной недостаточности. ХТЭЛГ является потенциально излечимой формой ЛГ с помощью хирургического лечения [1–3].

Патогенез развития ЛГ и патоморфологические изменения легочных сосудов при ХТЭЛГ во многом идентичны таковым при легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) [4]. Процессы вазоконстрикции, снижения эластичности легочных сосудов, редукции легочного сосудистого русла, облитерации легочных сосудов (вследствие микротромбозов и процессов пролиферации и гиперплазии меди и интимы) приводят к гипоксии и формированию порочного круга [4–6]. Неинвазивные и инвазивные методы обследования для оценки функционального статуса, гемодинамических и структурных характеристик малого круга кровообращения для этих двух форм ЛГ в значительной степени совпадают. Для оценки вклада вазоконстрикции в патогенез ЛГ и определения возможности терапии блокаторами кальциевых каналов и прогноза заболевания у пациентов с идиопатической, наследственной и лекарственно-индуцированной ЛАГ применяется острая фармакологическая проба (ОФП) с кратковременным введением селективного вазодилатора (илопрост, оксида азота, эпопростенола или аденозина) [2, 7]. Однако у пациентов с ХТЭЛГ этот метод, согласно актуальным клиническим рекомендациям, не входит в перечень необходимого обследования. По данным некоторых ретроспективных исследований, распространенность положительного ответа на ОФП среди пациентов с ХТЭЛГ может достигать 14% [8], что сопоставимо с аналогичными данными среди пациентов с ЛАГ – 10–11% [2].

При современном подходе может быть выбран один из трех методов (или их сочетания) лечения ХТЭЛГ: «золотой стандарт» – операция тромбэндартерэктомии (ТЭЭ) из легочной артерии; транслюминальная баллонная ангиопластика легочных артерий (ТЛА) – сравнительно новый метод, впервые примененный J. Feinstein в 2001 г., однако уже представленный в клинических рекомендациях с уровнем доказательности IV; медикаментозное лечение – применение ЛАГ-специфических препаратов, утвержденных для лечения ХТЭЛГ [1, 2]. Выполнение ТЭЭ ограничено у пациентов с высоким ЛСС (особенно при несоответствии ЛСС объему поражения легочных артерий), дистальным типом поражения легочных артерий, выраженной дисфункцией правого желудочка (ПЖ), тяжелой сопутствующей патологией, а также высоким риском кровотечения [9]. По данным разных авторов, неоперабельных признают до 37% пациентов с ХТЭЛГ [10, 11].

В настоящее время в небольших рандомизированных исследованиях стали появляться данные о процессах обратного ремоделирования легочных артерий после ТЛА [12]. Однако остается неясным влияние ТЛА на вазореактивность легочных артерий.

**Цель исследования** – изучение влияния ТЛА на динамику ДЛА, сердечного выброса и структурных параметров легочных артерий на фоне ОФП у неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ.

## Материалы и методы

Работа выполнена на базе отдела гипертонии и лаборатории рентгеноваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях при научно-диспансерном отделе Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ

кардиологии». Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации по правам человека. Все пациенты подписали информированные согласия на участие в исследовании, обработку персональных данных.

В исследование на проспективной основе за период 2017–2019 гг. включены 22 пациента с неоперабельной ХТЭЛГ из регионов России. Диагноз ХТЭЛГ был установлен на основании обследования в экспертном центре по лечению ЛГ (ФГБУ «НМИЦ кардиологии») в соответствии с действующими российскими и европейскими клиническими рекомендациями. Решение об операбельности пациента, а также возможности выполнения ТЛА принималось мультидисциплинарной комиссией в составе кардиолога, сердечно-сосудистого хирурга и рентгеноваскулярного хирурга. Включение в исследование осуществлялось в соответствии со следующими критериями.

Критерии включения:

- возраст более 18 лет;
- наличие хронических/организованных тромбов/эмболов в легочных артериях эластического типа (легочный ствол, долевые, сегментарные, субсегментарные легочные артерии) по данным ангиопульмонографии, мультиспиральной компьютерной томографии, ангиопульмонографии или перфузионной сцинтиграфии легких;
- данные катетеризации правых отделов сердца (КПОС) в покое: среднее давление в легочной артерии (срДЛА) > 25 мм рт. ст., давление заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) < 15 мм рт. ст., ЛСС > 240 дин·с/см<sup>5</sup>;
- неоперабельный статус пациента: высокий риск ТЭЭ при ЛСС > 1100 дин·с/см<sup>5</sup>, недоступное поражение легочных артерий (дистальный тип поражения), тяжелая дисфункция ПЖ, тяжелые и средней степени тяжести интерстициальные и обструктивные заболевания легких, сопутствующая выраженная дисфункция других органов на фоне хронической сердечной недостаточности, кровотечение любой локализации или высокий риск кровотечения в послеоперационном периоде, невозможность проведения искусственного кровообращения с циркуляторным арестом.

Критерии исключения:

- пациенты с верифицированной ЛГ любой другой этиологии, кроме ХТЭЛГ;
- ДЗЛА > 15 мм рт. ст.;
- выраженное нарушение функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/ч);
- рецидивирующая желудочковая тахикардия;
- указание на непереносимость рентгеноконтрастных препаратов или аллергическую реакцию на рентгеноконтрастные препараты в анамнезе;
- острая тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА);
- нарушение мозгового кровообращения давностью менее 1 мес;
- острый воспалительный процесс любого происхождения;
- индивидуальная непереносимость илопрост;
- постоянный прием ЛАГ-специфической терапии до включения в исследование;
- необходимость значительной коррекции поддерживающей диуретической терапии в течение последних 3 мес;
- отсутствие эффективной антикоагулянтной терапии на протяжении последних 3 мес в лечебных дозах;
- крайне тяжелое состояние пациента, не позволяющее провести оперативное вмешательство.

## Характеристика пациентов

В исследование включены 9 (41%) мужчин и 13 (59%) женщин. Возрастная характеристика группы – 62,5 (34; 79) года. Давность перенесенной ТЭЛА составила 4,7±3,9 года (здесь и далее – описание признаков, имеющих нормальное распределение, с использованием арифметического среднего  $M$  и стандартного отклонения  $s - M \pm s$ ). Распределение пациентов

**Таблица 1. Исходные клинические и гемодинамические параметры****Table 1. Clinical and hemodynamic parameters at baseline**

Показатель	Значение
Пол	
Мужчины	9 (41%)
Женщины	13 (59%)
Возраст, лет	62,5 (49; 72)
Давность ТЭЛА, годы	4,7±3,9
ФК	2,7±0,7
I	1 (4,5%)
II	6 (27,3%)
III	13 (59,1%)
IV	2 (9,1%)
ТБМХ, м	360 (260; 430)
Одышка по шкале Борга, баллы	4 (3; 5)
BNP, пг/мл	412,5 (142,0; 565,2)
СДЛА, мм рт. ст.	81 (68; 90)
срДЛА, мм рт. ст.	47 (41; 52)
ДПП, мм рт. ст.	10 (7; 12)
ДПЖ, мм рт. ст.	13,5 (10; 17)
SaO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	91,5 (91; 97)
SvO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	59,5 (55; 64)
СВ, л/мин	3,85 (3,1; 4,8)
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	2,0 (1,6; 2,3)
ЛСС, дин×с/см <sup>5</sup>	867,5 (628; 1076)

**Примечание.** СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ДПЖ – среднее давление в ПЖ, SaO<sub>2</sub> – сатурация артериальной крови, SvO<sub>2</sub> – сатурация смешанной венозной крови, СИ – сердечный индекс.

по функциональному классу (ФК), согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), было представлено следующим образом: I ФК – 1 (4,5%) пациент, II ФК – 6 (27,3%), III ФК – 13 (59,1%), IV ФК – 2 (9,1%) пациента. Среднее значение ФК составило 2,7±0,7. Пройденная дистанция в тесте 6-минутной ходьбы (ТБМХ) – 360 (260, 430) м. Параметры гемодинамики, полученные по данным КПОС перед включением пациента в исследование, имели следующие значения: срДЛА – 47 (41; 52) мм рт. ст., среднее давление в правом предсердии (ДПП) – 10 (7; 12) мм рт. ст., сердечный выброс (СВ) – 3,85 (3,1; 4,8) л/мин. Подробная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Причины, по которым пациенты были признаны неоперабельными: высокое ЛСС – у 5 (27,2%) пациентов, дистальный тип поражения легочных артерий – у 16 (72,%) пациентов, сопутствующая выраженная дисфункция других органов на фоне хронической сердечной недостаточности – у 3 (13,6%) пациентов, кровотечение любой локализации или высокий риск кровотечения в послеоперационном периоде – у 2 (9,1%) пациентов.

Все пациенты на момент включения в исследование, а также в течение периода наблюдения получали адекватную антикоагулянтную, диуретическую и, при необходимости, ритмурежающую терапию. ЛАГ-специфическая терапия в течение периода наблюдения не назначалась.

Из 22 пациентов, включенных в исследование, 11 пациентам дополнительно выполнено ВСУЗИ до и после введения вазодилататора в рамках ОФП.

## Методы

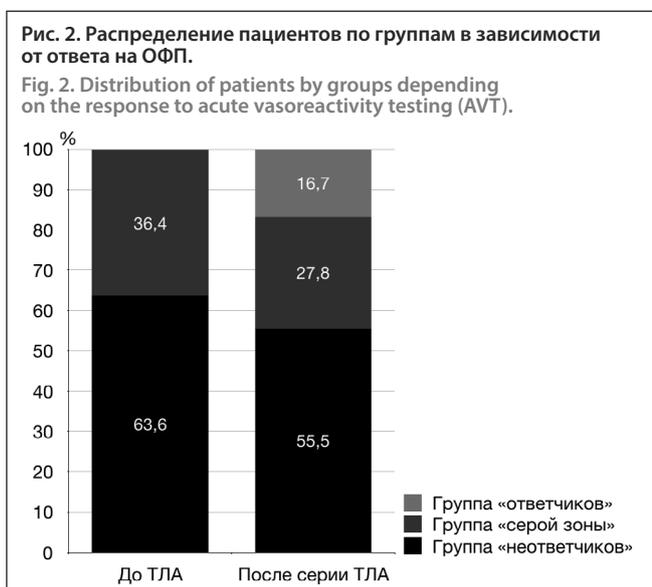
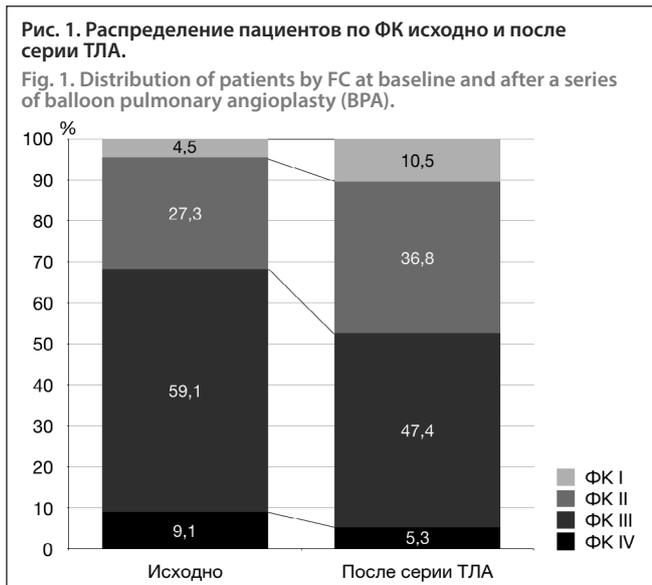
Оценка клинических и гемодинамических параметров, вазореактивности, структурных показателей легочных артерий по данным ВСУЗИ проводилась на 2 визитах – перед первой ТЛА и после серии ТЛА. Наблюдение осуществлялось в течение 160 (85; 248) дней; длительность наблюдения после последней ТЛА серии составила 69 (36; 104) дней.

У всех пациентов уточнялись анамнестические данные (давность перенесенной ТЭЛА), функциональное состояние (ФК в соответствии с классификацией ВОЗ, дистанция в ТБМХ, оценка выраженности одышки после теста по 8-балльной шкале Борга), определялся уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP).

Всем пациентам, включенным в исследование, выполнялась КПОС согласно стандартному протоколу. С помощью 4-канального катетера Свана–Ганца длиной 110 см диаметром 6F (Swan–Gantz ССО CEDV, Edwards Lifescience, Irvine, CA, США) путем прямой манометрии последовательно измерялись ДПП, ДПЖ, СДЛА, срДЛА и ДЗЛА. Определение SvO<sub>2</sub> проводилось в пробе крови из легочной артерии, а SaO<sub>2</sub> – с помощью пульсоксиметра на пальце руки. По полученным данным вычислялись СВ (непрямой метод Фика), СИ, ЛСС. Затем выполнялась ОФП: пациенту ингалировался илопрост в дозе 10–20 мкг в течение 5–10 мин, после чего повторно определялись гемодинамические параметры малого круга кровообращения. Положительным ответом на пробу считалось снижение срДЛА ≥10 мм рт. ст. и достижение абсолютной величины срДЛА <40 мм рт. ст. при неизменном или возросшем СВ. При исходном срДЛА <40 мм рт. ст. относительное снижение срДЛА 20% при отсутствии снижения СВ также рассматривалось как положительный ответ на пробу. Для уточнения характера поражения легочных артерий и целей для ТЛА выполнялась обзорная и селективная ангиопульмонография.

