

Оптимизация контроля артериального давления, органопротекции и метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин у пациентов с артериальной гипертензией после перенесенной новой коронавирусной инфекции

Недогода С. В.¹, Ледяева А. А.¹, Чумачек Е. В.¹, Цома В. В.¹, Саласюк А. С.¹, Лутова В. О.¹, Попова Е. А.¹, Власов Д. С.¹, Бычкова О. И.², Лабазникова В. А.¹, Евдокимов К. С.¹

Цель. Оценка возможности фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин (Эквимер®) в достижении дополнительной ангиопротекции у пациентов с артериальной гипертензией и высокой скоростью распространения пульсовой волны (СПВ) после подтвержденной перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19), осложненной двусторонней полисегментарной вирусной пневмонией тяжелого или крайне тяжелого течения, для терапии которого была использована терапия генно-инженерными биологическими препаратами, ранее не получавших комбинированную антигипертензивную терапию.

Материал и методы. В открытое наблюдательное исследование длительностью 12 нед. были включены 30 пациентов, получавших или не получавших ранее антигипертензивную терапию. Пациентам проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД), аппланационная тонометрия (определение индекса аугментации (ИА) и центрального аортального давления (ЦСАД)), измерение СПВ, лабораторные тесты (липидный состав крови, глюкоза натощак, С-реактивный белок, общий анализ крови, ферритин, фибриноген, Д-димер, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, креатинин, мочевая кислота) до и после перевода на фиксированную комбинацию лизиноприл+амлодипин+розувастатин.

Результаты. Исходно у пациентов отмечалось повышение офисного артериального давления (АД) до 152,6/89,1 мм рт.ст. После назначения пациентам фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин наблюдалось снижение систолического АД (САД) на 15,8% и диастолического АД (ДАД) на 12,2%. По данным СМАД, снижение САД составило 15% и ДАД — 9%, СПВ снизилась на 23,8%, ИА — на 9%, ЦСАД — на 12,4% ($p < 0,05$ для всех сравнений с исходным значением). Сосудистый возраст (СВ) исходно был повышен до 41,9 лет при паспортном возрасте 35,03 года. После окончания терапии отмечалось значительное снижение СВ до 36,5 лет, липопротеидов низкой плотности на 46,8%, триглицеридов на 16,8% и повышение липопротеидов высокой плотности на 10,7% ($p < 0,05$ для всех сравнений с исходным значением). Кроме того, достоверно уменьшились уровни С-реактивного белка, фибриногена, Д-димера, глюкозы, мочевой кислоты.

Заключение. Фиксированная комбинация лизиноприл+амлодипин+розувастатин обеспечивает лучший контроль АД, улучшение показателей эластичности сосудов (ИА, СПВ, ЦСАД, уменьшение СВ), а также способствует улучшению показателей липидного и углеводного обмена у пациентов, уменьшению воспаления у пациентов с артериальной гипертензией и гиперлипидемией после перенесенной COVID-19 тяжелого течения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, COVID-19, скорость распространения пульсовой волны, центральное аортальное давление, индекс аугментации, воспаление, комбинированная антигипертензивная терапия, лизиноприл, амлодипин, розувастатин.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград; ²Военно-медицинская служба УФСБ России по Волгоградской области, Волгоград, Россия.

Недогода С. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-5981-1754, Ледяева А. А.* — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней ИНМФО, ORCID: 0000-0003-4771-6025, Чумачек Е. В. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней ИНМФО, ORCID: 0000-0002-6740-8321, Цома В. В. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней ИНМФО, ORCID: 0000-0002-0662-1217, Саласюк А. С. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней ИНМФО, ORCID: 0000-0002-6611-9165, Лутова В. О. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней ИНМФО, ORCID: 0000-0002-0646-5824, Попова Е. А. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней ИНМФО, ORCID: 0000-0002-3498-7718, Власов Д. С. — аспирант кафедры внутренних болезней ИНМФО, ORCID: 0000-0001-6321-7205, Бычкова О. И. — к.м.н., подполковник медицинской службы, начальник, ORCID: 0000-0002-7075-1235, Лабазникова В. А. — ординатор кафедры внутренних болезней ИНМФО, ORCID: 0000-0002-7302-2257, Евдокимов К. С. — ординатор кафедры внутренних болезней ИНМФО, ORCID: 0000-0003-1343-1355.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ledy-alla@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИА — индекс аугментации, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИЛ — интерлейкин, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром, САД — систолическое артериальное давление, СВ — сосудистый возраст, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СПВ — скорость распространения пульсовой волны, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ЦСАД — центральное аортальное давление, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, ACE2 — ангиотензинпревращающий фермент II типа.

