



Тактика антигипертензивной терапии в период пандемии COVID-19

В.И. Подзолков, А.Е. Брагина✉, Ю.Н. Родионова, Г.И. Брагина, Е.Е. Быкова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Данные зарубежных и российских исследований свидетельствуют о более высокой смертности пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями вследствие новой коронавирусной инфекции COVID-19. Доказано, что артериальная гипертензия как один из значимых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний связана с более тяжелым прогнозом COVID-19. В статье представлены результаты современных исследований и крупных метаанализов о необходимости и безопасности применения блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с артериальной гипертензией и COVID-19. Приведены данные, свидетельствующие о том, что патогенетически оправданной рациональной комбинацией является сочетание ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и тиазидоподобного диуретика. Данная комбинация препаратов реализует различные пути снижения артериального давления посредством уменьшения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которое достигается применением ИАПФ, и натриуреза за счет диуретиков. В качестве примера рассматривается высокоэффективная фиксированная комбинация препаратов, характеризующаяся хорошей переносимостью, которая состоит из ИАПФ лизиноприла и тиазидоподобного диуретика индапамида пролонгированного действия. Авторами высказано мнение, что назначение фиксированного комбинированного препарата Диротон® Плюс (компания «Гедеон Рихтер») будет способствовать эффективному контролю уровня артериального давления и органопroteкции в условиях повышения тромботического и прооксидативного потенциала, свойственного COVID-19 как в острой стадии, так и в рамках постковидного синдрома.

Ключевые слова: COVID-19, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, лизиноприл, диуретики, индапамид, ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Для цитирования: Подзолков В.И., Брагина А.Е., Родионова Ю.Н., Брагина Г.И., Быкова Е.Е. Тактика антигипертензивной терапии в период пандемии COVID-19. Терапевтический архив. 2021; 93 (9): 1125–1131. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201015

REVIEW

Tactics of antihypertensive therapy during COVID-19 pandemic

Valery I. Podzolkov, Anna E. Bragina✉, Yulia N. Rodionova, Galina I. Bragina, Ekaterina E. Bykova

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Results of foreign and Russian studies indicate a higher mortality rate of patients with concomitant cardiovascular diseases (CVD) due to the new coronavirus infection COVID-19. It has been proven that arterial hypertension, as one of the significant risk factors for the development of concomitant cardiovascular diseases, is associated with a more severe prognosis of COVID-19. This article presents the results of modern studies and large meta-analyses of necessity and safety of the use of blockers of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with arterial hypertension and COVID-19. The data of studies show that an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE inhibitor) and a thiazide-like diuretic is a pathogenetically rational combination. It realizes various ways of lowering blood pressure by reducing the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system, which is achieved by using an ACE inhibitor, and natriuresis due to diuretics. As an example, a highly effective fixed combination of drugs is considered, characterized by good tolerance, which consists of an ACE inhibitor lisinopril and a thiazide-like diuretic indapamide of prolonged action. The authors expressed the opinion that the appointment of the fixed combination drug Diron® Plus (Gedeon Richter) will contribute to effective control of blood pressure and organoprotection in conditions of increased thrombotic and prooxidative potential, characteristic of COVID-19 both in the acute stage and within the post-COVID Syndrome.

Keywords: COVID-19, cardiovascular diseases, hypertension, angiotensin-converting enzyme inhibitors, lisinopril, diuretics, indapamide, renin-angiotensin-aldosterone system

For citation: Podzolkov VI, Bragina AE, Rodionova YuN, Bragina GI, Bykova EE. Tactics of antihypertensive therapy during COVID-19 pandemic. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (9): 1125–1131. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201015

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Брагина Анна Евгеньевна** – д-р мед. наук, проф., каф. факультетской терапии №2 лечебного фак-та. Тел.: 8(903)628-94-67; e-mail: anna.bragina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2699-1610

Подзолков Валерий Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии №2 лечебного фак-та, дир. факультетской терапевтической клиники. ORCID: 0000-0002-0758-5609

Родионова Юлия Нурисламовна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №2 лечебного фак-та. ORCID: 0000-0003-3461-6703

Брагина Галина Ивановна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии. ORCID: 0000-0002-0558-7096

Быкова Екатерина Евгеньевна – аспирант каф. факультетской терапии №2 лечебного фак-та. ORCID: 0000-0002-4830-624X

✉ **Anna E. Bragina.** E-mail: anna.bragina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2699-1610

