

DOI: <https://doi.org/10.51922/2074-5044.2022.3.71>

А. А. Бова, Ю. М. Громова, Т. А. Нехайчик

ПАЦИЕНТЫ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19: МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ УЛУЧШЕНИЯ ПРОГНОЗА

Кафедра военно-полевой терапии Военно-медицинского института в УО «БГМУ»

В статье рассматриваются особенности применения различных классов антигипертензивных препаратов у пациентов с сахарным диабетом, приведены результаты исследований влияния основных групп препаратов на риск инфицирования SARS-Cov-2 и течение инфекции. Особое внимание уделено вопросам стратификации и коррекции сердечно-сосудистого риска при сахарном диабете, безопасности применения статинов у пациентов с COVID-19 и роли фиксированных комбинаций, включая полипилл, в повышении приверженности к лечению для снижения сердечно-сосудистого риска в период пандемии.

Ключевые слова: COVID-19, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сердечно-сосудистый риск, гипотензивные препараты, статины, фиксированные комбинации.

A. A. Bova, Y. M. Gromova, T. A. Nekhajchik

PATIENTS WITH DIABETES AND HYPERTENSION IN A TIME OF COVID-19 PANDEMIC: MEDICAL OPPORTUNITIES TO IMPROVE PROGNOSIS

The article considers the peculiarities of the use of different classes of antihypertensive medications in patients with diabetes mellitus, presents the results of studies of the influence of the main classes of blood pressure medications on the risk of SARS-Cov-2 infection and the severity of the course of COVID-19. Particular attention is paid to the stratification and correction of cardiovascular risk in diabetics, the safety of statins in patients with COVID-19 and the role of fixed combinations, including polypill, in increasing adherence to treatment to reduce cardiovascular risk during a pandemic.

Key words: COVID-19, arterial hypertension, diabetes mellitus, cardiovascular risk, antihypertensive medications, statins, fixed combinations.

Согласно современным международным рекомендациям, медикаментозная терапия артериальной гипертензии (АГ) у пациентов с сахарным диабетом (СД) должна включать **блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)** – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) – особенно при наличии повреждения органов-мишеней (таб. 1) [1, 2, 6, 7].

В связи с тем, что иАПФ является функциональным рецептором для SARS-CoV-2, было высказано предположение, что это может объяснять высокий риск летального исхода при COVID-19 у пациентов с АГ, получающих препараты из группы иАПФ или БРА. Эти опасения носили гипотетический характер и не

получили практического подтверждения. Более того, имеются косвенные данные о возможном протективном действии этих препаратов при COVID-19.

В нескольких крупных мета-анализах наблюдательных исследований было установлено, что блокаторы РААС не увеличивают риск инфицирования SARS-Cov-2 и смертность больных с коронавирусной инфекцией [11, 17], а по результату английского наблюдательного исследования ($n = 16866$) иАПФ, БРА, АК и диуретики эти риски даже снижали [18]. В наблюдательном когортном исследовании, выполненном в США ($n = 841$), только иАПФ статистически значимо, на 71%, снижали риск летальности у госпитализированных больных с COVID-19 [15].

Таблица 1. **Рекомендации по ведению АГ при СД (ESC/EASD* 2019)**

Рекомендация	Класс, уровень
Изменение образа жизни (снижение веса при ожирении, ограничение потребления алкоголя, соли, повышение потребления фруктов (2-3 порции), овощей (2-3 порции), низкожирные продукты рекомендованы пациентам с СД и АГ	IA
Блокаторы РААС (иАПФ или БРА) рекомендованы в лечении АГ пациентам с СД, особенно при ГЛЖ*, микроальбуминурии, альбуминурии, протеинурии	IA
Рекомендовано инициировать терапию с комбинации блокатора РААС и АК*	IA
или тиазидного/тиазидоподобного диуретика	
Пациентам с НТГ* и НГН* блокаторы РААС должны быть рассмотрены предпочтительнее бета-блокаторов или диуретиков для снижения риска развития СД	IlaA
Влияние арГПП1* и инГЛТ-2* на АД должно быть рассмотрено	IlaC

* ESC/EASD – Европейское общество кардиологов / Европейская ассоциация по изучению СД; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; АК – антагонисты кальция; НТГ – нарушение толерантности к глюкозе; НГН – нарушение гликемии натощак; арГПП1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; инГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа.

16 марта 2020 г. экспертами Европейского общества кардиологов было опубликовано заявление о том, что данных о неблагоприятных эффектах блокаторов РААС на течение COVID-19 нет, их прием настоятельно рекомендуется продолжать, поскольку это жизненно необходимые препараты, защищающие от серьезных сердечно-сосудистых осложнений и продлевающие жизнь, а люди с повышенным артериальным давлением (АД) попадают в группу риска развития самых тяжелых форм COVID-19 [12]. Необоснованная отмена препаратов может привести к последствиям в национальном масштабе, существенно превышающим потенциальные риски, связанные с коронавирусной инфекцией.

