



Министерство здравоохранения Российской Федерации
Российское научное медицинское общество терапевтов

НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Разработаны Комитетом экспертов

Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ).

Утверждены на XIII Национальном конгрессе терапевтов 22 ноября 2017 года.

Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций

Сопредседатели:

А.Г.Малявин (председатель секции «Респираторная медицина», член правления РНМОТ)

А.И.Мартынов (президент РНМОТ)

Члены рабочей группы:

Т.В. Адашева, С.Л. Бабак, М.В. Горбунова, В.С.Задионченко, К.А.Зыков, Н.А. Кароли, В.В.Ли, А.П.Ребров

Комитет экспертов-рецензентов:

профессор В.Н.Абросимов (Рязань), проф. С.А.Бойцов (Москва), профессор Болиева Л.З. (Владикавказ), профессор А.А.Визель (Казань), профессор Невзорова В.А. (Владивосток), профессор И.Э.Степанян (Москва), профессор Р.И.Стрюк (Москва), профессор Титова В.Н. (Санкт Петербург), профессор Уметов М.А. (Нальчик)

РАЗРАБОТЧИКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Мартынов Анатолий Иванович	доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, профессор кафедры госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, президент РНМОТ, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, лауреат премии Правительства СССР.
Малявин Андрей Георгиевич	доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, председатель секции респираторной медицины РНМОТ
Адашева Татьяна Владимировна	доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, член секции респираторной медицины РНМОТ
Бабак Сергей Львович	доктор медицинских наук, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ученый секретарь секции респираторной медицины РНМОТ
Горбунова Марина Валентиновна	кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, секретарь секции респираторной медицины РНМОТ
Задонченко Владимир Семенович	доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ
Зыков Кирилл Алексеевич	доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора НИИ пульмонологии ФМБА России, руководитель лаборатории пульмонологии НИМСИ ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России
Кароли Нина Анатольевна	доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии Саратовского государственного медицинского университета имени В. И. Разумовского
Ли Вера Валерьевна	доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, член секции респираторной медицины РНМОТ
Ребров Андрей Петрович	доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии Саратовского государственного медицинского университета имени В. И. Разумовского, заслуженный врач России

МЕТОДЫ ПОДГОТОВКИ, КАЧЕСТВО ДОКАЗАТЕЛЬСТВ И СИЛА РЕКОМЕНДАЦИЙ

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

- доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 10 лет.

Описание методов, использованных для селекции доказательств:

- в анализ были включены мета-анализы, систематические обзоры, рекомендации и консенсусы медицинских обществ разных стран. При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучалась для того, чтобы убедиться в ее валидности.

Методы оценки качества и силы доказательств:

- основным методом создания согласительных рекомендаций было достижение соглашения экспертов посредством создания основы рекомендаций и корректировка каждого раздела каждым экспертом с последующей доработкой и повторной коррекцией. Какие-либо различия в оценках повторно обсуждались всеми членами группы путём пересылки по электронной почте. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

- консенсус экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций:

- не применялась, ввиду слабой доказательной базы.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs):

- рекомендуемая доброкачественная практика базировалась на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

- анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

- настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания;
- получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых терапевтов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики;
- предварительная версия была также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев с точки зрения перспектив пациентов;
- комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

- предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения, чтобы все заинтересованные лица, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций;
- проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа:

- для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведён к минимуму.

Для цитирования: Малявин А.Г., Мартынов А.И., Адашева Т.В., Бабак С.Л., Горбунова М.В., Задионченко В.С., Зыков К.А., Кароли Н.А., Ли В.В., Ребров А.П. Рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов. Диагностика и лечение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией. ЖУРНАЛ

СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ	9
2. ПРОБЛЕМА КОМОРБИДНОСТИ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ	11
3. ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ДЕФИНИЦИИ, ФЕНОТИПЫ	12
3.1. Определение ХОБЛ	12
3.2.Фенотипы пациентов ХОБЛ	12
3.3. Диагностические критерии и классификация пациентов ХОБЛ	15
4. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ	18
4.1. Эпидемиология артериальной гипертензии, контроль в общей популяции	18
4.2. Классификация АГ, оценка общего сердечно-сосудистого риска	19
5. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ	20
5.1.Хроническая обструктивная болезнь легких – состояние высокого сердечно-сосудистого риска	20
5.2. АГ и ХОБЛ. Эволюция представление	21
5.3. АГ и ХОБЛ. Современные позиции – коморбидность или мультиморбидность?	22
5.4. АГ и ХОБЛ. Факторы риска	24
5.5. АГ и ХОБЛ - патогенетические взаимосвязи	27
5.5.1. Патогенетические особенности АГ у больных ХОБЛ	27
5.5.2. АГ и ХОБЛ - этиопатогенетические взаимосвязи	32
5.6. Принципы диагностики АГ и ХОБЛ	38
5.7. Клинико-функциональные характеристики АГ у больных ХОБЛ	39
6. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ И АГ	44
6.1.Изменение образа жизни, коррекция факторов риска	44
6.2.Терапия ХОБЛ	44
6.2.1. Базисная бронхолитическая терапия пациентов ХОБЛ	44
6.2.2. Действие бронхолитиков на сердечно-сосудистую систему	46
6.3 Антигипертензивная терапия у больных ХОБЛ и АГ	49
6.3.1. Общие принципы антигипертензивной терапии у больных ХОБЛ	49
6.3.2. Диуретики	51
6.3.3. Блокаторы кальциевых каналов	52
6.3.4.β-адреноблокаторы	54
6.3.5. Блокаторы РААС	56
6.3.6. α-адреноблокаторы, α и β-блокаторы	58

6.3.7. Препараты других классов	59
6.3.8. Комбинированная антигипертензивная терапия	61
7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	63
8. ПРИЛОЖЕНИЕ	64
9. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	76

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония

АГТ – антигипертензивная терапия

АД – артериальное давление

АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

АТІ – ангиотензин І

АТІІ – ангиотензин ІІ

АТ₁ рецептор – рецептор ангиотензина ІІ 1-го типа

АФК – активные формы кислорода

АЦП – ацилгидроперекиси

АУ - альбуминурия

БАБ – β -адреноблокаторы

БКК – блокаторы кальциевых каналов

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина ІІ

ВГД – внутригрудное давление

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДДАХ – длительно действующий антихолинергический препарат

ДДБА – длительно действующий β_2 -агонист

ДН - дыхательная недостаточность

ДЭ – дисфункция эндотелия

ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЛ - интерлейкин

ИМТ - индекс массы тела

КДАХ - коротко действующий антихолинергический препарат

КДБА - коротко действующий β_2 -агонист

КТ – компьютерная томография

ЛЖ – левый желудочек

ОААС – общая антиоксидантная активность (ёмкость) сыворотки крови

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду

ОФВ₁\ФЖЕЛ – объем формированного выдоха за первую секунду\функциональная жизненная емкость легких

ПЖ – правый желудочек
ПОЛ – перекисное окисление липидов
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
САД – систолическое артериальное давление
САС – симпато-адреналовая система
СМАД – суточное мониторирование АД
СНС – симпатическая нервная система
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СОД – супероксиддисмутаза
СрАД – среднее АД
СРБ – С-реактивный белок
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССС – сердечно-сосудистые события
ЧДД – частота дыхательных движений
ЧСС – частота сердечных сокращений
ХБП – хроническая болезнь почек
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
 α -ФНО - фактор некроза опухолей- α
САТ – оценочный тест ХОБЛ (COPD Assessment Test)
MCP-1 – моноцитарный хемотаксический протеин – 1
mMRC – шкала одышки (Medical Research Council Dyspnea Scale)
 $PaCO_2$ – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови
 PaO_2 - парциальное давление кислорода в артериальной крови
ROS – активные формы кислорода
 SaO_2 – сатурация кислорода
NO – оксид азота
 Ve/Va – показатель диастолической дисфункции левого желудочка
ICAM-1 и VCAM-1 – молекулы межклеточной адгезии

1. ВВЕДЕНИЕ

Цель настоящих рекомендаций – ознакомить врачей первичного звена с современными данными по ведению пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких и артериальной гипертензией, сформулировать диагностические подходы, алгоритмы ранней диагностики, принципы немедикаментозной и лекарственной терапии.

Рекомендации являются актуальными для врачей общей практики, терапевтов, пульмонологов, кардиологов, а также представляют интерес для врачей других специальностей.

Медицинская и социальная значимость хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) и артериальной гипертензии (АГ) не вызывают сомнений. К сожалению, в большинстве случаев практические врачи мало информированы о сущности коморбидности ХОБЛ и артериальной гипертензии, затрудняются дать пациенту обоснованные рекомендации по коррекции образа жизни, не владеют технологией медикаментозной и немедикаментозной терапии.

Одной из причин плохой осведомлённости врачей терапевтов является отсутствие единых терминологических и классификационных подходов. Также существуют разногласия в рациональных путях диагностики и лечения пациентов ХОБЛ и АГ.

Внедрение в повседневную клиническую практику терапевта данных рекомендаций позволит унифицировать подходы к эффективному лечению пациентов с артериальной гипертензией и ХОБЛ. Предполагается, что рекомендации будут совершенствоваться по мере накопления научных знаний и практического опыта.

Основные положения рекомендаций базируются не только на мнении экспертов, но и на результатах рандомизированных клинических исследований. В настоящее время принято указывать класс конкретной рекомендации, уровень её доказательности. Это даёт заинтересованному читателю основу, позволяющую сравнивать состояние научного знания в разных областях медицины. Таким образом, можно обращать внимание врачей на отдельные положения рекомендаций, которые основываются только на мнении экспертов, а не на доказательных данных. В медицине это встречается не так уж редко, поскольку по многим вопросам повседневной медицинской практики достоверных научных данных не существует. Вследствие этого, некоторые рекомендации вынужденно исходят из соображений здравого смысла и личного клинического опыта – хотя и то, и другое, может быть ошибочными. Понимание этого поможет врачу не воспринимать рекомендации как императивные. Это будет способствовать проведению исследований по тем аспектам проблемы, где превалируют мнения, а не доказательные данные.

При подготовке настоящих рекомендаций были использованы рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества по гипертензии (ESH), Европейского респираторного общества (ERS), а также рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Российского респираторного общества «Диагностика и лечение пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких» 2013 года.

Проект Рекомендаций был открыт для широкого обсуждения, что позволило существенно уточнить многие позиции, упростить и улучшить текст. Замечания и дополнения, которые были конструктивными и способствовали реальному улучшению документа, мы использовали при подготовке его окончательной редакции.

2. ПРОБЛЕМА КОМОРБИДНОСТИ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Одно из ведущих мест в настоящее время занимает сочетанная патология, которая требует изучения и выработки новых подходов к диагностике, ведению и лечению больных с наличием нескольких значимых заболеваний. Под коморбидностью понимают одновременное поражение двух или более органов и систем человеческого организма. Известны два клинических варианта: 1) синтропия (поражение органов под влиянием общих патогенетических факторов); 2) интерференция (возникновение одного заболевания под влиянием другого).

Термин коморбидность, введённый А. Feinstein в 1970 г., подразумевает отдельные заболевания, которые существуют или развиваются на фоне основного заболевания и носят вторичный, «подчинённый» характер [1]. При этом основное и коморбидные заболевания, как правило, имеют единые этиологические факторы и патогенетические механизмы и не исключается их взаимное влияние на течение, лечение и прогноз. В последние годы появился термин мультиморбидность как своеобразная альтернатива коморбидности; он носит более «демократичный» характер, подразумевая сосуществование двух и более заболеваний, при отсутствии какой-либо привилегированности одного из них. При этом предлагается оценивать клиническую симптоматику как целостный, суммарный результат сочетанной патологии [2,3].

Артериальная гипертензия (АГ) и хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) относятся к группе хронических неинфекционных болезней. Отмечается неуклонный рост распространенности ХОБЛ и АГ в общей популяции, что вносит свой вклад в рост смертности от сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологии во всем мире.

Наглядным примером актуальности и важности проблемы коморбидных состояний является ХОБЛ, представления о которой претерпели в последнее десятилетие, поистине, революционные изменения. Одним из ключевых положений является утверждение о коморбидности как неотъемлемой черте данного заболевания. Лидирующее положение по распространённости и влиянию на прогноз ХОБЛ занимают коморбидные сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), среди которых наиболее часто встречается АГ [4,5].

3.ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ДЕФИНИЦИИ, ФЕНОТИПЫ

3.1. Определение ХОБЛ

27 января 2017 г. вышел новый Доклад рабочей группы по глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (The Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD - GOLD) 2017 г., который стал результатом совместной работы 22 экспертов в области хронической обструктивной болезни лёгких. Этот доклад базируется на научных публикациях по этой проблеме, которые увидели свет до октября 2016 г. [5].

Согласно современным представлениям ХОБЛ является хроническим гетерогенным заболеванием, которое можно предотвратить и лечить. Оно характеризуется персистирующими респираторными симптомами и ограничением проведения воздушного потока, связанными с развитием аномалий структуры дыхательных путей и/или альвеол из-за значительного воздействия токсических частиц или газов. Такое хроническое воспаление может вызывать деструкцию паренхимы (ведущую к развитию эмфиземы) и нарушает нормальные восстановительные и защитные механизмы, препятствующие фиброзу мелких бронхов [5].

Хроническое ограничение в проведении воздушного потока является суммарным результатом болезни мелких бронхов (например, обструктивный бронхолит) и деструкции паренхимы (эмфизема), относительный вклад которых варьирует от пациента к пациенту. По причине абнормального воспаления происходят структурные изменения в виде сужения воздушных путей и разрушения лёгочной паренхимы. Утрата структуры мелкими дыхательными путями способствует усилению ограничений в проведении воздушного потока и дренажа слизи (мукоцилиарного клиренса), что выражается в характерных респираторных симптомах заболевания: кашель, мокрота, одышка. Хронические респираторные симптомы могут предшествовать развитию ограничения воздушного потока и чаще всего связаны с обострением заболевания. Также они могут наблюдаться у лиц с нормальными спирометрическими показателями, а значительное число курильщиков без признаков ограничения воздушного потока имеют структурные изменения в виде эмфиземы, утолщения стенок дыхательных путей и «воздушных ловушек» [6].

3.2. Фенотипы ХОБЛ

Очевидно, что существующая гетерогенность клинических симптомов у пациентов ХОБЛ, её системный, полиорганный характер, различные темпы прогрессирования болезни, частота обострений, переменный ответ на базисную бронхолитическую терапию, наличие разнообразных сопутствующих заболеваний в пределах одной и той же стадии заболевания не

могут быть объяснены только прогрессирующим снижением легочной функции, падением ОФВ₁. Это означает, что для адекватной оценки клинического многообразия ХОБЛ, прогноза и исхода заболевания, выбора эффективных терапевтических стратегий необходимо формирование представлений о фенотипе ХОБЛ [7].

В современных условиях в понятие фенотипа ХОБЛ входит определённый признак или совокупность таковых, которые характеризуют отличия у больных ХОБЛ: 1) клинические исходы заболевания; 2) симптомы и их выраженность; 3) частота обострений; 4) темпы прогрессирования болезни; 5) смертность. Перечень этих характерных групповых признаков может быть дополнен определённым рентгенологическим паттерном, биомаркёрами воспаления, различным сочетанием внелёгочных системных проявлений и коморбидной патологии и, в идеале, для каждого фенотипа предполагается наличие сходного эффекта от терапии ХОБЛ [7, 8].

Предложенный принцип классификации значительно расширяет возможности эффективного «менеджмента» широкой популяции больных ХОБЛ, является перспективным для дальнейшего изучения патогенетических, патофизиологических и патоморфологических механизмов, составляющих основу формирования различных клинических вариантов течения ХОБЛ, а, следовательно, будет способствовать дальнейшему развитию и поиску новых эффективных методов лечения данной патологии.

По-прежнему представляет интерес детальное исследование двух основных фенотипов, известных с 1947 года, обозначаемых как «розовые пыхтелки» (эмфизематозный) и «синие с кашлем» (бронхитический). В настоящее время установлено, что эти две категории пациентов ХОБЛ различаются не только по основным параметрам тяжести обструктивных нарушений, стадийности ХОБЛ, но и по совокупности внелёгочных системных проявлений и частоте встречаемости сердечно-сосудистых заболеваний. Больные, относящиеся к бронхитическому типу ХОБЛ, как правило, имеют меньшую степень обструктивных нарушений, но чаще страдают сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, среди которых преобладает АГ, встречающаяся в 57,5% случаев [9-11].

Наличие большой когорты больных ХОБЛ с сердечно-сосудистыми заболеваниями, определённым образом, связано с повышенной предрасположенностью к развитию атеросклероза у данной категории пациентов. Не исключается существование вполне определённого отдельного фенотипа больных ХОБЛ с сердечно-сосудистыми заболеваниями, у которых атеросклеротический процесс имеет свои индивидуальные особенности. Исследования, проведённые Enriquez J.R. et al., выявили отличительные черты коронарного атеросклероза у

больных ХОБЛ в виде многососудистого типа поражения, с меньшим количеством окклюзий коронарных артерий, но имеющего большую распространённость по сравнению с больными, не страдающими ХОБЛ [12]. Данный диффузный вариант коронарного атеросклероза, ассоциированный с ХОБЛ, менее перспективный для интервенционных методов лечения и имеющий худший прогноз, является аргументом в пользу наличия отдельного клинического варианта течения ХОБЛ или фенотипа – ХОБЛ и атеросклероз [13].

Более того, установлены взаимосвязи между обменными процессами и фенотипами, существенно изменяющие объем и характер медикаментозной терапии. Так, принято выделять «кахектический» фенотип (по сути эмфизематозный) и «метаболический» фенотип (по сути бронхитический) принципиально различные по выраженности обострений и смертности пациентов ХОБЛ (рис. 1) [14].

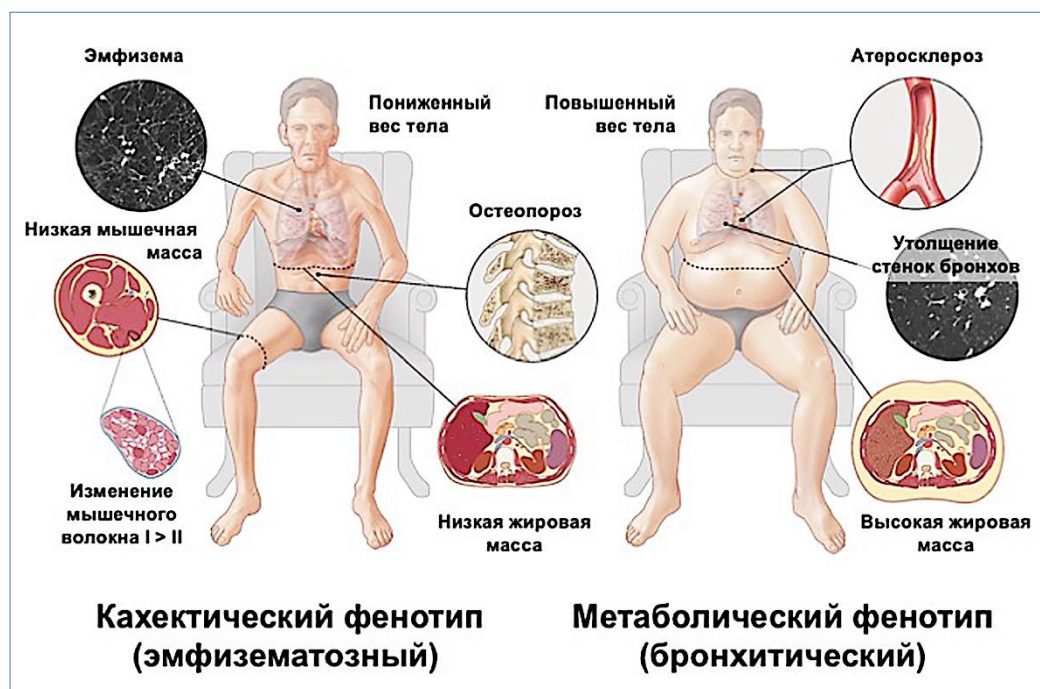


Рис.1. Метаболических фенотипы ХОБЛ. (адаптировано из Schols AM, Ferreira IM, Franssen FM, et al. Nutritional assessment and therapy in COPD: a European Respiratory Society statement. Eur Respir J. 2014 Dec;44(6):1504-20).