Valery I. Podzolkov. ORCID: 0000-0002-0758-5609

Yulia N. Rodionova. ORCID: 0000-0003-3461-6703

Galina I. Bragina. ORCID: 0000-0002-0558-7096

Ekaterina E. Bykova. ORCID: 0000-0002-4830-624X

Введение

Заболевание, вызванное коронавирусом тяжелого остро-го респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2), привело к возникновению пандемии в 2020–2021 гг., всплеску избыточной заболеваемости и смертности, введению тотальных карантинных мер, глобальным экономическим и социальным потрясениям. Новая коронавирусная инфекция 2019 г., обозначаемая как COVID-19, затронула все континенты, страны и национальности. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о начале пандемии 25 марта 2020 г. Уже к концу весны 2020 г. стало очевидным, что наиболее неблагоприятные последствия и исходы наблюдаются среди лиц старших возрастных групп. В китайском метаанализе 13 исследований, объединившем данные 3027 пациентов, показано, что у лиц старше 65 лет отношение шансов (ОШ) прогрессирования COVID-19 составляет 6,06 (95% доверительный интервал – ДИ 3,98–9,22) [1]. Ретроспективный анализ данных 1591 госпитализированного пациента с COVID-19 в Ломбардии (Италия) показал существенно более частый летальный исход среди лиц 64 лет и старше: 36% по сравнению с 15% в более молодой группе, разница составила 24% (95% ДИ 17–26%) [2]. При анализе баз данных 169 больниц Азии, Европы и Северной Америки, объединившем информацию о 8910 пациентах, получены сходные результаты о более высокой вероятности смертельного исхода у лиц старших возрастных групп: ОШ смерти у пациентов старше 65 лет составило 1,93 (95% ДИ 1,6–2,4) [3]. Более высокая летальность регистрировалась и среди пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Больные с ишемической болезнью сердца имели ОШ летального исхода 2,7 (95% ДИ 2,08–3,51), хронической сердечной недостаточностью – 2,48 (95% ДИ 1,62–3,79), аритмиями – 1,95 (95% ДИ 1,33–2,86) [3].

Наравне с ССЗ среди пациентов с COVID-19 чаще выявляются лица с сердечно-сосудистыми факторами риска. Ретроспективная оценка 5700 историй болезни лиц, госпитализированных с COVID-19 в 12 больниц Нью-Йорка (США), показала, что ожирение встречается с частотой 41,7%, сахарный диабет (СД) – 33,8% [4]. В уже названном китайском метаанализе показано, что доля пациентов с СД достоверно выше среди пациентов в критическом состоянии и умерших (ОШ 3,68, 95% ДИ 2,68–5,03) [1].

В отличие от метаболических факторов риска вопрос значения артериальной гипертензии (АГ) как усугубляющего течение COVID-19 фактора был предметом обсуждения. С одной стороны, начиная с первых месяцев пандемии была очевидна высокая частота АГ среди больных COVID-19: 49% в Ломбардии [2], 56,6% в Нью-Йорке [4]. По данным метаанализа G. Lippi и соавт. (13 исследований, 2893 пациента), АГ была связана с увеличением риска развития тяжелого COVID-19 и смертности от него практически в 2,5 раза (ОШ 2,49, 95% ДИ 1,98–3,12) [5]. С другой стороны, в более поздних публикациях высказывалась критика методов статистической обработки, примененных в данных работах, а именно отсутствие поправки на возрастной фактор. Тем не менее последующие метаанализы подтвердили связь АГ с более тяжелым прогнозом COVID-19. По данным китайских исследователей, среди критически больных и умерших доля пациентов с АГ была достоверно выше (ОШ 2,72, 95% ДИ 1,6–4,64) [1]. Еще в одном метаанализе результатов 34 исследований также подтверждена роль АГ в развитии более тяжелых форм COVID-19 – ОШ 3,17 (95% ДИ 2,46–4,08) [6]. Таким образом, на сегодняшний момент АГ включена в перечень факторов риска более тяжелого течения коронавирусной инфекции в рекомендациях ВОЗ [7].

Применение блокаторов РААС у пациентов с АГ и COVID-19

Актуальность связи COVID-19 и АГ обусловлена патогенезом самой коронавирусной инфекции. Основным путем проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетку является ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) 2-го типа (АПФ-2). В связи с этим в начале пандемии возникла дискуссия о влиянии ингибиторов АПФ (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (АТ II) на риск заражения и течение COVID-19. Результаты проведенных за последний год исследований не подтвердили опасений по поводу этих распространенных классов сердечно-сосудистых препаратов. В итальянском метаанализе (10 исследований, 9890 пациентов) неблагоприятное влияние ИАПФ/блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) на течение COVID-19 отсутствовало: ОШ тяжелого/летального заболевания составило 0,9 (95% ДИ 0,65–1,26) для ИАПФ и 0,92 (95% ДИ 0,75–1,12) для БРА [8].

В одном из наиболее масштабных систематических обзоров и метаанализе 52 исследований и в общей сложности результатов 101 949 пациентов, проведенном R. Baral и соавт., высказано предположение о протективном действии ИАПФ/БРА при COVID-19 на основании достоверно более низкого риска летального и тяжелого течения заболевания у лиц, получающих данные группы препаратов: ОШ смертельного исхода – 0,66 (95% ДИ 0,49–0,91), тяжелого течения – 0,7 (95% ДИ 0,54–0,91) [9].

