

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1:616.24-008.4

Антигипертензивная терапия у пациентов с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких

Л. А. Хаишева, С. Е. Глова, С. В. Шлык

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Ростовский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Ростов-на-Дону, Россия

Контактная информация:

Хаишева Лариса Анатольевна,
ФГБОУ ВО «Ростовский ГМУ»
Минздрава России,
Нахичеванский пер., д. 29,
г. Ростов-на-Дону, Россия, 344022.
E-mail: katelnitskay@mail.ru

Статья поступила в редакцию

18.04.22 и принята к печати 30.05.22.

Резюме

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности антигипертензивной терапии фиксированной комбинацией амлодипин/индапамид у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). **Материалы и методы.** В нерандомизированном, открытом, одноцентровом исследовании приняли участие 74 пациента (62 мужчины, 12 женщин), имеющие одновременно гипертоническую болезнь I–II стадии, степень АГ 1–2, умеренный сердечно-сосудистый риск и ХОБЛ (GOLD I–III). С целью антигипертензивной терапии всем пациентам после обследования была назначена фиксированная комбинация амлодипина и индапамида (Арифам, Les Laboratoires Servier, Франция). В исследовании также проведена оценка функции внешнего дыхания, показателей микроциркуляторного русла, жесткости сосудистой стенки, а также уровня фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) у пациентов на фоне назначенной антигипертензивной терапии. Период наблюдения составил 6 месяцев. **Результаты.** Исследование закончили 58 пациентов, достигнув значений артериального давления (АД) 132,7 ± 4,8 мм рт. ст., в 54% случаев пациенты получали исходную дозу препарата амлодипин/индапамид 5/1,5 мг, а у 46% пациентов доза препарата была увеличена до 10/1,5 мг. Через 6 месяцев наблюдения было выявлено статистически значимое увеличение объема форсированного выдоха за первую секунду ($p < 0,05$), снижение средней линейной скорости по кривой максимальной скорости ($p < 0,05$), индекса периферического сопротивления Пурсело ($p < 0,05$), скорости распространения пульсовой волны по артериям эластического типа, которая была повышена в начале исследования ($p < 0,05$), ФНО-α ($p < 0,05$). **Заключение.** Назначение фиксированной комбинации амлодипин/индапамид пациентам с ХОБЛ и АГ приводит к достижению целевых уровней АД, снижению жесткости сосудистой стенки, снижению уровня ФНО-α, улучшению микроциркуляторного кровотока, при этом данный комбинированный препарат обладает высоким уровнем безопасности и переносимости.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, фиксированная комбинация амлодипин/индапамид, микроциркуляция, жесткость сосудистой стенки, фактор некроза опухоли альфа

Для цитирования: Хаишева Л. А., Глова С. Е., Шлык С. В. Антигипертензивная терапия у пациентов с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких. Артериальная гипертензия. 2022;28(3):289–299. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-3-289-299

Antihypertensive therapy in patients with concomitant chronic obstructive pulmonary disease

L. A. Khaisheva, S. E. Glova, S. V. Shlyk

The Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author:

Larisa A. Khaisheva,
The Rostov State Medical University,
29 Nakhichevansky lane,
Rostov-on-Don, Russia, 344022.
E-mail: katelnitskay@mail.ru

Received 18 April 2022;
accepted 30 May 2022.

Abstract

Objective. Evaluation of the effectiveness and safety of antihypertensive therapy with a fixed dose combination of amlodipine/indapamide in patients with hypertension (HTN) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Design and methods.** We conducted a non-randomized, open, single-center study, which included 74 comorbid patients (62 men, 12 women) with stage I–II HTN, grade 1–2 HTN, moderate cardiovascular risk and COPD (GOLD I–III). We also assessed respiratory function, the parameters of the microcirculatory bed, vascular stiffness, level of tumor necrosis factor α (TNF- α). For HTN, after the examination all patients were prescribed a fixed combination of amlodipine and indapamide (Arifam, Les Laboratoires Servier, France). The observation period was 6 months. **Results.** The study was completed by 58 patients who achieved blood pressure (BP values of $132,7 \pm 4,8$ mm Hg), 54 % patients took the initial dose of amlodipine/indapamide was 5/1,5 mg and in 46 % patients, the dose of the drug was increased to 10/1,5 mg. After 6 months of treatment, a statistically significant increase in forced expiratory volume in 1st second (FEV1) was detected ($p < 0,05$), decrease in the average linear velocity along the maximum velocity curve ($p < 0,05$), Purcelo peripheral resistance index ($p < 0,05$), pulse wave propagation velocity in the elastic arteries, which was increased at the beginning of the study ($p < 0,05$), TNF- α ($p < 0,05$). **Conclusions.** The administration of a fixed combination of amlodipine/indapamide in patients with COPD and HTN leads to the achievement of target BP levels, reduction of vascular stiffness, reduction in TNF- α level, improvement of microcirculatory blood flow. The combination is safe and well-tolerated.

Key words: arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, amlodipine/indapamide fixed combination, microcirculation, vascular wall stiffness, tumor necrosis factor α

For citation: Khaisheva LA, Glova SE, Shlyk SV. Antihypertensive therapy in patients with concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2022;28(3):289–299. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-3-289-299

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) — наиболее часто встречающееся неинфекционное заболевание в общей популяции. За последние десятилетия число взрослых с АГ выросло с 650 миллионов до 1,28 миллиарда [1]. Распространенность АГ среди взрослого населения Российской Федерации составляет 30–45 % [1, 2].

Хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) во всем мире страдает около 174 миллионов человек, в следующие десятилетия мы ожидаем увеличение количества пациентов с ХОБЛ в результате высокой распространенности курения в развивающихся странах и старения населения в странах с более высоким уровнем дохода [4]. ХОБЛ является одним из частых коморбидных состояний при АГ.

ХОБЛ выявляется у каждого 4-го больного с АГ, при этом частота АГ у больных ХОБЛ варьирует от 6,8 до 76,3% [3]. Результаты многочисленных проведенных исследований продемонстрировали двунаправленный характер взаимосвязи АГ и ХОБЛ [5]. 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 [6, 7].

Многие пациенты с ХОБЛ, особенно с тяжелым течением заболевания, имеют признаки системного воспаления, даже в периоды вне обострений [8]. В исследовании A. Agustí и соавторов (2012) было показано, что персистирующее системное воспаление (измеряемое с помощью таких биомаркеров, как количество лейкоцитов и уровни С-реактивного белка, интерлейкина-6, интерлейкина-8, фибриногена, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α)) было обнаружено у 281 из 1755 пациентов с ХОБЛ (16%) и было статистически значимо связано с повышенной смертностью от всех причин и повышением частоты обострений ХОБЛ по сравнению с пациентами, у которых не было выявлено признаков системного воспаления [9]. В исследовании M. Thomsen и соавторов (2012), в котором приняли участие более 8600 пациентов с ХОБЛ, отмечена положительная корреляция повышения уровня биомаркеров воспаления с увеличением в 2–4 раза риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда и сердечную недостаточность [10].

Проведено большое количество исследований, посвященных изучению жесткости сосудов при ХОБЛ. У пациентов с ХОБЛ более жесткие артерии по сравнению со здоровыми лицами [11–13]. Повышенный уровень окислительного стресса, вызванного эндогенными и экзогенными механизмами, приводит к дисфункции эндотелия у пациентов с ХОБЛ и АГ [14], которая на фоне гиперактивации симпатической нервной системы и присутствия провоспалительных цитокинов ведет к повышению жесткости артериальных сосудов [15]. Курение, значимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, также способствует повышению жесткости артерий у данных пациентов [16]. Существует положительная корреляция частоты обострений ХОБЛ с увеличением жесткости артериальной стенки, которая в свою очередь способствует прогрессированию системной гипертензии [17]. Таким образом, достижение целевых значений артериального давления (АД) у пациентов с АГ должно быть приоритетным у пациентов с ХОБЛ. В то же время необходим тщательный подход к подбору антигипер-

тензивной терапии с учетом возможного развития нежелательных лекарственных реакций со стороны дыхательной системы, а также особенностей проводимой терапии ХОБЛ.

В связи с этим **целью** нашей **работы** была оценка эффективности и безопасности антигипертензивной терапии фиксированной комбинацией амлодипин/индапамид у пациентов с АГ и ХОБЛ.

Материалы и методы

Нами проведено нерандомизированное, открытое, одноцентровое исследование на базе ФГБОУ ВО «Ростовский ГМУ» Минздрава России, в которое было включено 74 пациента (62 мужчины, 12 женщин), имеющих гипертоническую болезнь I–II стадии, степень АГ 1–2, умеренный сердечно-сосудистый риск и ХОБЛ (GOLDI–III). До начала исследования и во время его проведения для лечения ХОБЛ использовали селективный агонист β₂-адренорецепторов и м-холиноблокатор длительного действия, в сопоставимых терапевтических дозировках. Доза препаратов для терапии ХОБЛ в течение исследования не изменялась. Проведение данного исследования было одобрено локальным этическим комитетом. Все включенные пациенты подписали информированное согласие. Диагноз ХОБЛ устанавливали в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России «Хроническая обструктивная болезнь легких» (пересмотр 2018 года), АГ в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России «Артериальная гипертензия у взрослых» (2020 года) [16–18]. До начала исследования пациенты регулярно не принимали антигипертензивные препараты.

Критериями исключения были: симптоматические формы АГ, любые ассоциированные клинические состояния для АГ или высокий сердечно-сосудистый риск, онкологические и ревматические заболевания, хронические заболевания в стадии обострения.

Для выявления степени нарушения бронхиальной проходимости проводилось спирометрическое обследование на аппарате «Спирограф СМП21/01 Р-Д М0100», с максимальной погрешностью ± 12,0 мл. Учитывались следующие скоростные объемы: жизненная емкость легких — ЖЕЛ (VC); объем форсированного выдоха за первую секунду — ОФВ₁ (FEV₁); индекс Тиффно — ОФВ₁/ЖЕЛ (FEV₁/VC).

Всем пациентам проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) с помощью системы Schiller BR-102 plus (Швеция) по общепринятой стандартной методике: измерения АД выполнялись в автоматическом режиме с интервалом 15 минут днем с 07:00 до 22:00 и 30 минут в ночное время с 22:00

до 07:00. При анализе пороги корректировались в соответствии с записями в дневнике. Основными критериями качества СМАД являлись: длительность не менее 23 часов, не менее 70% успешных измерений АД за 24 часа; не менее 2 валидных измерений в час в период бодрствования и одного — в период сна. По результатам проведенного мониторингирования были получены средние значения систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и пульсового АД, а также показатель «нагрузки давлением» — индекс времени за три временных промежутка — день, ночь и сутки. Кроме того, оценили величину и скорость утреннего подъема САД и ДАД, вариабельность САД и ДАД (SD). Циркадный двухфазный профиль АД определяли по степени ночного снижения САД и ДАД, что на данный момент является общепринятым методом оценки суточного ритма АД.