Существуют данные, что у пациентов с COVID-19, получавших иАПФ/БРА, были выявлены следующие положительные эффекты:

- более низкие концентрации С-реактивного белка и прокальцитонина;
- меньшая доля пациентов в критическом состоянии (9,3% против 22,9%);
- более низкая смертность (4,7% против 13%);
- меньшая воспалительная активность, тяжесть «цитокинового шторма» и более низкие концентрации интерлейкина 6 (ИЛ-6), принимающего основную роль в синдроме генерализованного воспалительного ответа;
- снижение соотношения Т-хелперов Th1/Th2;
- снижение вирусной нагрузки.

В большом наблюдательном исследовании влияния различных классов антигипер-

тензивных препаратов на риск инфицирования SARS-CoV-2 (Reynolds H.R. et al., n = 4357) у пациентов, принимавших иАПФ, отмечался значительно меньший риск тяжелого течения коронавирусной инфекции. При приеме БРА в данном исследовании такой эффект не наблюдался [17].

Блокаторы РААС обладают не только высокой антигипертензивной активностью, но и рядом других достоинств: отсутствием отрицательного влияния на липидный и пуриновый обмен, кардио-, нефропротективными и антиатеросклеротическими свойствами. Доказательства органопротективных свойств и снижения смертности в результате лечения различными иАПФ и БРА получены в целом ряде международных многоцентровых РКИ, таких как ALLHAT, ANBP2, CAPPP, EWPHE, HOPE, SCAT, STOP-2, UKPDS и многие другие. К дополнительным преимуществам БРА относится способность к блокированию симпатической активности; доказана эффективность БРА в уменьшении инсулинорезистентности, а также улучшении показателей углеводного, липидного и пуринового обмена.

Ингибиторы АПФ и БРА снижают альбуминурию в большей степени, чем другие антигипертензивные препараты, и эффективно замедляют прогрессирование диабетической и недиабетической хронической болезни почек (ХБП). По данным метаанализов, блокаторы РААС – единственные из всех антигипертензивных препаратов, снижающие риск терминальной ХБП. В масштабных клинических

исследованиях установлено, что иАПФ обладают преимуществом перед другими антигипертензивными препаратами в плане воздействия на скорость развития нефропатии.

Известно, что механизм ренопротективного действия ингибиторов АПФ отличен от простого антигипертензивного эффекта. Наиболее важным в действии иАПФ на сегодняшний день принято считать ослабление эффекта циркулирующего ангиотензина II на эфферентные артериолы. Как только тонус эфферентных артериол ослабевает, внутри клубочковое давление понижается, ослабевает или исчезает гиперфильтрационный режим работы клубочка и, как следствие, уменьшается микроальбуминурия и протеинурия. Важно отметить, что применение иАПФ приводит к уменьшению синтеза в интерстиции почек факторов роста, эндотелина, что замедляет развитие нефросклероза. M. Ravid (1993 г.) и N. B. Shulman (1989 г.) показали, что регулярный прием иАПФ приводит к достоверному уменьшению диаметра пор почечного фильтра у больных с нефропатией любого генеза [1].

Метаболические эффекты ингибиторов АПФ включают повышение чувствительности к инсулину, улучшение метаболизма глюкозы при нейтральном отношении к липидам.

Перечисленные свойства ставят ингибиторы АПФ на первое место в лечении АГ у больных СД, поскольку они влияют не только на течение самого заболевания, но и на развитие его основных сердечно-сосудистых осложнений.

Так, результаты исследования CAPPP (Captopril Prevention Project) показали, что пациенты, лечившиеся ингибиторами АПФ, имели значительно меньший риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти, чем пациенты, получавшие комбинированную терапию диуретиком и бета-адреноблокатором (БАБ). Это же исследование продемонстрировало, что СД развивался значительно чаще (в среднем на 21% за 6 лет наблюдения) у пациентов, получавших тиазидный диуретик и/или БАБ, по сравнению с больными, леченными ингибитором АПФ [14].

В случае наличия микроальбуминурии (30–300 мг/24 ч) назначение иАПФ/БРА обя-

зательно даже при нормальном уровне АД. Блокаторы РААС рекомендуются в качестве компонента терапевтической стратегии при наличии альбуминурии высокой степени или протеинурии, как более эффективные препараты для уменьшения выраженности альбуминурии. При своевременно начатой и грамотной терапии у 1/3 таких больных микроальбуминурия обратима, что достигается за счет снижения давления внутри клубочка путем расширения с помощью иАПФ/БРА выносящей артериолы.

Одним из противопоказаний для применения иАПФ является двусторонний стеноз почечных артерий. Это осложнение нужно иметь в виду у больных СД 2 типа с генерализованным атеросклерозом. Для всех пациентов с АГ в связи с наличием абсолютных противопоказаний не рекомендуется назначение иАПФ и БРА при беременности и у кормящих женщин, гиперкалиемии ($\geq 5,5$ ммоль/л), стенозе почечной артерии единственной почки, при ангионевротическом отеке в анамнезе.

Всем пациентам с АГ (кроме пациентов низкого риска с АД $< 150/90$ мм рт.ст., пациентов ≥ 80 лет, пациентов с синдромом старческой астении) в качестве стартовой терапии рекомендована комбинация антигипертензивных препаратов, предпочтительно фиксированная, для улучшения приверженности к терапии.

