



Артериальная гипертензия и постковидный синдром

Особенностям течения, клиническим проявлениям артериальной гипертензии (АГ) при постковидном синдроме, а также эффективным способам коррекции артериального давления (АД) у пациентов с АГ, перенесших COVID-19, было посвящено совместное выступление д.м.н., профессора, заведующей кафедрой терапии и полиморбидной патологии им. академика М.С. Вовси Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО) Ольги Дмитриевны ОСТРОУМОВОЙ и к.м.н., доцента кафедры терапии и полиморбидной патологии им. академика М.С. Вовси РМАНПО Алексея Ивановича КОЧЕТКОВА.

Как отметила профессор О.Д. Остроумова, в рекомендациях Национального института здоровья Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 2020 г. указаны следующие формы COVID-19: острая – признаки и симптомы COVID-19 отмечаются не более четырех недель; сохраняющаяся симптоматическая инфекция COVID-19 – признаки и симптомы COVID-19 длятся 4–12 недель; постковидный синдром – признаки и симптомы, появившиеся во время или после инфицирования COVID-19, наблюдаются свыше 12 недель и не объясняются альтернативным диагнозом. В сентябре 2020 г. постковидный синдром внесен в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра как post COVID-19 condition.

Сопутствующие заболевания коррелируют с тяжестью COVID-19 и риском летального исхода. По оценкам итальянских исследователей, среди наиболее распространенных коморбидных состояний у умерших пациентов с COVID-19 лидирующие позиции принадлежат артериальной гипертензии

(АГ) (73,8%), сахарному диабету (33,9%), ишемической болезни сердца (30,1%)¹.

Симптомы поражения сердечно-сосудистой системы наблюдаются у большинства пациентов (86%) после перенесенной коронавирусной инфекции и сохраняются несколько месяцев. Наиболее распространенными из них считаются продолжающаяся тахикардия, болевые ощущения в груди.

В шведском когортном исследовании у пациентов с перенесенным COVID-19 риск инфаркта миокарда (ИМ) и ишемического инсульта был в семь раз выше, чем у пациентов контрольной группы². Авторы предположили, что COVID-19 – фактор риска острого ИМ и ишемического инсульта и подобное состояние может быть одной из составляющих клинической картины COVID-19.

Изучение отдаленных психопатологических последствий новой коронавирусной инфекции выявило, что обычно постковидный синдром включает в себя астению, головную боль, когнитивную дисфункцию (трудности концентрации внимания), депрессию, тревожные расстройства, инсомнию

и посттравматическое стрессовое расстройство³. При этом частота развития хотя бы одного психиатрического симптома варьируется от 25 до 65%. «Наличие даже одного симптома существенно осложняет лечение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые обостряются либо дебютируют в первые месяцы после перенесенной коронавирусной инфекции», – пояснила профессор О.Д. Остроумова.

В начале пандемии после установления факта участия ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в проникновении SARS-CoV-2 в клетки и нарушении регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) возник вопрос о безопасности применения блокаторов РААС – ингибиторов АПФ (иАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) у пациентов с COVID-19 и сопутствующими заболеваниями, в частности у пациентов с АГ. Однако данные ряда исследований свидетельствуют о том, что блокаторы РААС позитивно влияют на течение, риск осложнений и возможный неблагоприятный прогноз у пациентов с COVID-19.

¹ Characteristics of SARS-CoV-2 patients dying in Italy Report based on available data on April 20th, 2020.

² Katsoularis I, Fonseca-Rodríguez O, Farrington P, et al. Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study. Lancet. 2021; 398 (10300): 599–607.

³ Спектор Е.Д., Полуэтов М.Г. Психиатрические и неврологические аспекты нарушений сна после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19). Медицинский совет. 2022; 16 (2): 70–75.



Всероссийская конференция «COVID-19 – экспертный опыт работы в условиях пандемии и межковидный период. Все о диагностике, лечении, реабилитации пациентов. Коморбидный пациент – междисциплинарный подход»

Метаанализ 12 клинических исследований с участием 16 101 пациента с COVID-19 продемонстрировал эффективность блокаторов РААС в снижении риска летального исхода: в группе пациентов, получавших терапию иАПФ или БРА, отмечалось уменьшение риска смерти от всех причин на 30% по сравнению с теми, кто такую терапию не получал⁴.