Рукопись получена 12.11.2021

Рецензия получена 06.12.2021

Принята к публикации 10.12.2021



Для цитирования: Недогода С. В., Ледяева А. А., Чумачек Е. В., Цома В. В., Саласюк А. С., Лутова В. О., Попова Е. А., Власов Д. С., Бычкова О. И., Лабазникова В. А., Евдокимов К. С. Оптимизация контроля артериального давления, органопротекции и метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин у пациентов с артериальной гипертензией после перенесенной новой коронавирусной инфекции. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4766. doi:10.15829/1560-4071-2021-4766

Optimization of blood pressure control, organ protection and metabolic disorders using a fixed-dose combination of lisinopril+amlodipine+rosuvastatin in hypertensive patients after COVID-19

Nedogoda S. V.¹, Ledyeva A. A.¹, Chumachek E. V.¹, Tsoma V. V.¹, Salasyuk A. S.¹, Lutova V. O.¹, Popova E. A.¹, Vlasov D. S.¹, Bychkova O. I.², Labaznikova V. A.¹, Evdokimov K. S.¹

Aim. To evaluate the potential of a fixed-dose combination of lisinopril+amlodipine+rosuvastatin (Equamer®) in achieving additional vascular protection in patients with hypertension and high pulse wave velocity (PWV) after severe and very severe coronavirus disease 2019 (COVID-19), complicated by bilateral multisegmental viral pneumonia, with the use of biological therapy, who had not previously received combination antihypertensive therapy.

Material and methods. This 12-week open-label observational study included 30 patients with or without antihypertensive therapy. The patients underwent 24-hour blood pressure monitoring, applanation tonometry (determination of the augmentation index (AI) and central blood pressure (CBP)), PWV measurement, blood laboratory tests (lipid profile, fasting glucose, C-reactive protein, complete blood count, ferritin, fibrinogen, D-dimer, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, creatinine, uric acid) before and after switch to a fixed-dose combination of lisinopril+amlodipine+rosuvastatin.

Results. At baseline, the patients had an increase in office blood pressure (BP) up to 152,6/89,1 mm Hg. After prescribing a fixed-dose combination of lisinopril+amlodipine+rosuvastatin, there was a decrease in systolic blood pressure (SBP) by 15,8% and diastolic blood pressure (DBP) by 12,2%. According to 24-hour blood pressure monitoring, the decrease in SBP was 15%, DBP — by 9%, PWV — by 23,8%, AI — by 9%, CBP — by 12,4% ($p < 0,05$ for all compared to baseline values). Vascular age (VA) was initially increased to 41,9 years with a chronological age of 35,03 years. After the end of therapy, there was a significant decrease in VA to 36,5 years, low-density lipoproteins by 46,8%, triglycerides by 16,8% and an increase in high-density lipoproteins by 10,7% ($p < 0,05$ for all compared to baseline values). In addition, the levels of C-reactive protein, fibrinogen, D-dimer, glucose, and uric acid significantly decreased.

Conclusion. The fixed-dosed combination of lisinopril+amlodipine+rosuvastatin provides better blood pressure control, improved vascular elasticity parameters (AI, PWV, CBP, decrease in VA), and also improves lipid and carbohydrate metabolism,

reduces inflammation in patients with hypertension and hyperlipidemia after severe COVID-19.

Keywords: hypertension, COVID-19, pulse wave velocity, central blood pressure, augmentation index, inflammation, combined antihypertensive therapy, lisinopril, amlodipine, rosuvastatin.

Relationships and Activities: none.

¹Volgograd State Medical University, Volgograd; ²Military Medical Service of the Directorate of the Volgograd Federal Security Service of Russia, Volgograd, Russia.