Одним из объяснений патологического диффузного атеросклеротического ремоделирования коронарных сосудов является неконтролируемая экспрессия провоспалительных цитокиновых молекул, активация системы протеиназ с повышенной выработкой металлопротеиназы, особенно во время обострений ХОБЛ, которые создают подходящую микросреду для повреждения сосудистой стенки [12].

Таким образом, возрастающее количество пациентов с сочетанием ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний, расширение сведений о взаимовлиянии и взаимозависимости коморбидных состояний, появившиеся новые данные о влиянии дополнительных факторов на прогноз у больных ХОБЛ, помимо уровня ОФВ₁, среди которых важная роль отводится патологии сердечно-сосудистой системы, а также доказанная роль ХОБЛ как независимого фактора риска кардиальной патологии определяет необходимость дальнейшего детального исследования данной сочетанной патологии с целью разработки новых терапевтических стратегий [15].

3.3. Диагностические критерии и классификация ХОБЛ

На сегодняшний день классификационная матрица ХОБЛ предназначена для определения объёма лекарственной и немедикаментозной терапии пациентов со стабильным течением в зависимости от выраженности симптомов заболевания и количества обострений болезни. Алгоритм диагностики построен на сочетании клинической оценки респираторных симптомов по шкале влияния болезни на пациента (COPD Assessment Test (CATTM)), истории частоты обострений и данных спирометрии (обструкция по ОФВ₁, воздушная ловушка по ОФВ₁/ФЖЕЛ) [5]. Ключевые клинические показатели для диагностики ХОБЛ представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Основные клинические признаки ХОБЛ

Если какой-либо из показателей присутствует у пациента старше 40 лет, предположите наличие ХОБЛ и проведите спирометрию. Изолированно эти признаки не имеют диагностической ценности, однако совокупность этих признаков существенно увеличивает вероятность ХОБЛ. Спирометрия требуется для верификации диагноза ХОБЛ.	
ОДЫШКА (более 3 месяцев)	Прогрессирующая (увеличивается во времени) Увеличивается при выполнении физической нагрузки Постоянная
ХРОНИЧЕСКИЙ КАШЕЛЬ (более 3 месяцев)	Чаще периодический и малопродуктивный
ХРОНИЧЕСКАЯ ПРОДУКЦИЯ МОКРОТЫ	Любой паттерн хронической экспекторации секрета свидетельствует в пользу болезни
ИСТОРИЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ РИСКА	Табачный дым (включая специфические местные формы) Дым от домашней кухни и отопительных приборов Бытовые поллютанты (пыль) и химические агенты
ФАМИЛЬНАЯ ИСТОРИЯ ХОБЛ	Пассивное курение Дефицит α_1 -антитрипсина Семейный анамнез хронических респираторных заболеваний

Спирометрия необходима для установления клинического диагноза ХОБЛ. Наличие пост-бронходилатационного отношения $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} < 0.70$ подтверждает наличие воздушной ловушки и ХОБЛ. Снижение пост-бронходилатационного ОФВ_1 в процентах от должного является основой суждения о степени тяжести функциональных нарушений при ХОБЛ (табл. 2).

Таблица 2.

**Классификация тяжести функциональных нарушений ХОБЛ
(по результатам значений пост-бронходилатационного ОФВ_1)**

Обозначение степени	Степень тяжести	Значение ОФВ_1 (% от должного)
GOLD 1	Лёгкая	$\text{ОФВ}_1 \geq 80\%$
GOLD 2	Средняя	$50\% \leq \text{ОФВ}_1 < 80\%$
GOLD 3	Тяжёлая	$30\% \leq \text{ОФВ}_1 < 50\%$
GOLD 4	Крайне тяжёлая	$\text{ОФВ}_1 < 30\%$

Необходимым условием выполнения алгоритма является оценка одышки по шкале mMRC (Medical Research Council Dyspnea Scale – mMRCTM) и симптомов по шкале CAT (COPD Assessment Test – CATTM) (Приложение 1,2). При значении mMRC < 2 баллов и CAT < 10 баллов пациент признается мало симптоматичным, а при mMRC ≥ 2 баллов и CAT ≥ 10 баллов высоко симптоматичным. Число обострений болезни (по истории болезни) ≥ 2 или ≥ 1 с госпитализацией оценивается как высокий риск, менее указанного порога – низкий риск (рис. 2).



Рис.2. Алгоритм постановки диагноза ХОБЛ (адаптировано из Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017).

Необходимо отметить, что предлагаемый принцип разделения пациентов на группы «А», «В», «С», «D» является стратификационным, т.е. разделяющим выборку на подгруппы (страты) в соответствии с определёнными критериями. Стратификация используется, в основном, для контроля над вмешивающимися факторами и выявления модификаторов эффекта. Обоснованность существования такого принципа обусловлена отсутствием прямой взаимосвязи между величиной $ОФВ_1$ и степенью выраженности симптомов болезни, а также невозможностью установления стадии заболевания (стадия болезни обычно используется для объяснения тяжести заболевания и отрицательных прогностических факторов). В случае пациентов ХОБЛ именно стратификационный подход с выделением групп «А», «В», «С», «D» позволяет наиболее точно определить объем и характер базисной терапии, предложить стратегию воздействия на модифицирующие и прогностические факторы заболевания, дать характеристику ожидаемых последствий ХОБЛ [16].

Использование стратификационных показателей согласно Российским национальным рекомендациям 2017 года для практических нужд допустимо, но формулировка диагноза должна включать указание на преобладающий фенотип, степень вентиляционных нарушений (COLD), уровень влияние болезни на качество жизни (CAT), частоту обострений (в год) и степень дыхательной недостаточности.

На сегодняшний день предложенный принцип классификации расширяет возможности эффективного «менеджмента» широкой популяции больных ХОБЛ и является перспективным для дальнейшего изучения патогенетических, патофизиологических и патоморфологических механизмов, составляющих основу формирования разных клинических вариантов течения ХОБЛ.

Ключевые положения. Блок 1.

Хроническая обструктивная болезнь легких. Эпидемиология, фенотипирование, принципы диагностики.

<ul style="list-style-type: none">• Распространенность ХОБЛ во взрослой популяции составляет 10-12%
<ul style="list-style-type: none">• Для адекватной оценки клинического многообразия ХОБЛ, прогноза и исхода заболевания, выбора эффективных терапевтических стратегий необходимо внедрение принципа фенотипирования ХОБЛ
<ul style="list-style-type: none">• Принято выделять «кахектический» фенотип (по сути эмфизематозный) и «метаболический» фенотип (по сути бронхитический) принципиально различные по выраженности обострений и смертности пациентов ХОБЛ
<ul style="list-style-type: none">• Дискутируется вопрос о существовании отдельного фенотипа «ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания»
<ul style="list-style-type: none">• Алгоритм диагностики ХОБЛ построен на сочетании клинической оценки респираторных симптомов, истории частоты обострений и данных спирометрии
<ul style="list-style-type: none">• Классификационная матрица ХОБЛ предназначена для определения объема лекарственной и немедикаментозной терапии пациентов со стабильным течением в зависимости от выраженности симптомов заболевания и количества обострений болезни

4. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

4.1. Эпидемиология артериальной гипертензии, контроль в общей популяции

Артериальная гипертензия (АГ) - наиболее часто встречающееся неинфекционное заболевание в общей популяции. Распространенность АГ среди взрослого населения составляет 31,1% (95% ДИ 30.0–32.2) [17]. Артериальная гипертензия является одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [18].

Несмотря на совершенствование подходов к диагностике, ведению артериальной гипертензии, постоянную коррекцию тактики назначения антигипертензивной терапии (АГТ), проблема контроля артериального давления (АД) в популяции больных АГ не теряет своей актуальности [19]. По данным крупных эпидемиологических исследований, распространенность АГ в российской популяции пациентов не снижается и составляет около 40%. Доля пациентов с целевыми цифрами артериального давления - 27–30% среди женщин и 14–18% среди мужчин [20, 21]. В проспективном эпидемиологическом исследовании (The Prospective Urban Rural Epidemiologic (PURE) study 2012), в котором изучалась распространенность, осведомленность и контроль АГ в широкой популяции пациентов в различных странах, также приводятся низкие данные по контролю АГ среди леченных больных – 32,5%. Среди факторов, влияющих на этот

показатель, ведущими являются – экономический статус страны, место проживания (деревня, город), образование пациентов [22].

Возникает диссонанс между накопленным международным опытом и реальной клинической практикой. Одним из возможных путей преодоления сложившейся ситуации является индивидуализация подходов к лечению АГ с подбором антигипертензивных препаратов, исходя из конкретной клинической ситуации, учитывая сопутствующую и ассоциированную патологию.

АГ часто ассоциирована с другими заболеваниями (такими как диабет, хроническая болезнь почек, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких), наличие коморбидной с АГ патологии диктует необходимость коррекции стратегии менеджмента АГ (диагностика, терапевтические стратегии).

4.2. Классификация АГ, оценка общего сердечно-сосудистого риска

Накопленный клинический опыт, результаты международных исследований позволили сформулировать достаточно четкие подходы к классификации, диагностике АГ, стратификации сердечно-сосудистого риска, терапии и профилактике АГ и ее осложнений, которые изложены в европейских рекомендациях по ведению АГ 2013 года [19].

Концепция стратификации сердечно-сосудистого риска при АГ включает определение факторов риска, диагностику бессимптомного поражения органов мишеней с учетом наличия уже имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний, признаков поражения почек и сахарного диабета. Классификации факторов риска и критериев поражения органов-мишеней динамически пересматриваются, в настоящее время приняты критерии, утвержденные в европейских рекомендациях по ведению АГ 2013 года [19] (Приложение 3,4). Несмотря на то, что хроническая обструктивная болезнь легких ассоциирована с развитием сердечно-сосудистой патологии и многими экспертами признается как состояние высокого сердечно-сосудистого риска, ХОБЛ не включена в современные схемы стратификации рисков.

Ключевые положения. Блок 2.

Артериальная гипертензия. Эпидемиология, стратификация риска.

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• <i>Артериальная гипертензия – наиболее часто встречающееся неинфекционное заболевание в общей популяции. Распространенность АГ среди взрослого населения составляет 31,1%.</i> |
| <ul style="list-style-type: none">• <i>АГ часто ассоциирована с другими заболеваниями, наличие коморбидной с АГ патологии диктует необходимость коррекции стратегии менеджмента АГ.</i> |
| <ul style="list-style-type: none">• <i>Несмотря на то, что хроническая обструктивная болезнь признается как состояние высокого сердечно-сосудистого риска, она не включена в современные схемы стратификации рисков.</i> |

5.АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ

5.1.Хроническая обструктивная болезнь легких – состояние высокого сердечно-сосудистого риска

В настоящее время наблюдается значительный рост заболеваемости и смертности от ХОБЛ в мире. За период с 1990 г. по 2000 г. благодаря развитию в области интервенционной кардиологии, разработке и применению новых кардиологических препаратов и профилактических стратегий смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в мире в целом и от инсульта снизилась на 19,9% и 6,9 % соответственно, а смертность от ХОБЛ возросла на 25,5%, особенно среди женщин [23]. Анализ смертности от 235 причин среди 20 возрастных групп населения земного шара в 1990 г. и 2010 г., опубликованный в декабре 2012 г. в журнале «Lancet», демонстрирует, что ХОБЛ поднялась с 4-го на 3-е место в списке причин смерти в мире [24]. На данный момент можно констатировать, что хроническая обструктивная болезнь легких – это нозология, смертность от которой продолжает расти [25].

Изучение причин летальности пациентов с ХОБЛ дало основание говорить и о «внелегочных» причинах, на долю которых приходится около 50% случаев. Mannino D.M. и др. проанализировали летальность среди пациентов, умерших с диагнозом ХОБЛ с 1979 по 1993 г. Меньше чем в половине случаев (43,3 %) ХОБЛ являлась основной причиной смерти. В остальных случаях летальный исход был результатом болезней сердечно-сосудистой системы, опухолей и необструктивных болезней дыхательной системы. Частыми причинами являлись острый инфаркт миокарда, другие осложнения ишемической болезни сердца (ИБС) и рак легкого [26].

По данным эпидемиологических исследований установлено, что прогрессирующее снижение функции легких является столь же сильным предиктором сердечно-сосудистой летальности, как и основные кардиоваскулярные факторы риска. В исследование The Lung Health Study было включено 5887 курильщиков, в возрасте 35 - 60 лет с умеренной степенью бронхиальной обструкции. Для каждого из них 10%-ное уменьшение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) увеличивало общую смертность на 14%, сердечно-сосудистую – на 28%, риск развития ИБС – на 20% [27].

Сердечно-сосудистые заболевания - одни из самых частых и серьезных сопутствующих заболеваний, развивающихся у больных ХОБЛ, влияющих на качество и продолжительность жизни этих [28-30]. По данным различных авторов, ССЗ как причина летальности больных ХОБЛ наблюдаются от 25,0% до 48,8% всех случаев смерти, дыхательная недостаточность –

23,3%, рак легких – 20,9% [31]. Риск развития ССЗ у больных ХОБЛ в 2-3 раза выше, чем у людей, не страдающих ХОБЛ [26,32]. Частота встречаемости ССЗ у больных ХОБЛ составляет 50,0% – 56,5%, в то время как в такой же возрастной группе пациентов, не страдающих ХОБЛ, ССЗ регистрируются в 25,6% случаев [32].

Результаты Роттердамского исследования (the Rotterdam study), в которое вошло 14926 человек (из них 1615 больных ХОБЛ) показали, что наличие ХОБЛ повышает риск внезапной сердечной смерти. Особенно высокий риск внезапной сердечной смерти имеют больные с частыми обострениями ХОБЛ. [33].

Отмечено, что прогрессирование ХОБЛ, нарастание дыхательных нарушений ухудшает прогноз больных ХОБЛ. Ученые едины во мнении, что снижение ОФВ₁ – фактор сердечно-сосудистой летальности [32, 34-40]. Кроме этого отмечено, что снижение индекса Тиффно также является независимым фактором риска коронарных событий [35,41]. Аналогичные данные, что снижение ОФВ₁ – предиктор сердечно-сосудистой смертности получены в крупных эпидемиологических исследованиях Фрамингем и Копенгаген, Такахата [34,42-43].

Таким образом, многие исследователи выделяют ХОБЛ как независимый фактор развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности.

5.2. АГ и ХОБЛ – эволюция представлений

Приоритеты в изучении коморбидной сердечно-сосудистой и легочной патологии принадлежат отечественной терапевтической школе. Так, в 1954 году российский терапевт академик А.Л.Мясников выявил наклонность к повышению АД у больных эмфиземой легких и предположил ведущую роль гипоксии головного мозга в развитии гипертензивных реакций. Он писал: «В подобных условиях легче возникают, при действии психоэмоциональных факторов, соответствующие нарушения высшей нервной деятельности, которые ведут в ряде случаев к развитию гипертонии» [44]. Н.М. Мухарлямов в 1966 году отметил, что у 20-25% больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ) диагностируется АГ, связь которой с состоянием бронхиальной проходимости позволяет выделить ее в качестве самостоятельной симптоматической "пульмогенной" гипертонии. В качестве доказательств существования последней автор приводил следующие аргументы: наиболее выраженные подъемы АД наблюдаются через некоторое время после возникновения приступов бронхоспазма; купирование бронхообструкции в 85% случаев приводило к снижению АД без применения гипотензивных средств. В последующих работах Н.М. Мухарлямов выделил две фазы пульмогенной АГ: в первой фазе она носит лабильный характер и проявляется в момент острого нарушения бронхиальной проходимости (лабильная АГ), во второй фазе АГ становится

стабильной, хотя сохраняется четкая связь колебаний АД с течением бронхообструктивного синдрома. Диагностическими критериями пульмогенной АГ, по мнению Н.М. Мухарлямова, являются: начало повышения АД через 4-7 лет после манифестации ХНЗЛ; повышение АД в момент обострения ХНЗЛ; снижение АД (до нормализации) в процессе затихания обострения; снижение или нормализация АД по мере разрешения бронхообструктивного синдрома, несмотря на применение симпатомиметиков и глюкокортикоидов. В генезе этой формы артериальной гипертензии Н.М. Мухарлямов предполагал участие гипоксии и гиперкапнии, нарушение роли легких в метаболизме вазоактивных веществ (катехоламинов, серотонина, гистамина, кининов, ангиотензина II) [45]. В свою очередь В.Ф. Жданов и соавт. отмечали связь развития АГ с бронхиальной обструкцией при участии гипоксии, гиперкапнии, нарушений легочного газообмена и гемодинамики малого круга кровообращения у больных ХНЗЛ, что было подтверждено и в более поздних исследованиях [46-49].

Далее в работах отечественных авторов стала поддерживаться точка зрения об отсутствии взаимосвязи бронхолегочной патологии и артериальной гипертензии, обосновывалась позиция о сочетанной патологии в рамках мультиморбидности [50,51].

На рубеже веков наши представления о взаимосвязи сердечно-сосудистой патологии и ХОБЛ стали стремительно меняться, это связано с получением новых данных о структуре сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с коморбидной патологией. Так же изменились представления и о взаимоотношениях артериальной гипертензии и ХОБЛ.

5.3. АГ и ХОБЛ. Современные позиции – коморбидность или мультиморбидность?

Сочетание артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких является частой клинической ситуацией в терапевтической практике, оба заболевания относятся к значимым болезням второй половины жизни, при этом АГ является наиболее часто встречающейся сердечно-сосудистой патологией у больных ХОБЛ.

Известно, что АГ встречается более чем у 50 % больных ХОБЛ, диагностированной на уровне первичной помощи [52]. По данным отечественных и зарубежных авторов частота АГ при ХОБЛ варьирует в широких пределах, достигая по данным отдельных публикаций 76,3%. В поперечном исследовании Echave J.M. et al. изучалась частота сопутствующей патологии у 977 больных ХОБЛ (средний возраст – 70,1±9,8; 87,4% мужчин) – при использовании индекса Charlson у 65,7% исследуемых выявлены коморбидные состояния, из которых 57,7% составила АГ [53].

Результаты Kaiser Permanente Medical Care Program также продемонстрировали большую частоту встречаемости АГ, стенокардии, ИМ, нарушений ритма, сахарного диабета,

гиперлипидемии, инсульта, ХСН у больных, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ [54]. Согласно данным, полученным Holguin F. et al., наличие ХОБЛ при сочетании с АГ, ИБС, ХСН и сахарным диабетом значительно увеличивает частоту госпитализаций и уровень смертности [55].