Наиболее рациональные двухкомпонентные схемы лечения АГ должны включать блокатор РААС (иАПФ, при непереносимости – БРА) и дигидропиридиновый АК или тиазидный/тиазидоподобный диуретик (рис. 1). Такой подход гарантирует включение в терапевтическую стратегию иАПФ или БРА, которые продемонстрировали свою способность уменьшать альбуминурию, а также прогрессию диабетической нефропатии более эффективно, чем другие классы препаратов.

Использование комбинаций препаратов разных групп позволяет добиться более эффективного снижения риска неблагоприятных коронарных исходов по сравнению с увеличением дозы одного и того же препарата. Многочисленными рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ) показано, что

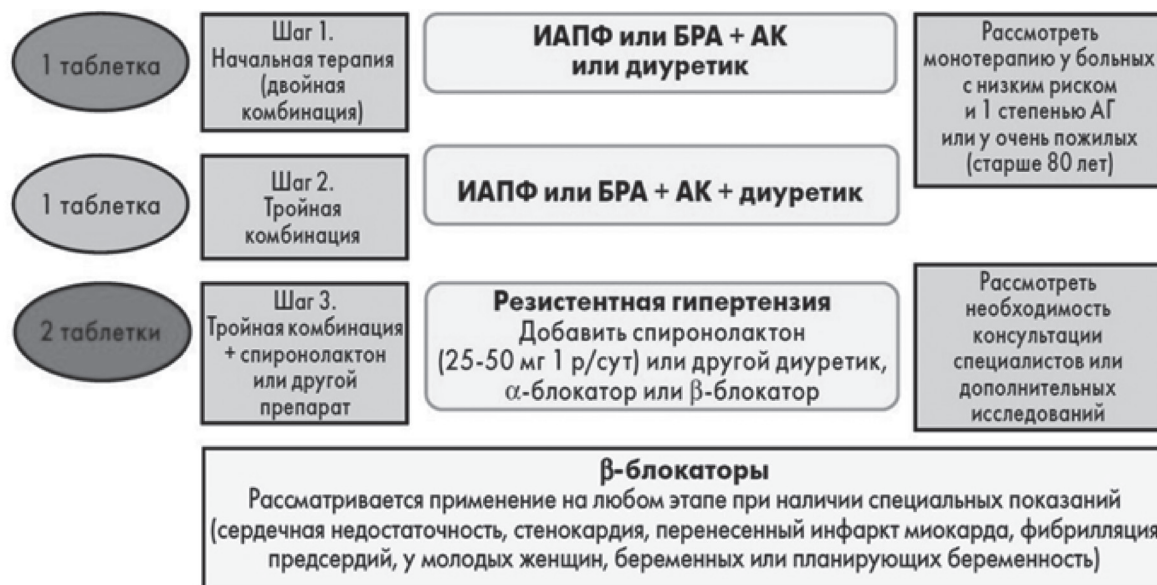


Рис. 1. Универсальный алгоритм базовой антигипертензивной терапии; подходит для пациентов с поражением органов-мишеней, цереброваскулярной болезнью, сахарным диабетом или заболеваниями периферических артерий (адаптировано из рекомендаций ESC 2018)

монотерапия эффективно снижает АД лишь у ограниченного числа пациентов АГ; большинству пациентов для контроля АД требуется комбинация как минимум из двух препаратов [2, 6]. Метаанализ более 40 исследований показал, что комбинация двух препаратов из любых двух классов антигипертензивных средств усиливает степень снижения АД намного сильнее, чем повышение дозы одного препарата. В основе более выраженного снижения АД и лучшей переносимости комбинированной гипотензивной терапии лежит возможность физиологического и фармакологического синергизма между препаратами разных классов, а также подавление контррегуляторных механизмов повышения АД. Кроме того, начало антигипертензивной терапии с комбинации препаратов обеспечивает быстрое и качественное улучшение прогноза у пациентов с АГ [4].

Комбинация двух блокаторов РААС (иАПФ + БРА) относится к запрещенным комбинациям из-за увеличения числа нежелательных явлений со стороны почек.

Учитывая два обстоятельства – высокую тканевую активность РААС и высокую солевую чувствительность больных СД, наиболее эффективной антигипертензивной терапией для данной категории пациентов является комби-

нация иАПФ и тиазидоподобного диуретика. Результаты исследования ADVANCE показали, что дополнительное назначение комбинации периндоприла и индапамида больным СД 2 типа приводят к снижению общей смертности на 14%, сердечно-сосудистой смертности – на 18%, сердечно-сосудистых осложнений – на 14%, почечных осложнений – на 21% [8].

С целью повышения комплаентности рекомендуется отдавать предпочтение фиксированным комбинациям антигипертензивных препаратов, которые широко представлены на фармакологическом рынке Республики Беларусь; имеются препараты отечественного и зарубежного производства.