Nedogoda S.V. ORCID: 0000-0001-5981-1754, Ledyeva A.A.* ORCID: 0000-0003-4771-6025, Chumachek E.V. ORCID: 0000-0002-6740-8321, Tsoma V.V. ORCID: 0000-0002-0662-1217, Salasyuk A.S. ORCID: 0000-0002-6611-9165, Lutova V.O. ORCID: 0000-0002-0646-5824, Popova E.A. ORCID: 0000-0002-3498-7718, Vlasov D.S. ORCID: 0000-0001-6321-7205, Bychkova O.I. ORCID: 0000-0002-7075-1235, Labaznikova V.A. ORCID: 0000-0002-7302-2257, Evdokimov K.S. ORCID: 0000-0003-1343-1355.

*Corresponding author: ledy-alla@yandex.ru

Received: 12.11.2021 **Revision Received:** 06.12.2021 **Accepted:** 10.12.2021

For citation: Nedogoda S. V., Ledyeva A. A., Chumachek E. V., Tsoma V. V., Salasyuk A. S., Lutova V. O., Popova E. A., Vlasov D. S., Bychkova O. I., Labaznikova V. A., Evdokimov K. S. Optimization of blood pressure control, organ protection and metabolic disorders using a fixed-dose combination of lisinopril+amlodipine+rosuvastatin in hypertensive patients after COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4766. doi:10.15829/1560-4071-2021-4766

Вирус SARS-CoV-2 проникает в дыхательные пути и связывается с клеткой мишенью (альвеолярные клетки 2 типа), имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (ACE2) [1]. Гипотеза о причастности ренин-ангиотензиновой системы к воспалительному процессу, спровоцированному проникновением SARS-CoV-2 в ткани (в первую очередь в легкие), учитывает, что потеря функции ACE2 вызывает дисбаланс, повышая концентрацию ангиотензина II в тканях (провоспалительный эффект) и одновременно снижая уровень ангиотензина 1-7 (противовоспалительное действие) [2, 3]. Это приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов [4, 5] и запускает каскад, приводящий к острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС).

В исследовании Semenzato L, et al. было показано, что применение пациентами ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензинпревращающего фермента (БРА) снижало риски тяжелого течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19), а также снижало частоту и длительность нахождения в реанимацион-

ных палатах, в т.ч. время нахождения на аппарате интенсивной вентиляции легких. И хотя обзорный дизайн этого исследования не позволяет сделать какие-либо окончательные выводы о природе этой связи, исследование предоставляет дополнительные доказательства в поддержку потенциального защитного эффекта иАПФ или БРА у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), что вызывает новые вопросы о фармакологических механизмах этого эффекта [6].

В работе Ayres JS было показано, что после перенесенного COVID-19 у значительной части пациентов развивается или усиливается кардиометаболический континуум [7]. Если задаваться вопросом, действительно ли целевое артериальное давление (АД) является прогностически благоприятным фактором, следует отметить, что еще в первую волну пандемии было продемонстрировано, что достижение целевых цифр АД не только влияет на общую смертность, частоту развития хронической сердечной недостаточности, но и значительно снижает частоту госпитализации в палаты интенсивной терапии [8].

Говоря о терапии статинами, следует отметить, что, с одной стороны, статины повышают экспрес-

сию ACE2, с другой стороны, противовоспалительные эффекты статинов подавляют синтез изопреноидов, что важно для генерации сигнальных молекул воспаления, таких как Rho и Ras, также они ингибируют молекулы адгезии лейкоцитов и активацию T-клеток и снижают экспрессию провоспалительных цитокинов, тем самым изменяя воспалительный путь повреждения клетки-хозяина. Также в ряде исследований было показано, что смертность в группе пациентов, принимающих статины, в т.ч. розувастатин, составила 5,2%, без применения статинов — 9,4%, кроме того, назначение статинов на 75% снижало прогрессирование и более тяжелое течение COVID-19 и сокращало дни до выздоровления от COVID-19. Таким образом, раннее назначение статинов может не только снижать риски сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), но и оказывать не прямое противовирусное действие [9].