Проникновение вируса в организм человека осуществляется через рецепторы АПФ-2 с участием сериновой протеазы мембранного типа II. АПФ-2 участвует в расщеплении АТ II (1–8) с образованием АТ (1–7), обладающего свойствами вазодилатора и функционального антагониста АТ II. Снижение активности АПФ-2 вследствие различных причин (блокады вирусными частицами, снижения экспрессии, расщепления трансмембранной металлопротеазой 17) приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) со всеми ее патологическими последствиями в виде активации воспаления, тромбогенного потенциала, окислительных процессов [10]. В качестве иллюстрации этого могут служить результаты работы G. Yang и соавт., выявившие в группе, получавшей ИАПФ/БРА, достоверно более низкий уровень С-реактивного белка и прокальцитонина по сравнению с группой сравнения [11]. В работе M. Mehra и соавт. также описан протективный эффект ИАПФ: ОШ смерти – 0,33 (95% ДИ 0,2–0,54), при применении БРА – 1,23 (95% ДИ 0,87–1,74) [3].

Эти соображения легли в основу документа, опубликованного на сайте Европейского кардиологического общества в марте 2020 г., подчеркивающего необходимость продолжать лечение ИАПФ и БРА у пациентов во время коронавирусной инфекции [12], за исключением случаев гипотонии, гиперкалиемии и острой почечной недостаточности при COVID-19. В действующих рекомендациях ВОЗ от января 2021 г. также указывается на возможность и необходимость применения этих фармакологических групп для лечения пациентов с ССЗ и COVID-19 [7].

Обоснование выбора комбинации АГТ

Таким образом, блокаторы РААС могут и должны входить в спектр препаратов для лечения АГ, в том числе у пациентов с COVID-19, что согласуется с рекомендациями по лечению АГ European Society of Cardiology/European Hypertension Society (ESC/EHS) 2018 г. [13] и Российского кардиологического общества [14]. Действующие руководства указывают на необходимость применения двойной комбинации антигипертензивных препаратов (АПГ) на

1-й ступени терапии АГ. К преимуществам комбинированной терапии, которые хорошо известны клиницистам, относятся воздействие на различные механизмы поддержания высокого артериального давления (АД), компенсация контррегуляторных механизмов, характерных для всех групп АГП, усиление органопротективных свойств, возможность применения каждого из АГП в меньших дозах, что способствует снижению риска развития и выраженности дозозависимых побочных реакций.

Основой современной комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) является применение блокаторов РААС в сочетании с диуретиками или антагонистами кальция. Комбинация ИАПФ с диуретиком представляет собой патогенетически оправданную рациональную комбинацию, которая реализует различные пути снижения АД, а именно уменьшение активности РААС, которое достигается применением ИАПФ, и натриуреза за счет диуретиков. Оба компонента этой комбинации нейтрализуют контррегуляторные эффекты друг друга. Так, прием ИАПФ может сопровождаться гиперкалиемией, которая устраняется салуретическим действием диуретиков. С другой стороны, ИАПФ подавляют компенсаторную активацию РААС, развивающуюся на фоне приема диуретиков, и такие неблагоприятные метаболические последствия, как гипокалиемию, гипомagneмию, нарушения углеводного и липидного обмена. Применение ИАПФ позволяет усилить натрийуретическую активность диуретиков за счет опосредованной через подавление образования АГ II блокады синтеза альдостерона. Все это определяет высокую востребованность комбинации ИАПФ и диуретика, которая в России назначается чаще всего (39,4%) [15].

Помимо этого широкое распространение комбинации ИАПФ с диуретиком клинически обосновано. Типичный представитель популяции пациентов с АГ имеет метаболически нездоровый фенотип избыточной массы тела или ожирение. Распространенность метаболического синдрома (МС) среди россиян превышает 40% у лиц в возрасте 55–64 лет и 50% – в группе старше 64 лет [16], а в некоторых регионах страны эти показатели достигают уровня свыше 60%. При определении тактики АГТ имеют значение и гендерные особенности. Исходя из данных Росстата, соотношение женщин/мужчин составляет 1,595 в возрастной группе 65–69 лет и 3,041 – у лиц 80 лет и более. Из этого следует вывод, что среди пациентов с АГ 65 лет и более преобладают женщины, находящиеся в постменопаузе. Имеются данные о том, что для указанных категорий пациентов, в том числе лиц пожилого и старческого возраста, женщины после наступления менопаузы, больных с избыточной массой тела/ожирением, а также при СД, изолированной систолической гипертензии и хронической болезни почек характерна повышенная солечувствительность [17]. Для многих регионов мира типично избыточное потребление поваренной соли, в том числе для России. По данным исследования ЭССЕ-РФ, избыточное количество соли потребляет 54,2% мужчин и 47,1% женщин [18]. Высказывается мнение о том, что воздействие соли на уровень АД зависит не только от активности ее потребления, но и от индивидуальной чувствительности к ней, которая может рассматриваться и как независимый фактор риска поражения органов-мишеней при АГ, и как фактор риска неблагоприятного течения ССЗ [19]. Исходя из этого диуретики представляют собой незаменимый класс АГП при лечении широкого спектра пациентов с АГ, в особенности при наличии у них ожирения, а также у лиц старших возрастных групп [20].