На базе клиники Шарите с марта по май 2020 г. было проведено исследование влияния иАПФ и БРА на маркеры воспаления и клиренс SARS-CoV-2 в клеточных элементах пациентов с ССЗ⁵. Объединив клинические данные (n = 144) и данные секвенирования одноклеточных образцов дыхательных путей (n = 48) с результатами экспериментов *in vitro*, исследователи наблюдали отчетливую воспалительную предрасположенность иммунных клеток у пациентов с АГ, которая коррелировала с критическим прогрессированием COVID-19. Наличие АГ повышало риск крайне тяжелого течения COVID-19. Пациентов с таким состоянием было больше (p = 0,002) в группе АГ ± ССЗ: отношение шансов составило 4,28 (95%-ный доверительный интервал 1,60–11,46). Применение иАПФ и БРА ассоциировалось со снижением риска крайне тяжелого течения COVID-19 в группах АГ+/ССЗ- и АГ+/ССЗ+. При этом терапия иАПФ в отличие от терапии БРА была связана с более значительным снижением риска крайне тяжелого течения COVID-19.

Установлено, что ингибиторы АПФ улучшают прогноз не только за счет снижения АД, но и за счет уменьшения уровня биомаркеров, ответственных за неспецифическое воспаление и эндотели-



Профессор, д.м.н. О.Д. Остроумова

альную дисфункцию, в том числе после перенесенного COVID-19. Результаты когортного исследования, включавшего данные 2 млн пациентов с АГ, показали, что назначение иАПФ и БРА ассоциировалось с более низким риском госпитализации и интубации при COVID-19 по сравнению с антагонистами кальция⁶.

Завершая выступление, профессор О.Д. Остроумова подчеркнула, что, согласно клиническим рекомендациям Минздрава России по лечению АГ у взрослых (2020), начинать антигипертензивную терапию следует с комбинации двух антигипертензивных препаратов: иАПФ или БРА + антагонисты кальция или тиазидный/тиазидоподобный диуретик. При этом предпочтение необходимо отдавать фиксированным комбинациям. Исключение составляют пациенты в возрасте 80 лет и старше, пациенты с синдромом старческой астении и пациенты с низким сердечно-сосудистым риском.

В продолжение темы А.И. Кочетков акцентировал внимание участников конференции на персонализированном выборе фиксированной комбинации антигипертензивных препаратов, содержащих блокаторы РААС,



К.м.н. А.И. Кочетков

в эпоху COVID-19 с учетом данных доказательной медицины. Он отметил, что современным рекомендациям соответствует комбинированный препарат Консилар-Д24 – первая отечественная фиксированная комбинация ингибитора АПФ рамиприла и тиазидоподобного диуретика индапамида для лечения АГ. Каждая из этих молекул может претендовать на звание эталонной в своем классе. Ингибитор АПФ рамиприл характеризуется обширной доказательной базой, выраженным антигипертензивным эффектом и способностью снижать сердечно-сосудистый риск у всех пациентов с АГ. Индапамид признан безопасным тиазидоподобным диуретиком, эффективно снижающим АД, не влияющим на углеводный и липидный профили пациентов.

Рамиприл среди ингибиторов АПФ характеризуется самым широким спектром зарегистрированных показаний, применяется при АГ, хронической сердечной недостаточности, дисфункции левого желудочка (ЛЖ) после ИМ, диабетической и недиабетической нефропатии, а также в целях профилактики инсульта и других неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

⁴ Salah H.M., Calcaterra G., Mehta J.L. Renin-angiotensin system blockade and mortality in patients with hypertension and COVID-19 infection. J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. 2020; 25 (6): 503–507.

⁵ Trump S., Lukassen S., Anker M.S., et al. Hypertension delays viral clearance and exacerbates airway hyperinflammation in patients with COVID-19. Nat. Biotechnol. 2021; 39 (6): 705–716.

⁶ <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HIPERTENSIONAHA.120.16314>.



В масштабном исследовании HOPE оценивали эффективность рамиприла у 9297 пациентов высокого сердечно-сосудистого риска в возрасте 55 лет и старше, в том числе с АГ, нарушением мозгового кровообращения, ишемической болезнью сердца, атеросклерозом периферических артерий, сахарным диабетом (СД), поражением почек⁷.

Рамиприл подтвердил высокую эффективность в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений. На фоне приема рамиприла риск развития ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смерти снижался на 20, 32 и 26% соответственно. Кроме того, терапия рамиприлом способствовала уменьшению относительного риска реваскуляризации на 15%, внезапной смерти – на 38%, прогрессирования стенокардии – на 11%, сердечной недостаточности – на 23%, госпитализации по причине сердечной недостаточности – на 12%, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии – на 2%, новых случаев диабета – на 34%, осложнений ИМ – на 16%⁸.

В исследовании AIRE с участием 2006 пациентов с подтвержденным ИМ и симптомами сердечной недостаточности рамиприл, который назначали в дозе 2,5–5 мг два раза в сутки на 3–10-й день после ИМ, сохранил жизнь каждому четвертому пациенту с ИМ⁹. В течение первых 30 дней смертность больных на фоне приема рамиприла была на 30% ниже, чем

в группе плацебо. Уже с четвертой недели применения рамиприл обеспечил достоверное снижение общей смерти на 27%, внезапной сердечно-сосудистой смерти – на 30%.