Для изучения показателей микроциркуляторного русла использовали ультразвуковой компьютеризированный доплерограф Минимакс-доплер-К, ООО СП «Минимакс» (Санкт-Петербург), применяли транскутанный датчик общего применения 20 МГц в области ногтевого валика третьего пальца кисти.

Рассчитывали линейные скорости по кривой максимальной скорости (см/с): V_s — максимальную линейную систолическую скорость по кривой максимальной скорости, V_m — среднюю линейную скорость по кривой максимальной скорости, V_d — конечную диастолическую скорость по кривой максимальной скорости; оценивали индекс резистентности (RI), который отражает состояние сопротивления кровотоку дистальнее места измерения в условных единицах, пульсаторный индекс (PI), свидетельствующий об упруго-эластических свойствах исследуемых артерий в условных единицах.

Жесткость сосудистой стенки оценивали с помощью аппаратного комплекса «Поли-Спектр» фирмы «Нейрософт» (Иваново), классическим методом изучали скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) по артериям мышечного типа — C_m , м/с; СРПВ по артериям эластического типа — C_e , м/с; отношение СРПВ по артериям мышечного типа к СРПВ по артериям эластического типа — C_m/C_e .

Уровень ФНО- α определяли с помощью иммуноферментного анализа (ELISA): проводили твердофазный иммуноферментный анализ типа «сэндвич» основной формулы в плазме крови — R&D Systems, INC., Humankat № DFB 50 (США). Референсные значения показателя: 0–8,1 пг/мл.

С целью антигипертензивной терапии всем пациентам после обследования была назначена фиксированная комбинация амлодипина и индапамида (Арифам, Les Laboratoires Servier, Франция). Исход-

ная доза препарата составляла амлодипин/индапамид 5/1,5 мг, через 4 недели при отсутствии достижения целевых значений АД дозу увеличивали до 10/1,5 мг. В случае отсутствия контроля АД через 8 недель пациенту добавляли блокатор РААС, и в этом случае пациент исключался из исследования. Период наблюдения составил 6 месяцев, в течение которых пациент посещал врача трижды — через 4 недели, 8 недель с целью коррекции антигипертензивной терапии, через 24 недели проводилось повторное комплексное обследование пациента.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica, v.12,0 (StatSoft, США). Нормальный характер распределения был установлен с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. В случае нормального распределения изучаемые признаки представлены в виде $M \pm SD$ и в виде медианы интерквартильного интервала [Me (25%; 75%)], если изучаемые признаки не имели нормального распределения. Статистически значимыми считались различия данных и корреляция между данными при $p < 0,05$. В зависимости от распределения признаков для подтверждения статистической значимости применяли t-критерий Стьюдента или критерий Манна–Уитни при сравнении 2 независимых групп. Качественные переменные представлены в виде относительных частот объектов исследования (n,%).

Результаты

Всем 74 пациентам на старте была назначена исходная доза препарата, амлодипин/индапамид 5/1,5 мг, через 4 недели 40 человек (54%) достигли целевых значений АД ($132,7 \pm 4,8$ мм рт. ст.), 34 пациентам в связи с неэффективным снижением уровня АД — САД ≥ 140 и/или ДАД ≥ 90 мм рт. ст. понадобилось увеличение дозы до 10/1,5 мг, и через 8 недель от начала исследования 18 из них также достигли целевых значений АД ($135,4 \pm 2,3$ мм рт. ст.). В течение 2-го месяца исследования у 4 человек наблюдалось обострение ХОБЛ, потребовавшее назначения ингаляционных глюкокортикостероидов, 12 пациентам к терапии был добавлен третий антигипертензивный препарат, и эти 16 человек были исключены из исследования. Таким образом, продолжили наблюдение 58 человек (78,38% из всех первично обследованных), которые и вошли в конечный статистический анализ.

Клиническая характеристика пациентов, принявших участие в исследовании, представлена в таблице 1. Длительность течения ХОБЛ и АГ была сопоставима. Индекс массы тела соответствовал наличию избыточной массы тела у большинства пациентов ($29,46 \pm 3,2$ кг/м²) при включении в ис-

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИЕЙ АМЛОДИПИНА/ИНДАПАМИДА ИСХОДНО И ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ ТЕРАПИИ (М ± SD)

Параметр	Исходно (n = 58)	Через 6 месяцев терапии (n = 58)
Возраст, годы, ДИ	56,4 ± 2,74	
Пол (мужской, %)	45 (77,6)	
Длительность АГ, годы	10,2 ± 3,2	
Длительность ХОБЛ, годы	9,8 ± 2,7	
Курение, %	58 (100)	
ИМТ кг/м ²	29,46 ± 3,2	28,32 ± 3,87
САД, мм рт. ст.	159,84 ± 9,05	124,71 ± 5,49*
ДАД, мм рт. ст.	96,57 ± 6,49	75,11 ± 7,94*
ЧСС, уд/мин	85,17 ± 8,36	83,31 ± 8,14
ОХС, ммоль/л	5,84 ± 2,6	5,80 ± 2,7
ЛПНП, ммоль/л	3,82 ± 2,15	3,49 ± 2,18
ЛПВП, ммоль/л	1,17 ± 0,57	1,19 ± 0,36
ТГ, ммоль/л	1,63 ± 0,59	1,62 ± 0,60
ФНО-α, пг/мл	15,46 ± 2,29	9,17 ± 2,05*

Примечание: ДИ — доверительный интервал; АГ — артериальная гипертензия; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ОХС — общий холестерин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ТГ — триглицериды; ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа; * — статистически значимые отличия между группами при $p < 0,05$.