Mannino D.M. et al. изучили распространённость и влияние сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и АГ на частоту госпитализаций и риск смерти у больных ХОБЛ с различными стадиями по GOLD. В исследовании приняли участие 20296 пациентов - 15341 участников в возрасте от 45 до 64 лет, 4955 старше 65 лет. У 10009 участников была выявлена ХОБЛ (от 0 до 4 по GOLD), что составило 49,3% от общего количества обследованных лиц, при этом распространённость АГ варьировала от 40,4 до 51,1% и превышала аналогичные показатели в группе без ХОБЛ. В результате проведения мультивариационного регрессионного анализа выявлено повышение риска АГ в 1,6 раза при тяжелой ХОБЛ (GOLD 3-4). Также отмечено увеличение частоты госпитализаций у больных ХОБЛ, страдающих АГ [26].

Не вызывает сомнения, что АГ является одним из основных коморбидных состояний, ассоциированных с ХОБЛ. Это продемонстрировано в популяционном случай-контроль исследовании, которое было проведено в Швейцарии с участием 340 948 пациентов с ХОБЛ во время госпитализации. Авторы обнаружили 82 коморбидных состояния, АГ была заболеванием с самой высокой распространенностью у больных ХОБЛ (24%) против 16% пациентов без ХОБЛ (ОШ 1.7, 95% ДИ [1.6-1.7], $p < 0,001$) [56].

Подобные результаты были получены в KNHANES V когорте (Korean National Health and Nutrition Examination Survey), где в результате многофакторного логистического регрессионного анализа среди 15 коморбидных состояний только АГ и история легочного туберкулеза были независимо связаны с ХОБЛ после поправки на конфаундеры [57].

В последнем исследовании Kim et al. (2017) ХОБЛ была диагностирована у 22,9% лиц, страдающих АГ, и у 14,3 % лиц без АГ. Посредством линейного регрессионного анализа была показана отрицательная корреляционная связь между пульсовым давлением и показателями легочной функции (ОФВ₁ и ОФВ₁/ФЖЕЛ, $p < 0,001$). Даже после поправки на возраст, статус курения, индекс массы тела, диабет, метаболический синдром и инсульт, ХОБЛ была независимо связана с АГ, что может объяснить связь между сердечно-сосудистыми заболеваниями и ХОБЛ (ОШ 1.71, 95% ДИ 1,37-2.13, $p < 0,01$) [58].

В другом японском исследовании продемонстрировано, что 25% больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями имеют ХОБЛ, которая была ранее не диагностирована [59].

Показано, что 17,6% курящих больных АГ с респираторными симптомами и 12% без респираторных симптомов имеют ХОБЛ. Причем у пациентов с респираторными симптомами в 56% случаев ХОБЛ не была диагностирована [60].

Эти данные диктуют необходимость активного внедрения стратегий диагностики ХОБЛ на ранних стадиях развития болезни у пациентов высокого риска.

Таким образом, результаты различных исследований продемонстрировали двунаправленный характер взаимосвязи АГ и ХОБЛ. С одной стороны, АГ ухудшает прогноз и увеличивает частоту госпитализаций у больных ХОБЛ. С другой стороны, отмечается увеличение распространенности АГ и сердечно-сосудистых осложнений по мере нарастания степени тяжести ХОБЛ.

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что высокая частота сочетания ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний является не просто результатом всё чаще диагностируемой поливалентной патологии, а отражением существования взаимосвязей между этими заболеваниями с общими звеньями патогенеза, требующими детального изучения и неоднозначного подхода к терапии.

5.4. АГ и ХОБЛ. Факторы риска

ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания имеют общие факторы риска такие как курение, возраст, пол, гиподинамия, ожирение и единые патогенетические механизмы (системное воспаление, оксидативные стресс, дисфункция эндотелия). Контроль факторов риска, модификация образа жизни у больных АГ и ХОБЛ могут существенно замедлить прогрессирование этих заболеваний и улучшить эффект терапевтических вмешательств [26, 61-63].

5.4.1. Табакокурение

Табакокурение относится к наиболее важным факторам риска развития ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии, в том числе и АГ. Курение в течение длительного времени сопряжено с 15-50 % риском возникновения ХОБЛ [64,65].

Недавние исследования показали, что популяционный атрибутивный риск составляет 51-72% [66]. Пассивное курение также увеличивает вероятность развития ХОБЛ (ОШ 1.48; 95% ДИ 1.18–1.85), [67] и в развивающихся странах экспозиция продуктов сгорания биотоплива является основным фактором риска развития ХОБЛ (ОШ 2.44; 95% ДИ 1.9–3.33) [68]. Хронические курильщики также демонстрируют 3-6 кратное увеличение риска развития инфаркта миокарда в сравнении с лицами без анамнеза курения [69]. Пассивное курение, экспозиция продуктов сгорания биотоплива также увеличивают риск развития ССЗ [70]. Это

объясняется влиянием курения на местное и системное воспаление, ремоделирующими эффектами на респираторную и сердечно-сосудистую системы (активация симпат-адреналовой системы, сосудистое повреждение, стабилизация АГ, атерогенез). Показано снижение эффективности антигипертензивной и бронхолитической терапии на фоне курения.

5.4.2. Возраст и старение

Так как увеличение распространенности ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии, в том числе АГ, ассоциировано с возрастом, привлекательная концепция - считать эти заболевания частью процесса старения [71, 72]. Большинство возраст-ассоциированных заболеваний связаны с хроническим воспалением, которое приводит к структурным изменениям и функциональной недостаточности органов, оксидативный стресс ведет к укорочению теломер, повреждению ДНК. Таким образом присутствует двунаправленная взаимосвязь - с одной стороны возраст ассоциирован с хроническим воспалением и оксидативным повреждением, с другой стороны любые заболевания, связанные с активизацией этих процессов, приводят к ускоренному старению.

5.4.3. Пол

Увеличивается количество доказательств, что пол может играть роль в восприимчивости к развитию ХОБЛ. По традиционным представлениям ХОБЛ чаще встречается у мужчин, однако последние исследования показывают высокую восприимчивость к сигаретному дыму у женщин [73, 74]. Точные механизмы этого феномена неизвестны, возможно это связано с меньшим размером дыхательных путей у женщин и различиями в метаболизме сигаретного дыма [75,76]. Кроме того, не вызывает сомнений, что мужчины имеют больший риск сердечно-сосудистый риск чем женщины, но есть основание полагать, что женщины более восприимчивы к вредоносным сосудистым эффектам курения, чем мужчины [77]. Также показано снижение уровня эстрогенов у курильщиков, что также может влиять на сердечно-сосудистый риск [78].

5.4.4. Избыточный вес и ожирение

АГ тесно связана с избыточной массой тела, а снижение массы тела сопровождается снижением АД [79]. В метаанализе показано снижение САД и ДАД на 4,4 и 3,6 мм рт. ст. при редукции веса на 5,1 кг [80]. У пациентов с ожирением эффективность антигипертензивных препаратов снижается, и монотерапия, как правило, не приводит к достижению целевого АД [19].

Сочетание ХОБЛ и ожирения является достаточно частой клинической ситуацией. Установлено достоверное преобладание ожирения среди пациентов с ХОБЛ в сравнении с общей популяцией больных [81, 82].

Ожирения у больных ХОБЛ сопровождается более выраженным снижением уровня физической активности и возрастанием частоты госпитализаций в отличие от больных ХОБЛ с нормальной массой тела. По данным КВ.Н.Lam et al., несмотря на более высокий риск развития метаболического синдрома у больных ХОБЛ в сравнении с пациентами, не страдающими данным заболеванием, только ожирение является компонентом, имеющим связь со степенью бронхиальной обструкции [83].

Предполагается, что наличие сопутствующего ожирения у больных ХОБЛ оказывает негативное влияние на течение заболевания и ассоциировано со значительным снижением спирометрических параметров, переносимости физической нагрузки, показателей качества жизни и выживаемости, частыми обострениями, развитием инсулинорезистентности и активацией системных воспалительных реакций [84, 85].

В ряде исследований установлено, что абдоминальное ожирение сопровождается снижением ФЖЕЛ и ОФВ₁, при наличии избыточной жировой ткани усугубляется бронхиальная обструкция, нарушается механика дыхательных движений грудной клетки на вдохе и выдохе, ухудшается проходимость дистальных дыхательных путей [86-88].

Согласно современным научным данным предполагается активное участие жировой ткани в процессах системного воспаления и формировании нарушений углеводного обмена у больных ХОБЛ, ожирению отводится роль независимого фактора риска развития и потенцирования системных воспалительных реакций. Кроме того, наличие ожирения у больных ХОБЛ является одним из ключевых механизмов развития сопутствующей сердечно-сосудистой патологии [89, 90].

Ключевые положения. Блок 3.

Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких.

Эпидемиология, эволюция представлений, факторы риска.

<ul style="list-style-type: none">• Приоритеты в изучении коморбидной сердечно-сосудистой и легочной патологии принадлежат отечественной терапевтической школе. Впервые этиопатогенетические взаимосвязи артериальной гипертензии и хронических заболеваний легких описаны в работах А.Л.Мясникова, Н.М.Мухарлямова в 1950-60-х годах.
<ul style="list-style-type: none">• Сочетание АГ и ХОБЛ является частой клинической ситуацией в терапевтической практике. Частота АГ при ХОБЛ по данным различных исследований достигает 60-70%.
<ul style="list-style-type: none">• АГ и ХОБЛ имеют общие факторы риска (табакокурение, возраст, избыточный вес и ожирение и т.д.)
<ul style="list-style-type: none">• АГ и ХОБЛ имеют двунаправленный характер взаимодействий. АГ ухудшает прогноз частоту госпитализаций больных ХОБЛ, по мере нарастания степени тяжести ХОБЛ увеличивается распространенность АГ и сердечно-сосудистых осложнений.
<ul style="list-style-type: none">• Хроническая обструктивная болезнь легких – независимый фактор риска развития сердечно-сосудистой патологии и смертности.

5.5. АГ и ХОБЛ - патогенетические взаимосвязи

5.5.1. Патогенетические особенности АГ у больных ХОБЛ

Для ХОБЛ характерны рецидивирующие эпизоды гипоксии, гиперкапнии, повышения внутриторакального давления вследствие обструкции дыхательных путей, активация процессов оксидативного стресса и системного воспаления, которые прямо или опосредованно могут приводить к формированию или усугублению АГ.

Среди вероятных механизмов, связывающих ХОБЛ и АГ, обсуждаются следующие:

1. Повреждение функции автономной нервной системы. В настоящее время ХОБЛ позиционируется как заболевание с выраженным системным компонентом и с негативным влиянием на сердечно-сосудистую и автономную нервную систему [91]. По мнению ряда исследователей, основным триггером, стимулирующим развитие легочной и системной АГ на фоне ХОБЛ, является гипоксия. По мере усиления степени вентиляционных нарушений увеличивается количество больных со стойким повышением артериального давления. На фоне интермиттирующей или хронической гипоксии со снижением оксигенации головного мозга происходит формирование застойных очагов возбуждения в подкорковых структурах с вазоконстрикторной доминантой и активацией симпатической нервной системы (СНС). Кроме того, повышение внутриторакального давления вследствие обструкции и хронического

воспаления дыхательных путей приводит к уменьшению барорефлекторной активности и увеличению активности симпатической нервной системы. Эти изменения автономной нервной функции могут объяснить повышение АД у больных ХОБЛ [92-95].

Гипоксия и, в меньшей степени, гиперкапния стимулируют центральные (продолговатый мозг) и периферические (аорта, сино-каротидная зона) хеморецепторы. Повышенная импульсация от хеморецепторов возбуждает сосудо-двигательный центр, в результате повышается симпатическая активность и снижается парасимпатическая (повышение АД и ЧСС). ХОБЛ и хроническая дыхательная недостаточность ассоциированы с симпатической гиперактивацией, которая также может быть причиной увеличения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при ХОБЛ [94, 96, 97].

Высокая ЧСС признается независимым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в общей популяции, а тахикардия в покое характерна для больных ХОБЛ [98]. Эти данные последнего времени потенцировали пересмотр наших представлений о месте и роли β -блокаторов в терапии пациентов с ХОБЛ.

2.Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. В недавних исследованиях утверждается роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в патогенезе как самой ХОБЛ так и экстрапульмональных проявлений этого заболевания.

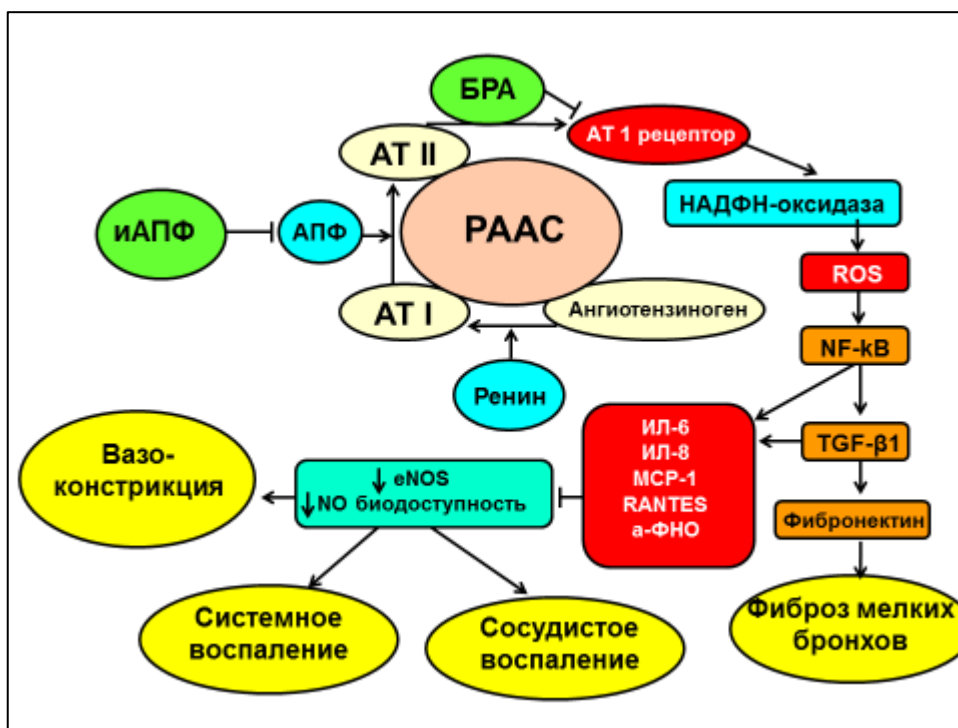


Рис.3. Влияние иАПФ и БРА на оксидативный стресс, провоспалительные сигнальные и пролиферативные эффекты, индуцируемые активацией РААС

(адаптировано из Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients with Cardiovascular Diseases /M. Cazzola et al.// Drugs. – 2017.)

Примечание: АПФ - ангиотензинпревращающий фермент, АТ_I – ангиотензин I, АТ_{II} – ангиотензин II, АТ₁ рецептор – рецептор ангиотензина II 1-го типа, БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину, ИАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИЛ-интерлейкин, НАДФН-оксидаза – никотинамидадениндинуклеотидфосфат, РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система, α-ФНО - фактор некроза опухоли-α, eNOS-эндотелиальная синтаза оксида азота, NF-κB- ядерный фактор каппа В, NO – оксид азота, TGF-β1 – трансформирующий фактор роста β1, MCP-1 – моноцитарный хемотаксический протеин – 1, RANTES – хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т клетками при активации, ROS – активные формы кислорода

Тканевые РААС активированы во многих тканях, в том числе в легких, скелетных мышцах. Показан высокий уровень экспрессии ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и рецепторов ангиотензина II в легких. Хроническая гипоксия напрямую или через повышение активности симпато-адреналовой системы (САС) может активировать циркулирующие и тканевые компоненты РААС, в том числе в почках [99-102]. Также показано увеличение плазменной активности ренина и альдостерона у пациентов с ХОБЛ [103].

РААС вовлечена в патогенез ХОБЛ посредством индукции выработки провоспалительных медиаторов в легких [104]. АП стимулирует выработку интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли-α (α-ФНО), моноцитарного хемотаксического протеина (MCP-

1), который обладает иммуномодулирующим эффектом на Т-клетки, что ассоциировано с легочным повреждением при ХОБЛ [105-107]. Кроме того, в недавнем исследовании показано, что продукция альвеолярными клетками 1 типа провоспалительных цитокинов в ответ на легочное повреждение модулируется системой РААС и этот процесс может быть ингибирован антагонистом АТ₁-рецепторов лозартаном [108]. Хроническое воспаление дыхательных путей является ключевой характеристикой ХОБЛ, связанной с процессами ремоделирования в легких, паренхиматозной деструкцией и развитием эмфиземы [109] (рис.3).

У больных ХОБЛ показано 5-6 кратное увеличение отношения АТ₁/АТ₂ рецептор в областях фиброза, окружающих бронхиолы, которое коррелировало с снижением ОФВ₁. Это подтверждает роль ангиотензина II в увеличении бронхиального сопротивления посредством активации АТ₁ рецептора [110]. Под контролем РААС (через АТ₁ рецептор) также находится продукция активных форм кислорода (ROS), потенцирующая митохондриальную дисфункцию, которая способствует оксидативному стрессу и нарушению редокс-сигналингу, наблюдаемому при ХОБЛ [111, 112].

РААС и легочный фиброз. Легочный фиброз играет существенную роль в патогенезе ХОБЛ. Во-первых, фиброз один из основных компонентов ремоделирования дыхательных путей при ХОБЛ, во-вторых – хорошо известно, что часть больных ХОБЛ имеет синдром CPFE (сочетание фиброза и эмфиземы) с определенными клиническими особенностями. Ангиотензин II обладает профибротическими свойствами. Показано что активация легочной РААС вовлечена в развитие фибротических процессов [113-115].

РААС и легочная гипертензия. Легочная гипертензия развивается вторично по отношению ХОБЛ и связана с эндотелиальной дисфункцией, ремоделированием легочных сосудов, которые развиваются вследствие активации оксидативного стресса, увеличения выработки провоспалительных цитокинов и протромботических медиаторов, многие из которых находятся под контролем РААС [116].

РААС и дисфункция скелетных мышц. Дисфункция скелетных мышц – ключевое системное коморбидное расстройство при ХОБЛ. Слабость, наблюдаемая у пациентов ХОБЛ, наиболее выражена в двигательных мышцах, и при биопсии в квадрицепсах наблюдается классический паттерн изменений с доминированием 2 типа волокон, редукцией капиллярной сети. [117-120]. Важно, что снижение силы квадрицепсов у больных ХОБЛ связано со снижением переносимости физических нагрузок, ухудшением общего состояния и ростом смертности независимо от степени дыхательных расстройств [121]. Через модуляцию провоспалительного статуса (цитокинов, ROS) АП играет роль в патогенезе мышечной

дисфункции при ХОБЛ. Протективные эффекты блокаторов РААС (периндоприл, эналаприл) в отношении миопатии скелетных мышц продемонстрированы в эксперименте и на клинических моделях ХОБЛ [122-123].

АПФ I/D полиморфизм при ХОБЛ. Показано что D/D генотип АПФ чаще представлен у курильщиков, у которых развивается ХОБЛ и ассоциирован с 2-кратным увеличением риска развития ХОБЛ. Эти данные доказывают, что существует генетическая связь - АПФ активность повышена при ХОБЛ и ассоциирована с нарушением легочной функции [124,125].