Продолжением исследования AIRE стало исследование AIREX по оценке эффективности долговременной (в течение пяти лет) терапии рамиприлом больных ИМ¹⁰. В исследовании участвовали 603 пациента с ИМ из исследования AIRE, которые продолжали получать рамиприл или плацебо. Согласно результатам, в группе терапии рамиприлом относительный риск смерти снизился на 36%, среднее увеличение продолжительности жизни составило 1,45 года. Исследователи сделали вывод, что начало лечения рамиприлом в дозе 5 мг два раза в сутки после острого ИМ должно продолжаться неопределенно долго.

Известно, что за поражение органов-мишеней, в том числе за развитие гипертрофии миокарда левого желудочка, отвечает тканевой ангиотензинпревращающий фермент¹¹. Рамиприл обладает высокой аффинностью к тканевому АПФ, что позитивно отражается на регрессе гипертрофии миокарда. Рамиприл оказывает благоприятное воздействие на брадикинин, способствуя улучшению эндотелиальной функции. Двухнаправленное действие ингибитора АПФ рамиприла обеспечивает контроль АД

и снижение риска сердечно-сосудистых осложнений.

Вторым активным компонентом препарата Консилар-Д24 является индапамид – тиазидоподобный диуретик со свойствами антагониста кальция. Индапамид демонстрирует быстрый эффект, уменьшая реабсорбцию ионов Na, Cl, субклинически увеличивая диурез. Он также обладает действием в отношении сосудистой стенки, нормализуя ее тонус и уменьшая периферическое сосудистое сопротивление. Доказано, что индапамид значительно уменьшает гипертрофию ЛЖ, снижает микроальбуминурию, не влияет на уровень глюкозы, холестерина, калия, являясь метаболически нейтральным диуретиком.

Важное свойство индапамида связано с его способностью оказывать выраженный и стойкий антигипертензивный эффект в течение 24 часов¹².

В исследовании X-CELLENT сравнивали эффективность индапамида с эффективностью кандесартана и амлодипина¹³. Индапамид продемонстрировал сопоставимый с препаратами сравнения антигипертензивный эффект, в том числе в ночные часы.

Эффективность индапамида в снижении риска сердечно-сосудистых исходов подтверждена в ряде исследований: PROGRESS, ADVANCE, HYVET, PATS. В исследовании PROGRESS добавление индапамида к иАПФ способст-

⁷ Arnold J.M., Yusuf S., Young J., et al. Prevention of heart failure in patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study. *Circulation*. 2003; 107 (9): 1284–1290.

⁸ Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators; Yusuf S., Sleight P., Pogue J., et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (3): 145–153.

⁹ Hall A.S., Winter C., Bogle S.M., et al. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) study: rationale, design, organization, and outcome definitions. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1991; 18 (Suppl 2): S105–S109.

¹⁰ Hall A.S., Murray G.D., Ball S.G. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) study. *Acute infarction ramipril efficacy. Lancet*. 1997; 349 (9064): 1493–1497.

¹¹ Dzau V.J., Bernstein K., Celermajer D., et al. The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. *Am. J. Cardiol.* 2001; 88 (9A): 1L–20L.

¹² Mallion J.M., Asmar R., Boutelant S., Guez D. Twenty-four hour antihypertensive efficacy of indapamide, 1.5-mg sustained release: results of two randomized double-blind controlled studies. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998; 32 (4): 673–678.

¹³ Zhang Y., Agnoletti D., Safar M.E., Blacher J. Effect of antihypertensive agents on blood pressure variability: the Natrilix SR versus candesartan and amlodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients (X-CELLENT) study. *Hypertension*. 2011; 58 (2): 155–160.



Всероссийская конференция «COVID-19 – экспертный опыт работы в условиях пандемии и межковидный период. Все о диагностике, лечении, реабилитации пациентов. Коморбидный пациент – междисциплинарный подход»

вовало снижению риска повторного инсульта на 28% у пациентов с инсультом и транзиторной ишемической атакой в анамнезе¹⁴. Исследование ADVANCE продемонстрировало снижение риска общей смерти на 14%, сердечно-сосудистой – на 18% у больных АГ и СД 2-го типа, получавших индапамид в составе комбинированной терапии¹⁵. В исследовании HUYET применение индапамида у пациентов старше 80 лет ассоциировалось со снижением риска общей смерти на 21%, сердечно-сосудистой – на 27%, риска фатального инсульта – на 39%¹⁶. Исследование PATS показало способность индапамида сокращать риск повторного инсульта на 29%¹⁷.