Измерение структурных параметров выполнялось с помощью ВСУЗИ. В дистальный отдел выбранной сегментарной легочной артерии устанавливался интракоронарный проводник, по которому проводился электронный ВСУЗИ-катетер Eagle Eye® Platinum (Volcano Therapeutics, Inc., США) с 64 пьезоэлементами частотой 20 МГц. Измерения проводились на уровне ветвей 4, 5, 6-го порядка легочных артерий (условно обозначенных как проксимальный, средний и дистальный отделы) – субсегментарных легочных артерий и их ветвей. После достижения ВСУЗИ-катетером дистального отдела выбранной артерии выполнялась обратная тракция («протяжка») в ручном режиме длиной 60–80 мм. Данные записи с датчика передавались на консоль Volcano S5 (Volcano Therapeutics, Inc., США). Для измерения необходимых параметров использовались поперечные серошальные изображения. Выбор одних и тех же участков артерии при оценке параметров в динамике проводился по анатомическим ориентирам (отхождение ветвей сосуда, особенности строения сосудистой стенки). При необходимости для отграничения постстромботических фиброзных тяжей и мембран от стенки сосуда дополнительно применялся режим визуализации ChromaFlo, «окрашивающий» поток крови. Измерялись следующие структурные параметры: диаметр сосуда (D<sub>нар</sub>), ограниченный наружной эластической мембраной; диаметр просвета сосуда (D<sub>вн</sub>), ограниченный интимой сосуда; минимальная, максимальная и средняя толщина стенки сосуда (T<sub>min</sub>, T<sub>max</sub>, T<sub>mean</sub>), соответствующая толщине комплекса интима–медиа; площадь просвета сосуда (LA), ограниченная интимой; площадь стенки сосуда (ScT), соответствующая площади, занимаемой комплексом интима–медиа; площадь, ограниченная наружной эластической мембраной (EEM); относительная толщина стенки сосуда (RWT) – T<sub>mean</sub>/D<sub>вн</sub>; относительная площадь, занимаемая стенкой сосуда (%ScT) – ScT/EEM.

Для выполнения ТЛА использовался аппарат Allura Xper FD-10 (Philips, Нидерланды). По направляющему катетеру через пораженный участок проводился интракоронарный проводник, затем осуществлялась поэтапная дилатация пораженного участка артерии баллонами разного диаметра (2,0–6,0 мм) с постепенным переходом от меньшего размера к большему. Подходящий размер баллона определялся по данным ангиопульмонографии и ВСУЗИ. Для снижения риска реперфузионного отека допустимый объем вмешательства уточнялся с использованием индекса PEPSI (Pulmonary Edema Predictive Scoring Index), а после ТЛА всем пациентам прово-



дилась активная диуретическая терапия фуросемидом и неинвазивная искусственная вентиляция легких в режиме Continuous positive airway pressure (CPAP) в течение 3 ч.

#### Статистический анализ

Статистический анализ данных проводился при помощи программы Statistica 12,5 (StatSoft, Россия). Данные описательной статистики представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения –  $M \pm s$ , а также медианы, 25% и 75% квартилей –  $Me (Q1; Q3)$ . Проверка нормальности распределения проводилась по критерию Шапиро–Уилка. При сравнении показателей двух независимых групп использовался непараметрический тест Манна–Уитни, при сравнении двух зависимых групп – непараметрический тест Вилкоксона. Оценка корреляционных связей проводилась при помощи непараметрического теста Спирмена. При применении статистических тестов достоверными признавались различия при уровне значимости меньше 5% ( $p < 0,05$ ).

#### Результаты

Включенным в исследование 22 пациентам было выполнено в среднем  $2,3 \pm 1,4$  этапа ТЛА с интервалом между процедурами 4–8 нед. Данное количество процедур на 1 пациента, как правило, недостаточно для достижения целевого уровня срДЛА.

**Таблица 2. Клинические и гемодинамические параметры исходно и после серии ТЛА**

**Table 2. Clinical and hemodynamic parameters at baseline and after a series of BPA**

Показатель	Исходно	После серии ТЛА	<i>p</i>
ФК	$2,7 \pm 0,7$	$2,5 \pm 0,8$	0,091
ТбМХ, м	360 (260; 430)	432 (370; 575)	0,003
ВНР, пг/мл	412,5 (142,0; 565,2)	221,25 (56,5; 461,4)	0,079
срДЛА, мм рт. ст.	81 (68; 90)	74 (67; 85)	0,027
срДЛА, мм рт. ст.	47 (41; 52)	42 (37; 48)	0,061
ДПП, мм рт. ст.	10 (7; 12)	8 (3; 12)	0,047
ДПЖ, мм рт. ст.	13,5 (10; 17)	13 (6; 18)	0,023
SaO <sub>2</sub> , %	91,5 (91; 97)	93 (91; 96)	0,155
ЛСС, дин·с/см <sup>5</sup>	868 (628; 1076)	686 (533; 865)	0,157

**Таблица 3. Показатели ОФП до и после серии ТЛА**

**Table 3. AVT indicators before and after a series of BPA**

Показатель	Исходно	После серии ТЛА	<i>p</i>
срДЛА после пробы, мм рт. ст.	46 (37; 51)	38 (32; 43)	0,035
ΔрДЛА, мм рт. ст.	-3 (-5; 0)	-5 (-8; 0)	0,268
ΔсрДЛА/срДЛА, %	-6,1 (-10,2; 0,0)	-9,5 (-20,0; -4,4)	0,091
СВ после пробы, л/мин	3,55 (2,9; 4,8)	3,55 (3,1; 4,4)	0,897
ΔСВ, л/мин	-0,05 (-0,3; 0,3)	0,0 (-0,8; 0,2)	0,737

**Примечание.** ΔсрДЛА – разница между срДЛА после ОФП и срДЛА до пробы; ΔСВ – разница между СВ после ОФП и СВ до пробы.

**Таблица 4. Изменения стенки в среднем отделе сосуда на фоне ОФП исходно**

**Table 4. Wall changes in the middle section of the vessel after AVT at baseline**

Показатель	До пробы	После пробы	<i>p</i>
Днар, мм	$3,34 \pm 0,41$	$3,61 \pm 0,65$	0,053
Двн, мм	$2,57 \pm 0,38$	$2,96 \pm 0,56$	0,007
Тmax, мм	$0,66 \pm 0,19$	$0,57 \pm 0,25$	0,017
RWT, %	$16 \pm 4$	$13 \pm 5$	0,037
LA, мм <sup>2</sup>	$5,59 \pm 1,55$	$7,19 \pm 2,59$	0,012
%Ст, %	$38,3 \pm 8,9$	$31,3 \pm 9,1$	0,007

Оптимальное количество ТЛА у 1 пациента варьирует от 2 до 10 [12]. Общее количество выполненных ТЛА – 51.

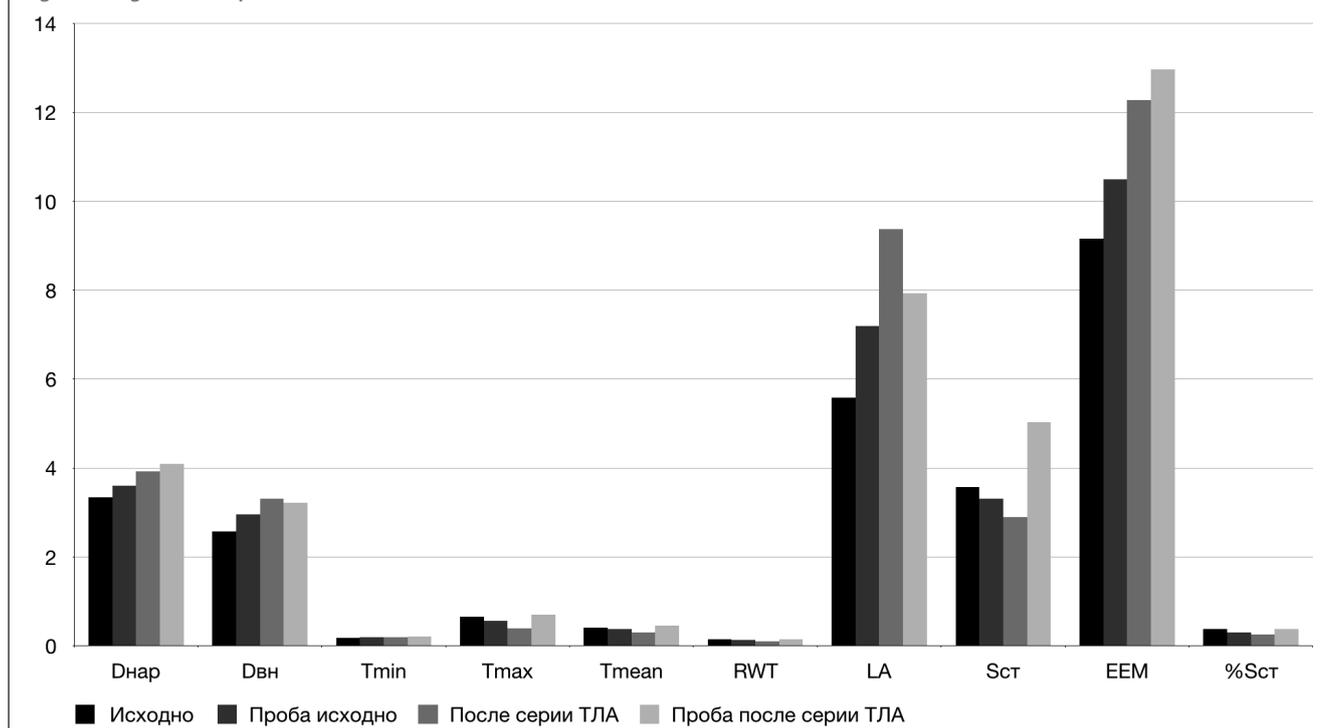
Среди пациентов, включенных в исследование, за время наблюдения умер 1 пациент. Причина смерти – геморрагический инсульт вследствие разрыва аневризмы мозговой артерии, развившийся через несколько недель после очередного этапа ТЛА. Также 2 пациента отказались принять дальнейшее участие в исследовании, из них 1 умер через 15 мес после первого визита вследствие прогрессирования правосторонней недостаточности, 1 пациент через 10 мес после первого визита не отмечал субъективных признаков ухудшения состояния.

При анализе данных выявлено улучшение после серии ТЛА по следующим показателям: ФК ( $p=0,091$ ), дистанции в ТбМХ ( $p=0,003$ ), уровню ВНР ( $p=0,079$ ), срДЛА ( $p=0,027$ ), срДЛА ( $p=0,061$ ), ДПП ( $p=0,047$ ), ДПЖ ( $p=0,023$ ), SaO<sub>2</sub> ( $p=0,155$ ), ЛСС ( $p=0,157$ ). Более подробно динамика показателей после ТЛА представлена на рис. 1 и в табл. 2.

При сравнении показателей, характеризующих ответ на ОФП, исходно и после серии ТЛА отмечена положительная динамика показателей после ТЛА: более низкое значение срДЛА после пробы ( $p=0,035$ ), более выраженное абсолютное и относительное снижение срДЛА ( $p=0,268$  и  $p=0,091$ ). Значи-

Рис. 3. Динамика показателей ВСУЗИ на фоне ОФП исходно и после серии ТЛА.

Fig. 3. Changes of IVUS parameters after AVT at baseline and after a series of BPA.



мого изменения СВ после пробы, динамики СВ после пробы не наблюдалось (табл. 3).

Все пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от результатов ОФП:

1) «неответчиков», у которых наблюдалось снижение СВ и/или повышение/сохранение на прежнем уровне срДЛА после пробы;

2) «серой зоны», которые не достигали критериев положительного ответа на пробу, однако при применении селективного вазодилатора демонстрировали снижение срДЛА при повышении или сохранении прежнего уровня СВ;

3) «ответчиков» – пациентов, у которых определялись все критерии положительного ответа на пробу.

Последняя группа выявлена только после серии ТЛА и состояла из 3 человек. Также после ТЛА отмечалось уменьшение группы «неответчиков» (рис. 2).

При проведении ВСУЗИ исходно отмечалось, что после ОФП наибольшие изменения структурных параметров сосудистой стенки происходят в среднем отделе: увеличиваются Dnar и Dvn, LA, уменьшается Tmax, RWT, %Sct (табл. 4).

В проксимальном и дистальном отделах значимых изменений параметров в ответ на ОФП отмечено не было.

После серии ТЛА, несмотря на положительную динамику ответа на ОФП (по гемодинамическим показателям), в среднем отделе легочных сосудов наблюдалась парадоксальная реакция: в ответ на введение вазодилатора происходило уменьшение Dvn и LA, увеличение Dnar, Tmin, Tmax, Tmean, RWT, Sct и %Sct, EEM (рис. 3).

Статистическая достоверность ( $p < 0,05$ ) достигалась по показателям LA ( $8,8 \pm 1,12$  и  $7,9 \pm 1,75$ ) и Sct ( $2,7 \pm 1,11$  и  $5,4 \pm 0,81$ ). В дистальном и проксимальном отделах значимой динамики параметров, полученных с помощью ВСУЗИ, зафиксировано не было.

### Обсуждение

ТЛА является наиболее быстро развивающимся методом лечения пациентов с ХТЭЛГ. В настоящее время отсутствуют крупные рандомизированные исследования этого метода лечения, и его влияние на функциональное состояние легочных артерий остается малоизученным.

Изучение эффективности ТЛА не являлось целью настоящего исследования. Однако даже с учетом анализа промежуточных данных – количество выполненных на одного пациента ангиопластик недостаточно для достижения целевого уровня ДЛА – отмечалось значимое улучшение клинических (ФК, дистанции в ТбМХ, уровня BNP) и гемодинамических (сДЛА, срДЛА, ДПП, ДГЖ, SaO<sub>2</sub>, ЛСС) параметров.

После серии ангиопластик легочных артерий наблюдалась положительная динамика показателей ответа на ОФП: более низкое значение срДЛА после пробы, более выраженное абсолютное и относительное снижение срДЛА. Также после проведенного лечения доля «неответчиков» на пробу уменьшилась с 63,6 до 55,5%, а у 3 пациентов наблюдались все критерии положительного ответа на пробу. Полученные данные отражают восстановление вазореактивности легочных сосудов после ангиопластики.