Таким образом, экспрессия системы РААС помимо вазоконстрикторных эффектов с повышением системного АД потенцирует целый ряд органных и сосудистых повреждений посредством активации оксидативного стресса, системного воспаления, эндотелиального повреждения. В настоящее время активно обсуждаются легочные эффекты активации РААС: ремоделирование легких, деструкция паренхимы, эмфизема, фиброз, нарушение бронхиальной проходимости, дисфункция скелетных мышц, апоптоз эпителиальных клеток, легочная гипертензия [126]. Поэтому блокада эффектов этой системы в настоящее время признается новой терапевтической стратегией у больных ХОБЛ.

3. Повышение жесткости крупных сосудов. Повышение сосудистой жесткости ассоциировано с ХОБЛ и может служить причиной развития АГ [127, 128]. Эластин – структурный белок, который поддерживает эластичность и проходимость дыхательных путей и регулирует (упорядочивает) гладкомышечные клетки в стенке сосуда. Развитие артериальной жесткости и деградация эластина - маркеры нормального процесса старения. Однако увеличение деградации эластина и баланса протеазы/антипротеазы в тканях, приводящие к эмфиземе у больных ХОБЛ, параллельно ускоряют развитие артериальной жесткости [129-131].

Системная деградация эластина за пределами легких при ХОБЛ продемонстрирована MacLay et al., который показал увеличение деградации эластина в коже больных ХОБЛ в сравнении с контролем, связь с тяжестью эмфиземы и скоростью распространения пульсовой волны [132,133].

Жесткость крупных сосудов, оцененная посредством измерения каротидно-фemorальной скорости распространения пульсовой волны, увеличена у пациентов с ХОБЛ, особенно при наличии эмфиземы независимо от степени экспозиции табачного дыма [134-136].

Рецидивирующие гипоксические состояния являются триггером системного воспаления посредством активации оксидативного стресса и увеличения провоспалительных цитокинов в сочетании с симпатической гиперактивацией могут приводить к утолщению артериальной стенки, увеличению жесткости и ускорению процессов атерогенеза. [127, 138-140]. Повышение

артериальной жесткости предрасполагает к повреждению других органов-мишеней, таких как сердце, мозг и почки [141]. В недавнем мета-анализе показано, что артериальная жесткость была сильным независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [142].

Таким образом, тканевая гипоксия, гипоксемия, оксидативный стресс и системное воспаление, возникающие при ХОБЛ, ускоряют процессы сосудистого повреждения, приводя к увеличению толщины стенки сосуда и уменьшению просвета, что ведет к развитию и стабилизации АГ.

5.5.2. АГ и ХОБЛ - этиопатогенетические взаимосвязи

В настоящее время не вызывает сомнения наличие общих патогенетических механизмов при ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии, таких как системное воспаление, эндотелиальное повреждение, нарушение баланса оксидативных и антиоксидантных систем. Воспаление, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция на системном и локальном местном уровнях (легкие, сосудистая стенка, миокард, почки) характерны для обоих заболеваний и при коморбидной патологии наблюдается как аддитивный, так и синергитический эффекты (рис.4).

Воспаление в легких у больных ХОБЛ представляет собой патологически усиленный воспалительный ответ дыхательных путей на длительное воздействие раздражающих факторов, основным из которых является табачный дым. Механизмы патологического усиления воспалительного процесса окончательно не изучены, значительную роль ученые отводят генетической предрасположенности, лежащей в основе активизации аутоиммунных процессов в легких, что обуславливает продолжение воспалительной реакции в бронхолегочной системе даже после отказа от курения [143]. У больных ХОБЛ легкие служат очагом патологического персистирующего воспаления с выбросом в кровоток провоспалительных цитокинов, оксидантов, что в свою очередь, ведет к системному воспалению, усугублению процессов атерогенеза, поражению сосудов, сердца, почек, истощению скелетной мускулатуры [144-145].

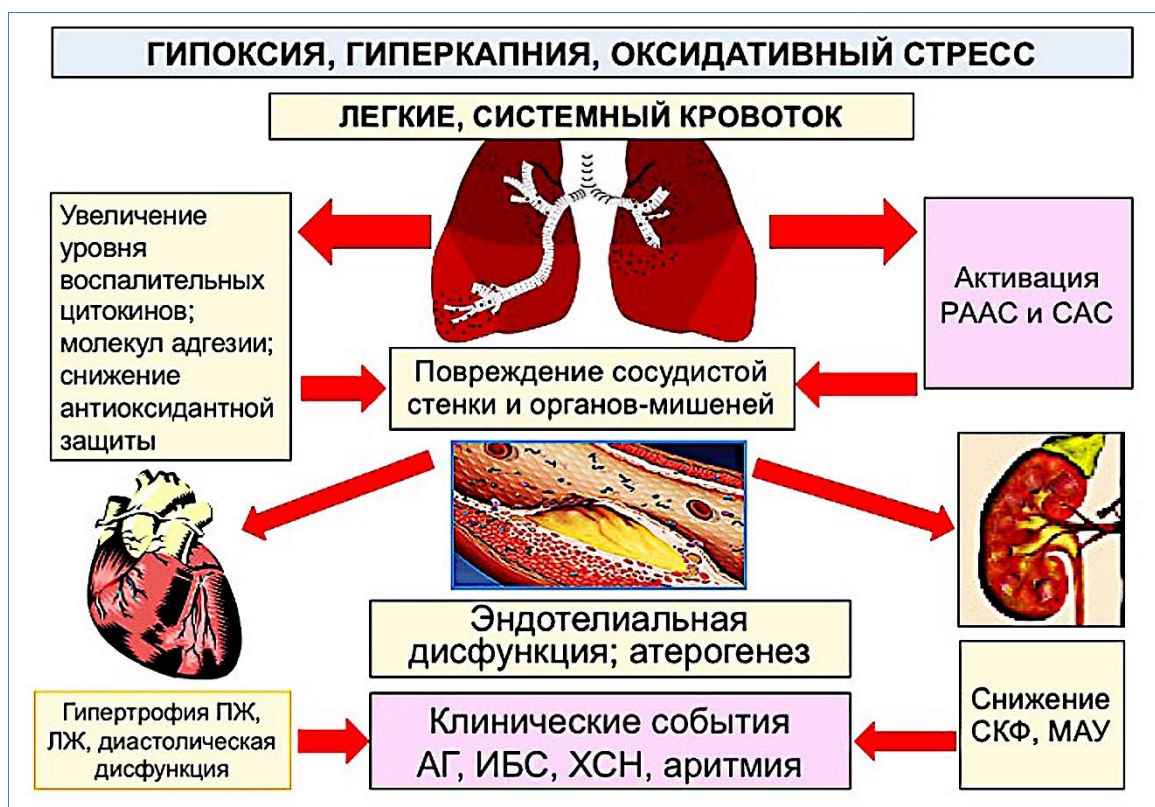


Рис.4. Этиопатогенетические взаимосвязи ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии

Примечание: ПЖ – правый желудочек, ЛЖ – левый желудочек, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САС – симпато-адреналовая система, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, МАУ - микроальбуминурия

Механизмы системного воспаления. Альвеолярные макрофаги, эпителиальные клетки бронхов, некоторые лимфоциты у больных ХОБЛ вырабатывают ИЛ-6, α -ФНО, ИЛ-1 β , ИЛ-12. Данные цитокины вызывают не только местные воспалительные реакции, но и проникают в системный кровоток и стимулируют гепатоциты к синтезу острофазовых белков – С-реактивный белок (СРБ), фибриноген. СРБ, α -ФНО, ИЛ-6 – маркеры системного воспаления. Эпидемиологические исследования показали, что повышение СРБ, ИЛ-6, фибриногена – предикторы плохого исхода у больных ХОБЛ, которые связаны с ускоренным падением легочной функции, большей склонностью к инфекционным обострениям и смертностью [145-150]. С-реактивный белок - один из основных маркеров системного воспаления. Это белок острой фазы, α_2 – глобулин, вырабатывается преимущественно печенью в ответ на повышение уровня ИЛ-6, ИЛ-1 β , α -ФНО. СРБ активирует систему комплемента, способствует усилению продукции цитокинов, усиливает адгезию лейкоцитов к эндотелию сосудов [151,152].

Он связывается с фосфолипидным комплексом поврежденных клеток, стимулируя ускоренный захват этих клеток макрофагами, усиливает поглощение макрофагами липопротеинов низкой плотности, стимулируя образование пенистых клеток, индуцирует экскрецию адгезивных молекул (ICAM-1 inter-cellular adhesion molecule-1) и хемокинов клетками эндотелия, стимулирует продукцию моноцитами тканевого фактора и образование моноцитарного белка хемоаттрактанта – 1, ключевого фактора миграции моноцитов в интиму сосудов [153, 154]. Все это ведет к ускорению процессов атерогенеза.

Высокие значения СРБ связаны с большим ежегодным падением ОФВ₁ и прогрессированием ХОБЛ. В проведенном метаанализе 14 исследований, посвященных определению маркёров системного воспаления при ХОБЛ, Gan W.O. et al. выявили значительное повышение уровня цитокинов и СРБ у больных ХОБЛ по сравнению с группой сравнения, при этом выраженность воспаления прогрессивно нарастала по мере снижения ОФВ₁ [155].

С-реактивный белок – не только маркер системного воспаления и активный фактор атерогенеза, но и независимый предиктор сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности больных ХОБЛ. Исследования показали связь между уровнем СРБ и повышением риска смерти от ССЗ. [156-160].

По результатам Framingham Study, концентрация СРБ менее 1 мг/л, в диапазоне 1-3 мг/л и более 3 мг/л соответствует низкому, умеренному и высокому риску сердечно-сосудистых событий [161]. В работе Man et al., проводимой на базе исследования Lung Health Study (4803 больных) показано, что у больных ХОБЛ уровень СРБ связан со смертностью от всех причин, сердечно-сосудистой смертностью и летальностью от рака легких [162]. Согласно результатам исследования Pinto-Plato V.M. et al. при использовании данной стратификации СРБ 60% больных ХОБЛ со стабильным течением относятся к категории высокого риска развития сердечно-сосудистой патологии [163, 164].

В ряде проведенных исследований у больных АГ выявлена повышенная концентрация таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-6, ИЛ-1 β , α -ФНО – установлена их связь с уровнями САД, ДАД, СрАД, пульсовым АД [165-167]. Показана прямая связь повышенного значения СРБ с уровнями САД, ДАД и СрАД у пациентов с АГ по сравнению с нормотензивными лицами, которая сохранялась и при исключении остальных факторов сердечно-сосудистого риска [168]. В проведенном проспективном исследовании Woman's Health Study у пациенток постменопаузального возраста с инициальным повышением значения СРБ на момент включения в исследование и отсутствием симптомов АГ в течение 7 лет

зарегистрировано развитие АГ [169]. Аналогичные результаты получены в результате 11-летнего наблюдения за нормотензивными мужчинами среднего возраста европеоидной расы – у лиц с изначальными уровнями СРБ > 3 мг/л развитие АГ отмечалось в 3,3 раза чаще по сравнению с участниками исследования с СРБ ≤ 1 мг/л [170].

Состояние оксидативной и антиоксидантных систем. Ткань легких содержит в большом количестве субстрат перекисного окисления липидов (ПОЛ) – ненасыщенные жирные кислоты, продукты окисления которых стимулируют активность протеинкиназы-С, высвобождение кальция, снижают синтез NO, уменьшают эндотелий-зависимую вазодилатацию, нарушают репликацию эндотелиальных клеток и ангиогенез, индуцируют апоптоз. В крови больных ХОБЛ наблюдается высокая активность перекисного окисления липидов, что истощает систему антиоксидантной защиты, развивается дисбаланс в системе оксидант/антиоксидант. Среди стимулирующих развитие оксидативного стресса факторов ведущая роль придается гипоксии и гипоксемии. [145, 171-175].

При АГ также подтверждено наличие окислительный стресса, который тесно связан с инактивацией NO, поражением эндотелия как важного органа-мишени [176-180]. В ряде клинических и экспериментальных исследований выявлено возрастание активных форм кислорода при одновременном падении уровня показателей антиоксидантной защиты, таких как супероксиддисмутаза (СОД), глутатионредуктаза, у больных АГ [181-183]. В исследовании Bhadoria P. et al. обнаружено повышение сывороточного уровня малонового диальдегида у больных АГ в сочетании с ХОБЛ по сравнению с нормотензивными пациентами [184].

В работах отечественных авторов выявлено увеличение продуктов ПОЛ у больных сочетанием АГ и ХОБЛ – ацилгидроперекисей (АЦП) в сравнении с контрольной группой здоровых курильщиков на 50% ($p < 0,0001$) и пациентами с изолированной АГ на 31,3% ($p < 0,004$), что отражает высокий уровень оксидативных повреждений. Отмечено увеличение активности ПОЛ по мере усугубления степени тяжести вентиляционных нарушений у пациентов в ХОБЛ и АГ [185-186].

В исследованиях, проведенных Shameem M. et al., выявлена положительная связь между значением общей антиоксидантной активности (ёмкости) сыворотки крови (ОААС) и уровнем ОФВ₁ и ФЖЕЛ у больных ХОБЛ при наличии отрицательных связей между эритроцитарной активностью СОД и ОФВ₁ [187]. В работах российских исследователей выявлено повышение ОААС в группах АГ и ХОБЛ и изолированной АГ в сравнении с группой здоровых курильщиков ($p < 0,0001$), что свидетельствует о закономерной активизации антиоксидантных механизмов защиты на фоне усиления оксидативного стресса. Однако ОААС в группе АГ и

ХОБЛ был ниже на 28,6% ($p < 0,0001$) в сравнении с группой изолированной АГ, что может отражать нарушение антиоксидантных протекторных механизмов на фоне выраженной активации ПОЛ [188-189].

В связи с доказанной ролью окислительного стресса в формировании и прогрессировании как АГ, так и ХОБЛ, логично предполагать, что сосуществование этих заболеваний усугубляет тяжесть общего патологического процесса и повышает степень кардиоваскулярного риска.

Дисфункция эндотелия. Дисфункция эндотелия (ДЭ) является независимым фактором риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты экспериментальных и клинических исследований последних лет подтвердили концепцию о важной причинно-следственной взаимосвязи между эндотелиальной дисфункцией, развитием и прогрессированием атеросклероза и АГ [190-198].

Основное значение в механизме развития ДЭ имеет окислительный стресс и системное воспаление с продукцией провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода (АФК), которые подавляют активность NO и увеличивают синтез мощных вазоконстрикторов (эндопероксиды, эндотелины, ангиотензин II), что ведет к дальнейшему нарастанию оксидативного стресса [6, 72, 200, 212]. Кроме того, системная и тканевая гипоксия вызывает структурные изменения эндотелиальных клеток, нарушает их функцию, антитромбогенную активность эндотелия (гиперпродукция тромбоксана, снижение простациклина) [199-200].

Активация эндотелия также связана с патологической выработкой большого количества сосудистых факторов, включающих молекулы адгезии, такие как ICAM-1 и VCAM-1. Показано увеличение выработки молекул адгезии при ХОБЛ в сочетании с АГ с ростом экспрессии VCAM-1 по мере усугубления степени тяжести вентиляционных нарушений (снижение ОФВ₁) [185-186]. При воздействии воспалительных медиаторов адгезивные молекулы способствуют прилипанию циркулирующих макрофагов и Т-лимфоцитов к эндотелию и их проникновению в интиму сосудов, что ведёт к дальнейшему его повреждению и персистенции неспецифического воспаления и активации процессов атерогенеза. Это в свою очередь создаёт предпосылки для манифестации атеросклероза и АГ или способствует их прогрессированию [202-206].

Показано, что нарушение функции эндотелия связано с низким ОФВ₁ и степенью выраженности эмфиземы легких по КТ у бывших курильщиков [201].

Таким образом, можно сделать следующее заключение. В настоящее время ХОБЛ признается заболеванием с выраженными системными проявлениями [23,30, 207,208].

Эпицентром воспаления у больных ХОБЛ являются легкие, откуда происходит распространение воспалительных цитокинов и оксидантов в системный кровоток («spill over» эффект – эффект «перелива») с развитием системной воспалительной реакции [144,145,207,209] (рис. 5). Воспаление играет ключевую роль в ремоделировании бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем у больных ХОБЛ (падение легочной функции, развитие атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний) (рис.6).

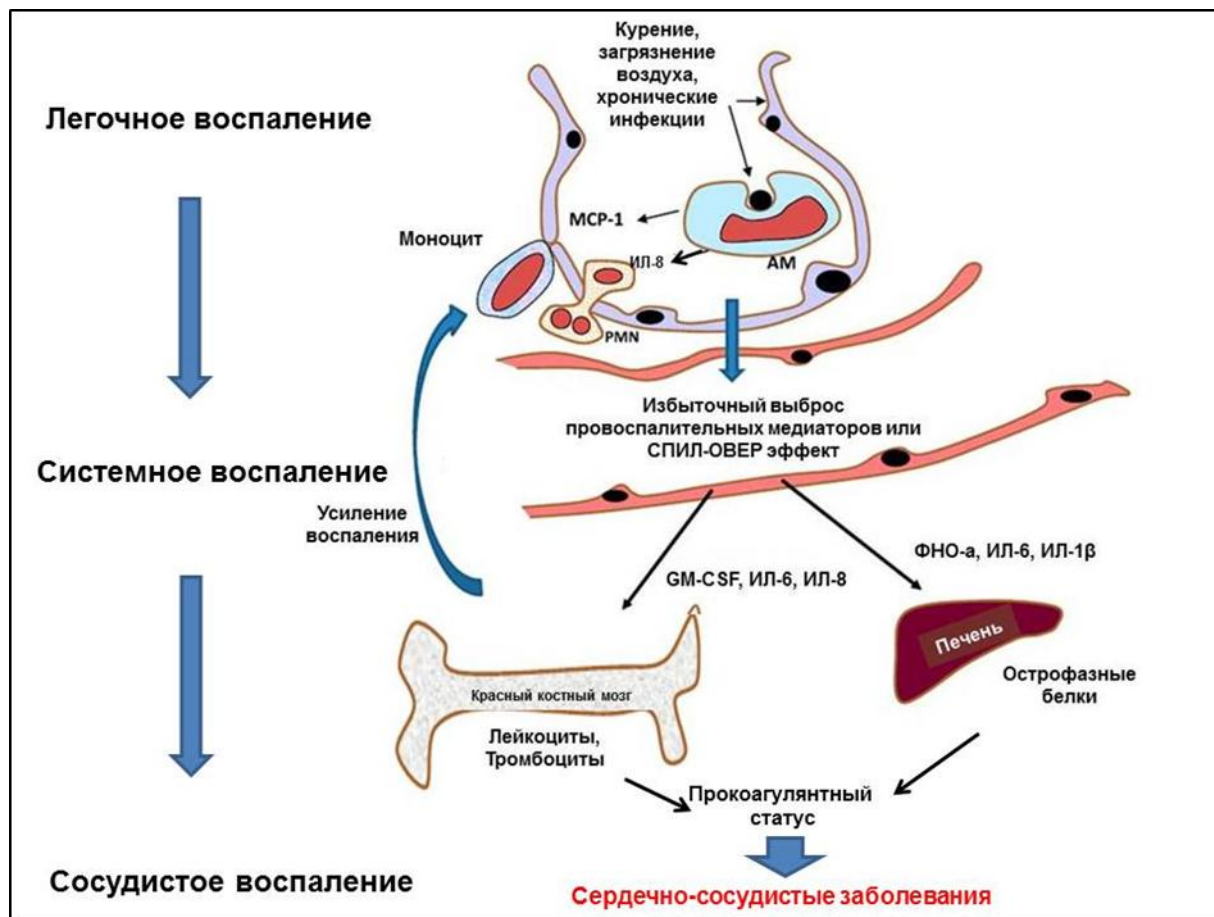


Рис.5. Механизмы развития системного воспаления при ХОБЛ. SPILL-OVER эффект - эффект «перелива», распространения цитокинов из лёгких в системный кровоток (адаптировано из Stephan Van Eeden, Jonathon Leipsic, S. F. Paul Man, and Don D Sin. The Relationship between lung inflammation and cardiovascular disease. Am J Respir Crit Care Med. 2012 Jul;1;186(1):11-6.)