Например, для начальной терапии несложной АГ могут быть использованы следующие доступные в Беларуси комбинации:

1. двойная комбинация иАПФ+АК:
 - периндоприл+амлодипин;
 - лизиноприл+амлодипин;
 - рамиприл+амлодипин.
2. двойная комбинация БРА+АК:
 - валсартан+амлодипин.
3. двойная комбинация иАПФ+индапамид или иАПФ+гидрохлортиазид;
4. двойная комбинация БРА + тиазидный/ тиазидоподобный диуретик.

В 2020 г. Международным обществом гипертензии (ISH) была предложена **пошаговая стратегия лечения АГ**, которая предполагает применение двойной низкодозовой комбинации (идеально – фиксированной) с использованием блокатора РААС и дигидропиридинового АК. Низкодозовая комбинация означает прием доз препаратов, не превышающих половины максимально рекомендуемой суточной дозы. На следующем этапе (при необходимости) осуществляется переход на полнодозовую двойную фиксированную комбинацию [20]:

Шаг 1. Низкие дозы иАПФ/БРА + дигидропиридиновые АК.

Шаг 2. Увеличение до полной дозы.

Шаг 3. Добавление тиазидных/тиазидоподобных диуретиков.

Шаг 4. Добавление спиронолактона (при непереносимости – амилорида), альфа-блокаторов, агонистов имидазолиновых рецепторов или бета-адреноблокатора.

По новой стратегии IHS дигидропиридиновые АК имеют преимущество над диуретиками. Этот вывод был основан на результатах проспективного рандомизированного исследования ACCOMPLISH, в котором сравнивалась эффективность двух фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов: блокатора РААС и диуретика гидрохлортиазида с комбинацией блокатора РААС и АК амлодипина [9]. Было подтверждено благоприятное (аддитивное) взаимодействие кардиопротективных свойств блокатора РААС и АК и предоставлены доказательства для начала лечения с использованием этой комбинации у пациентов высокого коронарного риска, которым в первую очередь показаны АК, а не тиазидные диуретики.

Существующие на фармацевтическом рынке Республики Беларусь комбинированные препараты с различными дозировками входящих в их состав компонентов позволяют осуществлять поэтапную титрацию дозы антигипертензивных препаратов.

При необходимости дальнейшего расширения терапии в случае недостижения целевых значений АД используются тройные комбинации иАПФ/БРА+АК+диуретик.

Российские клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых» 2020 года предлагают в рамках шагов антигипертензивной терапии возможность использования более высоких дозировок в комбинации, или сразу переход на 3-компонентную схему лечения [2]. Оба подхода должны обеспечить достижение целевого АД в течение 3 месяцев с шагом титрации дозы приблизительно 4 недели. До перехода на 4-компонентную схему необходимо использование трех препаратов в максимальных дозах при условии хорошей переносимости.

У 15–20% пациентов контроль АД может быть не достигнут при использовании трех препаратов. В этом случае используется комбинация из четырех и более антигипертензивных препаратов. При резистентной АГ к лечению добавляют спиронолактон или другой диуретик при его непереносимости, бета-адреноблокатор, альфа-адреноблокатор или агонист имидазолиновых рецепторов. При добавлении каждого нового препарата необходимо контролировать их эффективность, и неэффективные антигипертензивные препараты следует отменять, а не сохранять в рамках постепенного усиления многокомпонентной антигипертензивной терапии. Рефрактерный характер АГ требует исключения ее псевдорезистентности и проведения диагностического поиска возможных симптоматических причин гипертензии.

При проведении антигипертензивной терапии необходимо помнить о возможности развития выраженной постуральной гипотензии, характерной для пациентов с СД вследствие автономной нейропатии.

Монотерапия АГ с постепенным осторожным титрованием дозы гипотензивного препарата возможна у очень пожилых (≥ 80 лет) или ослабленных пациентов. Для монотерапии пациентов с сахарным диабетом преимущественно используются иАПФ или БРА, в ряде случаев могут быть применены АК или тиазидоподобные диуретики.

При лечении пациентов с АГ и СД необходимо контролировать все имеющиеся у пациента факторы риска (ФР), включая дислипидемию. Аспекты гиполипидемической терапии

у пациентов с СД изложены в Рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета по диабету, предиабету и кардиоваскулярным заболеваниям 2019 г. [7].

Был предложен новый подход к стратификации кардиоваскулярного риска у пациентов с СД (табл. 2). Все пациенты с СД были разделены на три группы кардиоваскулярного риска: умеренного, высокого и очень высокого. При стратификации риска учитываются большие факторы сердечно-сосудистого риска (возраст, АГ, дислипидемия, курение, ожирение) и другие (дополнительные) факторы. При определении категорий высокого и очень высокого риска, помимо наличия признаков повреждения органов-мишеней (ПОМ), учитывается длительность заболевания.

10-летний риск сердечно-сосудистой смерти у пациентов с СД и установленным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ), а также у пациентов с СД при наличии ПОМ превышает 10%. Признаками ПОМ являются: протеинурия, нарушение функции почек со СКФ < 30 мл/мин./1,73 м², гипертрофия левого желудочка, ретинопатия. Пациенты с СД и наличием ≥ 3 больших ФР или ранним

дебютом (в возрасте 1–10 лет) и продолжительностью СД 1 типа более 20 лет также имеют **очень высокий сердечно-сосудистый риск**.