Еще одним компонентом комбинированной АГТ 1-го ряда являются антагонисты кальция дигидропиридинового ряда. Существенным ограничением их применения

является тахикардия, развивающаяся из-за компенсаторной активации симпатоадреналовой системы при приеме этих АГП. Этот фактор следует учитывать с нескольких позиций. Во-первых, высокая активность симпатической нервной системы свойственна МС. На примере большой когорты (более 7700 пациентов) показано увеличение частоты МС при нарастании квинтиля частоты сердечных сокращений (ЧСС) [21]. Во-вторых, наличие тахикардии при АГ способствует более раннему развитию поражений органов-мишеней, рассматривается в качестве независимого предиктора наступления неблагоприятных событий, в связи с чем рекомендациями ESC/EHS 2018 г. ЧСС > 80 уд/мин включена в перечень независимых факторов риска развития ССЗ [13]. При этом необходимо отметить, что такая ЧСС часто встречается в популяции, выявляясь почти у 30% пациентов с АГ независимо от пола и возраста [22]. И, наконец, проблема тахикардии крайне важна в период пандемии COVID-19. Исходя из наших данных, у каждого 5-го больного COVID-19 регистрируется синусовая тахикардия. В период с марта по август 2020 г. в ковидный госпиталь, функционирующий на базе Университетской клинической больницы №4 при ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), госпитализирован 1641 человек с диагнозом «коронавирусная инфекция 2019 (COVID-19)». Из них у 19,75% выявлена синусовая тахикардия (95% ДИ 17,35%, 22,15%). Высокая ЧСС регистрировалась не только у пациентов с АГ, но и с несколько большей частотой – среди лиц с нормальным уровнем АД: 18,03% (95% ДИ 14,92%, 21,14%) и 21,91% (95% ДИ 18,17%, 25,65%) соответственно [23]. В рамках постковидного синдрома, который в сентябре 2020 г. включен в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра [24], тахикардия встречается в 9–30% случаев [25]. В литературе клинические проявления постковидного синдрома все чаще описываются как синдром постуральной ортостатической тахикардии, что требует назначения пульсурежающих препаратов [23] и, соответственно, препятствует применению дигидропиридиновых антагонистов кальция.

Еще одним существенным побочным эффектом всех антагонистов кальция является развитие периферических отеков. Результаты метаанализа 106 исследований (около 100 тыс. пациентов) продемонстрировали нарастание частоты периферических отеков при использовании антагонистов кальция с 2,3% через 4 нед лечения до 6% через 5–12 нед, 10,8% через 13–26 нед и до 23,8% при длительности приема более 26 нед [26]. Отеки реже развиваются и менее выражены у дигидропиридиновых антагонистов кальция и современных липофильных дигидропиридиновых антагонистов кальция, тем не менее их наличие может ограничивать переносимость этих препаратов. Таким образом, диуретик, безусловно, имеет существенные преимущества в качестве 2-го препарата при назначении комбинированной терапии АГ.

Обоснование выбора диуретика при проведении АГТ

В европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ ESC/EHS 2018 г. впервые выделена подгруппа тиазидоподобных диуретиков (ТПД), которые в предыдущих версиях указывались совместно с тиазидными диуретиками [13]. Как препятствия к назначению диуретиков приводятся их метаболические побочные эффекты. Однако имеющиеся на сегодняшний день экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о существенных различиях классических тиазидных диуретиков и ТПД. К 1-й группе относятся гидрохлоротиазид (ГХТ) и бендрофлуметиазид, а ко 2-й – индапамид

и хлорталидон или нетиазидные сульфонамидные диуретики [17]. Существует распространенное мнение, что неблагоприятные метаболические эффекты в основном встречаются на фоне применения классических тиазидных диуретиков, в то время как протективные больше характерны ТПД.

Исходя из данных фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР IV, один из представителей ТПД – индапамид – является наиболее широко используемым диуретиком в России [15]. Его отличное от классических тиазидных диуретиков химическое строение определяет высокую липофильность препарата. Это свойство делает его предпочтительным при лечении АГ у пациентов с МС. Диуретический эффект индапамида определяется уменьшением обратной абсорбции ионов натрия в кортикальном сегменте петли нефрона и, как следствие, снижением концентрации натрия и циркулирующего объема, что способствует устранению задержки натрия в организме, который представляет собой один из ведущих механизмов повышения АД. Вторым существенным для борьбы с АГ эффектом индапамида является его прямая вазодилатирующая активность, которая связана со снижением внутриклеточного уровня кальция. Экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о наличии у индапамида кардиопротективной эффективности, которая реализуется посредством простагландин-опосредованных антитромботических эффектов и вазодилатации, подавления синтеза свободных радикалов [27].