следование и статистически значимо не изменялся в ходе дальнейшего наблюдения ($p > 0,05$). У всех пациентов был зарегистрирован такой фактор риска, как курение.

Установлено, что у пациентов, которые приняли участие в исследовании, отмечалось статистически значимое снижение показателей САД на 35,13 мм рт. ст., ДАД на 21,46 мм рт. ст., $p < 0,05$ (табл. 1). Фиксированная комбинация антигипертензивных препаратов амлодипин/индапамид продемонстрировала хорошую переносимость и безопасность у больных ХОБЛ и АГ. За время наблюдения нежелательных явлений, которые могли бы повлечь за собой отмену препарата, зарегистрировано не было. Важно отметить, что пациенты не имели статистически значимых отличий в ходе наблюдения по уровню частоты сердечных сокращений ($p \geq 0,05$), также не было выявлено статистически значимых изменений показателей липидного профиля, таких как общий холестерин, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности, триглицериды ($p \geq 0,05$). Эффективность антигипертензивной терапии контролировалась офисными измерениями АД в дневное время и СМАД (табл. 2). В результате титрации дозы препарата все больные достигли хо-

рошей и удовлетворительной эффективности по данным СМАД и офисного измерения АД. На момент включения по результатам СМАД уровень АД соответствовал АГ 1-й степени у 26 больных (44,8%), 2-й степени АГ у 32 (55,2%). Средние значения индекса времени превышали 50% как для САД, так и для ДАД, что соответствует устойчивой АГ. Две трети пациентов (67,2%) имели неблагоприятный суточный профиль САД, практически половина (51,7%) ДАД в виде недостаточного снижения или повышения АД ночью.

Всем пациентам выполнялось исследование функции внешнего дыхания (ФВД). Величина прироста ОФВ1 после ингаляции бронходилататора сальбутамола составила в группах от 9,34% максимум до 7,68% минимум, проба была отрицательная. Результаты оценки ФВД представлены в таблице 3. Было выявлено статистически значимое увеличение ОФВ1 с $62,12 \pm 1,24\%$ исходно до $67,09 \pm 1,79\%$ через 6 месяцев терапии ($p < 0,05$). Такая же динамика наблюдалась и по показателю ЖЕЛ, которая находилась практически в пределах нормальных значений в конце исследования, отношение ОФВ1/ЖЕЛ существенно не изменилось в ходе терапии ($p \geq 0,05$).

**ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИЕЙ
АМЛОДИПИНА/ИНДАПАМИДА ИСХОДНО И ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ ТЕРАПИИ (М ± SD)**

Параметр	Исходно (n = 58)	Через 6 месяцев терапии (n = 58)
САД, мм рт. ст.	147,46 [124,51; 157,41]	127,51 [115,45; 134,36]*
ДАД, мм рт. ст.	85,12 [71,23; 89,70]	82,38 [75,15; 89,73]
ЧСС, уд/мин	75,66 ± 7,45	76,11 ± 8,82
ПД, мм рт. ст.	56,62 [49,59; 67,41]	49,44 [41,26; 58,74]*
ВУП, мм рт. ст.	28,88 ± 25,35	11,61 ± 8,86*
СУП, мм рт. ст./час	44,91 ± 27,32	15,23 ± 9,51*
ИБ САД, день	69,79 [51,24; 91,59]	21,83 [14,64; 35,44]*
ИБ ДАД, день	42,67 [36,32; 75,66]*	27,36 [13,52; 33,17]*
ИБ САД, ночь	59,81 [35,13; 63,87]	22,17 [10,77; 25,58]*
ИБ ДАД, ночь	30,33 [43,65; 95,57]	19,14 [13,91; 37,73]
СИ САД, %	6,73 ± 4,54	11,94 ± 6,11*
Dipper САД, n (%)	11 (26,2)	24 (57,1)*
Non-dipper САД, n (%)	20 (47,6)	11 (26,2)*
Night-peaker САД, n (%)	8 (19,1)	2 (4,8)
Over-dipper САД, n (%)	3 (7,1)	5 (11,9)
СИ ДАД, %	10,31 ± 8,54	11,31 ± 6,74
Dipper ДАД, n (%)	16 (38,1)	28 (66,7)*
Non-dipper ДАД, n (%)	17 (40,5)	12 (28,5)
Night-peaker ДАД, n (%)	6 (14,3)	1 (2,4)
Over-dipper ДАД, n (%)	3 (7,1)	1 (2,4)
SDc-день, мм рт. ст.	17,68 ± 5,27	12,95 ± 5,05*
SDd-день, мм рт. ст.	13,35 ± 4,65	10,57 ± 4,7*
SDc-ночь, мм рт. ст.	19,34 ± 6,11	14,44 ± 5,82*
SDd-ночь, мм рт. ст.	11,22 ± 4,41	10,65 ± 4,16

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ПД — пульсовое давление; ВУП — величина утреннего подъема; СУП — скорость утреннего подъема; ИБ — индекс времени; СИ — суточный индекс; dipper — суточный индекс 10-20%; non-dipper — суточный индекс 0-10%; night-peaker — суточный индекс менее 0%; over-dipper — суточный индекс более 20%; SDc — вариабельность систолического АД; SDd — вариабельность диастолического АД; * — статистически значимые отличия между группами при $p < 0,05$.