Умеренный риск сердечно-сосудистой смерти (1–5%) имеют пациенты моложе 35 лет с СД 1 типа и пациенты с СД 2 типа моложе 50 лет с короткой продолжительностью СД (менее 10 лет) и не имеющие больших факторов риска.

Большинство остальных пациентов с СД имеют **высокий риск** сердечно-сосудистой смерти: это пациенты с СД длительностью ≥ 10 лет без признаков ПОМ, но при наличии других, дополнительных, факторов риска.

Целевые значения холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) в зависимости от категории сердечно-сосудистого риска представлены в табл. 3.

В качестве первичной профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ и СД рекомендуются статины (табл. 4) [1, 7, 16]. Благоприятный эффект добавления статинов к антигипертензивной терапии был убедительно доказан в исследовании ASCOT-Lipid Lowering Arm [19] и в более поздних исследованиях, что было суммировано в предыдущих рекомендациях ESC.

Таблица 2. Категории сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД (ESC/EASD 2019)*

Очень высокий риск	Пациенты с СД и установленным ССЗ или ПОМ или ≥ 3 больших факторов риска или ранним началом и продолжительностью >20 лет СД 1 типа
Высокий риск	Пациенты с СД длительностью ≥10 лет без ПОМ плюс другие, дополнительные, факторы риска
Умеренный риск	Молодые пациенты (СД 1 типа в возрасте до 35 лет или СД 2 типа в возрасте до 50 лет) с длительностью СД <10 лет без других факторов риска

* адаптировано из ESC 2016 Европейские рекомендации по кардиоваскулярной профилактике в клинической практике

Таблица 3. Целевые значения ХС-ЛПНП по категориям риска (ESC/EAS 2019)

Категория риска	Целевое значение ХС-ЛПНП
Очень высокий риск (SCORE 10%)	снижение ХС-ЛПНП не менее чем на 50% от исходного уровня, целевое значение ХС-ЛПНП – менее 1,4 ммоль/л (менее 55 мг/дл)
Пациенты с ССЗ, которые испытывают второе сосудистое событие в течение двух лет (не обязательно того же типа, что и первое)	прием статинов в максимально переносимой дозе, целевое значение ХС-ЛПНП – менее 1,0 ммоль/л (менее 40 мг/дл)
Высокий риск (SCORE 5–10%)	снижение ХС-ЛПНП не менее чем на 50% от исходного уровня, целевое значение ХС-ЛПНП – менее 1,8 ммоль/л (менее 70 мг/дл)
Умеренный риск (SCORE 1–5%)	целевое значение ХС-ЛПНП – менее 2,6 ммоль/л (менее 100 мг/дл)
Низкий риск (SCORE < 1%)	целевое значение ХС-ЛПНП – менее 3,0 ммоль/л (менее 116 мг/дл)

Таблица 4. Рекомендации по ведению дислипидемии при СД (ESC/EASD 2019)

Рекомендация	Класс, уровень
Изменение образа жизни (с акцентом на снижение веса, снижение потребления быстрых углеводов и алкоголя) и фибраты должны быть рассмотрены пациентам с низким уровнем ХС-ЛПВП* и высоким уровнем ТГ*	IIaB
Статины должны быть рассмотрены у пациентов с СД 1-го типа и высоким сердечно-сосудистым риском, независимо от исходного уровня ХС-ЛПНП	IIaA
Статины рекомендованы как липидснижающая терапия первого выбора пациентам с СД и высоким ХС-ЛПНП: назначение статинов определяется уровнем сердечно-сосудистого риска и целевым уровнем ХС-ЛПНП	IA
Интенсификация терапии статинами должна быть рассмотрена до использования комбинированной терапии	IIaC
Если целевой уровень ХС-ЛПНП не достигнут, рекомендована комбинированная терапия статином с эзетимибом	IB
Пациентам очень высокого риска с сохраняющимся высоким уровнем ХС-ЛПНП, несмотря на максимально переносимую дозу статина в комбинации с эзетимибом, или пациентам с непереносимостью статинов рекомендованы ингибиторы PCSK9	IA
Статины не рекомендованы женщинам детородного возраста	IIIA

* ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ – триглицериды

Сердечно-сосудистые заболевания являются одним из наиболее значимых факторов риска тяжелого течения COVID-19. В ранее проведенных обсервационных исследованиях было показано снижение смертности у госпитализированных пациентов с гриппом на фоне приема статинов, а также снижение смертности пациентов, инфицированных MERS-CoV (коронавирус ближневосточного респираторного синдрома). РКИ с участием пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких, показали снижение смертности на фоне приема статинов или их нейтральный эффект на смертность. Многочисленные публикации, появившиеся во время пандемии, приводят данные о лучших исходах у пациентов, которые до инфицирования принимали статины по кардиологическим показаниям.