Индапамид и в особенности его пролонгированная форма отличаются нейтральностью по отношению к обмену веществ. Это нашло подтверждение в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях с участием пациентов с АГ [28] и СД 2-го типа [29]. Это дает индапамиду преимущества при лечении больных с МС, а также его компонентами: дислипидемией, ожирением и нарушениями углеводного обмена.

Имеются данные о дополнительных благоприятных свойствах индапамида, в том числе продемонстрирована его способность контролировать мочевую экскрецию кальция у пациентов с рецидивирующим нефролитиазом и почечной гиперкальциемией [30]. Описаны экспериментальные данные об увеличении массы костной ткани и снижении ее резорбции на фоне индапамида, что может быть определенным преимуществом этого препарата при лечении больных АГ и остеопорозом [31].

Для индапамида пролонгированного действия характерен более выраженный и устойчивый антигипертензивный

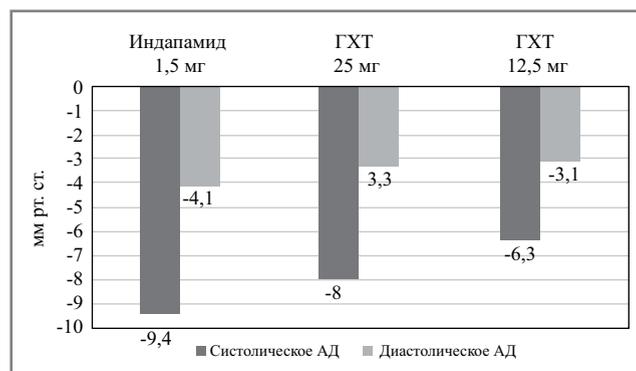


Рис. 1. Данные метаанализа Кокрановской базы данных: 10 исследований, 2075 человек, исходное АД 161/98 мм рт. ст., средняя продолжительность наблюдения 10 нед (адаптировано [32]).

Fig. 1. Cochrane database meta-analysis data: 10 studies, 2075 people, baseline BP 161/98 mm Hg, mean follow-up 10 weeks (adapted from [32]).

эффект по сравнению с классическими тиазидными диуретиками. По данным метаанализа Кокрановской базы (10 исследований, более 2 тыс. пациентов), индапамид пролонгированного действия в дозе 1,5 мг обладает более выраженной антигипертензивной эффективностью по сравнению с ГХТ в стандартных терапевтических дозах 12,5–25 мг (рис. 1) [32].

Органопротективные свойства индапамида пролонгированного действия, в том числе нефро-, кардио-, вазопротективность, продемонстрированы в крупных исследованиях с участием широкого спектра пациентов [33, 34].

Все эти соображения нашли отражение в международных и национальных рекомендательных документах, многие из которых указывают на предпочтение ТПД при лечении АГ (табл. 1).

Обоснование применения фиксированных комбинаций АГП

При выборе тактики АГТ рекомендации ESC/EHS 2018 г. однозначно отдают предпочтение фиксированным комбинациям АГП [13]. Помимо уже перечисленных преимуществ свободных комбинаций фиксированные имеют ряд дополнительных. К ним можно отнести возможность уменьшения количества принимаемых пациентом таблеток, снижение сто-

Таблица 1. Позиции тиазидных диуретиков и ТПД в рекомендациях

Table 1. Positions of thiazide and thiazide-like diuretics in guidelines

Рекомендации	Позиции диуретиков в лечении АГ
National Clinical Guidelines Centre (Великобритания, 2011 г.) [35]	ТПД предпочтительнее классических тиазидных диуретиков
National Heart Foundation of Australia (2016 г.) [36]	Тиазидные диуретики (хлорталидон, ГХТ или индапамид)
Hypertension Canada (2016 г.) [37]	ТПД пролонгированного действия предпочтительнее классических тиазидных диуретиков
Latin America Society of Hypertension (2017 г.) [38]	Тиазидные диуретики, индапамид, хлорталидон
American College of Cardiology/American Heart Association (2017 г.) [39]	ТПД предпочтительнее классических тиазидных диуретиков
European Society of Cardiology and the European Hypertension Society (2018 г.) [13]	Тиазидные диуретики/ТПД
Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение артериальной гипертензии» [40]	Тиазидные диуретики/ТПД

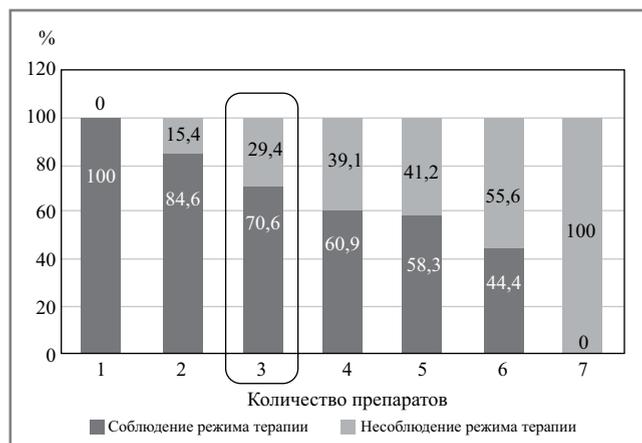


Рис. 2. Увеличение количества АГП снижает приверженность терапии (адаптировано [41]).