Особенности показателей микроциркуляторного русла и показателей, характеризующих СРПВ, у обследованных пациентов на старте и спустя 6 месяцев терапии представлены в таблице 4.

При изучении максимальной линейной систолической скорости по кривой максимальной скорости (Vs) спустя 6 месяцев выявлено, что она статистически значимо снизилась в сравнении с исходными показателями, аналогичная картина наблюдалась и при анализе конечной диастолической скорости по кривой максимальной скорости (Vd). При ана-

лизе средней линейной скорости по кривой максимальной скорости (Vm), индекса периферического сопротивления Пурсело (RI) было получено статистически значимое снижение через 6 месяцев лечения фиксированной комбинацией амлодипина/индапамида ($p < 0,05$).

СРПВ по артериям эластического типа, которая была повышена в начале исследования, через 6 месяцев терапии значимо снизилась ($p < 0,05$), СРПВ по сосудам мышечного типа не изменилась (табл. 4).

Таблица 3

ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИЕЙ АМЛОДИПИНА/ИНДАПАМИДА ИСХОДНО И ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ ТЕРАПИИ (M ± SD)

Показатели ФВД (% от должного значения)	Исходно (n = 58)	Через 6 месяцев (n = 58)
ЖЕЛ (% от должного значения)	98,31 ± 7,49	105,79 ± 8,27*
ОФВ1 (% от должного значения)	62,12 ± 1,24	67,09 ± 1,79*
ОФВ1/ЖЕЛ (% от должного значения)	63,07 ± 4,21	67,42 ± 3,12

Примечание: ФВД — функция внешнего дыхания; ЖЕЛ — жизненная емкость легких; ОФВ1 — объем форсированного выдоха за первую секунду; * — статистически значимые отличия между группами при $p < 0,05$.

Таблица 4

ПОКАЗАТЕЛИ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА И СФИГМОГРАФИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИЕЙ АМЛОДИПИНА/ИНДАПАМИДА ИСХОДНО И ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ ТЕРАПИИ (M ± SD)

Параметр	Исходно (n = 58)	Через 6 месяцев терапии (n = 58)
Показатели микроциркуляторного русла		
Vs, см/с	10,99 ± 2,46	8,31 ± 2,14*
Vm, см/с	4,21 ± 0,08	1,01 ± 0,11*
Vd, см/с	1,01 ± 0,11	0,92 ± 0,13*
PI	3,27 ± 1,01	3,16 ± 1,03
RI	0,54 ± 0,01	0,46 ± 0,02*
Жесткость сосудистой стенки		
Cэ, м/с	12,46 ± 0,62	10,18 ± 0,89*
Cм, м/с	9,21 ± 2,97	8,45 ± 03,84
Cм/Cэ	0,75 ± 1,83	0,83 ± 1,70

Примечание: Vs — максимальная линейная систолическая скорость по кривой максимальной скорости; Vm — средняя линейная скорость по кривой максимальной скорости; Vd — конечная диастолическая скорость по кривой максимальной скорости; индекс резистентности (RI); пульсаторный индекс (PI); Cm — скорость распространения пульсовой волны по артериям мышечного типа; Cэ — скорость распространения пульсовой волны по артериям эластического типа; * — статистически значимые отличия между группами при $p < 0,05$.

При изучении уровня маркера воспаления ФНО-α установлено, что исходно в среднем он составил $15,46 \pm 2,29$ нг/мл, а после 6 месяцев терапии статистически значимо снизился до $9,17 \pm 2,05$ нг/мл ($p < 0,05$).

Обсуждение

Тактика антигипертензивной терапии у многих пациентов с АГ при наличии ХОБЛ не отличается от ведения АГ в общей популяции, однако имеется ряд особенностей: практически нет рандомизиро-

ванных клинических исследований у этих больных, мало данных по исходам и эффективности терапии, объединяющих две патологии. Фармакокинетические и фармакодинамические факторы антигипертензивного препарата должны учитываться параллельно с учетом степени легочного повреждения и нарушенных легочных функций, а также приниматься во внимание препараты, используемые для лечения ХОБЛ [19–20].

Отсутствие негативного влияния на бронхиальную проходимость, снижение сердечно-сосудистого

риска и смертности в популяции пациентов АГ делают блокаторы кальциевых каналов препаратами первого ряда для лечения АГ у больных ХОБЛ [19]. Этот выбор обоснован, так как учитывает и плеiotропные эффекты данной группы — уменьшение легочной гипертензии, релаксацию гладких мышц в бронхиолах, влияние на сосудистое повреждение, уменьшение гипертрофии миокарда левого желудочка и атеросклеротического повреждения [21–25].