Примечание: МСП-1-макрофагальный хемотаксический протеин 1, ИЛ - интерлейкин, GM-CSF - гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, ФНО-α - фактор некроза опухолей-α, АМ- альвеолярный макрофаг, PMN-полиморфно-ядерный лейкоцит.

Таким образом, не вызывает сомнения наличие общих патогенетических механизмов при ХОБЛ и АГ, таких как системное воспаление, эндотелиальное повреждение, нарушение баланса

оксидативных и антиоксидантных систем. Степень эндотелиального повреждения, состояние оксидативного статуса и антиоксидантной защиты тесно связаны со степенью тяжести вентиляционных нарушений у больных АГ и ХОБЛ.



Рис.6. Связь сердечно-сосудистых заболеваний и ХОБЛ

(адаптировано из Decramer M. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities. Lancet Respir. Med. 2013; 1(1): 73-83)

5.6. Принципы диагностики АГ и ХОБЛ

Стандарты диагностики коморбидной патологии (ХОБЛ и АГ) предусматривают алгоритмы выявления гипертензии и бронхообструкции у пациентов, имеющих общие клинические симптомы и общие факторы риска. Принципы диагностики изложены в рекомендациях Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Российского респираторного общества «Диагностика и лечение пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких» 2013 года [210].

1. Выявление анамнестических маркеров и симптомов ХОБЛ и АГ:

- факт повышения АД, длительность АГ, уровни повышения АД, наличие гипертонических кризов, величину АД вне и во время обострения ХОБЛ;
- имеются ли головная боль, головокружение, нарушения зрения, речи, сенсорные и двигательные расстройства, сердцебиение, боли в грудной клетке, одышка, отеки;
- характер и наличие одышки и/или удушья при физической нагрузке;

d) наличие и характер кашля (приступообразный, постоянный, в какое время суток, связан ли с физической активностью), наличие и характер мокроты (объем, гнойность, наличие вкраплений, прожилок крови, плевков, особенности экспекторации);

e) наличие и характер респираторных симптомов (свисты в груди, сухие и влажные хрипы);

f) особенность и частота простудных заболеваний (простуда более 10 дней, простуда опускается в бронхи, простуда с надсадным кашлем);

g) особенность и быстрота купирования симптомов бронхолитиками;

h) сроки возникновения жалоб.

2. *Наличие факторов риска развития сочетанной патологии ХОБЛ и АГ:*

a) наследственная отягощённость по артериальной гипертензии, сердечно-сосудистым заболеваниям, ХОБЛ;

b) интенсивность и стаж табакокурения (индекс пачка/лет);

c) нерациональное питание и ожирение;

d) низкая физическая активность, гиподинамия и физическая инертность;

e) жалобы на храп и указания на дыхательные паузы в период сна (апноэ сна).

3. *Принимаемые лекарственные препараты в последние 3 месяца.*

4. *Предшествующая антигипертензивная и бронхолитическая терапия:*

a) регулярно применяемые препараты, их эффективность и переносимость (необходимо учитывать, что пациент может принимать лекарственные препараты, не зная о механизме их действия, соответственно, необходимо получить информацию обо всех получаемых лекарственных препаратах) [210].

5.7. Клинико-функциональные характеристики АГ у больных ХОБЛ

На основании анализа проведенных исследований установлены следующие **клинико-функциональные особенности** артериальной гипертонии у больных АГ и ХОБЛ:

- **нарушения суточного профиля АД с преобладанием повышения АД в ночном периоде (non-dippers, night-peakers), высокие показатели вариабельности АД, особенно в ночное время [211-215].**

Данный факт связан с увеличением степени бронхиальной обструкции во время сна у больных ХОБЛ и возникновением значительной гипоксемии и гиперкапнии с активацией нейрогуморальных систем, регулирующих АД. Помимо гипоксии, причиной повышения АД могут служить резкие колебания интраторакального давления, возникающие во время эпизодов

затруднения дыхания, которые приводят к значительной активации симпатической нервной системы, развитию вазоконстрикции и, как следствие, к повышению АД. Эти же механизмы, вероятнее всего, лежат в основе повышения вариабельности АД в группе сочетания АГ и ХОБЛ.

- **высокая частота поражения органов-мишеней: увеличение степени диастолической дисфункции и гипертрофии левого желудочка [211-215].**

Изменения функции и структуры ЛЖ такие как гипертрофия ЛЖ, диастолическая дисфункция, уменьшение размеров полостей камер сердца и ударного объема описаны при ХОБЛ. В популяционном исследовании показано, выраженная эмфизема по КТ, тяжелые обструктивные нарушения были линейно связаны с нарушением наполнения ЛЖ, редукцией ударного объема и низким сердечным выбросом без изменения фракции выброса [216]. ХОБЛ ассоциирована с нарушением диастолической функции ЛЖ. Обнаружена линейная ассоциация постбронходилатационной ОФВ₁ с диастолической функцией ЛЖ, однофакторный и многофакторный анализы показали, что тяжелая ХОБЛ значимый предиктор повышения VE/VA (показатель диастолической функции). Причина диастолической дисфункции ЛЖ при ХОБЛ – механическое воздействие на сердце легочной гиперинфляции, снижение преднагрузки из-за гиперинфляции может служить причиной снижения объема ЛЖ и ПЖ [217-219].

Некоторые авторы также демонстрируют превалирование ЛЖ гипертрофии у нормотензивных пациентов с ХОБЛ без гипоксии [220]. Системное воспаление, активация тканевых РААС играют роль в структурном ремоделировании ЛЖ. Показано значимое нарушение геометрии ЛЖ (концентрическое ремоделирование) у пациентов с ХОБЛ без манифестирующих сердечно-сосудистых заболеваний и АГ [217].

Все вышеописанное касается пациентов с изолированной ХОБЛ. В когорте пациентов с коморбидной патологией АГ и ХОБЛ проведено небольшое количество исследований структуры и функции левых камер сердца. При анализе морфо-функциональных параметров сердца, наряду с закономерным нарушением функции правых отделов у больных АГ и ХОБЛ в сравнении с изолированной АГ, обнаружено более выраженное нарушение диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) с преобладанием патологических типов геометрии ЛЖ (концентрическая гипертрофия), что свидетельствует о большем ремоделировании при сопоставимом уровне АД. Не было выявлено статистически значимых отличий в объемных показателях и контрактильной функции желудочков. При изучении диастолической функции желудочков получена статистически значимая разница между значениями VE/VA как левого желудочка, так и правого желудочка (ПЖ) у больных группы сочетанной патологии и

пациентами с изолированной АГ ($p=0,0260$ и $p<0,0001$ соответственно). У 51% больных с сочетанием АГ и ХОБЛ выявлена гипертрофия миокарда ЛЖ, что превышает количество пациентов с подобными изменениями в группе с изолированной АГ (40%). Более выраженное ремоделирование ЛЖ у больных АГ и ХОБЛ, вероятнее всего, связано с влиянием гипоксических и воспалительных стимулов с активацией САС и тканевой РААС и свидетельствует о прогрессировании органных повреждений и повышении сердечно-сосудистого риска [214-215].

В группе АГ и ХОБЛ необходимо мониторинг состояния органов-мишеней для ранней диагностики и инициации органопротективной терапии.

- **высокая частота поражения органов-мишеней: хроническая болезнь почек**

В настоящее время не вызывает сомнений, что ХБП – состояние высокого сердечно-сосудистого риска. Показано увеличение общей и сердечной-сосудистой смертности по мере снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и увеличения альбуминурии (АУ) у пациентов с АГ, диабетом и в общей популяции [218-220].

У пациентов с ХОБЛ чаще регистрируется потеря белка, чем в общей популяции [221-223]. Распространенность альбуминурии среди пациентов ХОБЛ после поправки на статус курения, АГ и диабет составляет приблизительно 25%. Показана связь между альбуминурией и степенью вентиляционных нарушений у больных ХОБЛ [222-224].

Альбуминурия признается «новым» биомаркером высокого сердечно-сосудистого риска у пациентов с ХОБЛ [225]. Показана связь показателей СКФ и отношения альбумин/креатинин мочи с показателем общей смертности у больных ХОБЛ независимо от коморбидных состояний [226-229]. По результатам когортных исследований и мета-анализов показано, что пациенты с ХОБЛ имеют в 1.61 раз выше риск развития ХБП после поправки на потенциальные конфаундеры (возраст, пол, статус курения и ИМТ) [230-231].

Воспаление, дисфункция эндотелия, тромбогенные факторы определены как потенциальные механизмы связи между протеинурией и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Среди факторов, влияющих на развитие почечного повреждения у больных ХОБЛ обсуждается роль гипоксемии, гиперкапнии, провоспалительный статус, оксидативный стресс, активация РААС. Гипоксемия, гиперкапния снижают эффективный почечный кровоток, потенцируют гломерулярное и тубуло-интерстициальное повреждение. Системное микроваскулярное повреждение связывает ХОБЛ и ХБП [222-223].

Коморбидность АГ и ХОБЛ связана с более выраженным и ранним почечным повреждением. При сравнении пациентов изолированной АГ и группы сочетанной патологии

были выявлено более значимое снижение скорости клубочковой фильтрации и увеличение уровня альбуминурии у пациентов АГ и ХОБЛ [214-215].

Таким образом, больные ХОБЛ и АГ имеют высокий риск развития ХБП, что связано с высоким уровнем воспаления и оксидативного повреждения с активацией нейро-гуморальных и обосновывает активное использование нефропротективных стратегий в этой клинической группе.

- **изменения в системе тромбоцитарного гемостаза, реологии крови и микроциркуляторные нарушения** [211-215]

Важной функциональной характеристикой АГ при ХОБЛ является выраженная степень реологических и агрегационных нарушений. Показано влияние гипоксии и гиперкапнии на мембрану клеток крови с уменьшением деформируемости эритроцитов и увеличением количества активирующихся тромбоцитов. Данные изменения приводят к нарушению кислородтранспортной функции крови и замыкают порочный круг патологических гипоксических реакций. Показана зависимость эластичности эритроцита от происходящих в нем процессах диффузии газов (O_2 , CO_2), что отражается на реологических свойствах крови. У больных АГ в сочетании с ХОБЛ выявлено увеличение среднего радиуса агрегатов по сравнению с изолированной АГ при спонтанной агрегации, и индуцированной агрегации тромбоцитов, а также индексов агрегации и деформируемости эритроцитов, которые оставались нормальными у больных АГ [].

Тромбоцитарный гемостаз и реология крови влияют на состояние тканевой перфузии. Установлено, что при АГ в сочетании с ХОБЛ преобладают патологические спастико-гиперемический и гиперемический гемодинамические типы микроциркуляции, а также присутствуют наиболее неблагоприятные спастико-стазический и стазический типы. При изолированной АГ превалирует спастический тип и отсутствуют застойные явления в микроциркуляторном русле [211-215].

Таким образом, для больных АГ в сочетании с ХОБЛ характерны патофизиологические изменения в системе микроциркуляции с преобладанием гиперемических и застойных явлений в веноулярном звене, к которым присоединяются реологические расстройства, связанные с внутрисосудистой агрегацией эритроцитов, нарушением функции тромбоцитов и локальным стазом в микрососудах. Эти процессы тесно связаны с вентиляционно-перфузионными нарушениями, с воздействием гипоксии, гиперкапнии на микрокровоток.

- **высокая степень системного воспаления, эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса**

Механизмы сосудистого повреждения при ХОБЛ реализуются, прежде всего, через активацию хронического воспаления, интенсификацию процессов свободнорадикального окисления на фоне бронхиального воспалительного повреждения и гипоксии.

Ключевые положения. Блок 4.

ХОБЛ и АГ. Патогенетические взаимосвязи, клинико-функциональные особенности АГ у больных ХОБЛ.

<ul style="list-style-type: none"> • <i>Исследованы патогенетических механизмы формирования и стабилизации АГ у больных ХОБЛ:</i> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Нарушение функции автономной нервной системы с активацией САС</i> 2. <i>Активация РААС (показано участие РААС в формировании легочного фиброза, легочной гипертензии и дисфункции скелетных мышц у больных ХОБЛ)</i> 3. <i>Сосудистое повреждение с повышением жесткости крупных сосудов</i>
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Общими патогенетическими механизмами развития и стабилизации АГ и ХОБЛ являются:</i> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Системное воспаление. Локальное воспаление в бронхолегочной системе со «spill-over» эффектом (эффект распространения провоспалительных цитокинов в системный кровоток)</i> 2. <i>Дисбаланс в системе оксидант/антиоксидант с формированием оксидативного повреждения на локальном и системном уровнях.</i> 3. <i>Эндотелиальное и сосудистое повреждение с ускорением процессов атерогенеза.</i>
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Установлены следующие клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии у больных ХОБЛ:</i> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Нарушения суточного профиля АД с преобладанием повышения АД в пассивный период, повышенная вариабельность АД</i> 2. <i>Высокая частота поражения органов-мишеней (ремоделирование ЛЖ, почечное повреждение, сосудистое ремоделирование)</i> 3. <i>Изменения в системе тромбоцитарного гемостаза, реологии крови, нарушения тканевой перфузии</i> 4. <i>Высокая степень системного воспаления, эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса.</i>

6. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ И АГ

6.1. Изменение образа жизни, коррекция факторов риска

К рекомендованным изменениям образа жизни с доказанным снижающим действием на АД относятся: ограничение соли, снижение употребления алкоголя, диета с большим потреблением овощей и фруктов, низкожировая и другие виды диеты, снижение и удержание массы тела и регулярные физические нагрузки [19, 216]. Кроме того, абсолютно обязательным является отказ от курения для уменьшения сердечно-сосудистого риска и стабилизации АД [231, 232]. К традиционным немедикаментозным вмешательствам при ХОБЛ относят отказ от курения, программы физической реабилитации. У больных ХОБЛ на всех стадиях отмечается положительная динамика на фоне программ физической тренировки, что выражается как в улучшении переносимости физической нагрузки, так и в уменьшении одышки и слабости [5, 233].

6.2. Терапия ХОБЛ

Для лечения сердечно-сосудистых заболеваний и бронхолёгочных заболеваний применяется широкий арсенал терапевтических средств и немедикаментозных подходов. Однако ведение больных с легочно-кардиальной коморбидностью остаётся серьёзной проблемой, ввиду сложностей диагностики, взаимного отягощения течения каждой из коморбидных патологий, а также проблеме межлекарственных взаимодействий и лекарственной ятрогении в условиях вынужденной полипрагмазии [234,235].

6.2.1 Базисная бронхолитическая терапия пациентов ХОБЛ

Установлено, что ни один из ингаляционных препаратов (таблетированные формы не используются в базисной терапии ХОБЛ) не позволяет предупредить снижение функции лёгких (ОФВ₁ и ФЖЕЛ) у пациентов ХОБЛ. Более того, абнормальность воспалительной реакции, зачастую её системный характер, создаёт значительные трудности в поиске патогенетической терапии, особенно в случаях пациентов с принципиально противоположными фенотипами. Например, терапия ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) признается необоснованной при эмфизематозном фенотипе (пациенты имеют максимальную толерантность к стероидам) и может быть использована при бронхитическом фенотипе (при числе эозинофилов >3% или >300 кл/мл³).

Не менее важным является аргумент, полученный в ходе широкомасштабного исследования ECLIPSE о том, что уровень ОФВ₁ не имеет строгой корреляции со степенью выраженности симптомов ХОБЛ и влиянием болезни на пациента [236].

Это означает, что уровень базисной терапии ХОБЛ не должен напрямую зависеть от выраженности обструктивного компонента, а скорее связана с выраженностью симптомов, частотой обострений и влиянием болезни на пациента по шкале САТ. Однако, необходимо учитывать и тот факт, что у пациентов с коморбидной патологией (например, ХОБЛ+АГ) симптомы могут быть обусловлены не только респираторной, но и сердечно-сосудистой патологией. На практике это может привести к неоправданному увеличению объёма и интенсивности такой терапии. Таким образом, при сохранении привычного уровня кашля, мокроты, одышки, частоты обострений не существует клинически обоснованного решения об усилении уровня и характера базисной терапии пациентов ХОБЛ [237].

В последние десятилетия клинические рекомендации (руководства) стали основным документом, в котором определяются различные аспекты ведения больных ХОБЛ. Очень важным разделом клинических руководств являются алгоритмы ведения пациента и принятия клинических решений, основная проблема которых – достижение баланса между различными вариантами течения заболевания, и простотой графического изображения. Важное условие применимости алгоритма в условиях реальной клинической практики – реалистичный подход.

Ниже представлен отечественный алгоритм, отражающий сегодняшние взгляды на дифференцированные подходы к ведению больных ХОБЛ (рис.7) [237]. Особенностью алгоритма является его применимость врачами первичного звена (нет необходимости использования спирометрического теста в оценке тяжести функциональных нарушений) и начало базисной терапии с пролонгированных бронхолитических препаратов. Необходимо признать, что именно двойная бронхолитическая терапия пролонгированными ингаляционными препаратами на сегодняшний день повсеместно признается своеобразным «патогенетическим» лечением, поскольку выполняемое ими воздухоносное стентирование мелких бронхов достоверно и устойчиво устраняет «воздушную ловушку» - основной функционально-структурный дефект («перераздутое лёгкое») лежащий в основе патогенетических механизмов одышки и воспаления у пациентов ХОБЛ.

При наличии повторных обострений болезни (более 2 в год или более 1 с госпитализацией в стационар) в терапию пациентов ХОБЛ активно добавляются ингаляционные глюкокортикостероиды, которые воздействуя на эозинофильный компонент воспаления, существенно уменьшают тяжесть и число обострений пациентов ХОБЛ, особенно при бронхитическом фенотипе и числе эозинофилов $>2-3\%$ или $>200-300$ клеток/мкл. Фенотипическая терапия ХОБЛ возможна только по решению специалиста, обладающего навыком и знанием особенностей её применения. Перечень основных лекарственных

препаратов, зарегистрированных в России и применяемых для базисной терапии больных ХОБЛ с дозировками и фармакодинамическими характеристиками представлен в Приложении 5.



Рис.7. Алгоритм дифференциального подхода к терапии пациентов ХОБЛ различных фенотипов (адаптировано из Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И., Чучалин А.Г. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни лёгких: алгоритм принятия клинических решений. Пульмонология. 2017; 27(1):13-20.)