Известно, что ангиопротекция является универсальным механизмом защиты всех органов-мишеней. В исследовании SECURE на фоне применения рамиприла 10 мг/сут на 37% уменьшалась скорость утолщения стенки сонной артерии, а следовательно, замедлялось прогрессирование атеросклероза¹⁸. Механизмы ангиопротекции на фоне приема индапамида прежде всего обусловлены стимуляцией секреции простагландинов I₂ и E₂, которые чрезвычайно важны для нормальной функции эндотелия¹⁹.

Таким образом, препарат Консилар-Д24 представляет собой оригинальную фиксированную комбинацию иАПФ рамиприла, имеющего наиболее обширную доказательную базу среди всех иАПФ, и уникального диуретика индапамида с двойным механизмом действия.

Оценке эффективности и переносимости терапии фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида (Консилар-Д24) в рутинной клинической практике у пациентов с АГ 1–2-й степени при переводе с предшествующей неэффективной терапии, а также у пациентов, ранее не получавших лечения, была посвящена российская наблюдательная программа КОНСОНАНС, которая проводилась под кураторством члена-корреспондента РАН А.О. Конради в восьми российских городах (Санкт-Петербург, Казань, Саратов, Волгоград, Уфа, Челябинск, Омск, Кемерово)²⁰. В программу были включены 524 пациента (средний возраст – 56,5 года) с АГ 1–2-й степени, не принимавших антигипертензивной терапии или не достигших целевого уровня АД на фоне предшествующей моно- или двухкомпонентной антигипертензивной терапии, а также пациенты, переведенные на терапию Консиларом-Д24 не позднее двух недель до начала участия в программе.

Результаты исследования КОНСОНАНС продемонстрировали способность препарата Консилар-Д24 эффективно снижать АД независимо от возраста пациентов. Через шесть месяцев лечения у пациентов в возрасте до 65 лет среднее снижение систолического АД (САД) составило 31,1 мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) – 15 мм рт. ст. У пациентов старше 65 лет САД в среднем снизилось на 29,9 мм рт. ст., ДАД – на 14,4 мм рт. ст.

Консилар-Д24 показал эффективность как на старте лечения, так

и при замене ранее неэффективной терапии. По данным исследованной, целевого уровня АД менее 140/90 мм рт. ст. через две недели терапии достигли 74% пациентов всех возрастных групп, через три месяца – 97%, через шесть – 98% пациентов.

Консилар-Д24 улучшает контроль АД и помогает достижению более низких индивидуальных целевых значений АД. Индивидуального целевого уровня АД 130–139/70–79 мм рт. ст. в возрастной когорте 65 лет и старше достигли 90% пациентов, индивидуального целевого уровня АД 120–129/70–79 мм рт. ст. в возрастной когорте до 65 лет – 90% пациентов по уровню САД и 83% по уровню ДАД.

Консилар-Д24 выпускается в форме капсул. Преимуществами капсульной формы Консилар-Д24 являются высокая степень биодоступности и безопасности, высокая стабильность действующего вещества и быстрое всасывание в желудочно-кишечном тракте.

Способ применения и дозы: по одной капсуле утром, начальная доза – одна капсула с дозировкой 2,5 + 0,625 мг однократно утром. Возможно увеличение дозы в виде одной капсулы с дозировкой 5 + 1,25 мг/сут. Максимальная суточная доза – по две капсулы 5 + 1,25 мг один раз в сутки. Упаковка препарата Консилар-Д24 № 60 обеспечивает двухмесячный курс лечения, повышает приверженность терапии и экономит денежные средства пациентов. ☺

¹⁴ Wennberg R., Zimmermann C. The PROGRESS trial three years later: time for a balanced report of effectiveness. *BMJ*. 2004; 329 (7472): 968–970.

¹⁵ Chalmers J., Arima H. Importance of blood pressure lowering in type 2 diabetes: focus on ADVANCE. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2010; 55 (4): 340–347.

¹⁶ Bulpitt C.J., Beckett N.S., Peters R., et al. Blood pressure control in the Hypertension in the Very Elderly Trial (HUYET). *J. Hum. Hypertens.* 2012; 26 (3): 157–163.

¹⁷ PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 1995; 108 (9): 710–717.

¹⁸ Lonn E., Yusuf S., Dzavik V., et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation*. 2001; 103 (7): 919–925.

¹⁹ Janić M., Lunder M., Šabovič M. Arterial stiffness and cardiovascular therapy. *BioMed Res. Int.* 2014. Article ID 621437.

²⁰ Конради А.О., Галявич А.С., Кашгалап В.В. и др. Реальная эффективность и безопасность препарата Консилар-Д24 у пациентов с артериальной гипертензией по данным программы КОНСОНАНС. *Российский кардиологический журнал*. 2021; 26 (9): 73–84.