Несомненная польза ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий не ограничивается их гиполипидемическими свойствами: статины обладают множеством плейотропных эффектов, в частности, противовоспалительным действием, способным повлиять на течение и прогноз при инфицировании SARS-CoV-2. Противовоспалительные эффекты статинов проявляются в снижении высвобождения С-реактивного белка (СРБ), хемокинов, цито-

кинов и молекул адгезии, в модуляции активности Т-клеток, ингибировании высвобождения хемокинов и хемокиновых рецепторов Th1-типа на Т-клетках. Статины ингибируют трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов из-за снижения экспрессии молекул адгезии, таких как молекулы клеточной адгезии, антиген-1, ассоциированный с функцией лимфоцитов, и хемотаксический белок-1 моноцитов. Препараты данной группы уменьшают активность воспаления в атеросклеротических бляшках и стабилизируют их. В ряде исследований несомненный противовоспалительный эффект статинов оценивался по динамике СРБ. Так, например, на фоне высокодозовой терапии аторвастатином происходило уменьшение СРБ на 34% и сывороточного амилоида А на 13%, коррелировавшее с сокращением повторных ишемических событий – преимущественно рецидивов симптоматической ишемии, требующей новой госпитализации. Одним из механизмов влияния статинов на уровень СРБ является ингибирование изопренилирования белков, что приводит к вмешательству в группу внутриклеточных сигнальных путей, включающих белки Rho, Rac и Ras, связывающие гуанозинтрифосфат. В частности, подавление активности Rac-1 в гепатоцитах, уменьшает экспрессию СРБ. Немаловажна в течении инфекционного процесса и реализация таких плейотропных эф-

фектов статинов, как уменьшение степени эндотелиальной дисфункции и влияние на оксидативный стресс, приобретающих важное значение при развивающемся при COVID-19 эндотелиите и «цитокиновом шторме» (рис. 2) [3].

По различным оценкам, фиброз легких после COVID-19 может поражать от 10 до 30% госпитализированных больных. Статины, в свою очередь, могут оказывать положительное влияние на различные факторы, способствующие развитию фиброзных изменений, улучшая функцию эндотелия, снижая экспрессию фактора роста эндотелия сосудов, уменьшая выработку ИЛ-6 и фактора некроза опухоли α (ФНО- α). Опубликован ряд пилотных исследований, подтверждающих положительный эффект статинов при идиопатическом фиброзе легких, проявляющийся в более низкой смертности и меньшем риске госпитализации, чем у тех, кто их не принимал.

Позиция профессиональных сообществ по поводу применения статинов при COVID-19 однозначна: несмотря на возможные гепатотоксические эффекты, лечение рекомендуется продолжать, если препараты были назначены ранее, или назначать вновь с учетом стандартных показаний и противопоказаний, учитывая лекарственные взаимодействия. Ожидается, что итоги крупных рандомизированных трайлов смогут определить роль данных препаратов в лечении пациентов с COVID-19 и постковидным синдромом.

В реальной практике приверженность к лечению препаратами, влияющими на уровень сердечно-сосудистого риска (антигипертензивными, гиполипидемическими, гипогликемическими), очень низка и имеет обратную корреляцию с количеством принимаемых таблеток. В то же время высокая приверженность к лечению позволяет снизить смертность на 46%, развитие инфаркта миокарда – на 24%, инсульта – на 23%, хронической сердечной недостаточности – на 34%.

Крупное наблюдательное исследование, проведенное в 2011 г. с участием 209650 пациентов с АГ, продемонстрировало, что комбинированная гипотензивная терапия со старта у пациентов высокого и очень высокого риска быстро и качественно улучшает прогноз у этих пациентов, снижая риск сердечно-сосудистых осложнений более выражено, чем монотерапия: уже в первые полгода на 11% снижается риск сердечно-сосудистых заболеваний, на 8% (статистически значимо) – коронарных событий и на 12% – цереброваскулярных событий [5].

Метаанализ 11 исследований, проведенный в 2020 г., показал, что уже через 6 мес. терапии фиксированными комбинациями приверженность к лечению повышается на 78%, а через 12 месяцев – на 85% по сравнению со свободными комбинациями препаратов [2]. Результаты опубликованного в феврале 2021 г. мета-анализа также показали преимущества фиксированных комбинаций как в привер-