Fig. 2. Increasing the number of antihypertensive drugs decreases adherence to therapy (adapted from [41]).

имости комбинации «в одной таблетке», увеличение приверженности пациентов врачевым рекомендациям вследствие как большего доверия эффективному препарату, так и улучшения качества жизни и экономической выгоды. Повышение приверженности и степени контроля уровня АД при уменьшении количества принимаемых таблеток показано в работе М. Tomaszewski и соавт. [41] (рис. 2), а также в метаанализе А. Gupta и соавт., объединившем данные лечения, в котором на примере результатов почти 18 тыс. пациентов продемонстрированы достоверно более высокие показатели приверженности на фоне применения фиксированных комбинаций АГП (ОШ 1,21, 95% ДИ 1,03–1,43, $p=0,02$) [42].

Примером подобной высокоэффективной фиксированной комбинации препаратов 1-го ряда, характеризующейся хорошей переносимостью, является комбинация одного из наиболее распространенных ИАПФ лизиноприла и индапамида пролонгированного действия. Исходя из результатов фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР IV, фиксированная комбинация ИАПФ + диуретик является самой востребованной, а лизиноприл занимает 2-е место в России по частоте назначения после эналаприла [15].

Эффективность лизиноприла в плане достижения и поддержания целевых цифр АД продемонстрирована в крупномасштабных исследованиях в сравнении с другими АГП [43, 44]. Протективные свойства лизиноприла также подтверждены в ряде клинических исследований [45, 46].

И лизиноприл, и индапамид пролонгированного действия обладают органопротективным потенциалом и метаболической нейтральностью, что делает их крайне привлекательными при лечении АГ в период пандемии COVID-19, тяжелое течение которого наиболее характерно для пациентов с метаболическими нарушениями и пожилого возраста. Для индапамида характерна высокая биодоступность (90–95%), длительный период полувыведения (15–25 ч, в сред-

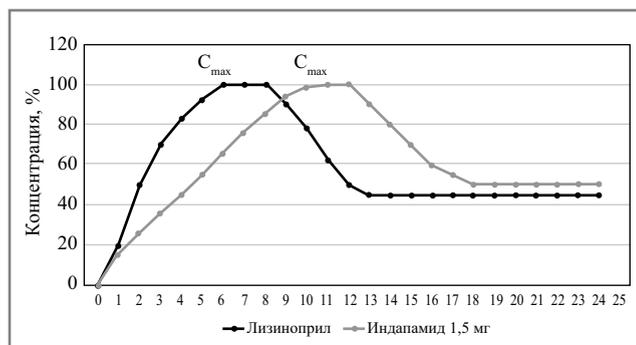


Рис. 3. Фармакокинетика компонентов в фиксированной комбинации лизиноприла с индапамидом.

Fig. 3. Pharmacokinetics of components in a fixed combination of lisinopril with indapamide.

нем 18 ч), что обеспечивает стабильную антигипертензивную эффективность на протяжении суток. В свою очередь, лизиноприл начинает действовать через 1–3 ч после приема, достигает пика концентрации через 6 ч и сохраняет адекватную для контроля АД концентрацию на протяжении 24 ч, что обеспечивает длительный период полувыведения 12,6 ч. Таким образом, оба препарата, входящие в состав данной комбинации, обладают длительным взаимодополняющим действием, обеспечивающим надежный суточный контроль АД (рис. 3), что подтверждено результатами отечественного исследования ФИКСЛИНДА [47].

Заключение

Пандемия COVID-19 поставила вопросы лечения не только самой новой коронавирусной инфекции, но и сердечно-сосудистой патологии и метаболических нарушений, часто сопутствующих данному инфекционному процессу. Высокая частота поражения сосудистой стенки, повышение тромбогенного и прооксидативного потенциала, представляющие компоненты сердечно-сосудистого континуума, свойственны COVID-19 как в острой стадии, так и в рамках постковидного синдрома. Это подчеркивает особую актуальность применения в данных обстоятельствах препаратов с выраженными органопротективными свойствами. Примером такого подхода является использование при лечении АГ высокоэффективного фиксированного комбинированного препарата Диротон® Плюс (компания «Гедеон Рихтер»), что может обеспечить эффективный контроль уровня АД и органопротекцию, актуальность которой особо высока в период текущей инфекционной пандемии.