При проведении ВСУЗИ до и после ОФП наибольшие изменения в ответ на введение илопроста наблюдались в среднем отделе легочных сосудов и исходно соответствовали процессу вазодилатации – увеличение диаметра сосуда, просвета сосуда, уменьшение толщины и площади стенки сосуда. Однако после серии ангиопластик при проведении пробы в среднем отделе была отмечена парадоксальная реакция – показатели соответствовали утолщению стенки сосуда и уменьшению его просвета, т.е. вазоконстрикции. По литературным данным [13], подобные структурные изменения на исследуемом уровне легочных сосудов наблюдаются у пациентов с идиопатической ЛГ. У пациентов с сохраненной вазореактивностью ответ на пробу происходит в основном на уровне артериол и артерий мышечного типа диаметром менее 0,5 мм, ремоделирование которых еще не привело к потере способности к дилатации. Однако отделы, расположенные проксимальнее (средний отдел сосудов в настоящем исследовании), могут отвечать процессами вазоконстрикции в ответ на резкое снижение сосудистого сопротивления на более дистальном уровне. Использование ВСУЗИ в настоящее время не позволяет изучать микроциркуляторное русло, но хорошо визуализирует изменения на уровне среднего отдела сосудов. При прогрессировании идиопатической ЛГ и усилении процессов

фиброзирования интимы и гипертрофии меди на уровне микроциркуляторного русла основной эффект вводимого вазодилатора приходится именно на средний отдел легочных сосудов. Поскольку патоморфологические изменения дистального легочного русла у пациентов с ХТЭЛГ и ЛАГ практически идентичны, полученные результаты следует расценивать как подтверждение обратного ремоделирования и восстановления вазореактивности после серии ТЛА.

В актуальных клинических рекомендациях Европейского, Евразийского, Российского кардиологических обществ ОФП рекомендуется для выполнения только пациентам с некоторыми формами ЛАГ. По данным современных исследований, положительный ответ на ОФП у пациентов с ХТЭЛГ также связан с более мягким течением заболевания и лучшей выживаемостью [8, 14]. В настоящее исследование включено малое число пациентов, длительность наблюдения была относительно небольшой, что не позволило нам сделать выводы об изменении прогноза у данных пациентов после вмешательства. Но мы полагаем, что ТЛА способна улучшать не только

клиническое состояние, но и прогноз у пациентов с ХТЭЛГ, который может быть оценен с помощью ОФП. Необходимы дальнейшие исследования функционального состояния легочных сосудов и способов его улучшения у пациентов с ХТЭЛГ.

### Заключение

ТЛА позволяет улучшить клинические и гемодинамические параметры, а также вазореактивность легочных артерий у неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ. Восстановление вазореактивности подтверждается данными ВСУЗИ. ОФП может быть включена в рекомендации по обследованию пациентов с ХТЭЛГ для оценки эффективности ТЛА и определения прогноза заболевания.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература/References

1. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (I часть). Терапевтический архив. 2016; 88 (9): 90–101. [Chazova I.E., Martyniuk T.V. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (Part I). Therapeutic Archive. 2016; 88 (9): 90–101 (in Russian).]
2. Galie N, Humbert M, Vachiery J et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2015; 37 (1): 67–119.
3. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Евразийский кардиол. журн. 2020; 1: 78–122. [Chazova I.E., Martyniuk T.V., Valieva Z.S. et al. Evrazijskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu legochnoi gipertenzii. Evraz. kardiolog. zhurn. 2020; 1: 78–122 (in Russian).]
4. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия. М.: Практика, 2015; с. 81–102, 309–24, 563–604. [Chazova I.E., Martyniuk T.V. Pulmonary hypertension. Moscow: Praktika, 2015; 81–102, 309–24, 563–604 (in Russian).]
5. Lang I, Dorfmueller P, Noordegraaf A. The pathobiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Ann Am Thorac Soc 2016; 13 (Suppl. 3): S215–S221.
6. Albani S, Biondi F, Stolfo D et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2019; 20 (4): 159–68.
7. Sitbon O, Humbert M, Jais X et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Circulation 2005; 111 (23): 3105–11.
8. Xu Q, Yang Y, Geng J et al. Clinical study of acute vasoreactivity testing in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Chin Med J (Engl) 2017; 130 (4): 382–91.
9. Thistlethwaite P, Mo M, Madani M et al. Operative classification of thromboembolic disease determines outcome after pulmonary endarterectomy. J Thorac Cardiovasc Surg 2002; 124 (6): 1203–11.
10. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). Circulation 2011; 124 (18): 1973–81.
11. Madani M, Auger W, Pretorius V et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. Ann Am Thorac Soc 2012; 94 (1): 97–103.
12. Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е. Баллонная ангиопластика легочных артерий при неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 59–61. [Danilov N.M., Matchin Yu.G., Chazova I.E. Ballonnaya angioplastika legochnykh arterii pri neoperabel'noi khronicheskoi tromboembolicheskoi legochnoi gipertenzii. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 59–61 (in Russian).]
13. Сарайдак О.В., Данилов Н.М., Матчин Ю.Г. и др. Структурные изменения легочных артерий по данным внутрисосудистого ультразвука при проведении острой фармакологической пробы у больных с идиопатической легочной гипертензией. Кардиологический вестник. 2016; 11 (3): 60–4. [Sagaidak O.V., Danilov N.M., Matchin Yu.G. et al. Strukturnye izmeneniia legochnykh arterii po danym vnutrisosudistogo ultrazvuka pri provedenii ostroi farmakologicheskoi proby u bol'nykh s idiopatcheskoi legochnoi gipertenziei. Kardiologicheskii vestnik. 2016; 11 (3): 60–4 (in Russian).]
14. Yang Y, Yu Y, Yuan P et al. Sex differences of hemodynamics during acute vasoreactivity testing to predict the outcomes of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Clin Respir J 2020; 14 (7): 611–21.

## Информация об авторах / Information about the authors

**Яровой Сергей Юрьевич** – мл. науч. сотр. отд. гипертонии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: doctoryarovoy@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1982-3061

**Чазова Ирина Евгеньевна** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. ФГБУ «НМИЦ кардиологии» по научно-экспертной работе, рук. отд. гипертонии ИКК им. А.Л. Мясникова. E-mail: c34h@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9822-4357

**Матчин Юрий Георгиевич** – д-р мед. наук, зав. отд-нием рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения №2 ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: yumatchin@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0200-852X

**Данилов Николай Михайлович** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. гипертонии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: ndanilov1@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9853-9087

**Sergey Y. Yarovoy** – Res. Assist., Myasnikov Institute of Cardiology of National Medical Research Center for Cardiology. E-mail: doctoryarovoy@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1982-3061

**Irina E. Chazova** – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: c34h@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9822-4357

**Yuri G. Matchin** – D. Sci. (Med.), Myasnikov Institute of Cardiology of National Medical Research Center for Cardiology. E-mail: yumatchin@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0200-852X

**Nikolay M. Danilov** – D. Sci. (Med.), Myasnikov Institute of Cardiology of National Medical Research Center for Cardiology. E-mail: ndanilov1@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9853-9087

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.09.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.10.2020

<https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.3.200414>

[Оригинальная статья]

# Органопротективные свойства фиксированных комбинаций валсартана, амлодипина и гидрохлоротиазида (препараты Вамлосет® и Ко-Вамлосет) у пациентов с артериальной гипертонией 2 и 3-й степени по данным российского клинического исследования VICTORY II

И.Е. Чазова<sup>1</sup>, Т.В. Мартынюк<sup>1,2</sup>, О.В. Родненков<sup>1</sup>, Ш.Б. Гориева<sup>1</sup>, А.Н. Рогоза<sup>1</sup>, М.В. Архипов<sup>3</sup>, Ю.И. Гринштейн<sup>4</sup>, О.Д. Остроумова<sup>5</sup>, А.С. Галявич<sup>6</sup>, О.П. Ротарь<sup>7</sup>, Л.А. Хаишева<sup>8</sup>, Т.Р. Каменева<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

<sup>5</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>6</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

<sup>7</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>8</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

<sup>9</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. М.П. Кончаловского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

✉ c34h@yandex.ru

## Аннотация

**Цель.** Оценка влияния препаратов Вамлосет® и Ко-Вамлосет на уровень целевого давления и на показатели, связанные с органопротекцией: уровень альбуминурии; эластичность артерий и центральное аортальное давление (ЦАД); функцию эндотелия; уровни фактора некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкина (ИЛ) ИЛ-6 и ИЛ-10, молекул адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа и сосудистого фактора роста эндотелия (VEGF-A).

**Материалы и методы.** В российское многоцентровое открытое проспективное клиническое исследование VICTORY II в 8 клинических центрах включены 103 пациента старше 18 лет с эссенциальной артериальной гипертонией (АГ) 2–3-й степени, ранее не леченные – офисное систолическое артериальное давление (САД)  $\geq 160$  мм рт. ст. и/или офисное диастолическое артериальное давление (ДАД)  $\geq 100$  мм рт. ст. – или не достигшие целевого офисного АД на фоне моно- или двойной терапии. В активную фазу исследования включены 100 пациентов, в популяцию по протоколу (выборка Per Protocol, PP) – 80 пациентов, завершивших исследование без серьезных нарушений протокола. Рандомизация больных не проводилась. Целевые уровни офисного АД для пациентов без сахарного диабета составили САД  $\leq 139$  мм рт. ст., ДАД  $\leq 89$  мм рт. ст.; для пациентов с сахарным диабетом – САД  $\leq 139$  мм рт. ст., ДАД  $\leq 84$  мм рт. ст. Всем пациентам с АГ 2-й степени (1-я группа) назначался препарат Вамлосет® (амлодипин/валсартан, 5/80 мг), с АГ 3-й степени – Вамлосет® (амлодипин/валсартан, 5/160 мг). Титрация дозы амлодипина/валсартана до 5/160 мг и 10/160 мг, назначение Ко-Вамлосета (амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид в дозах 10/160/12,5 мг, 10/160/25 мг (ООО «КРКА-РУС») проводилась каждые 4 нед согласно предусмотренным схемам. В общей группе оценивали влияние исследуемой терапии на уровень альбумина в моче. До начала приема исследуемых препаратов и через 16 нед лечения 40 пациентам из подгруппы с дополнительными обследованиями проводили суточное мониторирование АД, оценку скорости распространения пульсовой волны и индекса аугментации; ЦАД; уровней фактора некроза опухоли  $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-10, молекул адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа и VEGF-A.

**Результаты.** В активную фазу исследования включены 100 пациентов в возрасте  $59,5 \pm 10,9$  года (59% женщин) с длительностью АГ  $83,4 \pm 8,4$  мес. Предшествующую антигипертензивную терапию к моменту включения в исследование получали 83% больных. Длительность лечения для всех пациентов составила 15,9 нед. Через 16 нед терапия препаратами Вамлосет® и Ко-Вамлосет обеспечивала оптимальное снижение АД: 90% пациентов с АГ 2–3-й степени в популяции PP достигли целевого уровня офисного АД, среднее изменение САД/ДАД составило  $-32,2/-16,0$  мм рт. ст. По данным суточного мониторирования АД в подгруппе с дополнительными обследованиями целевых уровней среднесуточного САД/ДАД достигли 52,9/67,6% пациентов соответственно. Наряду с надежным контролем АД показана дополнительная органопротекция исследуемых антигипертензивных препаратов через 16 нед терапии по данным оценки: альбуминурии – у 58,8% пациентов с исходно повышенным уровнем альбуминурии (n=17) определено положительное влияние исследуемой терапии на уровень альбумина в моче, индекса аугментации – улучшение у 57,1% пациентов в исследуемой группе, ЦАД – улучшение у 73% пациентов в исследуемой группе; достигнута положительная динамика маркеров повреждения эндотелия (ИЛ-6, ИЛ-10, VEGF-A). Полученные данные о хорошей переносимости антигипертензивной терапии соответствовали ранее установленному профилю безопасности данных препаратов.

**Заключение.** В клиническом исследовании VICTORY II у больных АГ 2–3-й степени при высокой антигипертензивной эффективности показан спектр органопротективных эффектов препаратов Вамлосет® и Ко-Вамлосет в отношении жесткости аорты с улучшением индекса аугментации и ЦАД, маркеров повреждения эндотелия (ИЛ-6, ИЛ-10, VEGF-A), выработке альбуминурии.

**Ключевые слова:** российское исследование VICTORY II, артериальная гипертония, органопротекция, скорость пульсовой волны, центральное артериальное давление, центральное аортальное давление, нефропротекция, маркеры повреждения эндотелия, фиксированные комбинации, валсартан, амлодипин, гидрохлоротиазид, Вамлосет®, Ко-Вамлосет.

**Для цитирования:** Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Родненков О.В. и др. Органопротективные свойства фиксированных комбинаций валсартана, амлодипина и гидрохлоротиазида (препараты Вамлосет® и Ко-Вамлосет) у пациентов с артериальной гипертонией 2 и 3-й степени по данным российского клинического исследования VICTORY II. Системные гипертензии. 2020; 17 (3): 59–70. DOI: 10.26442/2075082X.2020.3.200414

# Implementation of the organoprotective properties of fixed combinations of valsartan, amlodipine and hydrochlorothiazide (Vamloset® and Co-Vamloset) in patients with grade 2 and 3 hypertension in the Russian clinical study VICTORY II

[Original Article]

Irina E. Chazova<sup>1</sup>, Tamila V. Martynyuk<sup>1,2</sup>, Oleg V. Rodnenkov<sup>1</sup>, Shurat B. Gorieva<sup>1</sup>, Anatolii N. Rogoza<sup>1</sup>, Mikhail V. Arkhipov<sup>3</sup>, Iurii I. Grinshtein<sup>4</sup>, Olga D. Ostroumova<sup>5</sup>, Albert S. Galiavich<sup>6</sup>, Oksana P. Rotar<sup>7</sup>, Larisa A. Khaisheva<sup>8</sup>, Tatiana R. Kameneva<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia;

<sup>4</sup>Voino-Yasenetski Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

<sup>5</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>6</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

<sup>7</sup>Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia;

<sup>8</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;

<sup>9</sup>Konchalovskii City Clinical Hospital, Moscow, Russia

✉c34h@yandex.ru

**For citation:** Chazova I.E., Martynyuk T.V., Rodnenkov O.V. et al. Implementation of the organoprotective properties of fixed combinations of valsartan, amlodipine and hydrochlorothiazide (Vamloset® and Co-Vamloset) in patients with grade 2 and 3 hypertension in the Russian clinical study VICTORY II. *Systemic Hypertension*. 2020; 17 (3): 59–70.