Взаимосвязь улучшения показателей эластичности сосудов различного калибра, выживаемости и снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ можно считать доказанной [10]. Характер поражения сосудистой стенки при тяжелом течении COVID-19 схож с поражением сосудистой стенки при метаболическом синдроме и сахарном диабете 2 типа. К настоящему моменту доказано также наличие существенных различий по ангиопротективному эффекту (влияние на индекс аугментации (ИА), центральное систолическое и пульсовое давление) как между классами антигипертензивных препаратов, так и между отдельными их представителями и различными комбинациями антигипертензивных препаратов.

В связи с этим представляется практически важным оценить возможности фиксированной комбинации антигипертензивных препаратов со статином в обеспечении более выраженной ангиопротекции, достижении целевых цифр АД и липидов, а также подавлении постинфекционного воспаления у пациентов с АГ, которые перенесли COVID-19 [10].

Целью исследования стала оценка возможности фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин (Эквимер®, “Геден Рихтер”) в достижении дополнительной ангиопротекции у пациентов с АГ и высокой скоростью распространения пульсовой волны (СПВ), после перенесенной COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения.

Материал и методы

Задачей исследования была оценка изменений показателей, характеризующих эластичность сосудов различного калибра (СПВ, ИА, центральное аортальное давление (ЦСАД)), и воспаление при назначении пациентам фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин. Целевым считалось АД <140/90 мм рт.ст.

В открытое исследование включали пациентов, удовлетворяющих всем следующим критериям: возраст от 18 до 65 лет, получавших или не получавших ранее антигипертензивную терапию (АГТ), СПВ стандартизированная по возрасту; подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

В исследование не могли быть включены пациенты, имеющие хотя бы один из следующих критериев: повышенная чувствительность к иАПФ, БРА, антагонистам кальция и розувастатину; нестабильная стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда давностью <1 мес., кардиогенный шок, клинически значимый аортальный стеноз; сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; АГ тяжелой степени (АД >170/100 мм рт.ст.), при которой требуется трехкомпонентная комбинированная АГТ, тяжелые сопутствующие заболевания; злоупотребление алкоголем, выраженные нарушения функции почек (уровень креатинина в крови в 2 раза выше верхней границы нормы), печени (активность аланин- и аспаратаминотрансфераз в крови в 2 раза выше верхней границы нормы); злокачественные новообразования; беременность или лактация; неспособность понять суть программы и дать обоснованное согласие на участие в ней.

В исследование были включены 30 пациентов (из них 44% мужчин, 56% женщин), средний возраст $35,03 \pm 8,9$ года и индекс массы тела $30,17 \pm 3,02$ кг/м².

В ходе исследования было предусмотрено 3 визита пациента к врачу: В1 — визит включения, В2, В3 — контрольные визиты через 4, 12 нед. после визита включения. На первом визите вся предшествующая АГТ отменялась, пациенту назначали фиксированную комбинацию лизиноприл 10 мг + амлодипин 5 мг + розувастатин 10 мг.

Всем пациентам исходно и после курсовой терапии проводили суточное мониторирование АД (СМАД), исследование эластичности сосудистой стенки, лабораторное обследование.

СМАД проводили на аппарате SpaceLabs 90207 (США). В дневные часы (с 7 до 23 ч) измерения производили каждые 15 мин, в ночные часы (с 23 до 7 ч) — каждые 30 мин. Использовали специальную манжету для измерения АД у пациентов с избыточной массой тела.

СПВ, ИА, ЦСАД в аорте определяли на приборе Sphygmocor.

В 2021г был опубликован новый калькулятор для прогнозирования сердечно-сосудистого риска (ССР) у здоровых людей, получивший название SCORE2, где рассматривается основная модель, прогнозирующая 10-летний риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у жителей Европы в возрасте 40-69 лет, не имеющих предшествующих ССЗ. Методика расчета сосудистого возраста (СВ) по

Таблица 1

Клинико-демографические показатели когорты исследования

| Показатель | Исходное значение |
|--|-------------------|
| Возраст, годы | 35,03±8,9 |
| ИМТ, кг/м ² | 30,17±3,02 |
| Средний процент поражения легочной ткани | 77±8,67 |
| Сосудистый возраст, годы | 41,9±9,74 |

Сокращение: ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 2

Изменение офисных показателей АД и частоты сердечных сокращений через 12 нед.

| Показатель | Исходно | 12 нед. |
|----------------|-------------|-------------|
| САД, мм рт.ст. | 152,6±10,21 | 128,4±3,47* |
| ДАД, мм рт.ст. | 89,1±7,3 | 78,21±5,33* |
| ЧСС, в мин | 67,87±7,04 | 69,64±5,74* |

Примечание: * — p<0,05 в сравнении с исходными значениями.