Тиазидные диуретики не имеют прямого отрицательного влияния на проходимость дыхательных путей и легочные функции [26]. Они могут препятствовать задержке жидкости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, которая часто осложняет течение ХОБЛ. Ретроспективное исследование эффективности тиазидных диуретиков, применявшихся одновременно с другими антигипертензивными препаратами у 7140 ветеранов с ХОБЛ и АГ, не показало увеличения частоты обострений ХОБЛ при применении тиазидных препаратов по сравнению с комбинированной антигипертензивной терапией, не включающей тиазидный диуретик [27]. У пациентов, у которых в анамнезе не было хронической сердечной недостаточности, антигипертензивная терапия в сочетании с тиазидным диуретиком была связана со сниженным риском госпитализаций по поводу сердечной недостаточности [22, 28]. Нарушения электролитного баланса могут стать проблемой при одновременном применении ингаляционных агонистов β_2 -адренергических рецепторов, которые перемещают калий внутрьклеточно, и глюкокортикоидов, которые могут увеличить экскрецию калия с мочой [28, 29]. Гипокалиемия во время терапии тиазидами является дозозависимой и будет усиливаться при повышении дозы [24].

Индапамид имеет хороший профиль эффективности и безопасности. В 28-недельном исследовании пациентов с АГ и ХОБЛ, получающих базисную терапию бронходилататорами, отмечены снижение АД и улучшение респираторных показателей. Индапамид при добавлении к неэффективной комбинированной схеме антигипертензивной терапии у больных ХОБЛ продемонстрировал следующие эффекты: достижение целевых показателей 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 [30].

Перечисленные выше факторы способствовали признанию блокаторов кальциевых каналов и тиазидных/тиазидоподобных диуретиков препаратами первой линии выбора при назначении антигипертензивной терапии пациентам с ХОБЛ [17]. Учитывая

российские клинические рекомендации по лечению АГ от 2020 года, лечение необходимо начинать с двухкомпонентной терапии, отдавая предпочтение фиксированным комбинациям, поэтому нами был выбран препарат Арифам [18].

Наше исследование подтвердило высокую антигипертензивную эффективность фиксированной комбинации амлодипин/индапамид у больных ХОБЛ. Средняя суточная доза амлодипина составила $7,03 \pm 0,54$ мг, доза индапамида у всех пациентов была одинакова. Среднесуточное САД составило 14,4 мм рт. ст., среднесуточное ДАД — 9,16 мм рт. ст. Было зафиксировано выраженное снижение абсолютных значений АД, величины пульсового АД и улучшение циркадного профиля АД при приеме фиксированной комбинации амлодипин/индапамид. В российском наблюдательном исследовании ЭКСТРА-2 включались также больные с 1-й и 2-й степенью повышения АД, авторы прослеживали зависимость степени снижения уровня АД от его исходного значения [31]. Мы не изучали отдельно эффекты дозы 5 и 10 мг амлодипина в составе фиксированной комбинации, полагаясь на опыт предыдущих исследований М. Г. Бубнова и других (2016), в которых пациенты с ХОБЛ и АГ также получали амлодипин в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии, и где увеличение дозы препарата не приводило к разнице органопротективных эффектов, а большее значение имело достижение целевых значений АД [11, 31, 32].

При изучении показателей ФВД на терапии фиксированной комбинацией амлодипин/индапамид мы получили незначительное повышение ОФВ₁, наши данные согласуются с результатами исследования Н. А. Кароли (2012), которая при применении амлодипина малеата в дозах 5/10 мг также получила некоторое увеличение ОФВ₁ и отсутствие отрицательного влияния на показатели ФВД, результаты не зависели от дозы амлодипина [11].

Важным фактором прогрессирования сосудистого поражения у пациентов с ХОБЛ и АГ является изменение микроциркуляторной гемодинамики. Ранее было установлено, что у пациентов с ХОБЛ по данным лазерной доплеровской флоуметрии характер и степень выраженности изменений микроциркуляции зависит от тяжести и стадии ХОБЛ [33]. Полученные нами показатели, характеризующие микроциркуляторное русло по данным ультразвуковой доплерографии, позволили выявить положительную динамику в виде снижения линейных и объемных скоростей кровотока.

Жесткость сосудистой стенки является одним из показателей поражения органов-мишеней при АГ [34]. С артериальной ригидностью тесно связано

изучение прогностического значения центрального АД, для которого в ряде исследований установлено более высокое предсказывающее значение в отношении сердечно-сосудистых исходов [18]. В нашем исследовании СРПВ по сосудам эластического типа снижалась на фоне терапии фиксированной комбинацией амлодипин/индапамид.

Применение амлодипина может способствовать снижению прогрессирования атеросклероза и, тем самым, уменьшению риска прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и развития сердечно-сосудистых осложнений [35]. В нашем исследовании было показано, что назначение фиксированной комбинации амлодипин/индапамид в течение 6 месяцев приводит к значимому снижению уровня ФНО- α , что может отражать снижение выраженности системного воспаления. Ограничением данного исследования является отсутствие группы контроля, сравнительно небольшой срок наблюдения, и небольшое количество пациентов.