DOI: 10.26442/2075082X.2020.3.200414

## Abstract

**Aim.** Assessment of Vamloset® and Co-Vamloset effects on blood pressure target levels and indicators associated with organ protection: albuminuria; elasticity of arteries and central aortic pressure (CAP); endothelial function; tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin (IL) IL-6 and IL-10, vascular cell adhesion molecule 1 and vascular endothelial growth factor (VEGF-A).

**Materials and methods.** The Russian multicenter open-label prospective clinical study VICTORY II which was conducted in 8 clinical centers included 103 patients >18 years with grade 2–3 essential arterial hypertension (AH), who were previously untreated – office systolic blood pressure (SBP)  $\geq 160$  mm Hg and/or office diastolic blood pressure (DBP)  $\geq 100$  mm Hg – or have not reached the target office blood pressure with mono- or dual therapy. The active phase of the study included 100 patients; the per-protocol (PP) population – 80 patients completing the study without major protocol deviations. Patients were not randomized. The target office BP for patients without diabetes were: SBP  $\leq 139$  mm Hg, DBP  $\leq 89$  mm Hg; for patients with diabetes: SBP  $\leq 139$  mm Hg, DBP  $\leq 84$  mm Hg. All patients with grade 2 hypertension (group 1) were administered Vamloset® (amlodipine/valsartan, 5/80 mg), with grade 3 hypertension – Vamloset® (amlodipine/valsartan, 5/160 mg). Up-titration of the dose of amlodipine/valsartan to 5/160 mg and 10/160 mg, the administration of Co-Vamloset (amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide) in doses of 10/160/12.5 mg, 10/160/25 mg (LLC "KRKA-RUS") was carried out every 4 weeks according to the prescribed schemes. In the total group, the effect of studied therapy on the level of albumin in the urine was assessed. Before starting treatment and after 16 weeks of treatment, 40 patients in the subgroup with additional examinations underwent daily monitoring of blood pressure, assessment of pulse wave velocity and augmentation index; CAP; levels of tumor necrosis factor- $\alpha$ , IL-6 and IL-10, vascular cell adhesion molecule 1 and VEGF-A.

**Results.** The active phase of the study included 100 patients aged 59.5 $\pm$ 10.9 years (59% of women) with a duration of AH 83.4 $\pm$ 8.4 months. 83% of patients received prior antihypertensive therapy by the time of enrollment in the study. The treatment duration for all patients was 15.9 weeks. After 16 weeks, therapy with Vamloset® and Co-Vamloset provided an optimal decrease in BP: 90% of patients with grade 2–3 AH in the PP population reached the target level of office BP, the mean change in SBP / DBP was -32.2/-16.0 mm Hg. According to the data of daily monitoring of BP in the subgroup with additional examinations, the target levels of average daily SBP/DBP were reached in 52.9/67.6% of patients, respectively. Along with reliable control of blood pressure, additional organ protection with studied antihypertensive drugs after 16 weeks of therapy was shown by assessment data: albuminuria – in 58.8% of patients with an initially elevated level of albuminuria (n=17), a positive effect of the studied therapy on the level of albumin in the urine was determined, augmentation index – improvement in 57.1% of patients in the study group, CAP – improvement in 73% of patients in the study group; positive dynamics of endothelial damage markers (IL-6, IL-10, VEGF-A) was achieved. The data on the good tolerability of AHT corresponded to the previously established safety profile of these drugs.

**Conclusion.** In the VICTORY II clinical study in patients with grade 2–3 hypertension, along with high antihypertensive efficacy, a spectrum of organoprotective effects of Vamloset® and Co-Vamloset on aortic stiffness with improved augmentation index and CAP, markers of endothelial damage (IL-6, IL-10, VEGF-A), the severity of albuminuria was shown.

**Key words:** Russian study VICTORY II, arterial hypertension, organ protection, pulse wave velocity, central arterial pressure, central aortic pressure, nephroprotection, markers of endothelial damage, fixed combinations, valsartan, amlodipine, hydrochlorothiazide, Vamloset®, Co-Vamloset.

Артериальная гипертензия (АГ) как важнейший фактор риска заболеваемости и смертности болезней системы кровообращения определяется при повышении артериального давления (АД)  $\geq 140/90$  мм рт. ст. [1, 2]. Задачи фармакотерапии направлены на максимальное снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), увеличение продолжительности и повышение качества жизни пациентов, что возможно реализовать при достижении целевых уровней АД [1–3]. В современных рекомендациях для большинства категорий больных в качестве целевых определены уровни клинического АД  $< 140/90$  мм рт. ст. [1, 2].

При отсутствии оптимального лечения повышенное АД приводит к поражению органов-мишеней – повреждению сосудистой стенки с периваскулярной соединительнотканной перестройкой, ремоделированию левого желудочка (ЛЖ) с увеличением его жесткости, поражению почек и головного мозга [4, 5]. В 2007 г. в рекомендациях Европейского общества по АГ/Европейского общества кардиологов впервые отмечено, что при оценке глобального сердечно-сосудистого риска следует принимать во внимание субклиническое повреждение органов-мишеней помимо традиционных сердечно-сосудистых факторов риска [3]. Среди маркеров субклинического поражения сосудов можно выделить такие, как микроальбуминурия, увеличение жесткости магистральных артерий, повышение скорости распространения пульсовой

волны (СРПВ), утолщение комплекса интима–медиа сонных артерий, кальцификация коронарных артерий, снижение лодыжечно-плечевого индекса и др. [1, 3, 5]. К настоящему времени накоплены убедительные данные, свидетельствующие о том, что центральное аортальное давление (ЦАД) более тесно ассоциировано с развитием сердечно-сосудистых событий в сравнении с периферическим АД, измеренным на плечевой артерии [6]. Факторами неблагоприятного воздействия ЦАД являются увеличение нагрузки на ЛЖ и ухудшение коронарного кровотока. С учетом того, что антигипертензивные препараты (АГП) могут оказывать различное влияние на периферическое АД и ЦАД, оценка результатов терапии на основании динамики последнего представляется весьма перспективной [7–9]. Ведь снижение ЦАД уменьшает нагрузку на ЛЖ и, следовательно, приводит к уменьшению риска ССО. При выборе рациональной антигипертензивной терапии (АГТ) следует учитывать не только их способность снижать АД, но и органопротективный потенциал, а именно способность при длительном применении предотвращать или уменьшать выраженность поражения органов-мишеней в результате лечения.

В российском исследовании VICTORY II, дизайн которого отражает современные подходы к терапии в соответствии с современными Европейскими рекомендациями по диагностике и лечению АГ (2018 г.), а также в соответствии с Россий-

Таблица 1. Включение пациентов в популяции для анализа  
Table 1. Inclusion of patients in populations for analysis

Название популяции	Число пациентов со 2-й степенью АГ	Число пациентов с 3-й степенью АГ	Общее число пациентов в исследовании
Популяция безопасности	60	40	100
Полный набор данных для анализа эффективности, FAS	60	39	99
Популяция по протоколу, PP	48	32	80

скими рекомендациями по АГ (2020 г.), наглядно продемонстрированы преимущества стратегии 1 таблетки для лечения больных АГ 2 и 3-й степени. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), в частности блокаторы рецепторов ангиотензина II 1-го типа (БРА), в сочетании с блокаторами кальциевых каналов (БКК) и/или тиазидными/тиазидоподобными диуретиками включены в качестве основной схемы АГТ [1, 2]. В исследовании VICTORY II назначение препарата Вамлосет® в дозах 5/80 и 5/160 мг было первым шагом АГТ у всех больных АГ 2 и 3-й степени соответственно. В дальнейшем проводилась титрация дозы препаратов в составе фиксированной комбинации (ФК), при недостижении целевых уровней АД – назначение Ко-Вамлосет.

Оценка эффективности/безопасности препаратов Вамлосет® (амлодипин/валсартан –А/В; 5/80 мг; 5/160 мг; 10/160 мг) и Ко-Вамлосет (А/В/гидрохлоротиазид – ГХТЗ; 10/160/12,5 мг; 10/160/25 мг) в достижении целевого уровня АД у пациентов с АГ 2 и 3-й степени явилась основной целью исследования VICTORY II. При этом следует отметить широкий спектр задач, направленных на изучение потенциальных органопротективных свойств препаратов Вамлосет® и Ко-Вамлосет: оценка влияния исследуемой терапии на уровень альбуминурии; эластичность артерий (СРПВ и индекса аугментации); уровень ЦАД. Также оценивали влияние на функцию эндотелия: фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-6 и ИЛ-10, молекул адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (sVCAM-1) и сосудистого фактора роста эндотелия (VEGF-A). Оценка показателей производилась до начала приема исследуемых препаратов и через 16 нед лечения.

Учитывая, что показатели, связанные с контролем давления, подробно описаны в первой статье, посвященной исследованию VICTORY II [10], в данной статье наряду с показателями офисного давления и показателями суточного мониторирования АД (СМАД) фокус будет сделан на показателях, связанных с органопротекцией.

## Материалы и методы

Всего в исследование включены 103 пациента, из них в активную фазу российского многоцентрового открытого проспективного клинического исследования VICTORY II вошли 100 пациентов в 6 городах страны. Главными исследователями в 8 клинических центрах стали: координатор исследования, акад. РАН, проф. И.Е. Чазова (Москва); проф. М.В. Архипов (Екатеринбург); проф. Ю.И. Гринштейн (Красноярск); проф. О.Д. Остроумова (Москва); проф. А.С. Галивич (Казань); д-р мед. наук О.П. Ротарь (Санкт-Петербург); проф. Л.А. Хаишева (Ростов-на-Дону); канд. мед. наук Т.Р. Каменева (Москва).

В исследование включены ранее не леченные больные АГ 2 или 3-й степени или больные АГ 2 или 3-й степени, не достигшие целевого уровня офисного АД в результате проводимой моно- или двойной АГТ. Обязательным условием было соблюдение адекватного метода контрацепции женщинами с сохраненной детородной функцией на протяжении исследования и наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения: противопоказания/состояния «с осторожностью», указанные в инструкциях по медицинскому применению препарата Вамлосет® (А/В) и Ко-Вамлосет (А/В/ГХТЗ); неспособность пациента соблюдать требования

протокола исследования; любые другие причины, препятствующие, по мнению исследователя, успешному участию пациента в исследовании.

100 пациентов, которым назначалась терапия исследуемыми препаратами, включены в активную фазу исследования, 99 из них включены в полный набор данных для анализа эффективности (у одного пациента, прекратившего участие в исследовании по собственному желанию после визита 1, отсутствовали данные для оценки показателей эффективности после начала АГТ). Рандомизация больных не проводилась (табл. 1).

С момента подписания информированного согласия до визита 1 (период скрининга) пациенты могли продолжать прием предшествующей АГТ (табл. 2). Накануне визита 1 допускался вечерний прием АГП короткого действия. При приеме пролонгированных АГП последний прием допускался за 24 ч до визита 1. Пациентам, ранее не принимавшим АГТ при систолическом артериальном давлении (САД) >160 мм рт. ст. и/или диастолическом артериальном давлении (ДАД) >100 мм рт. ст. и наличии симптомов повышенного АД, в период скрининга разрешали назначение одного из короткодействующих АГП (каптоприл, нифедипин, моксонидин).

Вамлосет® (А/В) в дозах 5/80 мг; 5/160 мг; 10/160 мг и Ко-Вамлосет (А/В/ГХТЗ) в дозах 10/160/12,5 мг; 10/160/25 мг назначались в соответствии с инструкциями по медицинскому применению лекарственных препаратов. Ежедневный прием внутрь осуществлялся однократно в интервале 7:00–11:00 ч независимо от приема пищи. В дни клинических визитов пациенты принимали исследуемые АГП после измерения АД врачом-исследователем.

Пациентам с АГ 2-й (группа 1) и 3-й степени (группа 2) назначался Вамлосет® (А/В) в дозах 5/80 мг и 5/160 мг соответственно. Каждые 4 нед при необходимости проводилась коррекция АГТ в соответствии с указанными схемами (рис. 1, 2). Врач-исследователь принимал решение о необходимости коррекции АГТ на основании анализа жалоб, общего состояния, физического осмотра, измерения офисного АД и данных дневника самоконтроля АД на всех визитах наблюдения (тонометры выдавались всем больным на визите скрининга).

Особый интерес представляет подгруппа пациентов с дополнительными обследованиями, целью которых была оценка влияния на дополнительные факторы риска. В данную подгруппу включены 40 пациентов, которым помимо всех процедур проводились: СМАД, измерение СРПВ и ЦАД, расчет индекса аугментации, определение уровней маркеров повреждения эндотелия. Эта подгруппа наблюдалась в 3 клинических центрах – Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии», ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», МБУЗ «ГБ СМП г. Ростова-на-Дону».

При оценке эффективности АГТ оценивался процент пациентов, достигших целевого офисного АД через 16 нед лечения: снижение САД/ДАД  $\leq$  139/89 мм рт. ст. или  $\leq$  139/84 мм рт. ст. у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа – **первичные параметры**. Среди **вторичных параметров** оценивался процент пациентов, достигших целевого уровня показателей суточного профиля АД по данным СМАД через 16 нед терапии.