Примечание: mMRC – шкала одышки (Medical Research Council Dyspnea Scale); CAT – оценочный тест ХОБЛ (COPD Assessment Test); ДДАХ – длительно действующий антихолинергический препарат; ДДБА – длительно действующий β_2 -агонист; ДДАХ/ДДБА – длительно действующий комбинированный препарат АХ+БА; ИГКС/ДДБА – длительно действующая комбинация ИГКС и ДДБА; ДДАХ/ДДБА/ИГКС – комбинация трёх препаратов длительного действия (2-х бронходилататоров и ингаляционного стероида)

6.2.3. Действие бронхолитиков на сердечно-сосудистую систему

Необходимо отметить, что практически все бронхорасширяющие препараты, активно используемые в терапии ХОБЛ, влияют на сердечно-сосудистую систему, особенно у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Принято выделять «терапевтическое окно» дозировок

лекарственных препаратов и выход за пределы указанного диапазона. Это имеет значение, поскольку бесконтрольное увеличение суточных доз β_2 -агонистов (как пролонгированных, так и короткого действия) и М-холинолитиков может существенно изменять ЧСС, уменьшать содержание калия, способствуя тем самым увеличению риска ишемических событий, проаритмогенных эффектов. Установлено также действие на тонус периферических сосудов, нестабильность АД (снижение ДАД и повышение САД), ухудшение сердечной недостаточности вплоть до формирования кардиомиопатий [238].

Агонисты β_2 -адренорецепторов. Считается, что изменение автономной функции сердца, связанное с ингаляцией агониста β_2 -адренорецептора существенно увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений. Однако, в исследовании Wilchesky et al. базисная терапия β_2 -агонистами короткого (КДБА) и пролонгированного действия (ДДБА) была связана с весьма скромным увеличением рисков [239]. Кроме того, описанные случаи ухудшения аритмии, увеличения частоты сердечного ритма у пациентов ХОБЛ, ранее испытывавших аритмии и гипоксемию, существенно зависели от дозы используемого препарата и его рецепторной активности (полный или частичный агонист) [240].

Дозозависимые эффекты бронхолитиков мало изменяются при продолжающемся табакокурении, стаже ХОБЛ, хронических сосудистых заболеваниях, повышенном факторе риска ССЗ. Проведённый мета-анализ 24-х рандомизированных контролируемых исследований по оценке безопасности ингаляционных ДДБА у пациентов ХОБЛ установил отсутствие повышения риска фатальных сердечно-сосудистых событий (ССС). Более того, в субанализе установлено достоверное снижение фатальных СССР при применении ДДБА, как при длительном наблюдении, так в краткосрочных исследованиях (не более 6 месяцев) [241].

Неудивительно, что ингаляционные бронходилататоры играют существенную роль в терапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) из-за их возможности достоверно улучшать лёгочную функцию, особенно при наличии обструкции дыхательных путей [242].

Агонисты мускариновых рецепторов (М-холинолитики). В единичном мета-анализе 2008 года было установлено влияние М-холинолитиков на возрастание нежелательных кардиоваскулярных явлений не нашедшее впоследствии подтверждения в крупнейшем объединённом анализе данных о нежелательных кардиоваскулярных событиях при использовании тиотропия бромида с устройством доставки HandiHaler (18 мкг) или Respimat (5 мкг) у 14909 пациентов ХОБЛ, принявших участие в рандомизированных клинических исследованиях с периодом лечения более 4 недель [243]. Более того, было достоверно

установлено что терапия тиотропиум бромидом пациентов ХОБЛ не ассоциируется с возрастанием риска значимых неблагоприятных и фатальных сердечно-сосудистых явлений [244]. Аналогичные результаты безопасности применения тиотропия бромида в терапии пациентов ХОБЛ получены и в ходе последнего мета-анализа сравнения HandiHaler (18 мкг) или Respimat (5 мкг). Убедительно показано, что терапевтические дозы тиотропия бромида в различных системах доставки снижают риски неблагоприятных и фатальных сердечно-сосудистых событий пациентов ХОБЛ при периоде терапии более 12 месяцев [245].

Двойная бронходилатация - пролонгированные β_2 -агонисты и пролонгированные М-холинолитики. В настоящее время краеугольной стратегией терапии пациентов ХОБЛ является двойная бронходилатация, когда внутри одного ингаляционного устройства содержится как пролонгированный ингаляционный β_2 -агонист (ДДБА), так и пролонгированный М-холинолитик (ДДАХ). Несмотря на высокую терапевтическую дозу бронхолитиков существенных мультипликативных или аддитивных взаимодействий между ДДБА и ДДАХ с точки зрения их сердечно-сосудистой безопасности для пациентов ХОБЛ установлено не было [246]. Более того, систематический обзор с мета-анализом терапии двойной фиксированной комбинацией ДДБА/ДДАХ пациентов стабильной ХОБЛ не обнаружил каких-либо существенных различий профиля сердечно-сосудистой безопасности по сравнению с лечением моно компонентными препаратами [247].

Интересно, что фиксированная комбинация умеклидиниум/вилантерол имела тенденцию к повышению профиля сердечно-сосудистой безопасности ($p=0.057$), в то время как комбинация индакатерол/гликопирроний достоверно уменьшала ($p<0.05$) тяжёлые нежелательные сердечно-сосудистые события пациентов ХОБЛ [248].

Ключевые положения. Блок 5.

ХОБЛ и АГ. Немедикаментозные терапевтические стратегии. Базисная бронхолитическая терапия.

<ul style="list-style-type: none"> • К традиционным немедикаментозным вмешательствам при АГ и ХОБЛ относятся отказ от курения, программы физической реабилитации, ограничение употребления соли и алкоголя, снижение массы тела.
<ul style="list-style-type: none"> • Базисная бронхолитическая терапия ХОБЛ в сочетании с АГ проводится по общепринятым алгоритмам. Золотым стандартом признается использование двойной бронхолитической терапии пролонгированными препаратами (β_2-агонист+М-холинолитик)
<ul style="list-style-type: none"> • Современные бронхолитические препараты (β_2-агонисты и М-холинолитики) используемые в терапевтических дозах не оказывают негативного влияния на сердечно-сосудистую систему у больных АГ

6.3 Антигипертензивная терапия у больных ХОБЛ и АГ

6.3.1. Общие принципы антигипертензивной терапии у больных ХОБЛ

В текущих европейских и национальных рекомендациях по АГ утверждены основные принципы назначения антигипертензивной терапии:

- основные преимущества антигипертензивной терапии обусловлены снижением АД как такового и влияние препаратов на связанные с АГ исходами одинаково, либо незначительно различается
- предсказать эффективность конкретного препарата у конкретного пациента невозможно и все классы препаратов имеют свои преимущества и противопоказания.
- при выборе антигипертензивной терапии врач должен учитывать клинический портрет пациента: наличие поражения конкретных органов-мишеней, клинические события, сопутствующие состояния (Приложение 7).
- утверждены оптимальные комбинации антигипертензивных препаратов (Приложение 9)
- у большинства пациентов с АГ для контроля АД требуется назначения схем комбинированной терапии (Приложение 8).
- разработаны целевые значения АД для различных групп пациентов (Приложение 6)

Терапия в группе пациентов АГ и ХОБЛ должна включать как лекарственные воздействия, так и нефармакологические вмешательства. Коррекция образа жизни включает прекращение курения (снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности и торможение ремоделирования бронхо-легочной системы); умеренную физическую активность - кардио-респираторный фитнес с включением легочных реабилитационных программ (улучшение респираторных симптомов, качества жизни, толерантности к физическим нагрузкам).

Для выбора оптимального препарата для лечения пациентов ХОБЛ и АГ необходимо учитывать следующие факторы:

- эффекты препаратов, используемых для лечения ХОБЛ, на сердечно-сосудистую систему
- эффекты антигипертензивных препаратов на бронхолегочную систему
- совместимость пульмонологических и кардиологических терапевтических

стратегий

- сопутствующие факторы риска и коморбидность (дислипидемия, гиперурикемия, диабет, хроническая болезнь почек)

Проведённые исследования свидетельствуют о более высокой степени сосудистого и органного повреждения у пациентов с сочетанием АГ и ХОБЛ, что увеличивает сердечно-сосудистый риск и диктует необходимость индивидуализации схем терапии с подбором антигипертензивных препаратов с выраженными органопротективными, антиоксидативными и эндотелийрегулирующими эффектами в сочетании с базисной терапией ХОБЛ.

Не вызывает сомнения, что в лечении АГ при ХОБЛ оправдано назначение препаратов не только эффективно снижающих АД, но и отвечающих ряду требований:

- адекватный контроль АД в ночные и ранние утренние часы;
- совместимость препаратов с базисными средствами лечения ХОБЛ;
- отсутствие эффектов, ухудшающих бронхиальную проходимость, усугубляющих гипоксию
- положительное влияние на гемодинамику малого круга кровообращения;
- выраженные кардио- и вазопротективные эффекты
- отсутствие влияния на фармакодинамику антигипертензивных препаратов в условиях гипоксии [19].

Желательным эффектом антигипертензивного препарата при наличии сопутствующей ХОБЛ является его воздействие на патогенетические звенья АГ при ХОБЛ - регресс системного воспаления и уменьшение влияний провоспалительных стимулов, антиоксидантная защита и положительное влияние на эндотелиальную функцию.

Нет неопровержимых убедительных доказательств, основанных на рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), что антигипертензивные препараты снижают смертность у пациентов ХОБЛ и АГ. Проведенные исследования отличаются малой выборкой, небольшой длительностью наблюдения и из-за этого не позволяют оценивать жесткие конечные точки. Врачам, наблюдающим пациентов с АГ и ХОБЛ, важно понимать, что ни одна из клинических рекомендаций не доказана в ходе РКИ, рекомендации по антигипертензивной терапии основываются на исследованиях случай/контроль или согласованном мнении экспертов.

К основным классам антигипертензивных препаратов, которые могут быть использованы как средство инициальной и поддерживающей терапии в монорежиме или комбинациях при артериальной гипертензии в соответствии с современными рекомендациями относят:

тиазидовые диуретики (ТД), β -адреноблокаторы (БАБ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы AT_1 -рецепторов (БАР), блокаторы кальциевых каналов (БКК). Препараты других классов (α -адреноблокаторы, препараты центрального действия, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, вазодилататоры) обычно используют в комбинированной антигипертензивной терапии при неэффективности двух- трехкомпонентных схем терапии препаратами первого ряда [19]. Совершенствование терапии АГ прежде всего связано в современных условиях с индивидуализацией подходов в зависимости от клинического статуса пациента.

6.3.2. Диуретики

Тиазидовые диуретики не имеют прямых отрицательных эффектов на проходимость дыхательных путей и легочные функции [249]. Они могут быть полезны для профилактики задержки жидкости у пациентов с ХСН, которая часто осложняет течение ХОБЛ. Однако потенциальные гипокалиемические эффекты должны приниматься во внимание. Эта проблема также связана со способностью β_2 -агонистов и системных глюкокортикоидов, используемых при обострениях ХОБЛ, вызывать гипокалиемию [250-251]. У пациентов с ХОБЛ и хронической гиперкапнией могут быть другие потенциальные проблемы при использовании диуретиков. Это прежде всего метаболический **ацидоз**, индуцированный тиазидовыми диуретиками, который может подавлять дыхательную активность, и потенциально ухудшать степень гипоксемии и гиперкапнии [252]. Кроме того, диуретики способны увеличивать гематокрит и нарушать мукоцилиарный клиренс в бронхиолах [253-255].

Индапамид имеет хороший профиль эффективности и безопасности. В 28 недельном исследовании пациентов с АГ и ХОБЛ на базисной терапии бронходилататорами отмечено снижение АД и улучшение респираторных показателей [256]. Индапамид при добавлении к неэффективной комбинированной схеме антигипертензивной терапии у больных ХОБЛ продемонстрировал следующие эффекты: достижение целевых цифр АД, нормализация суточного профиля АД, снижение повышенной вариабельности и скорости утреннего подъема АД при отсутствии негативного влияния на клинические проявления ХОБЛ, вентиляционную функцию легких и уровень калия в сыворотке [257].

При мониторинговании электролитов и газового состава крови использование диуретиков может быть безопасным. Кроме того, в современных схемах комбинированной антигипертензивной терапии диуретики используются в небольших дозах и часто с препаратами способными уменьшить потери калия (ИАПФ, БАР).

Таким образом, использование тиазидовых диуретиков в небольших дозах при ХОБЛ является безопасным особенно в комбинациях с препаратами, блокирующими РААС.

Петлевые диуретики. Среди пациентов с нормальной функцией почек петлевые диуретики имеют меньший антигипертензивный эффект, чем тиазидовые диуретики. Это может быть связано с короткой продолжительностью действия петлевых диуретиков в сравнении с тиазидовыми. Однако петлевые диуретики могут быть полезны у пациентов с ХОБЛ и резистентной АГ с объем-зависимыми механизмами резистентности и у пациентов имеющих СКФ < 30 мл/мин/м². Пациенты с ХОБЛ имеющие хронический респираторный ацидоз, получающие глюкокортикоиды и β_2 -агонисты, при назначении петлевых диуретиков должны подвергаться тщательному мониторингу электролитов с назначением калий-сберегающих средств. Кроме того, при систематичном использовании в высоких дозах они способны вызывать увеличение гематокрита, что ведет к нарушению тканевой перфузии. [258].

Калий-сберегающие диуретики. Триамтерен и амилорид обладают минимальным антигипертензивным эффектом и широко не используются в лечении АГ [259]. Однако препараты могут иметь преимущество при добавлении с комбинированной терапии у пациентов с резистентной АГ. Нет специфических противопоказаний или данных по использованию этих препаратов у пациентов с ХОБЛ.

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов. Препараты доказали преимущество при включении в многокомпонентные схемы при резистентной АГ [260,261]. Нет специфических противопоказаний к использованию этих препаратов у пациентов с ХОБЛ. Присоединение в базисной терапии АГ у больных ХОБЛ спиронолактона ассоциировалось с снижением гипертрофии ЛЖ, размеров полостей сердца, легочной гипертензии и повышением контрактильной функции ($p < 0,05$) [262].

6.3.3. Блокаторы кальциевых каналов

Недигидропиридиновые БКК. Как известно, препараты этого класса обладают отрицательным хроно-, дромо- и батмотропным эффектами. Они противопоказаны у пациентов со сниженной фракцией выброса ЛЖ (<40%), однако могут с успехом использоваться у пациентов с ХОБЛ для контроля частоты при синусовой тахикардии, фибрилляции предсердий, как антиангинальный препарат при стенокардии.

Дигидропиридиновые БКК. Изначально препараты этого класса считались потенциально опасными у пациентов с ХОБЛ из-за ухудшения вентиляционно-перфузионного соотношения и увеличения гипоксемии (подавление компенсаторной вазоконстрикции артериол в условиях гипоксии в невентилируемых участках легких). Дальнейшие исследования показали

незначительное ухудшение гипоксемии, которое компенсировалось за счет улучшения центральной гемодинамики [263].

БКК индуцируют релаксацию гладких мышц в бронхиолах и ингибируют снижение ОФВ₁, индуцированное физической активностью и метахолином. Они способны потенцировать β_2 -рецептор опосредованную бронходилатацию и уменьшать неспецифическую бронхореактивность, поэтому использование БКК может быть полезным у пациентов с ХОБЛ и АГ [260,264].

Кроме того, показана способность БКК улучшать гемодинамику малого круга, уменьшать степень легочной гипертензии. Учитывая увеличение ЧСС на фоне дигидропиридиновых БКК, что является нежелательным у больных ХОБЛ, которые демонстрируют увеличение ЧСС на фоне активации СНС и гипоксии, необходимо использовать ретардированные формы нифедипина, избегать высоких доз.

В последних европейских рекомендациях по ведению АГ (ESH/ESC 2013) в число дополнительных показаний для использования АК были отнесены следующие состояния: гипертрофия ЛЖ, атеросклероз сонных и коронарных, периферических артерий, изолированная систолическая АГ, стенокардия. Это связано с наличием плеотропных эффектов препаратов этого класса, опосредованных влиянием, прежде всего, на процессы сосудистого, органного повреждения и атерогенеза [19].

Вазопротективные эффекты БКК связаны с их эндотелий-регулирующими, антиоксидантными свойствами. БКК дигидропиридинового ряда в эксперименте и в клинических исследованиях улучшают эндотелий-зависимую вазодилатацию за счет увеличения активности NO (нифедипин, амлодипин, лацидипин, пранидипин, фелодипин) [265-270]. Некоторые БКК дигидропиридинового ряда, особенно липофильные его представители, такие как амлодипин, лацидипин и нисолдипин, обладают антиоксидантными свойствами [268-270, 271]. Антагонисты кальция ингибируют перекисное окисление липидов (ПОЛ) в клеточных мембранах путем биофизического взаимодействия с липофильным бислоем клеточных мембран. Нифедипин приводит к увеличению NO за счет антиоксидантных механизмов, ингибирует отложение ацетилированных ЛПНП в эндотелиальной клетке за счет NO-эффекта. Показано улучшение эндотелиальной функции при гиперхолестеринемии на фоне терапии нифедипином за счет уменьшения разрушения NO [269].

Амлодипин улучшает функцию эндотелия за счет увеличения продолжительности полураспада NO, ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток, предотвращая цитокинопосредованный апоптоз. Наконец, липофильные БКК уменьшают экспрессию молекул

адгезии – ICAM-1, VCAM-1 и E-селектин. Механизм антиагрегантного действия БКК связан со способностью угнетать синтез тромбоксана A₂ и стимулировать высвобождение простациклина и NO. Показано также усиление высвобождения брадикинина под воздействием БКК [272-274].

Такие свойства БКК дигидропиридинового ряда, как антиатеросклеротические, антипролиферативные (подавление миграции и пролиферации гладкомышечных клеток и макрофагов), антиагрегационные (увеличение NO тромбоцитов) также, в определенной мере, обусловлены NO-эффектом.

В небольшом количестве открытых нерандомизированных исследований показаны положительные эффекты БКК в основной группы дигидропиридинов (амлодипин) у пациентов ХОБЛ и АГ: снижение АД, коррекция суточного профиля с уменьшением количеств пациентов с повышением АД в пассивный период, органопротективные свойства (уменьшение гипертрофии ЛЖ, степени диастолической дисфункции, снижение альбуминурии), а также плеотропные эффекты (антиоксидантный, противовоспалительный, эндотелий-регулирующий) [275-277].

Вывод - блокаторы кальциевых каналов являются препаратами выбора у пациентов ХОБЛ и АГ.

6.3.4.β-адреноблокаторы

Традиционные представления, которые доминировали до последнего десятилетия, постулировали противопоказания к применению БАБ у пациентов с любыми бронхообструктивными заболеваниями из-за способности вызывать обструкцию бронхов и конкурировать с β₂-агонистами [278]. Поэтому многие интернисты избегали назначать БАБ у пациентов с ХОБЛ. В последние годы произошел пересмотр традиционных представлений о месте и роли БАБ при ХОБЛ [279-281].