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 3

Изменение показателей СМАД через 12 нед.

| Показатель | Исходно | 12 нед. |
|-----------------------------|--------------|--------------|
| САД сутки, мм рт.ст. | 153,3±8,73 | 130,2±3,9* |
| ДАД сутки, мм рт.ст. | 90,83±6,23 | 82,64±4,7* |
| САД день, мм рт.ст. | 154,27±8,65 | 134,62±5,49* |
| ДАД день, мм рт.ст. | 91,93±8,01 | 86,3±4,21* |
| ЧСС день, в мин | 73,80±7,09 | 74,9±6,00* |
| САД ночь, мм рт.ст. | 149,73±12,94 | 128,65±4,93* |
| ДАД ночь, мм рт.ст. | 85,30±7,69 | 77,61±3,22* |
| ЧСС ночь, в мин | 68,73±6,31 | 63,87±1,88* |
| Индекс времени САД сутки, % | 85,39±10,76 | 81,24±7,46* |
| Индекс времени ДАД сутки, % | 72,39±18,72 | 69,32±6,24* |

Примечание: * — p<0,05 в сравнении с исходными значениями.

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Декларации. Протокол исследования был одобрен Региональным исследовательским этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1.

До выявления у пациентов COVID-19, АГ 1 степени была диагностирована у 33,3% пациентов. Предшествующая АГТ: 26% пациентов получали лозартан 50 мг/сут., 6,6% — бисопролол 2,5 мг/сут. Длительность АГТ до момента включения в исследование составляла в среднем ~1 года. До стационарного этапа гиперлипидемии не было выявлено ни у одного пациента. Также не было выявлено нарушений гликемического профиля до установления диагноза COVID-19. Средний стаж курения — 8 пачка/лет, курили 20% мужчин и 6% женщин.

Средний возраст пациентов — 35 лет. Средний процент поражения легких — 77%.

Все пациенты в стационаре находились в отделении реанимации и интенсивной терапии и получали в добавление к стандартной терапии глюкокортикостероидами и антикоагулянтами, терапию генно-инженерными биологическими препаратами, в т.ч. и комбинированную.

У 46,6% пациентов был выявлен ОРДС средней степени тяжести, у 53% пациентов — ОРДС легкой степени тяжести.

По данным офисных измерений АД (табл. 2), после назначения пациентам фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин отмечено снижение САД на 15,8% и диастолического АД (ДАД) на 12,2% (p<0,05 по сравнению с исходным значением) при отсутствии изменений со стороны частоты сердечных сокращений.

Данные СМАД говорят о снижении среднесуточных САД на 15,1%, среднесуточных ДАД на 9,01%, среднедневных САД на 12,7% и ДАД на 6,12%, средненочных САД на 14,08% и ДАД на 9,02% (p<0,05 для всех сравнений с исходным значением). При

данным шкалам заключается в расчете абсолютного ССР по стандартным шкалам SCORE, а затем сопоставления полученного в процентах значения ССР с возрастом сосудов из модифицированной шкалы SCORE. Для данных расчетов требуются следующие данные: пол пациента, его паспортный возраст, статус курения, уровень систолического АД (САД) и общего холестерина. С-реактивный белок (СРБ) был определен с помощью иммунотурбидиметрического анализа (Biomerica, США). Кроме того, для расчета сосудистого возраста был применен калькулятор ADVANT'AGE для смартфонов (версия 2, 2015), поскольку алгоритм расчета СВ в нём соответствует алгоритму SCORE, а расчёт ССР производится на основании шкалы ASCORE [11, 12].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ BMDP. Непрерывные количественные исходные и демографические признаки были протестированы с помощью простого критерия t для независимых выборок. Для выявления достоверности изменений до и после лечения использовали парный критерий t Стьюдента.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской

Таблица 4
Изменение показателей эластичности
сосудистой стенки через 12 нед.

| Показатель | Исходно | 12 нед. |
|-----------------|--------------|--------------|
| СПВкф, м/с | 11,84±2,06 | 9,02±1,34* |
| ЦСАД, мм рт.ст. | 145,23±10,77 | 127,22±4,21* |
| ИА | 37,21±5,54 | 33,83±3,55* |
| СВ, годы | 41,9±9,74 | 36,47±7,32* |

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

Сокращения: ИА — индекс аугментации, СВ — сосудистый возраст, СПВкф — скорость пульсовой волны на каротидно-фemorальном сегменте, ЦСАД — центральное систолическое артериальное давление.

этом назначение фиксированной комбинации сопровождалось достоверным уменьшением вариабельности АД (табл. 3).

Частота достижения целевого АД $< 140/90$ мм рт.ст. на фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин составила 75,4%, причем у 26,1% из этих пациентов было достигнуто АД $< 130/80$ мм рт.ст.

В таблице 4 представлена динамика показателей, характеризующих состояние артериальной стенки сосудов. На фоне приема фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин было отмечено снижение СПВ на 23,8% ($p < 0,05$), ИА на 9,08% ($p < 0,05$) и ЦСАД на 12,4% ($p < 0,05$), что позволило уменьшить СВ на 12,96% ($p < 0,05$).

Терапия фиксированной комбинацией лизиноприл+амлодипин+розувастатин обеспечивает благоприятную динамику показателей липидного обмена: снижение уровня общего холестерина составило 31,7% ($p < 0,05$), уровня триглицеридов 16,8% ($p < 0,05$), липопротеидов низкой плотности (ЛНП) 46,8% ($p < 0,05$), а повышение уровня липопротеидов высокой плотности 10,69% ($p < 0,05$). Частота достижения целевого уровня ЛНП $\leq 2,5$ ммоль/л на фоне фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин составила 72,1%. После перевода на фиксированную комбинацию была отмечена положительная динамика исследуемых биохимических показателей, характеризующих функцию печени и почек, однако она не была статистически значимой (табл. 5). Также отмечалось снижение уровня глюкозы крови на 19%, мочевой кислоты — на 14,1%.

Кроме того, стоит отметить следующее: в общем анализе крови через 12 нед. терапии фиксированной комбинацией отмечался рост уровня лимфоцитов — на 38,6%, снижение уровня лейкоцитов — на 16,6% и скорости оседания эритроцитов — на 46,6% (табл. 6).

Особое внимание следует обратить на возможность фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин позитивно влиять на маркеры воспаления и коагуляции: средний уровень фер-

Таблица 5
Изменение биохимических показателей
через 12 нед.

| Показатель | Исходно | 12 нед. |
|---|--------------|--------------|
| Общий холестерин, ммоль/л | 6,5±0,74 | 4,44±0,39* |
| Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л | 1,31±0,26 | 1,45±0,17* |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,97±0,24 | 1,64±0,26* |
| Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л | 4,55±0,67 | 2,42±0,39* |
| Аланинаминотрансфераза, Е/л | 27,71±9,1 | 26,4±4,1* |
| Аспаратаминотрансфераза, Е/л | 25,5±7,45 | 26,3±4,65* |
| Креатинин, мкмоль/л | 80,1±7,78 | 82,1±6,5* |
| Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л | 7,67±9,46 | 6,21±1,96* |
| Мочевая кислота, мкмоль/л | 355,39±94,17 | 305,3±35,69* |

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

Таблица 6
Изменение показателей
общего анализа крови через 12 нед.

| Показатель | Исходно | 12 нед. |
|-------------------------------------|-------------|-------------|
| Лейкоциты, $10^9/л$ | 7,96±2,13 | 6,64±1,9* |
| Лимфоциты, % | 27,72±7,96 | 38,41±5,47* |
| Скорость оседания эритроцитов, мм/ч | 23,41±15,08 | 12,49±2,47* |

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

Таблица 7
Динамика показателей маркеров
воспаления и коагуляции через 12 нед.

| Показатель | Исходно | 12 нед. |
|-----------------|---------------|---------------|
| СРБ, мг/л | 13,41±9,66 | 6,22±4,01* |
| Ферритин, нг/мл | 259,63±162,95 | 141,22±21,41* |
| Фибриноген, г/л | 4,75±1,12 | 4,01±0,94* |
| Д-димер, мкг/л | 0,52±0,27 | 0,44±0,09* |

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

Сокращение: СРБ — С-реактивный белок.