Для оценки органопротективных свойств в общей группе изучался процент пациентов, для которых определено положительное влияние исследуемой терапии на уровень

Таблица 2. Схема визитов исследования и процедур

Table 2. Scheme of study visits and procedures

Визиты	Скрининг <sup>2</sup>	Визит 1 <sup>2</sup>	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5 (a) <sup>1</sup>	Визит 5
Сроки	Не более чем за 3 дня до визита 1	1-я неделя исследования	5-я неделя (день 29 ± 2 дня)	9-я неделя (визит 2 + 28 дней ± 2 дня)	13-я неделя (визит 3 + 28 дней ± 2 дня)	16-я неделя (за день до визита 5)	17-я неделя (визит 4 + 28 дней ± 2 дня)
Подписание информированного согласия, заполнение и выдача страхового полиса	X						
Оценка критериев включения/невключения	X	X					
Сбор медицинского анамнеза	X						
Физикальное обследование	X	X	X	X	X	X	X
Измерение массы тела и роста	X						
Измерение АД и частоты сердечных сокращений	X	X	X	X	X	X	X
Электрокардиография	X <sup>3</sup>						
Общий анализ крови	X <sup>4</sup>						X
Биохимический анализ крови, С-реактивный белок	X <sup>4</sup>						X
Общий анализ мочи (+ количественное определение уровня альбумина)	X <sup>4</sup>						X
Тест на беременность (анализ мочи на хорионический гонадотропин человека, только для женщин с сохраненной детородной функцией)	X						
Оценка эректильной функции (только у мужчин по результатам заполнения опросников МИЭФ-5)		X					X
Оценка удобства АГТ (по результатам заполнения пациентами визуальных аналоговых шкал по оценке удобства текущей АГТ)		X					X
Оценка качества жизни (по результатам заполнения пациентами анкет оценки качества жизни SF-36)		X					X
Выдача пациентам дневников для самостоятельной ежедневной регистрации АД		X	X	X	X		
Сбор у пациентов заполненных дневников для самостоятельной ежедневной регистрации АД			X	X	X		X
Выдача пациентам тонометров для самостоятельного измерения АД		X					
Выдача пациентам препарата		X	X	X	X		
Возврат пациентами упаковок с неиспользованным препаратом, подсчет количества возвращенных таблеток, оценка комплаентности пациентов			X	X	X		X
Мониторинг НЯ			X	X	X	X	X
Возврат пациентами тонометров							X

*Дополнительные процедуры, предусмотренные для пациентов из подгруппы с дополнительными обследованиями*

СМАД	Установка прибора	Возврат прибора на следующий день после установки				Установка прибора	Возврат прибора на следующий день после установки
Измерение скорости распространения пульсовой волны, измерение центрального аортального давления, расчет индекса аугментации		X					X
Определение фактора некроза опухоли, интерлейкинов-6, -10, sVCAM-1, VEGF-A		X					X

**Примечание.** Биохимический анализ крови: глюкоза, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, γ-глутамилтранспептидаза, билирубин, креатинин, калий, натрий, кальций, магний, хлор, липидный профиль (триглицериды, холестерин общий, холестерин липопротеидов низкой плотности, холестерин липопротеидов высокой плотности), мочевая кислота.

<sup>1</sup>Визит 5 (a) – только для пациентов из подгруппы с дополнительными обследованиями.

<sup>2</sup>Проведение визита скрининга и визита 1 было возможно в один день только для пациентов из подгруппы с общими обследованиями, с соблюдением условия, что пациент в этот день не принимал антигипертензивных средств, назначенных ему ранее, и у пациента есть результаты требуемых по протоколу анализов, которые были сданы не более чем за 2 нед (14 дней) до включения в исследование.

<sup>3</sup>При отсутствии результатов электрокардиографии, выполненной в течение 6 мес до включения в исследование.

<sup>4</sup>При отсутствии результатов анализов, которые были сданы не более чем за 14 дней до включения в исследование.

Note. Biochemical blood test: glucose, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, γ-glutamyltransferase, bilirubin, creatinine, potassium, sodium, calcium, magnesium, chloride, serum lipid profile (triglycerides, total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, high density lipoprotein cholesterol), uric acid.

<sup>1</sup>Visit 5 (a) – only for patients from subgroup with additional assessment.

<sup>2</sup>Screening visit and visit 1 were possible to be performed in one day only for patients from subgroup without additional assessment provided with the patient did not use previously prescribed antihypertensive medications that day and had results of blood tests required by the protocol that were performed not more than 2 weeks (14 days) prior to the study entrance.

<sup>3</sup>In case of no available results of electrocardiography performed no more than 6 months prior to the study entrance.

<sup>4</sup>In case of no available results of blood tests that were performed not more than 2 weeks (14 days) prior to the study entrance.



**Таблица 3. Характеристика пациентов\***

Table 3. Patients' characteristics\*

Показатель	Группа с АГ 2-й степени (n=60)	Группа с АГ 3-й степени (n=40)	Все больные (n=100)
Возраст (среднее ± CO), лет	60,0±10,6	58,7±11,4	59,5±10,9
Пол (%) [мужчины/ женщины]	22 (36,7%)/38 (63,3%)	19 (47,5%)/21 (52,5%)	41 (41%)/59 (59%)
Раса европеоидная, n (%)	60 (100%)	40 (100%)	100 (100%)
Длительность АГ, мес (среднее ± стандартная ошибка среднего)	83,8±11,6	82,7±11,9	83,4±8,4
Рост, см (среднее ± CO)	166,9±9,2	169,7±10,0	168,0±9,6
Масса тела, кг (среднее ± CO)	84,9±15,5	85,2±16,5	85,0±15,8
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> (среднее ± CO)	30,5±5,4	29,5±4,5	30,1±5,1

\*Популяция безопасности.

\*Safety population.

**Таблица 4. Перенесенные/сопутствующие заболевания и вмешательства\***

Table 4. Previous/concurrent disorders and surgical interventions\*

Заболевание/вмешательства	Группа с АГ 2-й степени, n=60 (%)	Группа с АГ 3-й степени, n=40 (%)	Общая группа, n=100
Дислипидемия/гиперхолестеринемия	21 (35,0%)/9 (15,0%)	20 (50,0%)/3 (7,5%)	41 (41,0%)/12 (12,0%)
Ожирение	20 (33,3%)	12 (30,0%)	32 (32%)
Эндокринные нарушения	11 (18,3%)	1 (0%)	12 (12,0%)
Нарушение проводимости и ритма сердца	9 (15%)	2 (5,0%)	11 (11,0%)
Инфекции респираторной системы (бронхит/пневмония)	6 (10,0%)	2 (5,0%)	8 (8,0%)
Хроническая сердечная недостаточность	5 (8,3%)	6 (15,0%)	11 (11,0%)
Варикозная болезнь вен	5 (8,3%)	5 (12,5%)	10 (10,0%)
Сахарный диабет 2-го типа	5 (8,3%)	6 (15,0%)	11 (11,0%)
Гипергликемия натощак/нарушение толерантности к глюкозе	5 (8,3%)/3 (5,0%)	2 (5,0%)/0 (0%)	7 (7,0%)/3 (3,0%)
Стенокардия	4 (6,7%)	3 (7,5%)	7 (7,0%)
Атеросклероз аорты/брахиоцефальных артерий	3 (5,0%)/4 (6,7%)	2 (5,0%)/2 (5,0%)	5 (5,0%)/6 (6,0%)
Холецистэктомия	3 (5,0%)	2 (5,0%)	5 (5,0%)
Новообразования	3 (5,0%)	1 (2,5%)	4 (4,0%)
Атеросклероз периферических артерий	2 (3,3%)	1 (2,5%)	3 (3,0%)
Тиреоидэктомия	2 (3,3%)	0 (0%)	2 (2,0%)
Аллергические реакции	2 (3,3%)	1 (0%)	3 (3,0%)
Ишемия миокарда	1 (1,7%)	0 (0%)	1 (1,0%)
Абляция в анамнезе	1 (1,7%)	0 (0%)	1 (1,0%)
Тромбоцитопеническая пурпура	1 (1,7%)	0 (0%)	1 (1,0%)
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	1 (1,7%)	1 (2,5%)	2 (2,0%)
Эрозивный гастрит	1 (1,7%)	0 (0%)	1 (1,0%)
Нефрэктомия	1 (1,7%)	0 (0%)	1 (1,0%)
Аденома простаты	1 (1,7%)	1 (2,5%)	2 (2,0%)
Хроническая болезнь почек/нефролитиаз	0 (0%)/1 (1,7%)	1 (2,5%)/0 (0%)	1 (1,0%)/1 (1,0%)
Диабетическая нефропатия	0 (0%)	1 (2,5%)	1 (1,0%)
Протеинурия	0 (0%)	1 (2,5%)	1 (1,0%)
Холелитиаз	0 (0%)	3 (7,5%)	3 (3,0%)

\*Популяция безопасности.

\*Safety population.

гарантировать совместную валидность. В случае значительного отклонения распределения изменений от нормального закона дополнительно применялся непараметрический парный критерий знаковых рангов Уилкоксона. Для показателей, представляющих доли, результат представлен с двусторонним 95% ДИ Клоппера–Пирсона. Для показателей, оцениваемых у пациентов из подгруппы с дополнительными обследованиями, доли вычислены от численности подгруппы в соответствующей популяции. Статистический анализ выполнялся компанией

ООО «Дата МАТРИКС» в соответствии со статистическими методами, предусмотренными протоколом, с использованием программного обеспечения IBM SPSS, версия 24.0.

#### Результаты и обсуждение

В общей группе пациентов (n=100), которым назначалась терапия исследуемыми препаратами, средний возраст больных составил 59,5±10,9 года, преобладали женщины (59%). Длительность АГ в среднем 83,4±8,4 мес (табл. 3).

Таблица 5. Предшествующая гипотензивная терапия

Table 5. Prior antihypertensive therapy

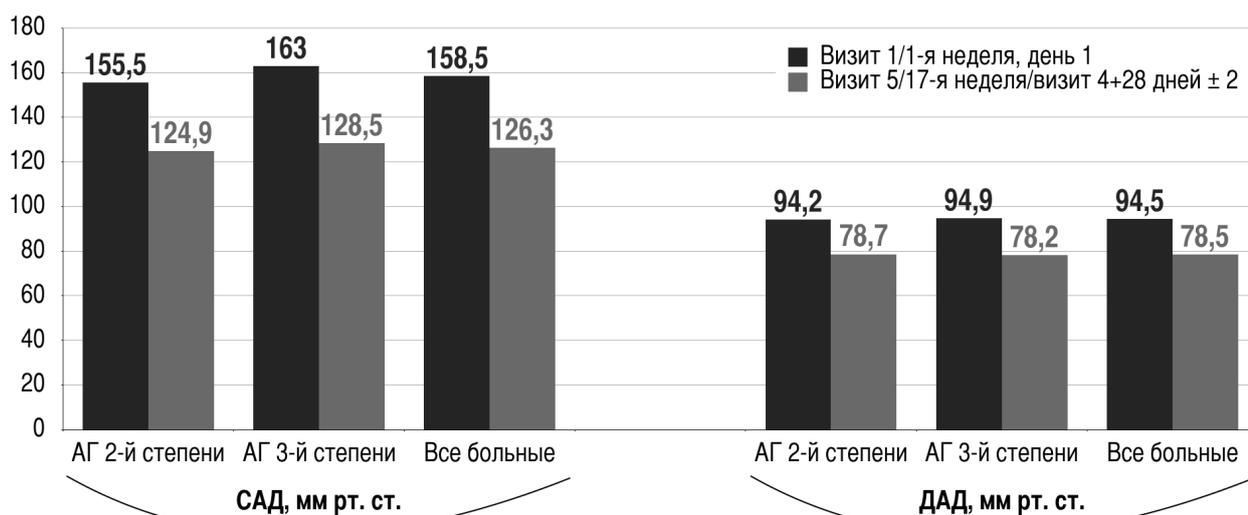
	Пациенты со 2-й степенью АГ (n=60)	Пациенты с 3-й степенью АГ (n=40)	Все больные (n=100)
	n (%)	n (%)	n (%)
Не принимали гипотензивную терапию	13	4	17
Предыдущая гипотензивная терапия	47	36	83
Монотерапия:	16 (34%)	9 (25%)	25 (30%)
Сартаны (БРА)	10 (21,2%)	4 (11,1%)	14 (16,8%)
ИАПФ	3 (6,4%)	4 (11,1%)	7 (8,4%)
БКК	2 (4,3%)	1 (2,8%)	3 (3,6%)
β-Адреноблокаторы	1 (2,1%)	0 (0%)	1 (1,2%)
Комбинации:	31 (66%)	27 (75%)	58 (70%)
ИАПФ/диуретики	8 (17,0%)	4 (11,1%)	12 (14,5%)
ИАПФ/БКК	3 (6,4%)	4 (11,1%)	7 (8,4%)
БРА/диуретики	6 (12,8%)	5 (13,9%)	11 (13,3%)
БРА/БКК	5 (10,6%)	8 (22,2%)	13 (15,7%)
Другие	9 (19,2%)	6 (16,7%)	15 (18,1%)

**Примечание.** Все проценты в таблице взяты от числа пациентов (n) в данной группе (столбце).

**Note.** All percentages in the table are taken from the number of patients (n) in this group (column).

Рис. 3. Динамика офисного САД и ДАД на фоне терапии препаратом Вамлосет® и Ко-Вамлосет.

Fig. 3. Dynamics of office SBP and DBP during therapy with Vamloset® and Co-Vamloset.



В популяции PP: все средние значения округлены.

Группы больных АГ 2 и 3-й степени сопоставимы по возрасту, полу, длительности АГ, величине индекса массы тела. В общей группе ожирение отмечали у 32% больных, статус курения – у 13%, курение в прошлом – у 12% больных; 100% указали на отсутствие злоупотребления алкоголем и отрицали употребление наркотических и психотропных средств. Спектр перенесенной и сопутствующей патологии в общей группе и группах с АГ 2 и 3-й степени представлен в табл. 4.