Кроме того, неселективные БАБ, такие как атенолол и метопролол, которые демонстрируют 20-кратно большую аффинность к β₁-рецепторам, чем к β₂-рецепторам имеют меньший риск индукции бронхоспазма. Метаанализ показал, что как однократное, так и длительное назначение высокоселективных БАБ, не способно значительно влиять на показатели бронхиальной проходимости (ОФВ₁), ответ на β₂-агонисты или респираторные симптомы [282]. Даже пациенты с ХОБЛ, имеющие обратимый компонент бронхообструкции и использующие высокоселективные БАБ, демонстрируют лишь незначительное снижение ОФВ₁ на первой дозе, которое нивелируется при постоянном применении препаратов [282]. Кардиоселективные БАБ, такие как метопролол, бисопролол, небиволол могут с успехом применяться при ХОБЛ и АГ [276]. Неселективные БАБ противопоказаны.

В течение последнего десятилетия в многочисленных мета-анализах и ретроспективных обсервационных исследованиях показаны положительные эффекты БАБ: снижение риска смерти на 22%-61% у пациентов, поступающих в стационар с обострением ХОБЛ и на фоне стабильного течения, снижение частоты обострений ХОБЛ на 27-38% в различных когортах пациентов [282-289]. Хотя РКИ не проведены, все доступные исследования подтверждают уменьшение смертности у больных ХОБЛ, принимающих БАБ.

Обсуждаются следующие потенциальные мишени для β -адреноблокаторов при ХОБЛ:

- Улучшение систолической и диастолической функции ЛЖ
- Регресс дилатации ЛЖ
- Предупреждение миокардиальной ишемии
- Уменьшение гипертрофии ЛЖ
- Снижение ЧСС
- Антиаритмические эффекты
- Ингибция апоптоза кардиомиоцитов
- Предупреждение гипоксической симпатической активации
- Предупреждение побочных эффектов β -агонистов [279].

Во время инициации терапии БАБ у пациентов ХОБЛ необходимо мониторировать симптомы (диспноэ, снижение толерантности к физическим нагрузкам, кашель), изменения в дозах принимаемых препаратов (бронходилататоры). Безопасность инициации терапии БАБ у пациентов ХОБЛ во время обострения не известна, однако здравый смысл предостерегает от такой терапии или диктует необходимость тщательного клинического и спирометрического контроля.

Принципы использования БАБ при ХОБЛ:

- селективные β_1 -блокаторы (метопролол, бисопролол, небиволол) демонстрируют дозозависимую способность блокировать β_2 рецепторы
- карведилол неселективный β_1 -блокатор чаще вызывает бронхоспазм, чем селективные β_1 -блокаторы
- медленная титрация дозы β_1 -блокаторов с 1-2 недельным интервалом до достижения поддерживающей дозы
- медленный темп титрации с мониторингом потенциальных побочных эффектов особенно актуален у пожилых пациентов с коморбидной патологией и во время обострений

- использование длительнодействующих М-холинолитиков может предупреждать потенциальные бронхоспастические реакции.

Мета-анализ Salper et al. (2005) показал, что неселективные БАБ уменьшают, а кардиселективные БАБ улучшают эффект бронходилатации β_2 -агонистов вследствие сверхрегуляции β_2 -рецептора [282]. Постоянное использование БАБ повышает чувствительность β_2 -адренорецепторов к дальнейшей стимуляции посредством увеличения их плотности в целевых тканях. В результате, β -адреноблокаторы могут даже улучшать эффективность β_2 -агонистов во время обострения посредством потенцирования бронходилатационных эффектов. Этот парадоксальный терапевтический механизм еще широко не исследован [290-291].

Таким образом, β -адреноблокаторы могут быть использованы у пациентов с ХОБЛ и АГ при соблюдении принципов баланса эффективности и безопасности. Однако необходимо отметить, что в настоящее время β -адреноблокаторы не позиционируются как средство выбора при инициальной терапии АГ, а используются в схемах комбинированной антигипертензивной терапии особенно у пациентов с ИБС, ХСН и нарушениями ритма.

6.3.5. Блокаторы РААС

Ингибиторы АПФ. Известно, что наиболее частым побочным эффектом ИАПФ является кашель, частота которого составляет от 5% до 20% [292]. Важно понимать, что частота ИАПФ-индуцированного кашля у пациентов ХОБЛ не выше, чем в общей популяции [293]. Однако, ИАПФ способны ухудшать течение астмы. Увеличение уровня брадикинина и субстанции Р связана с этим нежелательным эффектом [246]. ИАПФ способны снижать β_2 -агонист индуцированную гипокалиемию [294].

В недавних исследованиях было показано, что применение ИАПФ связано со снижением падения легочной функции у курильщиков (ОФВ₁). Этот протективный эффект сильнее выражен в отношении ОФВ₁, чем в редукции легочных объемов, что позволяет предполагать, что ИАПФ более эффективны в предупреждении развития обструктивных, чем рестриктивных легочных нарушений среди курильщиков [295].

К сожалению, исследования, включающие пациентов АГ и ХОБЛ малочисленны, с краткой продолжительностью, без процедуры рандомизации и группы контроля. В этих исследованиях ИАПФ-связанные побочные эффекты встречались редко, переносимость терапии была хорошей, показан выраженный антигипертензивный эффект с коррекцией патологических суточных профилей АД, показателей тромбоцитарного гемостаза и тканевой перфузии [298,299].

Также доказана позитивная ассоциация между использованием ИАПФ и улучшением

функции скелетных мышц [296, 297, 301].

Показано, что применение ИАПФ ассоциировано с уменьшением смертности у пожилых пациентов, госпитализированных с обострением ХОБЛ [300]. Кроме того, значительная активация РААС как патогенетическая особенность АГ при ХОБЛ может служить дополнительным аргументом в пользу назначения этого класса препаратов.

Блокаторы АТ₁ рецепторов. Важным обстоятельством применения этого класса препаратов является отсутствие кашля, редкие случаи ангионевротического отека. Пациенты с историей ИАПФ индуцированного кашля демонстрируют одинаковую частоту этого побочного эффекта на БАР в сравнении с плацебо [302]. Однако в одном из исследований применение лозартана увеличивало частоту кашля, побочный эффект связанный с ингибированием эндогенного высвобождения оксида азота [303]. В противоположность этому исследованию, в другой работе лозартан индуцировал метахолин-индуцированный бронхоспазм и вследствие этого уменьшал ОФВ₁ [304]. Среди пациентов с симптомной астмой одно исследование также показало увеличение бронхиальной гиперреактивности на фоне БРА [305].

Блокада АТ₁-рецепторов потенциально полезна, так как гипоксия стимулирует симпатическую нервную активность и опосредованно РААС [306,246].

В канадском исследовании показано, что БРА улучшали и сердечно-сосудистые и пульмонологические исходы, особенно в комбинации со статинами [307]. Ретроспективное, когортное исследование показало, что применение БРА у пациентов с ХОБЛ связано со снижением смертности [308].

В небольших, неконтролируемых исследованиях продемонстрированы эффекты антагонистов АТ₁-рецепторов у больных ХОБЛ: антигипертензивный эффект, органопротективные свойства (снижение степени гипертрофии ЛЖ, легочной гипертензии, диастолической дисфункции ЛЖ) и антиоксидантные, противовоспалительные, вазопротективные свойства при отсутствии клинически значимых побочных эффектов в том числе на легочные функции. [214,215].

Блокаторы РААС – общие свойства. Ангиотензин II – мощный вазоконстриктор, модулятор воспалительного ответа, клеточный ростовой фактор. АП вовлечен в воспалительный каскад, который является характеристикой ХОБЛ [309]. Поэтому блокада этой системы признается в настоящее время основным терапевтическим вмешательством при ХОБЛ.

Известно, что применение блокаторов РААС ассоциировано со снижением госпитализаций при ХОБЛ и общей смертности [36, 310, 311].

Эффекты ИАПФ/БРА на смертность были показаны в большом ретроспективном

исследовании у пожилых пациентов, которые госпитализировались с обострением ХОБЛ. После исключения влияния потенциальных конфаундеров (демографические характеристики, другие коморбидные состояния, используемые лекарственные препараты) показано, что использование ИАПФ/БРА статистически значимо связано со снижением 90-дневной летальности. [312]. Эти данные соотносятся с результатами другого случай-контроль исследования двух ретроспективных когорт с различным СС риском. Применение комбинации статин+ИАПФ/БРА было связано со снижением госпитализаций и смертности в обеих группах (высокого и низкого сердечно-сосудистого риска) [307].

Показано снижение риска инфекционных осложнений, в том числе развития пневмоний у пациентов с ХОБЛ, принимающих ИАПФ/БРА [313]. У когорты пациентов с АГ исследовалось влияние впервые назначенной терапии ИАПФ, БРА, БКК в сравнении с контрольной группой, принимающих диуретики на развитие легочных осложнений (пневмонии, инфекций верхних дыхательных путей, ХОБЛ, и другие воспалительные состояния и ассоциированные заболевания). Использование ИАПФ и БРА значительно снижало случаи инфекций, воспаления и других исходов [313].

Основной недостаток всех вышеперечисленных исследований - небольшие РКИ или обсервационные, ретроспективные исследования. Нет доступных крупных РКИ по влиянию блокаторов РААС на смертность и обострения при ХОБЛ.

Таким образом, блокада РААС – имеет потенциальное двунаправленное кардиопульмональное воздействие. ИПАФ и БРА являются препаратами выбора у больных ХОБЛ и АГ.

6.3.6. α -адреноблокаторы, α и β -блокаторы

Исследования по этим группам препаратов у пациентов с ХОБЛ проводились достаточно давно, в 80-90-е годы прошлого века. Они подтвердили антигипертензивную эффективность и безопасность (отсутствие отрицательного воздействия на проходимость дыхательных путей). В частности, празозин способен частично тормозить индуцированную холодным воздухом бронхоконстрикцию. Препараты могут быть использованы в схемах комбинированной терапии при резистентности АГ, но не как средство первого ряда [306].

Лабетолол не действует на проходимость дыхательных путей, однако карведилол возможно из-за его очень слабой α_1 -блокирующей способности и сильной неселективной β -блокаде может потенциально увеличивать бронхоспазм. Однако, у пациентов с ХСН карведилол не продемонстрировал ухудшение легочной функции. [306]. Комбинированные неселективные $\beta_{1,2}$ и α_1 -блокаторы (карведилол) могут применяться у пациентов ХОБЛ без обратимого

компонента бронхообструкции. Альфа-адреноблокада может способствовать слабой бронходилатации. Эффект карведилола на легочную функцию сравнивался с метопрололом и бисопрололом у пациентов с ХОБЛ и ХСН – показано снижение ОФВ1 в группе карведилола и отсутствие динамики в группах метопролола и бисопролола [315]. Поэтому препараты этой группы не являются средствами антигипертензивного выбора у пациентов с ХОБЛ.

6.3.7. Препараты других классов

Урапидил - обладает центральным и периферическим действием. Блокирует постсинаптические α_1 -адренорецепторы, регулирует центральный механизм поддержания сосудистого тонуса за счет стимуляции серотониновых 5-HT1A-рецепторов сосудодвигательного центра (предотвращает рефлекторное увеличение тонуса симпатической нервной системы). Оба механизма способствуют бронходилатации. Препарат может быть использован для терапии АГ у пациентов с ХОБЛ как средство третьей линии при рефрактерности АГ [306].

Агонисты α_2 -адренорецепторов. Эти препараты уменьшают центральную симпатический тонус, активность РААС и относительно увеличивают активность парасимпатической нервной системы. Соответственно склонность к бронхоспастическим реакциям может увеличиваться. α_2 -агонисты могут потенцировать гистамин-индуцированный бронхоспазм, поэтому они не рекомендуются к использованию у гипертензивных пациентов с ХОБЛ.

Использование более специфических препаратов для уменьшения центральной симпатической активности – агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов не исследовано в группе ХОБЛ и АГ. Эти препараты могут использоваться как средство второй, третьей линии в комбинированных схемах антигипертензивной терапии.

Использование антигипертензивных препаратов у больных ХОБЛ

Класс препаратов	Комментарии/рекомендации
Тиазидовые диуретики	Низкие дозы эффективны и безопасны.
Петлевые диуретики	Могут использоваться как антигипертензивные препараты у пациентов с нарушенной функцией почек, которые не отвечают на терапию тиазидовыми диуретиками. Контроль сывороточного калия.
Калийсберегающие диуретики	Не средства первой линии. Ограниченные данные, но нет специфических противопоказаний.
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	Не средства первой линии. Ограниченные данные, но нет специфических противопоказаний.
β -адреноблокаторы	Могут использоваться селективные β_1 -адреноблокаторы, не применять большие дозы, осторожная титрация в момент обострения ХОБЛ.
Ингибиторы АПФ	Средство первой линии (органо-, вазопротективные свойства, влияние на прогноз и положительные «легочные» эффекты). Контроль - кашель.
Антагонисты ангиотензиновых рецепторов	Средство первой линии (органо-, вазопротективные свойства, влияние на прогноз и положительные «легочные» эффекты).
БКК недигидропиридиновые	Могут использоваться безопасно.
БКК дигидропиридиновые	Средства первой линии (органо-, вазопротективные свойства, положительное влияние на легочную гемодинамику), при использовании короткодействующих препаратов в больших дозах тахикардия, усугубление гипоксемии. Препараты выбора – БКК 2 поколения (амлодипин, фелодипин и т.д.)
α -адреноблокаторы	Не средства первой линии.
Препараты центрального действия	Нет данных, потенциально безопасны.

6.3.8. Комбинированная антигипертензивная терапия у больных ХОБЛ и АГ

У пациентов АГ и ХОБЛ нет доказательств по приоритетным комбинациям. При подборе комбинированной терапии необходимо следовать принципам, разработанным в рекомендациях по ведению АГ (Приложение 8-10).

К сожалению, недостаточно данных об эффективности различных схем антигипертензивной терапии при ХОБЛ и АГ. В одной из работ, показано преимущество комбинации тиазидовый диуретик + ИПФ/БРА и тиазидовый диуретик + дигидропиридиновый БКК в сравнении с β -адреноблокатором + ИАПФ/БРА в снижении риска госпитализаций по поводу ХСН у пациентов АГ и ХОБЛ без истории ХСН [316].

В исследовании отечественных авторов подтверждена антигипертензивная эффективность, безопасность, органо-, вазопротективные свойства, эндотелийрегулирующие, противовоспалительные эффекты, коррекция баланса оксидант/антиоксидант на фоне терапии БРА+БКК [216].

Таким образом, для фармакологического лечения АГ в сочетании с ХОБЛ не существует строгих рекомендаций, прямых правил, так как индивидуальные характеристики могут изменять ответ на различные препараты и комбинации. Исходя из вышеизложенных особенностей патогенеза АГ у больных ХОБЛ и дополнительных (плейотропных) эффектов антигипертензивных препаратов можно рекомендовать БКК, блокаторы РААС, или комбинации БКК/блокаторы РААС как средства преимущественного выбора. При недостаточном эффекте показаны тиазидовые диуретики, высокоселективные β_1 -адреноблокаторы, особенно с дополнительными эффектами (небиволол, целипролол) или α_1 -адреноблокаторы [317].

Безусловно, наличие коморбидности неизбежно приводит к вынужденной полипрагмазии. У пациентов с ХОБЛ и АГ список принимаемых лекарственных препаратов может составлять 5-6 наименований и это необходимо учитывать при назначении фармакотерапии. Помимо учета возможных межлекарственных взаимодействий, возникает проблема приверженности к терапии. Особенно это актуально у больных ХОБЛ, которые в условиях системной гипоксии и в период обострения заболевания демонстрируют психологические особенности, депрессивные расстройства, что снижает приверженность к терапии.

Современная фармакотерапия АГ и ХОБЛ основана на применении фиксированных комбинаций бронхолитических (двойная бронходилатация) и антигипертензивных препаратов, что существенно повышает комплайнс и позволяет воздействовать на различные стороны патогенеза заболеваний. Для терапии АГ у пациентов высокого риска в настоящее время

развивается концепция полипилл (сочетание в одной фиксированной комбинации двух антигипертензивных препаратов, статина и(или) ацетилсалициловой кислоты).

Клинические характеристики пациентов с ХОБЛ (мужской пол, пожилой возраст, курение) в сочетании с умеренной дислипидемией и повышением АД при расчете сердечно-сосудистого риска по шкале Score, позволяют отнести большую часть больных ХОБЛ в категорию высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. Это диктует необходимость назначения терапии статинами. Ретроспективный анализ большого клинического материала показал, что применение статинов в больных ХОБЛ ассоциировано с улучшением течения заболевания (снижения темпов падения легочной функции, уменьшение количества обострений, снижение смертности). Среди всех статинов изучено только влияние розувастатина на снижение уровня провоспалительных цитокинов как в лаважной жидкости, так и в сыворотке крови.

Таким образом, у больных ХОБЛ и АГ целесообразным является применение комбинированных антигипертензивных и гиполипидемических препаратов. Идеальной с точки зрения влияния на патогенетические звенья АГ при ХОБЛ является комбинация иАПФ+БМК+статин. Единственной фиксированной антигипертензивной двухкомпонентной комбинацией в сочетании со статином является лизиноприл+амлодипин+розувастатин. Применение такого подхода у больных с коморбидной патологией потенциально способно улучшить эффективность терапевтических вмешательств.

Ключевые положения. Блок 6.

Антигипертензивная терапия у больных ХОБЛ и АГ

<ul style="list-style-type: none"> Дополнительные требования к антигипертензивной терапии у больных ХОБЛ: <ol style="list-style-type: none"> 1. Адекватный контроль АД в ночные и утренние часы 2. Отсутствие отрицательных эффектов АГП на бронхолегочную систему 3. Совместимость АГП с базисными средствами лечения ХОБЛ 4. Выраженные кардио- и вазопротективные эффекты, противовоспалительное и эндотелийрегулирующее действие
<ul style="list-style-type: none"> Препаратами первой линии являются блокаторы РААС (патогенетическая терапия в условия гиперактивации РААС, торможение легочных ремоделирующих эффектов, выраженное органопротективное действие, противовоспалительные, эндотелийрегулирующие эффекты, снижение частоты обострения ХОБЛ, влияние на прогноз)
<ul style="list-style-type: none"> Блокаторы кальциевых каналов также признаются средствами первой линии терапии (органопротективное действие, коррекция эндотелиальной дисфункции воспалительного и оксидативного сосудистого повреждения, коррекция легочной гемодинамики)
<ul style="list-style-type: none"> β-адреноблокаторы не являются препаратами выбора для инициальной терапии АГ, однако могут безопасно использоваться в комбинированной

<i>терапии особенно у пациентов с сердечно-сосудистой патологией (ИБС, ХСН, аритмии)</i>
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Возможно применение тиазидовых диуретиков в небольших дозах, препаратов центрального действия, α-адреноблокаторов</i>
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Для улучшения приверженности к терапии целесообразно использовать фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов</i>
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Комбинация блокаторов кальциевых каналов с блокаторами РААС – является средством преимущественного выбора.</i>
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Принципы антигипертензивной терапии при АГ и ХОБЛ: использовать препараты с максимальной продолжительностью действия для контроля АД в ночные часы; применять фиксированные комбинации для улучшения приверженности к терапии</i>

7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, существует ряд отличительных особенностей АГ у больных ХОБЛ, что является основанием для выделения данной патологии в отдельный клинический вариант. В группе АГ и ХОБЛ наблюдается высокая степень сосудистого и органного повреждения, что увеличивает сердечно-сосудистый риск и требует в перспективе рассмотрения вопроса о включении ХОБЛ в шкалы стратификации сердечно-сосудистого риска, диктует необходимость индивидуализации схем терапии с выбором антигипертензивных препаратов с выраженными органопротективными, антиоксидантными и эндотелий-регулирующими эффектами. Необходимо использовать комплекс вмешательств, направленных на уменьшение сердечно-сосудистого риска в этой категории больных.

8. ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение 1. Шкала одышки mMRC (Medical Research Council Dyspnea Scale – mMRC™)

Степень, баллы	Тяжесть	Описание
0	Нет	Одышка не беспокоит, за исключением очень интенсивной нагрузки
1	Легкая	Одышка при быстрой ходьбе или подъеме на небольшое возвышение
2	Средняя	Одышка приводит к более медленной ходьбе по сравнению с другими людьми того же возраста, или появляется необходимость делать остановки при ходьбе в своем темпе по ровной местности
3	Тяжелая	Одышка заставляет делать остановки при ходьбе на расстояние около 100 м или через несколько минут ходьбы по ровной местности
4	Крайне тяжелая	Одышка не позволяет выходить из дома или появляется при одевании и раздевании

Приложение 2. Оценочный тест ХОБЛ (COPD Assessment Test - CAT™)

Я никогда не кашляю	0	1	2	3	4	5	Я постоянно кашляю
У меня в легких совсем нет мокроты (слизи)	0	1	2	3	4	5	Мои легкие наполнены мокротой (слизью)
У меня совсем нет ощущения сдавления в грудной клетке	0	1	2	3	4	5	У меня очень сильное ощущение сдавления в грудной клетке
Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня нет одышки	0	1	2	3	4	5	Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, возникает сильная одышка
Моя повседневная деятельность в пределах дома не ограничена	0	1	2	3	4	5	Моя повседневная деятельность в пределах дома очень ограничена
Несмотря на мое заболевание легких, я чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома	0	1	2	3	4	5	Из-за моего заболевания легких я совсем не чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома
Я сплю очень хорошо	0	1	2	3	4	5	Из-за моего заболевания легких я сплю очень плохо
У меня много энергии	0	1	2	3	4	5	У меня совсем нет энергии

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

Приложение 3. Стратификация общего сердечно-сосудистого риска

Другие факторы риска, бессимптомное поражение органов-мишеней или ассоциированные заболевания	Артериальное давление (мм рт.ст.)			
	Высокое нормальное САД 130-139 или ДАД 85-89	АГ 1 степени САД 140-159 или ДАД 90-99	АГ 2 степени САД 160-179 или ДАД 100-109	АГ 3 степени САД ≥ 180 или ДАД ≥ 110
Других факторов риска нет		Низкий риск	Средний риск	Высокий риск
1-2 фактора риска	Низкий риск	Средний риск	Средний и высокий риск	Высокий риск
3 и более факторов риска	Низкий и средний риск	Средний и высокий риск	Высокий риск	Высокий риск
Поражение органов-мишеней, ХБП 3 ст. или диабет	Средний и высокий риск	Высокий риск	Высокий риск	Высокий и очень высокий риск
Клинически манифестные сердечно-сосудистые заболевания, ХБП ≥ 4 ст. или диабет с поражением органов-мишеней или факторами риска	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск

Сокращения: АД - артериальное давление, АГ - артериальная гипертония, ХБП - хроническая болезнь почек; ДАД - диастолическое артериальное давление, САД - систолическое артериальное давление.

Приложения 3,4,6-10 (адаптировано из Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2013 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens. 2013 Jul; 31(7):1281-1357)

Приложение 4. Факторы (помимо офисного АД), влияющие на прогноз, используются для стратификации сердечно-сосудистого риска

Факторы риска
Мужской пол
Возраст (≥ 55 лет у мужчин, ≥ 65 лет у женщин)
Курение
Дислипидемия
Общий холестерин >4.9 ммоль/л (190 мг/дл) и/или
Холестерин липопротеинов низкой плотности >3.0 ммоль/л (115 мг/дл) и/или
Холестерин липопротеинов высокой плотности: <1.0 ммоль/л (40 мг/дл), у мужчин, <1.2 ммоль/л (46 мг/дл) у женщин и/или
Триглицериды >1.7 ммоль/л (150 мг/дл)
Глюкоза плазмы натощак 5.6–6.9 ммоль/л (102–125 мг/дл)
Нарушенная толерантность к глюкозе
Ожирение [$\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$]
Абдоминальное ожирение (окружность талии: ≥ 102 см у мужчин, ≥ 88 см у женщин) (для лиц европейской расы)
Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний (<55 лет у мужчин, <65 лет у женщин)
Бессимптомное поражение органов-мишеней
Пульсовое давление (у лиц пожилого и старческого возраста) ≥ 60 мм рт.ст.
Электрокардиографические признаки ГЛЖ (индекс Соколова-Лайона >3.5 мВ, $\text{RaVL} >1.1$ мВ; индекс Корнелла >244 мВ \times мсек) или
Эхокардиографические признаки ГЛЖ [индекс МЛЖ: $>115 \text{ г/м}^2$ у мужчин, 95 г/м^2 у женщин (ППТ)] ^a
Утолщение стенки сонных артерий (комплекс интима-медиа >0.9 мм) или бляшка
Скорость каротидно-фemorальной пульсовой волны >10 м/сек
Лодыжечно-плечевой индекс <0.9
ХБП с рСКФ 30–60 мл/мин/1.73 м ² (ППТ)
Микроальбуминурия (30–300 мг в сутки) или соотношение альбумина к креатинину (30–300 мг/г; 3.4–34 мг/ммоль) (предпочтительно в утренней порции мочи)
Сахарный диабет
Глюкоза плазмы натощак ≥ 7.0 ммоль/л (126 мг/дл) при двух измерениях подряд и/или
HbA1c $>7\%$ (53 ммоль/моль) и/или
Глюкоза плазмы после нагрузки >11.0 ммоль/л (198 мг/дл)
Уже имеющиеся сердечно-сосудистые или почечные заболевания
Цереброваскулярная болезнь: ишемический инсульт, кровоизлияние в мозг, транзиторная ишемическая атака
ИБС: инфаркт миокарда, стенокардия, коронарная реваскуляризация методом ЧКВ или АКШ
Сердечная недостаточность, включая сердечную недостаточность с сохранной фракцией выброса
Клинически манифестное поражение периферических артерий
ХБП с рСКФ <30 мл/мин/1.73 м ² (ППТ); протеинурия (>300 мг в сутки)
Тяжелая ретинопатия: кровоизлияния или экссудаты, отек соска зрительного нерва

Сокращения: ИМТ – индекс массы тела, АД – артериальное давление, ППТ – площадь поверхности тела, АКШ – аорто-коронарное шунтирование, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХБП – хроническая болезнь почек, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, HbA1c – гликированный гемоглобин, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, МЛЖ – масса левого желудочка, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

^a Риск максимален при концентрической ГЛЖ: повышение индекса МЛЖ при отношении толщины стенки к радиусу, равном 0.42.

Приложение 5. Перечень основных лекарственных препаратов, зарегистрированных в России и применяемых для базисной терапии больных ХОБЛ

Препараты	Разовые дозы			Длительность действия (часы)
	Для ингаляции (устройство, мкг)	Для небулайзерной терапии (мг/мл)	Внутрь (мг)	
БЕТА-2-АГОНИСТЫ (В2-АГОНИСТЫ)				
Короткодействующие (КДБА)				
Фенотерол	100-200 (ДАИ)			4 – 6
Сальбутамол	200 (ДАИ)	2,5 – 5,0	4	4 – 6
Длительно действующие (ДДБА)				
Формотерол	4,5 – 12 (ДАИ, ДПИ)			12
Индакатерол	150 – 300 (ДПИ)			24
АНТИХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ				
Короткодействующие (КДАХ)				
Ипратропия бромид	40 – 80 (ДАИ)	0,25 – 0,50		6 – 8
Длительно действующие (ДДАХ)				
Тиотропий	18 (ДПИ), 5 (Респимат)			24
Гликопирроний	50 (ДПИ)			24
Аклидиний	322 (ДПИ)			12
Умеклидиний	55 (ДПИ)			24
ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ (ИГКС)				
Беклометазон	50 – 500 (ДАИ)	0,2 – 0,4		12
Будесонид	100, 200, 400 (ДПИ)	0,25; 0,5; 1,0		12
Флутиказона пропионат	50 – 500 (ДАИ)			12

Препараты	Разовые дозы			Длительность действия (часы)
	Для ингаляции (устройство, мкг)	Для небулайзерной терапии (мг/мл)	Внутрь (мг)	
ФИКСИРОВАННЫЕ КОМБИНАЦИИ БРОНХОЛИТИКОВ				
Короткодействующие (КДБА+КДАХ)				
Фенотерол/ипратропий	100/40 – 200/80 (ДАИ)	1,0/0,5		6 – 8
Сальбутамол/ипратропий		2,5/0,5		6 – 8
Длительно действующие (ДДАХ+ДДБА)				
Гликопирроний/индакатерол	50/110 (ДПИ)			24
Тиотропий/олодатерол	2,5/2,5 (Респимат)			24
Умеклидиний/вилантерол	55/22 (ДПИ)			24
ФИКСИРОВАННЫЕ КОМБИНАЦИИ БРОНХОЛИТИК/ИГКС				
Формотерол/будесонид	4,5 /160; 9/320 (ДПИ)			12
Формотерол/беклометазон	6/100 (ДАИ)			12
Формотерол/мометазон	5/50; 5/100; 5/200 (ДАИ)			12
Сальметерол/флутиказон	50/250; 500 (ДПИ); 25/250 (ДАИ)			12
Вилантерол/флутиказон	22/92; 22/184 (ДПИ)			24
ИНГИБИТОРЫ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 4 ТИПА (ИФДЭ-4)				
Рофлумиласт			500	24

Приложение 6. Целевые значения артериального давления у больных АГ

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
Целевое значение САД <140 мм рт.ст.		
а) рекомендуется больным с низким и средним сердечно-сосудистым риском	I	B
б) рекомендуется больным диабетом	I	A
в) целесообразно у больных, перенесших инсульт или ТИА	IIa	B
г) целесообразно у больных ХБП	IIa	B
д) целесообразно у больных ХБП диабетической и недиабетической этиологии	IIa	B
Существуют надежные данные, позволяющие рекомендовать больным АГ пожилого и старческого возраста моложе 80 лет с уровнем САД ≥ 160 мм рт. ст. снижение САД до 140 – 150 мм рт. ст.	I	A
У больных АГ пожилого и старческого возраста моложе 80 лет, находящихся в удовлетворительном общем состоянии, может быть целесообразным снижение САД до <140 мм рт. ст., в то время как у пациентов старческого возраста с ослабленным состоянием здоровья целевые значения САД следует выбирать в зависимости от индивидуальной переносимости	IIb	C
У лиц старше 80 лет с исходным САД ≥ 160 мм рт. ст. рекомендуется снижать САД до 140–150 мм рт. ст., при условии, что они находятся в удовлетворительном состоянии физического и психического здоровья	I	B
В качестве целевого значения ДАД всегда рекомендуется <90 мм рт. ст., кроме больных диабетом, для которых рекомендуются целевые значения <85 мм рт. ст. Тем не менее, следует учитывать, что значения ДАД от 80 до 85 мм рт. ст. безопасны и хорошо переносятся	I	A

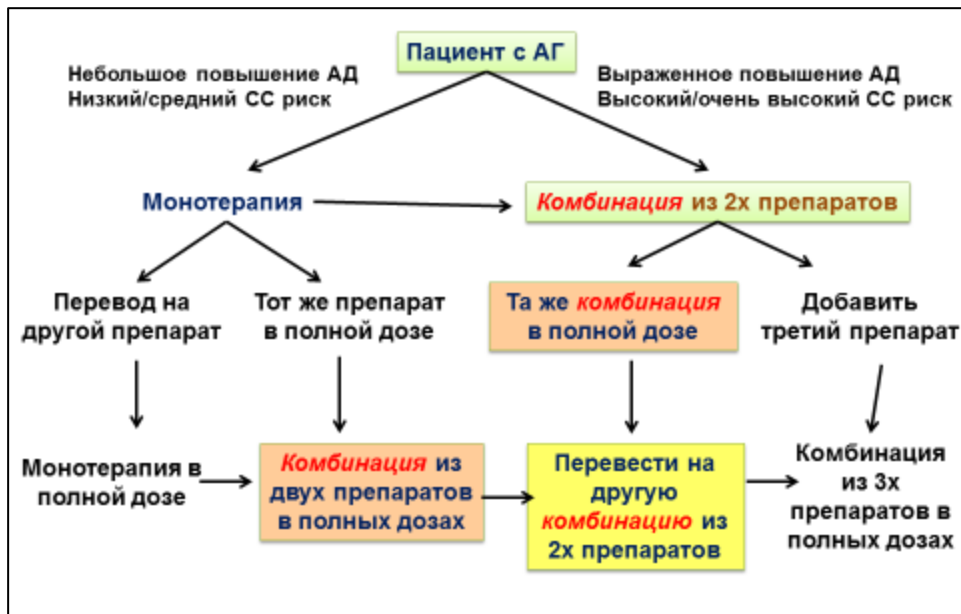
ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХБП – хроническая болезнь почек, ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, ТИА – транзиторная ишемическая атака. ^а Класс рекомендации ^б Уровень доказательности

Приложение 7. Препараты для лечения АГ, предпочтительные в конкретных обстоятельствах

Клиническая ситуация	Препарат
Бессимптомное поражение органов-мишеней	
ГЛЖ	Ингибитор АПФ, антагонист кальция, БРА
Бессимптомный атеросклероз	Антагонист кальция, ингибитор АПФ
Микроальбуминурия	Ингибитор АПФ, БРА
Нарушение функции почек	Ингибитор АПФ, БРА
Сердечно-сосудистое событие	
Инсульт в анамнезе	Любой препарат, эффективно снижающий АД
Инфаркт миокарда в анамнезе	β-блокатор, ингибитор АПФ, БРА
Стенокардия	β-блокатор, антагонист кальция
Сердечная недостаточность	Диуретик, β-блокатор, ингибитор АПФ, БРА, антагонисты минералокортикоидных рецепторов
Аневризма аорты	β-блокатор
Фибрилляция предсердий, профилактика	БРА, ингибитор АПФ, β -блокатор или антагонист минералокортикоидных рецепторов
Фибрилляция предсердий, контроль ритма желудочков	β-блокатор, недигидропиридиновый антагонист кальция
ТСБП/протеинурия	Ингибитор АПФ, БРА
Периферическое поражение артерий	Ингибитор АПФ, антагонист кальция
Прочее	
ИСАГ (пожилой и старческий возраст)	Диуретик, антагонист кальция
Метаболический синдром	Ингибитор АПФ, БРА, антагонист кальция
Сахарный диабет	Ингибитор АПФ, БРА
Беременность	Метилдопа, β-блокатор, антагонист кальция
Негроидная раса	Диуретик, антагонист кальция

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, БРА – блокатор рецептора ангиотензина, АД - артериальное давление, ТСБП – терминальная стадия болезни почек, ИСАГ – изолированная систолическая артериальная гипертензия, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

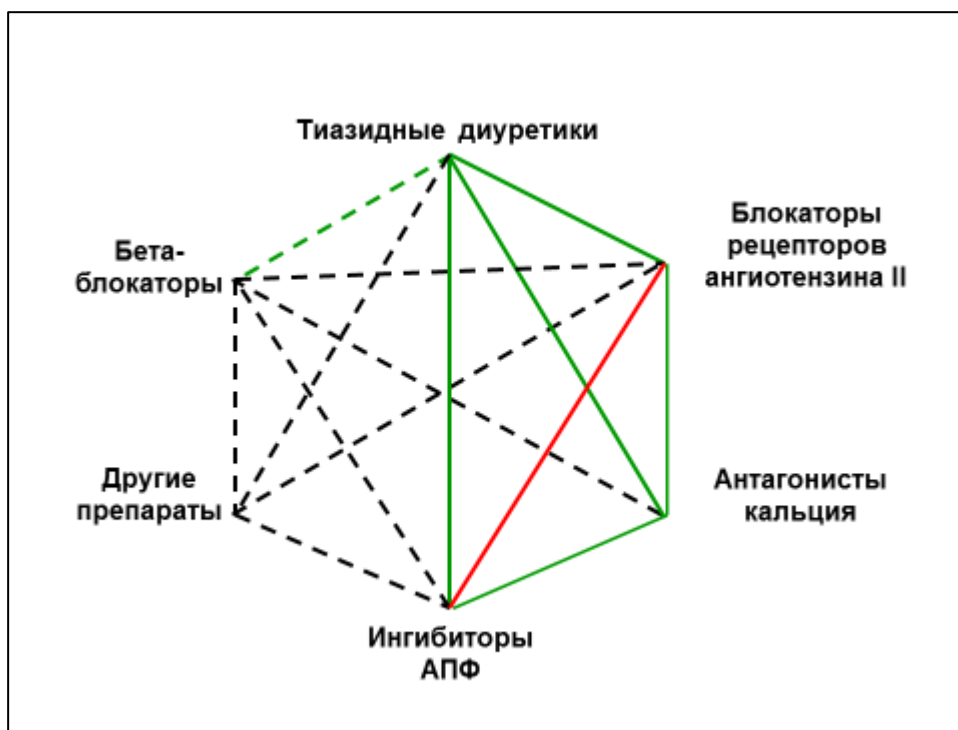
Приложение 8. Сравнение тактики монотерапии и комбинированной фармакотерапии для достижения целевого АД



АД – артериальное давление, СС – сердечно-сосудистый

Во всех случаях, когда целевое АД не достигнуто, нужно переходить от менее интенсивной к более интенсивной терапевтической тактике.

Приложение 9. Возможные комбинации классов антигипертензивных препаратов



АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

Зеленые сплошные линии - предпочтительные комбинации; зеленые пунктирные линии – целесообразные комбинации (с некоторыми ограничениями); черные пунктирные линии – возможные, но менее изученные комбинации; красная сплошная линия – не рекомендуемая комбинация. С β -блокаторами следует комбинировать только дигидропиридиновые антагонисты кальция.

Приложение 10. Тактика лечения АГ и выбор препаратов

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
Диуретики (тиазиды, хлорталидон и индапамид), бета-блокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина, - все они подходят и рекомендуются для начальной и поддерживающей антигипертензивной терапии, либо в виде монотерапии или в определенных комбинациях друг с другом	I	A
Некоторые препараты целесообразно считать предпочтительными для конкретных ситуаций, так как они использовались в этих ситуациях в клинических исследованиях или продемонстрировали более высокую эффективность при конкретных типах поражения органов-мишеней	IIa	C
У больных с очень высоким исходным АД или имеющим высокий сердечно-сосудистый риск может быть целесообразным начинать антигипертензивную терапию с комбинации из двух препаратов	IIb	C
Комбинация из двух блокаторов РАС не рекомендуется и должна отменяться	III	A
Целесообразно применять и другие комбинации, которые могут быть эффективными в зависимости от степени снижения АД. Однако предпочтительными являются комбинации, которые показали эффективность в клинических исследованиях	IIa	C
Комбинации двух антигипертензивных препаратов в фиксированных дозах в одной таблетке могут быть рекомендованы и предпочтительны, так как уменьшение числа ежедневных таблеток улучшает приверженность лечению, которая у больных АГ низкая	IIb	B

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, АД – артериальное давление, РАС – ренин-ангиотензиновая система. ^а Класс рекомендации ^б Уровень доказательности

9. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