Заключение

Назначение фиксированной комбинации амлодипин/индапамид пациентам с ХОБЛ и АГ приводит к достижению целевых уровней АД, отмечается положительная динамика в параметрах ФВД, уменьшается жесткость сосудистой стенки, происходит снижение уровня ФНО- α , улучшение микроциркуляторного кровотока. В проведенном исследовании терапия фиксированной комбинацией амлодипин/индапамид продемонстрировала хороший уровень переносимости.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398(10304):957–980. doi:10.1016/S0140-6736(21)01330-1
2. Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д., Артамонова Г. В., Гатагонова Т. М. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4–14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14 [Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, Artamonova GV, Gatagonova TM et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovasc Ther Prev*. 2014;13(4):4–14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14. In Russian].
3. Чазова И. Е., Невзорова В. А., Амбатьелло Л. Г., Бродская Т. А., Ощепкова Е. В., Белевский А. С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с арте-

риальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких. Системные гипертензии 2020;17(3):7–34. doi:10.26442/2075082X.2020.3.200294 [Chazova IE, Nevzorova VA, Ambatiello LG, Brodskaya TA, Oshchepkova EV, Belevskii AS et al. Clinical practice guidelines on the diagnosis and treatment of patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Syst Hypertens*. 2020;17(3):7–34. doi:10.26442/2075082X.2020.3.200294. In Russian].

4. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med*. 2017;5(9):691–706. doi:10.1016/S2213-2600(17)30293-X

5. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(5):557–582. doi:10.1164/rccm.201701-0218PP

6. Kim SH, Park JH, Lee JK, Heo EY, Kim DK, Chung HS. Chronic obstructive pulmonary disease is independently associated with hypertension in men. A survey design analysis using nationwide survey data. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(19):e6826. doi:10.1097/MD.00000000000006826

7. Rabahi MF, Pereira SA, Silva Júnior JL, de Rezende AP, Castro da Costa A, de Sousa Corrêa K et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease among patients with systemic arterial hypertension without respiratory symptoms. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1525–1529. doi:10.2147/COPD.S85588

8. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(1):16–27. doi:10.1016/j.jaci.2016.05.011

9. Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, MacNee W, Tal-Singer R, Miller BE et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One*. 2012;7(5):e37483–e37483. doi:10.1371/journal.pone.0037483

10. Thomsen M, Dahl M, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Inflammatory biomarkers and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(10):982–988. doi:10.1164/rccm.201206-1113OC

11. Кароли Н. А., Долишняя Г. Р., Ребров А. П. Артериальная ригидность у больных хронической обструктивной болезнью легких. Клиническая медицина. 2012;90(9):38–42. [Karoli NA, Dolishnyaya GR, Rebrov AP. Arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Med*. 2012;90(9):38–42. In Russian].

12. Kapustnik V, Istomina O. Endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease with concomitant hypertension. *Georgian Med News*. 2016;(256–257):29–33.

13. Kim SH, Park JH, Lee JK, Heo EY, Kim DK, Chung HS. Chronic obstructive pulmonary disease is independently associated with hypertension in men: a survey design analysis using nationwide survey data. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(19):e6826. doi:10.1097/MD.00000000000006826

14. Corbi G, Bianco A, Turchiarelli V, Cellurale M, Fatica F, Daniele A et al. Potential mechanisms linking atherosclerosis and increased cardiovascular risk in COPD: focus on sirtuins. *Int J Mol Sci*. 2013;14(6):12696–12713. doi:10.3390/ijms140612696

15. Oganessian A, Hoffner-Heinike A, Barker AJ, Frank BS, Ivy DD, Hunter KS et al. Abnormal pulmonary flow is associated with impaired right ventricular coupling in patients with COPD. *Int J Cardiovasc Imag*. 2021;37(10):3039–3048. doi:10.1007/s10554-021-02285-1

16. Министерство здравоохранения Российской Федерации; Российское респираторное общество. Клинические реко-

мендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. МКБ 10: J44. Год утверждения (частота пересмотра): 2018 (пересмотр каждые 3 года). ID: KP603. М., 2018. 76 с. [Ministry of Health of the Russian Federation; Russian Respiratory Society. Clinical recommendations. Chronic obstructive pulmonary disease. ICD 10: J44. Year of approval (frequency of revision): 2018 (revision every 3 years). ID: KR 603. М., 2018. 76 p. In Russian].

17. Мальявин А. Г., Мартынов А. И., Адашева Т. В., Бабак С. Л., Горбунова М. В., Задонченко В. С. и др. Диагностика и лечение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией. Клинические рекомендации РНМОТ. Терапия. 2019;5(31). Приложение: 1–57. [Malyavin AG, Martynov AI, Adasheva TV, Babak SL, Gorbunova MV, Zadionchenko VS et al. Diagnosis and treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension. Clinical recommendations RNMOT. Therapy. 2019;5(31). Addendum: 1–57. In Russian].

18. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. In Russian].

19. Адашева Т. В., Саморукова Е. И., Долбин С. С., Ли В. В., Задонченко В. С., Высоцкая Н. В. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертензия: существуют ли особенности ведения пациентов? РМЖ. 2020;3:32–38 [Adasheva TV, Samorukova EI, Dolbin SS, Li VV, Zadionchenko VS, Vysockaya NV. Chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension: are there any specific patterns of patient management? Russian Medical Journal. 2020;3:32–38. In Russian].

20. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2018;71(19):2199–2269. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.005.