Популяция по протоколу (выборка Per Protocol – PP) выбрана основной для анализа целевого уровня офисного АД; уровня снижения АД в мм рт. ст. через 16 нед терапии. Популяция FAS с восстановлением пропущенных значений с помощью Last Observation Carried Forward (LOCF) использовалась для анализа процента пациентов, достигших целевого уровня показателей суточного профиля АД по данным СМАД через 16 нед терапии.

Предшествующую АГТ с недостижением целевых цифр АД к моменту включения в исследование получали 83 (83%) пациента (табл. 5). Класс блокаторов РААС (БРА и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ) – это наиболее часто встречающаяся гипотензивная терапия у больных АГ в виде мононазначений или комбинаций. Назначение комбинированной терапии в виде ФК или 2 разных таблеток было в 70% случаев, из них 29% получали БРА в сочетании с БКК или диуретиком, 22,9% – ИАПФ в сочетании с БКК или диуретиком.

Шаги АГТ в исследовании VICTORY II отражают современный алгоритм лечения АГ, в котором стартовой комбинацией является сочетание БРА или ИАПФ с БКК или диуретиком, предлагается возможность использования более высоких дозировок в комбинации (шаг 2 и 3) или сразу переход на 3-компонентную схему лечения (шаг 3 – см. рис. 1, 2). Данные подходы призваны обеспечить достижение целевого АД в течение 3 мес с шагом титрации дозы приблизительно 4 нед [1, 2]. Такие временные интервалы разделяли клинические визиты у больных в исследовании VICTORY II.

Все средние изменения офисного АД на всех визитах после начала терапии и в обеих группах лечения (АГ 2 и 3-й степени),

**Таблица 6. Динамика показателей СМАД на фоне терапии препаратом Вамлосет® и Ко-Вамлосет (FAS, LOCF)**  
**Table 6. Dynamics of DMBP indicators during therapy with Vamloset® and Co-Vamloset (FAS, LOCF)**

Показатель, мм рт. ст.	Группа с АГ 2-й степени			Группа АГ с 3-й степени			Всего		
	визит 1/1-я неделя/день 1 (n=27), среднее ± СО	визит 5/17-я неделя/визит 4 + 28 дней ± 2 дня (n=23), среднее ± СО	медиана изменения [минимальное и максимальное изменение]	визит 1/1-я неделя/день 1 (n=13), среднее ± СО	визит 5/17-я неделя/визит 4 + 28 дней ± 2 дня (n=11), среднее ± СО	медиана изменения [минимальное и максимальное изменение]	визит 1/1-я неделя/ день 1 (n=40), среднее ± СО	визит 5/17-я неделя/визит 4 + 28 дней ± 2 дня (n=34), среднее ± СО	медиана изменения [минимальное и максимальное изменение]
Среднедневное САД	136,4±13,1	128,5±13,3	-6,0 [-31; 13]	158,8±22,2	140,0±18,8	-21,0 [-49; -3]	143,7±19,4	132,2±15,9	-11,5 [-49; 13]
Среднедневное ДАД	84,7±10,3	76,7±8,4	-7,0 [-18; 12]	94,2±12,2	80,7±6,9	-12,0 [-28; 0]	87,8±11,7	78,0±8,1	-9,5 [-28; 12]
Среднечасовое САД	121,9±14,7	119,7±17,6	-5,0 [-43; 49]	145,5±24,3	128,1±19,3	-14,0 [-59; 2]	129,6±21,2	122,4±18,3	-7,5 [-59; 49]
Среднечасовое ДАД	72,9±10,8	68,6±9,4	-5,0 [-23; 21]	82,7±11,4	75,1±11,4	-9,0 [-24; 25]	76,1±11,8	70,7±10,4	-5,5 [-24; 25]
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	131,5±12,2	125,7±14,6	-5,0 [-29; 25]	154,5±22,5	136,4±19,3	-16,0 [-51; -3]	134,0±19,4	129,2±16,7	-11,0 [-51; 25]
Среднесуточное ДАД	80,7±9,5	73,8±8,1	-7,0 [-18; 14]	90,8±11,8	78,5±7,2	-12,0 [-28; 3]	84,0±11,2	75,3±8	-9,5 [-28; 14]

**Таблица 7. Процент пациентов, достигших целевых уровней показателей СМАД на фоне препаратов Вамлосет® и Ко-Вамлосет (FAS, LOCF)**  
**Table 7. Percentage of patients who achieved target levels of DMBP indicators with Vamloset® and Co-Vamloset drugs (FAS, LOCF)**

Показатель	Группа с АГ 2-й степени (n=23), %	Группа с АГ 3-й степени (n=11), %	Всего (n=34), %
Среднедневное САД	69,6	45,5	61,8
Среднедневное ДАД	82,6	72,9	79,4
Среднечасовое САД	52,2	45,5	50,0
Среднечасовое ДАД	43,5	36,4	41,2
Среднесуточное САД	56,5	45,5	52,9
Среднесуточное ДАД	73,9	54,5	67,6

**Таблица 8. Динамика уровней альбумина в моче у пациентов из группы с общими обследованиями (FAS, LOCF), представлены медианные значения**  
**Table 8. Dynamics of urine albumin levels in patients in the group with general examinations (FAS, LOCF), presented as median**

Показатель	Группа с АГ 2-й степени		Группа с АГ 3-й степени		Всего	
	скрининг/ не более чем за 3 дня до визита 1 (n=58)	визит 5/ 17-я неделя исследования (n=56)	скрининг/ не более чем за 3 дня до визита 1 (n=37)	визит 5/ 17-я неделя исследования (n=36)	скрининг/ не более чем за 3 дня до визита 1 (n=95)	визит 5/ 17-я неделя исследования (n=92)
Альбумин*	10,0 [0; 230,0]	8,0 [0; 200,0]	7,0 [0; 272,0]	4,6 [0; 2867,0]	9,0 [0; 272,0]	7,13 [0; 2867,0]

\*Объединены результаты для единиц измерения мг/л и мг/сут, измерения в единицах г/л пересчитаны в мг/л.

\*Combined results for units of measurement mg/L and mg/day; units of measurement g/L are converted to mg/L.

**Таблица 9. Показатели эластичности артерий у пациентов из подгруппы с дополнительными обследованиями в исследовании VICTORY II (FAS, LOCF)**  
**Table 9. Indicators of elasticity of arteries in patients in the subgroup with additional examinations in the VICTORY II study (FAS, LOCF)**

Показатель	Группа с АГ 2-й степени		Группа с АГ 3-й степени		Всего	
	визит 1/ 1-я неделя	визит 5/ 17-я неделя исследования	визит 1/ 1-я неделя	визит 5/ 17-я неделя исследования	визит 1/ 1-я неделя	визит 5/ 17-я неделя исследования
СРПВ, м/с	10,37±2,69 (n=26)	9,92±2,94 (n=25)	11,05±2,76 (n=11)	10,25±3,05 (n=11)	10,57±2,69 (n=37)	10,02±2,93 (n=36)
Индекс аугментации, %	27,2±10,09 (n=27)	25,3±9,11 (n=27)	20,8±12,85 (n=11)	20,8±12,07 (n=11)	25,3±11,17 (n=38)	24,0±10,10 (n=38)

а также во всех анализируемых наборах данных были высоко достоверными (парный критерий Стьюдента,  $p < 0,001$ ). Частота сердечных сокращений существенно не менялась (70,2±7,5 и 70,0±6,9 уд/мин исходно и на визите 5).

В популяции РР целевого уровня офисного АД через 16 нед достигли 90,0% (95% ДИ 81,2–95,6%) больных; в группах с АГ 2 и 3-й степени – 93,8% (n=48) и 84,4% (n=32) соответственно (рис. 3).

В подгруппе дополнительных исследований (n=40) среднесуточное САД/ДАД достоверно снизилось на -11,0 [-51; 25]/-9,5

[-28; 14] мм рт. ст. через 16 нед лечения. Существенно снизились абсолютно все показатели СМАД в целом и в группе АГ 3-й степени. В группе АГ 2-й степени улучшились достоверно все показатели, за исключением среднечасового САД (табл. 6).

В табл. 7 представлены данные о достижении целевых уровней показателей СМАД на фоне терапии препаратом Вамлосет® и Ко-Вамлосет в группах исследования. Как видно, в группе с АГ 3-й степени процент больных, достигших целевого среднесуточного САД и ДАД, наименьший: 45,5% и 54,5% соответственно. Тем не менее в результате терапии достигнута



# Victory II\*

100 пациентов  
2-3 степень АГ  
16 недель терапии

## 90% пациентов достигли целевого АД



**Вамлосет®**  
амлодипин/валсартан

**Ко-Вамлосет**  
амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид

## Победа в нашем сердце!

**Показания к применению препарата Вамлосет®:**

- Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия)

**Показания к применению препарата Ко-Вамлосет:**

- Артериальная гипертензия II и III степени

**Способ применения и дозы:** внутрь, вне зависимости от приема пищи, 1 раз в день.

**Условия отпуска из аптек:** по рецепту.

убедительная положительная динамика, принимая во внимание значительный процент больных с предшествующей неэффективной АГТ (83%) до начала исследования.

Комбинированная терапия обладает мощным антигипертензивным эффектом, оказывая воздействие на различные звенья регуляции АД [11–13]. Сочетание 2 или более АГП в виде ФК обеспечивает лучший уровень приверженности в связи с упрощением схемы лечения и более надежный контроль АД с достижением целевых значений у максимального числа пациентов, что в исследовании VICTORY II подтвердилось данными СМАД. Применялись ФК блокатора медленных кальциевых каналов амлодипина, БРА валсартана и тиазидного диуретика ГХТЗ. Амлодипин обладает более высокой сосудистой избирательностью, более медленным и постепенным началом действия, более длительным действием ГХТЗ и более низкой рефлекторной симпатической активацией [1, 11]. Высокоселективный БРА валсартан помимо мощного антигипертензивного эффекта оказывает и кардиопротективное действие в виде уменьшения гипертрофии и фиброза миокарда, улучшения гемодинамики и функции сердца [2, 12]. Диуретики способны усиливать антигипертензивное действие большинства других АГП, нивелируя их побочные эффекты вследствие задержки воды и соли [1, 14]. ГХТЗ ингибирует реабсорбцию натрия и хлоридов в дистальных отделах собирательных канальцев почек и увеличивает объем мочи.

Повышение давления и дисрегуляция нейрогуморальных звеньев оказывают неблагоприятное влияние на почки: ангиотензин II связывается с АТ<sub>1</sub>-рецепторами, что приводит к спазму выносящей артерии и развитию внутриклубочковой гипертензии, гипертрофии гладкомышечных клеток, задержке натрия в восходящем колене петли Генле с увеличением объема циркулирующей крови [1]. При АГ происходит прогрессирующее поражение почек от развития внутриклубочковой гипертензии к появлению микроальбуминурии и снижению скорости клубочковой фильтрации [3, 4]. АГТ, основанная на применении БРА, обладает нефропротективным эффектом, что изучали в исследовании VICTORY II.

В табл. 8 показано относительное снижение уровня альбумина в моче у пациентов к визиту 5. В общей группе изначально альбуминурия 30 мг/сут или 30 мг/л определена у 17 пациентов. К визиту 5 у 58,8% из них определили положительное влияние исследуемой терапии, т.е. количество альбумина в моче за сутки стало меньше 30 мг/сут либо 30 мг/л. Переход из градации 30 мг/сут (30 мг/л) на скрининговом визите в градацию менее 30 мг/сут (менее 30 мг/л) на визите 5 наблюдали у 60,0 и 57,1% больных в группах с АГ 2 и 3-й степени соответственно. Это, безусловно, является позитивным результатом и указывает на нефропротективные эффекты ФК исследования за счет БРА [1, 2, 15].

При оценке влияния препаратов Вамлосет®/Ко-Вамлосет на эластичность артерий у больных АГ 2 и 3-й степени в целом в подгруппе с дополнительными обследованиями наблюдали снижение показателей СРПВ и индекса аугментации (табл. 9).

Улучшение показателя СРПВ как минимум на 5% наблюдали у 57,1% больных в общей группе; у 48% и 80% соответственно в группах с АГ 2 и 3-й степени. Улучшение показателя индекса аугментации >5% наблюдали у 66,7% пациентов в общей группе; у 61,5% и 80% соответственно – в группах с АГ 2 и 3-й степени. Наибольшее снижение отмечалось в группе с АГ 2-й степени.

Совместное улучшение СРПВ и индекса аугментации хотя бы на 5% наблюдали у 44,1% в общей группе; у 33,3% и 70% соответственно в группах с АГ 2–3-й степени.