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана компанией «Гедеон Рихтер», что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Conflict of interests. The publication of the article is supported by Gedeon Richter, but it did not affect his own opinion of the authors.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
 АГП – антигипертензивный препарат
 АГТ – антигипертензивная терапия
 АД – артериальное давление
 АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
 АПФ-2 – ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа
 АТ II – ангиотензин II
 БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина
 ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
 ГХТ – гидрохлоротиазид

ДИ – доверительный интервал
 ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
 МС – метаболический синдром
 ОШ – отношение шансов
 РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
 СД – сахарный диабет
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 ТПД – тиазидоподобный диуретик
 ЧСС – частота сердечных сокращений

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Zheng Z, Peng F, Xu B, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;2:e16-e25. DOI:10.1016/j.jinf.2020.04.021
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020;323(16):1574-81. DOI:10.1001/jama.2020.5394
- Mehra MR, Desai SS, Kuy SR, et al. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Eng J Med.* 2020;382:e102. DOI:10.1056/NEJMoa2007621
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020;323(20):2052-9. DOI:10.1001/jama.2020.6775
- Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Pol Arch Intern Med.* 2020;130(4):304-9. DOI:10.20452/pamw.15272
- Zhou Y, Yang Q, Chi J, et al. Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;99:47-56. DOI:10.1016/j.ijid.2020.07.029
- COVID-19. Clinical management. Living guidelines 25 January 2021. World Health Organization. Available at: <https://app.magicapp.org/#/guideline/j1WBYn>. Accessed: 09.06.2021.
- Flacco ME, Acuti Martellucci C, Bravi F, et al. Treatment with ACE inhibitors or ARBs and risk of severe/lethal COVID-19: a meta-analysis. *Heart.* 2020;106:1519-24.
- Baral R, Tsampasian V, Debski M, et al. Association Between Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Clinical Outcomes in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network.* 2021;4(3):e213594. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2021.3594
- Liu PP, Blet A, Smyth D, et al. The Science Underlying COVID-19 Implications for the Cardiovascular System. *Circulation.* 2020;142(1):68-78. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549
- Yang G, Tan Z, Zhou L, et al. Angiotensin II Receptor Blockers and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Usage is Associated with Improved Inflammatory Status and Clinical Outcomes in COVID-19 Patients With Hypertension. *MedRxiv.* 2020. DOI:10.1101/2020.03.31.20038935
- De Simone G. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. Available at: [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). Accessed: 24.08.2021.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J.* 2018;39:3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339
- Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации. Режим доступа: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recommend/687>. Ссылка активна на 24.08.2021 [Arterial hypertension in adults. Clinical recommendations. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recommend/687>. Accessed: 24.08.2021 (in Russian)].
- Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б., и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР IV: приверженность врачей. *Российский кардиологический журнал.* 2015;1:59-66 [Leonova MV, Steinberg LL, Belousov YB, et al. Results of pharmacoepidemiologic study of arterial hypertension PIFAGOR IV: physicians compliance. *Russian Journal of Cardiology.* 2015;1:59-66 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2015-1-59-66
- Ротарь О.П., Либис Р.А., Исаева Е.Н., и др. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ. *Российский кардиологический журнал.* 2012;2:55-62 [Rotar OP, Libis RA, Isaeva EN, et al. Metabolic syndrome prevalence in Russian cities. *Russian Journal of Cardiology.* 2012;2:55-62 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2012-2-55-62
- Burniera M, Bakris G, Williams B. Redefining diuretics use in hypertension: why select a thiazide-like diuretic? *J Hypertens.* 2019;37:1574-86. DOI:10.1097/HJH.0000000000002088
- Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., и др. Распространенность факторов риска нефинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2014;13(6):4-11 [Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012–2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2014;13(6):4-11 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11
- Подзолков В.И., Тарзимова А.И., Георгадзе З.О. Современные принципы лечения неконтролируемой артериальной гипертензии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2019;15(5):736-41 [Podzolkov VI, Tarzimanova AI, Georgadze ZO. Modern Principles of Treatment of Uncontrolled Hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2019;15(5):736-41 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-5-736-741
- Qi H, Liu Z, Cao H, et al. Comparative efficacy of antihypertensive agents in salt-sensitive hypertensive patients: a network meta-analysis. *Am J Hypertens.* 2018;31:835-46. DOI:10.1093/ajh/hpy027
- Rogowski O, Steinvil A, Berliner S, et al. Elevated resting heart rate is associated with the metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabet.* 2009;8:55. DOI:10.1186/1475-2840-8-55
- Palatini P, Dorigatti F, Zaetta V, et al. Heart rate as a predictor of development of sustained hypertension in subjects screened for stage I hypertension: the HARVEST Study. *J Hypertens.* 2006;24(9):1873-80. DOI:10.1097/01.hjh.0000242413.96277.5b
- Подзолков В.И., Брагина А.Е., Тарзимова А.И., и др. Постковидный синдром и тахикардия: теоретические основы и опыт лечения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2021;17(2):256-62 [Podzolkov VI, Bragina AE, Tarzimanova AI, et al. Post-COVID Syndrome and Tachycardia: Theoretical Base and Treatment Experience. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2021;17(2):256-62 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-08
- WHO. Emergency use ICD codes for COVID-19 disease outbreak. Available at: <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases/emergency-use-icd-codes-for-covid-19-disease-outbreak>. Accessed: 24.08.2021.
- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27:601-15. DOI:10.1038/s41591-021-01283-z
- Makani H, Bangalore S, Romero J, et al. Peripheral edema associated with calcium channel blockers: incidence and withdrawal rate – a meta-analysis of randomized trials. *J Hypertens.* 2011;29(7):1270-80. DOI:10.1097/HJH.0b013e3283472643
- Cavalieri L, Cremonesi G. Delapril plus Indapamide: A Review of the Combination in the Treatment of Hypertension. *Clin Drug Invest.* 2007;27(6):367-80. DOI:10.2165/00044011-200727060-00001
- Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension: data from three randomized double-blind studies. *Drug Saf.* 2001;24(15):1155-65. DOI:10.2165/00002018-200124150-00006
- Kuo SW, Pei-Dee, Hung YJ, et al. Effect of indapamide SR in the treatment of hypertensive patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens.* 2003;16(8):623-28. DOI:10.1016/s0895-7061(03)00896-3
- Martins MC, Meyers AM, Whalley NA, et al. Indapamide (NatriliX): the agent of choice in the treatment of recurrent renal calculi associated with idiopathic hypercalciuria. *Br J Urol.* 1996;78(2):176-80. DOI:10.1046/j.1464-410x.1996.00633.x
- Lalande A, Roux S, Denne MA, et al. Indapamide, a thiazide-like diuretic, decreases bone resorption in vitro. *J Bone Miner Res.* 2001;16(2):361-70. DOI:10.1359/jbmr.2001.16.2.361
- Musini VM. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;29(5):CD003824. DOI:10.1002/14651858.CD003824.pub2
- Marre M, Puig JG, Kokot F, et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with