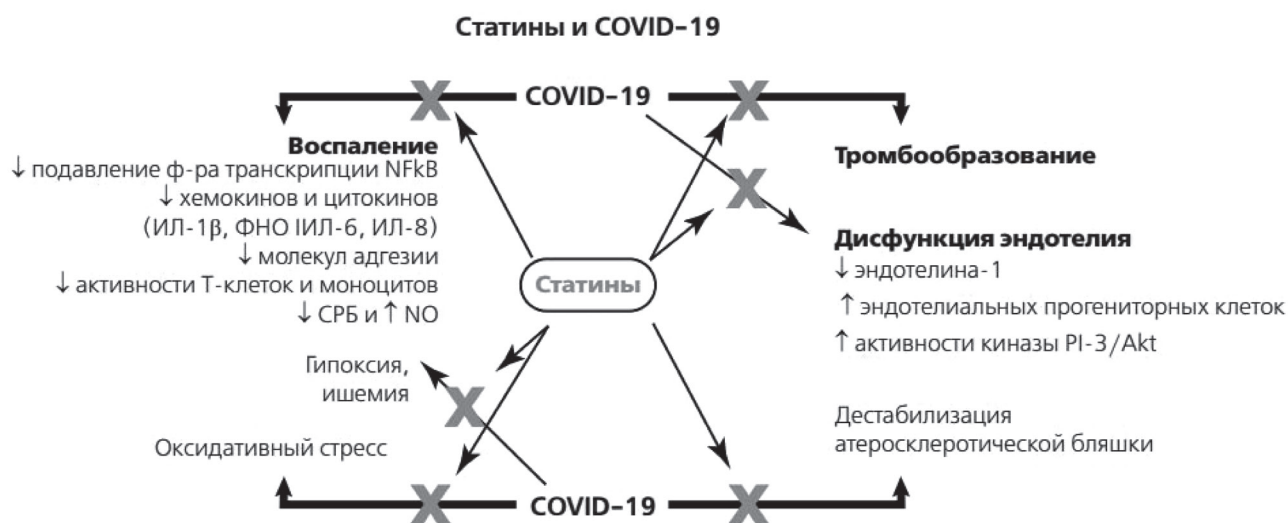


Рис. 2. Эффекты статинов при COVID-19

женности к лечению, так и в степени снижения систолического и диастолического АД и достижения целевых уровней АД. Мета-анализ 44 проспективных исследований (n = 1978919) продемонстрировал, что высокая приверженность к лечению антигипертензивными препаратами – более 80% – на 19% снижает риск сердечно-сосудистых событий и на 29% - общую смертность [10].

Результаты систематического обзора 17 исследований [5] свидетельствуют о равном влиянии трех основных подходов к повышению приверженности к лечению:

- использование фиксированных комбинаций препаратов;

Литература

1. Кардиоваскулярные риски у пациентов с сахарным диабетом: современные возможности улучшения прогноза. Руководство для врачей / А. А. Бова [и др.]. – Минск: НиктаГрафиксПлюс. – 2020. – 188 с.
2. Клинические рекомендации РКО Артериальная гипертензия у взрослых, 2020. – 136 с.
3. Олейников В. Э., И. В. Авдеева, Н. В. Бурко и др. Статины во время пандемии COVID-19: новое прочтение легендарной саги. Атеросклероз и дислипидемии. 2021. – № 3. – С. 5–13.
4. Чазова И. Е., Аксенова А. В., Жернакова Ю. В. Концепция «полипилл» в современной кардиологии. Системные гипертензии. 2018. – Том 15. – № 4. – С. 6–7.
5. Эволюция сердечно-сосудистых полипиллов: от концепции к реальной защите. Medicine Review (кардиология). – № 2 (45), 2017.
6. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). European Heart Journal, Volume 39, Issue 33, 01 September 2018, Pages 3021–3104, doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339.
7. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. European Heart Journal (2020) 41, 255323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
8. ADVANCE Management Committee. Study rationale and design of ADVANCE: action in diabetes and vascular disease – preterax and diamicon MR controlled evaluation. Diabetologia. 2001; 44: 1118-20.
9. Byrd JB, Bakris G., Jamerson K. The contribution of the ACCOMPLISH trial to the treatment of stage 2 hypertension. PMID: 24474031 DOI: 10.1007/s11906-014-0419-y
10. Chowdhury R., Khan H., Heydon E. et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence

- дозирование один раз в день;
- сочетание обоих методов.

Пандемия COVID-19 позволила переосмыслить привычную модель системы здравоохранения, в том числе подходы к лечению пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [13]. В ответ на вызов со стороны коронавирусной инфекции неизбежна реорганизация стратегий лечения сердечно-сосудистых заболеваний с широким внедрением фиксированных комбинаций в клиническую практику, что позволит – через повышение приверженности к лечению – снизить сердечно-сосудистые риски в уязвимых когортах пациентов.

and clinical consequences. Eur Heart J. 2013 Oct; 34(38): 2940-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehz295. Epub 2013 Aug 1.

11. Cohen JB, Hanff TC, Corrales-Medina V. et al. Randomized elimination and prolongation of ACE inhibitors and ARBs in coronavirus 2019 (REPLACE COVID) Trial Protocol. J Clin Hypertens (Greenwich). 2020 Oct; 22(10): 1780-1788. doi: 10.1111/jch.14011.

12. European Society of Cardiology. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang) (16 March 2020).

13. Floyd CN, Wierzbicki AS. Reorganizing the treatment of cardiovascular disease in response to coronavirus disease 2019; time for the polypill? Curr Opin Cardiol. 2020 Jul; 35(4): 428-433. doi: 10.1097/HCO.0000000000000759.

14. Hansson L, Hedner T, Lindholm L. The Captopril Prevention Project (CAPPP) in hypertension-baseline data and current status. Blood Press. 1997 Nov;6(6):365-7. doi: 10.3109/08037059709062096.

15. Lopes RD, Sciarlatelli Macedo AV, Melo de Barros E Silva PG. et al. Continuing versus suspending angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: Impact on adverse outcomes in hospitalized patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) – The BRACE CORONA Trial. American Heart Journal. – Volume 226, August 2020, P. 49–59.