Таким образом, препараты исследования Вамлосет®/Ко-Вамлосет доказали выраженное влияние на эластичность артерий. У пациентов с АГ увеличение жесткости артериального русла является доказанным предиктором ССО и тесно ассоциировано со смертностью пациентов независимо от возраста, наличия в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний и СД [1–4]. S. Laurent и соавт. при изучении взаимосвязи жесткости аорты по данным СРПВ с общей и сердечно-сосудистой смертностью у 1980 пациентов с АГ в возрасте 50±13 лет по

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

\* Отчет о клиническом исследовании по протоколу КСТ 04/2017 – VICTORY 2/RU

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»

125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1

Тел.: (495) 981 1095, факс: (495) 981 1091

E-mail: info.ru@krka.biz, www.krka.ru

Реклама

KRKA

**Таблица 10. Динамика ЦАД у пациентов из подгруппы с дополнительными обследованиями в исследовании VICTORY II (FAS, LOCF)**  
**Table 10. Dynamics of CAP in patients in the subgroup with additional examinations in the VICTORY II study (FAS, LOCF)**

Показатель	Группа с АГ 2-й степени (n=27)		Группа с АГ 3-й степени (n=11)		Всего (n=38)	
	визит 1/ 1-я неделя	визит 5/ 17-я неделя исследования	визит 1/ 1-я неделя	визит 5/ 17-я неделя исследования	визит 1/ 1-я неделя	визит 5/ 17-я неделя исследования
ЦАД, мм рт. ст.	134,6±15,29	122,0±11,03	147,4±16,94	122,7±12,44	138,3±16,62	122,2±11,29

**Таблица 11. Показатели функции эндотелия в динамике для подгруппы с дополнительными обследованиями (FAS, LOCF), представлены медианные значения**

**Table 11. Indicators of endothelial function in dynamics in the subgroup with additional examinations (FAS, LOCF), presented as median**

Показатель	Группа с АГ 2-й степени		Группа с АГ 3-й степени		Всего	
	визит 1/ 1-я неделя (n=27)	визит 5/ 17-я неделя исследования (n=27)	визит 1/ 1-я неделя (n=12)	визит 5/ 17-я неделя исследования (n=11)	визит 1/ 1-я неделя (n=39)	визит 5/ 17-я неделя исследования (n=38)
ИЛ-6	1,26 [0,55; 8,11]	1,39 [0,3; 13,66]	1,17 [0,17; 5,11]	1,46 [0,33; 3,17]	1,25 [0,17; 8,11]	1,42 [0,3; 13,66]
ИЛ-10	0,42 [0,26; 1,95]	0,09 [0,01; 6,05]	0,49 [0,39; 1,88]	0,19 [0,03; 1,76]	0,44 [0,26; 1,95]	0,10 [0,01; 6,05]
sVCAM-1	655,80 [307,0; 5000,0]	723,30 [391,10; 5000,0]	679,65 [509,80; 3104,50]	547,70 [376,0; 1283,0]	669,30 [307,0; 5000,0]	586,50 [376,0; 5000,0]
VEGF-A	79,40 [4,90; 766,58]	57,35 [28,52; 808,78]	87,38 [46,37; 1027,38]	63,73 [37,76; 775,900]	79,40 [4,90; 1027,38]	57,88 [28,52; 808,78]
ФНО-α	0,25 [0,16; 1,69]	0,68 [0,01; 17,79]	0,39 [0,16; 0,80]	1,14 [0,02; 2,40]	0,25 [0,16; 1,69]	0,7 [0,01; 17,79]

данным логистической регрессии выявили увеличение отношения шансов общей и сердечно-сосудистой смертности в 2,14 раза – 95% ДИ 1,71–2,61;  $p < 0,05$  – при увеличении СРПВ на каждые 5 м/с [16].

Морфологической основой поражения артериального русла при АГ служит артериосклероз, что обуславливает увеличение жесткости артерий эластического типа, которое способствует усилению повреждающего эффекта, повышенного САД, уменьшению коронарного резерва, нарушению процессов релаксации миокарда его ишемии и, наконец, приводит к снижению систолической функции ЛЖ [17].

Благоприятное влияние ФК препаратов Вамлосет®/Ко-Вамлосет на жесткость артерий можно объяснить, исходя из потенциальных механизмов действия АПГ в составе ФК на состояние сосудистого русла. Валсартан, блокируя РААС, подавляет провоспалительные сигналы ангиотензина II, снижает выраженность окислительного стресса, способствует нормализации состояния эндотелия и обеспечивает должный уровень вазодилатации, что замедляет ремоделирование и соединительнотканную перестройку сосудистой стенки [18]. Доказано, что при наличии циклических, в частности пульсативных, деформаций происходит увеличение количества фибронектина во внеклеточном пространстве, которое запускает мощный промитогенный ответ в миоцитах артериальной стенки [19]. В экспериментальных исследованиях доказано, что АПГ, блокирующие РААС, обладают способностью снижать объем фибронектина и рецепторов интегрина в экстрацеллюлярном матриксе, ингибировать коллагенообразование [20].

БКК могут блокировать N-кальциевые каналы в окончаниях симпатических нервов, что оказывает локальный симпатолитический эффект за счет подавления адренергических эффектов на сосуды [17]. Уменьшение базального тонуса гладкомышечных клеток и угнетение тонического компонента способствуют снижению ригидности артериальной стенки и энергопотребления миоцитов и, как следствие, торможения гипертрофии клеток, что способствует уменьшению жесткости сосудистой стенки.

Полученные в исследовании VICTORY II результаты в полной мере согласуются с результатами многоцентровых рандо-

мизированных контролируемых исследований ACCOMPLISH [21], VALUE [22], EXCITE [23], в которых показана высокая эффективность схем комбинированной АГТ, основанных на блокаде РААС, в том числе и влияние на жесткость сосудистой стенки.

Индекс аугментации отражает величину аугментации пульсовой волны в аорте и тесно взаимосвязан со степенью аугментации ЦАД [17, 24]. В исследовании J. Sung и соавт. проведен сравнительный анализ антигипертензивной эффективности и безопасности ФК А/В в дозе 5/160 мг и монотерапии амлодипином в дозе 10 мг у 221 пациента с АГ (средний возраст 54±11 лет): на фоне терапии А/В по сравнению с амлодипином отмечали более выраженное снижение среднесуточного САД (-13,6±10,6 и -8,5±8,9 мм рт. ст. соответственно), достоверно уменьшался индекс аугментации, а также расчетные ультразвуковые параметры состояния сосудистого русла [25].

В исследовании A. Ichihara и соавт. у 100 ранее не леченных пациентов с АГ в среднем возрасте 54 года при исходном среднесуточном АД 150±1/93±1 мм рт. ст. сравнивались результаты долгосрочной терапии валсартаном и амлодипином на состояние сосудистого русла [26]. Среди параметров, характеризующих состояние артериального русла, использовались СРПВ и толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий. Через 12 мес в обеих группах статистически значимо снизилось САД и ДАД (офисное, среднесуточное, среднесуточное и средненочное), в обеих группах произошло сходное статистически значимое снижение СРПВ.

Улучшение ЦАД (табл. 10) в результате терапии препаратами Вамлосет®/Ко-Вамлосет как минимум на 5% наблюдали у 73% пациентов из группы с дополнительным обследованием; у 66,7% и 90,0% соответственно в группах с АГ 2 и 3-й степени.

ЦАД является важнейшим фактором, определяющим постнагрузку и развитие гипертрофии ЛЖ. За последние годы в литературе можно обнаружить множество исследований, посвященных сравнительной оценке влияния различных классов АПГ на САД и ЦАД [7, 8].

Динамика ЦАД при применении ФК Вамлосет®/Ко-Вамлосет в нашем исследовании согласуется с результатами работы J. Kalliedde и соавт., в котором основанная на валсартане АГТ к

24-й неделе в сравнении с амлодипином приводила к более выраженному уменьшению СРПВ у пациентов с СД и АГ при сопоставимой степени снижения ЦАД и периферического АД [27].

Полученные данные согласуются с результатами международного многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования VICTORY, в котором у 74 пациентов доказано, что валсартан и ФК В/ГХТЗ у пациентов с АГ 1–2-й степени способны значимо снижать жесткость аорты – СРПВ и ЦАД [4].

По данным исследования VICTORY II, у 38 пациентов, включенных в исследование, при оценке динамики уровней маркеров повреждения эндотелия внутригрупповые абсолютные изменения всех параметров через 16 нед лечения были статистически значимыми – на уровне 5% для показателей ИЛ-6, ИЛ-10, VEGF-A, ФНО- $\alpha$ , кроме sVCAM-1. В табл. 11 показаны абсолютные значения и относительная динамика показателей функции эндотелия для подгруппы с дополнительными обследованиями (FAS, LOCF). При анализе доступной литературы не удалось установить, при каком содержании или соотношении уровней перечисленных маркеров, при каких изменениях, зафиксированных после окончания терапии по сравнению с исходными данными, влияние исследуемой терапии на функцию эндотелия можно считать положительным. В исследованиях VICTORY II определены средние значения показателей на визитах оценки (до начала приема исследуемого препарата и после окончания исследуемой терапии), средние абсолютные и относительные (в %) изменения по сравнению с исходными значениями, абсолютное число и процент пациентов с 5, 10, 15% относительным снижением значений.

Положительная динамика уровней ИЛ-10, не менее чем на 5–15%, отмечалась у 76,3% больных (95% ДИ 59,8–88,6%). Снижение уровня sVCAM-1 как минимум на 5, 10 и 15% наблюдали у 47,4% (95% ДИ 31,0–64,2%); 36,8% (95% ДИ 21,8–54,0%); 18,4% (95% ДИ 7,7–34,3%) пациентов. Снижение уровня ФНО- $\alpha$  не менее чем на 5–10% наблюдали у 10,5% (95% ДИ 2,9–24,8%) пациентов. Снижение уровня VEGF-A как минимум на 5, 10 и 15% наблюдали у 68,4% (95% ДИ 51,3–82,5%); 63,2% (95% ДИ 46,0–78,2%); 60,5% (95% ДИ 43,4–76,0%) пациентов соответственно.

Известно, что общие уровни VEGF-A в крови парадоксально повышены у пациентов с атеросклерозом периферических артерий [28]. Циркулирующие уровни sVCAM-1 значительно повышены у пациентов с АГ с наличием гипертрофии ЛЖ в сравнении с группой без гипертрофии ЛЖ, выявлена достоверная положительная корреляция между уровнями растворимого VCAM-1 и индексом массы ЛЖ [29]. Одним из возможных механизмов связи между повышенным VCAM-1 и повышенным индексом массы ЛЖ может быть активация трансформирующим фактором роста  $\beta$ -1 компонентов внеклеточного матрикса, включая фибронектин, и стимуляция синтеза коллагена. В последнее время показана экспрессия VCAM-1 как в гладкомышечных клетках, так и окружающих периваскулярных тканях, где фибронектин также выражен, особенно в гипертрофированном сердце [29]. Кроме того, тканевой ангиотензин II может также быть связующим звеном между VCAM-1 и развитием гипертрофии ЛЖ.

Данные результаты указывают на возможные положительные эффекты препаратов исследования Вамлосет®/Ко-Вамлосет на функцию эндотелия. Уровни VEGF-A, ключевого регулятора ангиогенеза, достоверно снижались у всех больных подгруппы дополнительных обследований, в том числе и в группе сложных пациентов с АГ 3-й степени.

Полученные данные требуют дальнейшего изучения, поскольку в спектре множества показателей выявлены разнонаправленные изменения, что может быть связано с особенностями дизайна данного исследования, приближенного к реальной клинической практике: открытый дизайн, отсутствие рандомизации больных и группы контроля, что не позволило сравнивать эффекты ФК с другим лечением. Использование ФК, включающих 2 и 3 АГП, не позволяло выявить изолиро-

ванный эффект отдельных компонентов терапии, что важно при оценке всех вторичных параметров, в особенности маркеров повреждения эндотелия. Так, в настоящем исследовании выявлены разнонаправленные изменения ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6. ФНО- $\alpha$  – адипоцитокин, который участвует в индукции резистентности к инсулину при ожирении и может также играть важную роль в регуляции синтеза С-реактивного белка в печени и индукции экспрессии ИЛ-6 [30, 31]. У больных с ожирением и АГ адипонектин может косвенно ингибировать экспрессию ИЛ-6 и С-реактивного белка благодаря способности ингибировать продукцию ФНО- $\alpha$ . На это указывает существенное увеличение уровня адипонектина в сыворотке крови после введения тиазолидиндиона – агониста  $\gamma$ -рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR- $\gamma$ ) [32].

При оценке переносимости терапии в популяции безопасности: только 6 нежелательных явлений (НЯ) у 5 пациентов (5%) привели к отмене терапии исследуемым препаратом: периферические отеки (3 случая), фибрилляция предсердий и пневмония, аллергический дерматит. Большинство НЯ – легкой степени, 15 НЯ – среднетяжелые, 1 НЯ – тяжелое (пароксизм фибрилляции предсердий). Среди НЯ, связанных с приемом исследуемых препаратов, отмечались: ортостатическая гипотония (10%), периферические отеки (7%), головная боль (1%), головокружение (1%), астения (2%), гипотония (2%). Случаев смерти в ходе проведения исследования не зарегистрировано.

Данные, полученные в исследовании, свидетельствуют о хорошей переносимости АГТ, что согласуется с установленным профилем безопасности исследуемых лекарственных препаратов.

## Заключение

1. Дизайн исследования VICTORY II у пациентов с АГ 2–3-й степени с применением на старте терапии препаратом Вамлосет® (А/В 5/80 мг и 5/160 мг) с дальнейшей пошаговой титрацией доз АГП и назначением при необходимости тройной ФК препарата Ко-Вамлосет полностью соответствует современным рекомендациям по лечению АГ.

2. Через 16 нед терапия препаратами Вамлосет® и Ко-Вамлосет обеспечивала оптимальное снижение АД, даже у больных, ранее принимавших АГТ: 90% пациентов с АГ 2–3-й степени в популяции PP достигли целевого уровня офисного АД, среднее изменение САД/ДАД составило -32,2/-16,0 мм рт. ст. По данным СМАД в подгруппе с дополнительными обследованиями целевых уровней среднесуточного САД/ДАД достигли 52,9%/67,6% пациентов соответственно.

3. Наряду с надежным контролем АД показана дополнительная органопротекция исследуемых АГП через 16 нед терапии по данным оценки:

- альбуминурии (у 58,8% пациентов с изначально повышенным уровнем альбуминурии, n=17; определили положительное влияние исследуемой терапии на уровень альбумина в моче);
- улучшения индекса аугментации (у 57,1% пациентов в исследуемой группе);
- улучшения ЦАД (у 73% пациентов в исследуемой группе);
- положительной динамики маркеров повреждения эндотелия (ИЛ-6, ИЛ-10, VEGF-A) в исследуемой группе.

4. Полученные данные о хорошей переносимости АГТ согласуются с ранее установленным профилем безопасности данных препаратов.