21. Cazzola M, Noshese P, D'Amato G, Matera MG. The pharmacologic treatment of uncomplicated arterial hypertension in patients with airway dysfunction. Chest. 2002;121:230–241. doi:10.1378/chest.121.1.230

22. Mehmood M. Hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2020;382(17):1674. doi:10.1056/NEJMc2003536. PMID: 32320590

23. Finks SW, Rumbak MJ, Self TH. Treating hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2020;382(4):353–363. doi:10.1056/NEJMr1805377

24. Andersson C, Hansen PW, Steffensen IE, Andreassen C, Weeke PE, Køber L et al. Mortality associated with cardiovascular drugs in patients with chronic obstructive pulmonary disease and right-sided heart failure — a Danish nationwide registry-based study. Eur J Intern Med. 2019;63:56–61. doi:10.1016/j.ejim.2019.02.014

25. Herrin MA, Feemster LC, Crothers K, Uman JE, Bryson CL, Au DH. Combination antihypertensive therapy among patients with COPD. Chest. 2013;143(5):1312–1320. doi:10.1378/chest.12-1770

26. Ли В. В., Тимофеева Н. Ю., Задонченко В. С., Адашева Т. В., Высоцкая Н. В. Современные аспекты ремоделирования сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(3):379–386. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-3-379-

386 [Lee VV, Timofeeva NYu, Zadionchenko VS, Adasheva TV, Vysotskaya NV. Recent aspects of cardiac remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(3):379–386. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-3-379-386. In Russian].

27. Di Daniele N. Therapeutic approaches of uncomplicated arterial hypertension in patients with COPD. Pulm Pharmacol Ther. 2015;35:1–7. doi:10.1016/j.pupt.2015.09.004

28. Flamenbaum W. Diuretic use in the elderly: potential for diuretic-induced hypokalemia. Am J Cardiol. 1986;57(2):38A–43A. doi:10.1016/0002-9149(86)91005-2

29. Burnier M, Bakris G, Williams B. Redefining diuretics use in hypertension: why select a thiazide-like diuretic? J Hypertens. 2019;37(8):1574–1586. doi:10.1097/HJH.0000000000002088

30. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey A et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. Kidney Int. 2011;79(12):1341–1352. doi:10.1038/ki.2010.536

31. Finks SW, Rumbak MJ, Self TH. Treating hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2020;382(4):353–363. doi:10.1056/NEJMr1805377

32. Бубнова М. Г., Сулим Ю. Н., Аронов Д. М., Новикова Н. К., Выгодина В. А., Мещерякова Н. Н. Клиническая эффективность сочетанного применения физических тренировок и фиксированной комбинации блокатора рецепторов к ангиотензину II — валсартана и антагониста кальция — амлодипина на амбулаторном (III) этапе реабилитации у курящих больных с коморбидной патологией (ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких). CardioСоматика. 2016;7(2):29–41. doi:10.26442/CS45227. [Bubnova MG, Sulim YN, Aronov DM, Novikova NK, Vygodina VA, Meshcheryakova NN. Clinical efficacy of combined use of physical training and a fixed combination of an angiotensin receptor blocker II — valsartanum and the calcium antagonist — amlodipine on ambulatory (III) stage of rehabilitation in smoking patients with comorbid diseases (coronary heart disease, hypertension and chronic obstructive pulmonary disease). CardioSomatics. 2016;7(2):29–41. doi:10.26442/CS45227. In Russian].

33. Даниленко С. А., Ландышев Ю. С. Микрогемодинамические нарушения в слизистой оболочке бронхов при хронической обструктивной болезни легких. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2010;9(1):38–41. doi:10.24884/1682-6655-2010-9-1-38-41. [Danilenko SA, Landyshev Yu S. Microhemodynamic disorders in the bronchial mucosa in chronic obstructive pulmonary disease. Regional Blood Circulation and Microcirculation. 2010;9(1):38–41. doi:10.24884/1682-6655-2010-9-1-38-41. In Russian].

34. Остроумова О. Д., Кочетков А. И., Копченков И. И., Гусева Т. Ф., Бондарец О. В. Жесткость сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2015;12(2):43–48. doi:10.26442/SG29073. [Ostroumova OD, Kochetkov AI, Kopchenov II, Guseva TF, Bondarec OV. The hardness of the vessel wall in patients with arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2015;12(2):43–48. doi:10.26442/SG29073. In Russian].

35. Остроумова О. Д., Викентьев В. В., Абросимов А. Г., Смолячук Е. А. Дигидропиридиновые антагонисты кальция: осознанный выбор. Системные гипертензии. 2017;14(1):61–68. doi:10.26442/SG29184. [Ostroumova OD, Vikentev VV, Abrosimov AG, Smoliarchuk EA. Dihydropyridine calcium antagonists: conscious choice. Systemic Hypertension. 2017;14(1):61–68. doi:10.26442/SG29184. In Russian].

Информация об авторах

Хаишева Лариса Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-2419-4319, e-mail: katelnitskay@mail.ru;

Глова Светлана Евгеньевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-2660-901X, e-mail: glova_svetlana@mail.ru;

Шлык Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-3070-8424, e-mail: sshlyk@mail.ru.

Author information

Larisa A. Khaisheva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Therapy, Rostov State Medical University, ORCID: 0000-0002-2419-4319, e-mail: katelnitskay@mail.ru;

Svetlana E. Glova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Therapy, Rostov State Medical University, ORCID: 0000-0003-2660-901X, e-mail: glova_svetlana@mail.ru;

Sergey V. Shlyk, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Therapy, Rostov State Medical University, ORCID: 0000-0003-3070-8424, e-mail: sshlyk@mail.ru.