16. Nilsson PM. ACCORD and Risk-Factor Control in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2010; 362:1575-1585. DOI: 10.1056/NEJMoa1001286.

17. Reynolds HR, Adhikari S., Pulgarin C. et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. N Engl J Med. 2020 Jun 18;382(25):2441-2448. doi: 10.1056/NEJMoa2008975.

18. Rezel-Potts E., Douiri A., Chowienczyk PJ, Gulliford MC. Antihypertensive medications and COVID-19

diagnosis and mortality: Population-based case-control analysis in the United Kingdom. *Br J Clin Pharmacol.* 2021; 87: 4601–4610.

19. Sever PS, Dahlöf B., Poulter NR et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm

(ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2003 Apr 5;361(9364):1149–58. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12948-0.

20. Unger T., Borghi C., Charchar F. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* Volume 75, Issue 6, June 2020; Pages 1334–1357. doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.

References

1. *Kardiovaskulyarnye riski u pacientov s saharnym diabetom: sovremennye vozmozhnosti uluchsheniya prognoza. Rukovodstvo dlya vrachej / A. A. Bova [i dr.]. – Minsk: NiktaGrafiksPlyus. – 2020. – 188 s.*

2. *Klinicheskie rekomendacii RKO Arterial'naya gipertenziya u vzroslyh, 2020. – 136 s.*

3. *Olejnikov V. E., I. V. Avdeeva, N. V. Burko i dr. Statiny vo vremya pandemii COVID-19: novoe prochtenie legendarnoj sagi. Ateroskleroz i dislipidemii. 2021. – № 3. – S. 5–13.*

4. *Chazova I. E., Aksenova A. V., Zhernakova Yu. V. Konceptiya «polipill» v sovremennoj kardiologii. Sistemye gipertenzii. 2018. – Tom 15. – № 4. – S. 6–7.*

5. *Evoljuciya serdechno-sosudistyh polipillov: ot koncepcii k real'noj zashchite. Medicine Review (kardiologiya). – № 2 (45), 2017.*

6. *2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). European Heart Journal, Volume 39, Issue 33, 01 September 2018, Pages 3021–3104, doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339.*

7. *2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. European Heart Journal (2020) 41, 255323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.*

8. *ADVANCE Management Committee. Study rationale and design of ADVANCE: action in diabetes and vascular disease – preterax and diamicon MR controlled evaluation. Diabetologia. 2001; 44: 1118–20.*

9. *Byrd JB, Bakris G., Jamerson K. The contribution of the ACCOMPLISH trial to the treatment of stage 2 hypertension. PMID: 24474031 DOI: 10.1007/s11906-014-0419-y*

10. *Chowdhury R., Khan H., Heydon E. et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. Eur Heart J. 2013 Oct; 34(38): 2940–8. doi: 10.1093/eurheartj/ehz295. Epub 2013 Aug 1.*

11. *Cohen JB, Hanff TC, Corrales-Medina V. et al. Randomized elimination and prolongation of ACE inhibitors and ARBs in coronavirus 2019 (REPLACE COVID) Trial Protocol. J Clin Hypertens (Greenwich). 2020 Oct; 22(10): 1780–1788. doi: 10.1111/jch.14011.*

12. *European Society of Cardiology. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhi-*

bitors and Angiotensin Receptor Blockers. [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang) (16 March 2020).

13. *Floyd CN, Wierzbicki AS. Reorganizing the treatment of cardiovascular disease in response to coronavirus disease 2019; time for the polypill? Curr Opin Cardiol. 2020 Jul; 35(4): 428–433. doi: 10.1097/HCO.0000000000000759.*

14. *Hansson L, Hedner T, Lindholm L. The Captopril Prevention Project (CAPPP) in hypertension–baseline data and current status. Blood Press. 1997 Nov;6(6):365–7. doi: 10.3109/08037059709062096.*

15. *Lopes RD, Sciarlatelli Macedo AV, Melo de Barros E Silva PG. et al. Continuing versus suspending angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: Impact on adverse outcomes in hospitalized patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) – The BRACE CORONA Trial. American Heart Journal. – Volume 226, August 2020, P. 49–59.*

16. *Nilsson PM. ACCORD and Risk-Factor Control in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2010; 362:1575–1585. DOI: 10.1056/NEJMoa1001286.*

17. *Reynolds HR, Adhikari S., Pulgarin C. et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. N Engl J Med. 2020 Jun 18;382(25):2441–2448. doi: 10.1056/NEJMoa2008975.*

18. *Rezel-Potts E., Douiri A., Chowienczyk PJ, Guliford MC. Antihypertensive medications and COVID-19 diagnosis and mortality: Population-based case-control analysis in the United Kingdom. Br J Clin Pharmacol. 2021; 87: 4601–4610.*

19. *Sever PS, Dahlöf B., Poulter NR et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2003 Apr 5;361(9364):1149–58. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12948-0.*

20. *Unger T., Borghi C., Charchar F. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. Hypertension Volume 75, Issue 6, June 2020; Pages 1334–1357. doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.*

Поступила 05.05.2022