5. Ступенчатый подход современных рекомендаций и стратегия 1 таблетки на примере терапии пациентов 2–3-й степени АГ с использованием препаратов Вамлосет® и Ко-Вамлосет может широко использоваться в клинической практике для надежного контроля АД и улучшения прогноза пациентов с АГ 2–3-й степени, в том числе при наличии сопутствующей патологии.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература/References

- Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018; 39: 3021–104.
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019; 16 (1): 6–31. [Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019; 16 (1): 6–31 (in Russian).]
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. ESH/ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25:1751–62.
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Accetto R. и др. Влияние антигипертензивной терапии валсартаном и его фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом на скорость пульсовой волны и центральное артериальное давление у пациентов с артериальной гипертензией 1–2 степени по результатам международного клинического исследования VICTORY. Системные гипертензии. 2018; 15 (2): 6–13. [Chazova I.E., Martynuk T.V., Accetto R. et al. The effect of antihypertensive therapy with valsartan and its fixed combination with hydrochlorothiazide on the pulse wave velocity and central arterial pressure in patients with grade 1–2 arterial hypertension according to the results of the international clinical study VICTORY. *Systemic Hypertension*. 2018; 15 (2): 6–13. (in Russian).]
- Volpea M, Allegra B, Tocci G et al. Cardiovascular risk assessment beyond Systemic Coronary Risk Estimation: a role for organ damage markers. *J Hypertens* 2012; 30: 1056–64.
- Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension* 2007; 50: 197–203.
- Williams B, Lacy PS, Thom SM et al. Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. *Circulation* 2006; 113: 1213–25.
- Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004; 17 (2): 118–23.
- Европейские рекомендации 2013 г. по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Системные гипертензии. 2013; 10 (4): 5–27. [2013 European guidelines for the management of arterial hypertension. ESH / ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2013; 10 (4): 5–27. (in Russian).]
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Родненков О.В. и др. Первые результаты российского многоцентрового проспективного клинического исследования VICTORY II: эффективность и безопасность препаратов Вамлосет® и Ко-Вамлосет у пациентов с артериальной гипертензией 2 и 3-й степени. Системные гипертензии. 2020; 17 (2): 36–47. [Chazova I.E., Martynuk T.V., Rodnenkov O.V. et al. The first results of the Russian multicenter prospective clinical study VICTORY II: efficacy and safety of Vamloset® and Co-Vamloset in patients with grade 2 and 3 arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2020; 17 (2): 36–47 (in Russian).]
- Matsuzaki M, Ogihara T, Umemoto S et al. Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events Trial Group. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. *J Hypertens* 2011; 29: 1649–59.
- Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004; 363: 2049–51.
- MacDonald TM, Williams B, Webb DJ et al. British Hypertension Society Programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based Therapy (PATHWAY). Combination therapy is superior to sequential monotherapy for the initial treatment of hypertension: a double-blind randomized controlled trial. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e006986.
- Колос И.П., Мартынюк Т.В., Сафарян А.С. и др. Изучение эффективности терапии ингибитором ангиотензин-превращающего фермента рамиприлом и его комбинации с гидрохлоротиазидом у пациентов с артериальной гипертензией избыточной массой тела: исследование ХАРИЗМА. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7 (2): 65–71. [Kolos I.P., Martynuk T.V., Safarian A.S. et al. Izuchenie effektivnosti terapii ingibitorom angiotenzin-prevrashchayushchego fermenta ramipriplom i ego kombinatsii s gidrokhlorotiazidom u patientsov s arterial'noi gipertenziei izbytochnoi massoi tela: issledovanie KHARIZMA. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2008; 7 (2): 65–71 (in Russian).]
- Viberti GC, Wheelton NM Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002; 106: 672–8.
- Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37(5): 1236–41.
- Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016; 15 (2): 4–19. [Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016; 15 (2): 4–19 (in Russian).]
- Safar ME. Effect of angiotensin II blockade on central blood pressure and arterial stiffness in subjects with hypertension. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2010; 3: 167–73. DOI: 10.2147/IJNRD.S6664
- Wilson E, Sudhir K, Ives HE Mechanical strain of rat vascular smooth muscle cells is sensed by specific extracellular matrix/integrin interactions. *J Clin Invest* 1995; 96 (5): 2364–72. DOI: 10.1172/JCI118293
- Takami T, Shigemasa M. Efficacy of various antihypertensive agents as evaluated by indices of vascular stiffness in elderly hypertensive patients. *Hypertens Res* 2003; 26 (8): 609–14.
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL et al. for the ACCOMPLISH trial investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417–28. DOI: 10.1056/NEJMoa0806182
- Julius S, Weber MA, Kjeldsen SE et al. The Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation (VALUE) trial: outcomes in patients receiving monotherapy. *Hypertension* 2006; 48 (3): 385–91.
- Assaad-Khalil SH, Najem R, Sison J et al. Real-world effectiveness of amlodipine/valsartan and amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide in high-risk patients and other subgroups. *Vasc Health Risk Manag* 2015; 11: 71–8.
- Егоркина Н.В., Горбунов В.М., Абирова Э.С. Влияние различных групп антигипертензивных препаратов на показатели артериальной ригидности у пациентов с артериальной гипертензией. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2009; 5: 67–72. DOI: 10.20996/1819-6446-2009-5-5-67-72. [Egorkina N.V., Gorbunov V.M., Abirova E.S. Influence of antihypertensive drugs on arterial stiffness in patients with arterial hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2009; 5: 67–72. DOI: 10.20996/1819-6446-2009-5-5-67-72 (in Russian).]
- Sung J, Jeong JO, Kwon SU et al. Valsartan 160 mg/Amlodipine 5 mg Combination Therapy versus Amlodipine 10 mg in Hypertensive Patients with Inadequate Response to Amlodipine 5mg Monotherapy. *Korean Circ J* 2016; 46 (2): 222–8.
- Ichihara A, Kaneshiro Y, Takemitsu T, Sakoda M. Effects of amlodipine and valsartan on vascular damage and ambulatory blood pressure in untreated hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2006; 20 (10): 787–94.
- Karalliedde J, Smith A, DeAngelis L et al. Valsartan improves arterial stiffness in type 2 diabetes independently of blood pressure lowering. *Hypertension* 2008; 51 (6): 1617–23.
- Ylä-Herttuala S, Rissanen TT, Vajanto I, Hartikainen J. Vascular Endothelial Growth Factors. *Biology and Current Status of Clinical Applications in Cardiovascular Medicine*. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1015–26.
- Kuroda YT, Komamura K, Tatsumi R et al. Vascular Cell Adhesion Molecule-1 as a Biochemical Marker of Left Ventricular Mass in the Patients With Hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14: 868–72.
- Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res* 2001; 89: 763–71.
- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259: 87–91.
- Ouchi N, Kihara S, Funahashi T et al. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14: 561–6.

## Информация об авторах / Information about the authors

**Чазова Ирина Евгеньевна** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. по научно-экспертной работе, рук. отд. гипертензии ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: c34h@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9822-4357

**Мартынюк Тамила Витальевна** – д-р мед. наук, рук. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. кардиологии ФДПО ФГАУ ВО «НМИЦ им. И.И. Пирогова». E-mail: trukhiniv@mail.ru

**Родненков Олег Владимирович** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

**Гориева Шурат Бадиевна** – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. функциональной диагностики ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

**Рогоза Анатолий Николаевич** – д-р биол. наук, проф., рук. отд. функциональной диагностики ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

**Архипов Михаил Викторович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии ФПК и ПП ФГБОУ ВО УГМУ

**Гринштейн Юрий Исаевич** – д-р мед. наук, проф. каф. терапии ИПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»

**Остроумова Ольга Дмитриевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-0795-8225; eLibrary SPIN: 3910-6585

**Галевич Альберт Сарварович** – д-р мед. наук, проф., каф. кардиологии ФПК и ПП ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ»

**Ротарь Оксана Петровна** – д-р мед. наук, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

**Хашева Лариса Анатольевна** – д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО РостГМУ, МБУЗ «ГБ СМП г. Ростова-на-Дону»

**Каменева Татьяна Рудольфовна** – канд. мед. наук, ГБУЗ «ГКБ им. М.П. Кончаловского»

**Irina E. Chazova** – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: c34h@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9822-4357

**Tamila V. Martynuk** – D. Sci. (Med.), Prof., Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: trukhiniv@mail.ru

**Oleg V. Rodnenkov** – Cand. Sci. (Med.), Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology

**Shurat B. Gorieva** – Cand. Sci. (Med.), Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology

**Anatolii N. Rogozha** – D. Sci. (Biol.), Prof., Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology

**Mikhail V. Arkhipov** – D. Sci. (Med.), Prof., Ural State Medical University

**Yury I. Grinshtein** – D. Sci. (Med.), Prof., Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University

**Olga D. Ostroumova** – D. Sci. (Med.), Prof., Russian National Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-0795-8225; eLibrary SPIN: 3910-6585

**Albert S. Galievich** – D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University

**Oxana P. Rotar** – D. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Centre

**Larisa A. Khaisheva** – D. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University, City Emergency Hospital

**Tatiana R. Kameneva** – Cand. Sci. (Med.), Konchalovskiy City Clinical Hospital

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.09.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.10.2020

# OmniDoctor

www.omnidocor.ru

## Портал для врачей, провизоров и фармацевтов



### 17 периодических изданий в электронном виде

Издаем научные журналы и газеты для врачей, провизоров и фармацевтов



### Удобство получения информации

Печатные издания, электронная библиотека, видеоматериалы доступны на различных видах устройств



### +5000 авторов

Лучшие отечественные и зарубежные специалисты, ведущие эксперты из различных областей медицины



### Издаем журналы 1999 года

Специалисты в области здравоохранения доверяют нам с 1999 года!



### Мероприятия

Проводим собственные вебинары с ведущими экспертами из различных областей медицины, а также предлагаем тематические конференции и выставки партнеров.



### 17 периодических изданий для врачей и провизоров



### Медiateка

Полезные материалы для врачей, провизоров и фармацевтов. Записи вебинаров и подкастов.



127055, Россия, Москва,  
ул. Новослободская, 31с4  
Телефон: +7 (495) 098-03-59  
Сайт: [omnidocor.ru](http://omnidocor.ru)  
E-mail: [subscribe@omnidocor.ru](mailto:subscribe@omnidocor.ru)



  
**эдарби®**  
азилсартана медоксомил  
40 мг • 80 мг таблетки

**РАННЕЕ  
НАЧАЛО ДЕЙСТВИЯ**

**МОЖЕТ ПОКАЗАТЬ ЗНАЧИМЫЙ  
ЭФФЕКТ НА 2-й НЕДЕЛЕ ТЕРАПИИ<sup>1-4</sup>**

**ПРЕВОСХОДИТ  
ДРУГИЕ САРТАНЫ\*  
В СНИЖЕНИИ АД<sup>1-4</sup>**

**СТАБИЛЬНЫЙ  
КОНТРОЛЬ АД  
В ТЕЧЕНИЕ 24 ЧАСОВ<sup>1-4</sup>**

**STADA**

Наша миссия – ваше здоровье

**УВЕРЕННОЕ ПРЕВОСХОДСТВО\*\***



\*Валсартан, оллесартан. \*\*Статистически значимое превосходство в снижении клинического систолического АД vs. валсартан 320 мг и оллесартан 40 мг<sup>3,4</sup>.

Информация для специалистов здравоохранения. 1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эдарби®, таблетки 20 мг, 40 мг, 80 мг. Рег. уд. ЛП-002359 от 03.02.2014. 2. Bakris G., et al. J. Clin. Hypertens. (Greenwich). 2011; 13(2): 81–8. 3. Sica D., et al. J. Clin. Hypertension (Greenwich). 2011; 13: 467–472. 4. White W., et al. Hypertension. 2011; 57(3): 413–20.

#### СОКРАЩЁННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

**Торговое название:** Эдарби®. **Международное непатентованное название (МНН):** азилсартана медоксомил. **Лекарственная форма и дозировка:** таблетки 20 мг, 40 мг и 80 мг. **Показания к применению:** эссенциальная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующему веществу и другим компонентам препарата; беременность; одновременный приём препаратов, содержащих алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными и тяжёлыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела); одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); тяжёлые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (отсутствует опыт применения). **Способ применения и дозы:** Эдарби® принимают внутрь один раз в сутки независимо от времени приема пищи. Рекомендованная начальная доза – 40 мг 1 раз в сутки. При необходимости дополнительного снижения АД дозу препарата

можно увеличить до максимальной – 80 мг 1 раз в сутки. В случае неадекватного контроля АД в монотерапии препаратом Эдарби® возможно его одновременное применение с другими гипотензивными средствами. Эдарби® следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае пропуска приёма очередной дозы пациенту следует принять следующую дозу в обычное время. Не следует принимать двойную дозу препарата Эдарби®. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу. **Побочное действие:** головокружение, диарея, повышение активности креатинфосфокиназы, выраженное снижение АД, тошнота, сыпь, зуд, мышечные спазмы, повышение концентрации креатинина, гиперурикемия, повышенная утомляемость, периферические отёки. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по медицинскому применению. С осторожностью:** тяжёлая хроническая сердечная недостаточность (IV функциональный класс по классификации NYHA); почечная недостаточность тяжёлой степени (клиренс креатинина < 30 мл/мин); двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной функционирующей почки; ишемическая

кардиомиопатия; ишемические цереброваскулярные заболевания; состояние после трансплантации почки; состояния, сопровождающиеся снижением объёма циркулирующей крови (в том числе рвота, диарея), а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли; при одновременном применении с большими дозами диуретиков; первичный гиперальдостеронизм; гиперкалиемия; стеноз аортального и митрального клапанов; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; возраст старше 75 лет. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

АО «Нижфарм», Россия, 603950,  
г. Нижний Новгород, ул. Салганская, 7.  
Тел.: +7 (831) 278 80 88,  
E-mail: med@stada.ru,  
www.stada.ru

Дата выхода материала август 2020 г. 6666822002M00072

РЕКЛАМА