- type 2 diabetes: the NESTOR study. *J Hypertens.* 2004;22:1613-22. DOI:10.1097/01.hjh.0000133733.32125.09
34. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008;358:1887-98. DOI:10.1056/NEJMoa0801369
35. National Clinical Guideline Centre. Hypertension. The clinical management of primary hypertension in adults (NICE clinical guideline 127). London, United Kingdom. 2011. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136>. Accessed: 24.08.2021.
36. Gabb GM, Mangoni AA, Anderson CS, et al. Guideline for the diagnosis and management of hypertension in adults – 2016. *Med J.* 2016;205:85-9.
37. Leung AA, Daskalopoulou SS, Dasgupta K, et al. Hypertension Canada. Hypertension Canada's 2017 Guidelines for diagnosis, risk assessment, prevention, and treatment of hypertension in adults. *Can J Cardiol.* 2017;33:557-76. DOI:10.1016/j.cjca.2017.03.005
38. Task Force of the Latin American Society of Hypertension. Guidelines on the management of arterial hypertension and related comorbidities in Latin America. *J Hypertens.* 2017;35:1529-45. DOI:10.1097/HJH.0000000000001418
39. 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: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(19):2199-269. DOI:10.1016/j.jacc.2017.11.005
40. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. *Системные гипертензии.* 2019;16(1):6-31 [Chazova IE, Zhernakova YuV on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension.* 2019;16(1):6-31 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075082X.2019.1.190179
41. Tomaszewski M, White C, Patel P, et al. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. *Heart.* 2014;100(11):855-61. DOI:10.1136/heartjnl-2013-305063
42. Gupta A, Poulter N. Compliance, safety and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive drugs: a meta-analysis. *Hypertension.* 2010;55:399-407. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816
43. ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002;288:2981-97. DOI:10.1001/jama.288.23.2981
44. Malacco E, Santonastaso M, Vari NA, et al. Comparison of valsartan 160 mg with lisinopril 20 mg, given as monotherapy or in combination with a diuretic, for the treatment of hypertension: the Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan in Comparison with Lisinopril (PREVAIL) study. *Clin Ther.* 2004;26(6):855-65. DOI:10.1016/s0149-2918(04)90129-4
45. Terpstra WF, May JF, Smit AJ, et al. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J Hypertens.* 2001;19(2):303-9. DOI:10.1097/00004872-200102000-00018
46. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ.* 2000;321(7274):1440-4. DOI:10.1136/bmj.321.7274.1440
47. Савенков М.П., Иванов С.Н., Михайлусова М.П., и др. Исследование эффективности и безопасности фиксированной комбинации лизиноприла и индапамида пролонгированного действия (ФИКС-ЛИНДА) с помощью суточного контроля артериального давления и диуреза у пациентов с артериальной гипертонией. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2019;15(4):510-17 [Savenkov MP, Ivanov SN, Mikhaylusova MP, et al. The Study of the Fixed Dose Combination of Lisinopril with Prolonged Indapamide (FIXLINDA) with Daily Blood Pressure Monitoring and Diuresis in Hypertensive Patients. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2019;15(4):510-17 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-4-510-517

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.07.2021



OMNIDOCTOR.RU