ритина снизился на 45,61% ($p < 0,05$), СРБ — на 53,62% ($p < 0,05$), уровень фибриногена — на 15,6%, а Д-димера — на 15,4% ($p < 0,05$) (табл. 7).

Статистически значимых изменений антропометрических показателей в ходе исследования не было выявлено.

Обсуждение

Данные по сосудистому старению, полученные в таких работах, как CARTESIAN [13] и COSEVAST [14], свидетельствуют о том, что пациенты, перенесшие COVID-19 в среднетяжелой и тяжелой форме, имеют преждевременное сосудистое старение и высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, что также соотносится с нашими данными. Следует

отметить, что в исследование COSEVAST были включены пациенты со средней тяжестью течения COVID-19, имевшие СПВ $10,6 \pm 1,5$ м/с, и пациенты с тяжелым течением COVID-19, имевшие СПВ $14,6 \pm 2,53$ м/с, тогда как пациенты с легким течением COVID-19 имели СПВ $8,29 \pm 1,39$ м/с [14]. Что также соотносится с данными, полученными в нашей работе, где пациенты с тяжелым течением COVID-19 имели схожее повышение СПВ ($11,84 \pm 2,06$ м/с). Таким образом, эти пациенты имеют высокие и очень высокие риски ССЗ. Результаты ряда крупных исследований показали, что риск развития сердечно-сосудистых событий при повышении СПВ на 1 м/с увеличивается на 39%, кроме того, возрастание СПВ на 1 м/с сопряжено с увеличением риска смерти на 10%. Таким образом, СПВ является независимым предиктором смертности от любых причин, главным образом, сердечно-сосудистых.

Следует отметить, что в нашем исследовании АГ до перенесенного COVID-19 была зарегистрирована у 33% пациентов, а наличие тяжелого и крайне-тяжелого COVID-19 явилось значимым фактором для манифестации АГ. Выявленный уровень СВ, превышающий паспортный на 6,9 лет ($41,9$ vs $35,03$ лет), служит крайне неблагоприятным фактором, влияющим не только на течение АГ, но и на риск сердечно-сосудистой смертности. Также следует отметить, что у 57% пациентов дебютировала АГ после перенесенной COVID-19, которая проявлялась повышением АД до значений, соответствующих 1 степени АГ. У пациентов, в анамнезе у которых была АГ, исходная АГТ была явно недостаточной, поскольку уровень их АД при включении в исследование соответствовал АГ 1 степени.

Вполне вероятно, что после перенесенной COVID-19 у данной группы пациентов был высокий резидуальный риск сердечно-сосудистых осложнений (высокий уровень ЛНП и СРБ). У большинства пациентов в нашей группе не была выявлена дислипидемия до момента госпитализации. Наличие дислипидемии в виде высоких уровней ЛНП и триглицеридов после госпитализации у данных пациентов можно отнести к побочному эффекту глюкокортикостероидов и терапии генно-инженерными биологическими препаратами, однако нельзя исключить и механизм активации гена *CH25H*, активизирующегося в ответ на проникновение SARS-CoV-2 [11]. Активация гена индуцирует *CH25H* в тканях с резидентными популяциями макрофагов (например, клетки Купфера в печени, альвеолярные макрофаги в легких), оказывая противовирусный эффект, влияя на макрофагальное звено воспаления, снижая уровень ИЛ-6, ИЛ-2. Поэтому раннее присоединение статинов может приводить не только к снижению ССР, но и оказывать в т.ч. иммуномодулирующий и противовирусный эффекты за счет воздействия на макрофаги [11].

Если же рассмотреть более ранние работы по применению препарата Эквамер®, то следует отметить, что данные противовоспалительные эффекты были отмечены в качестве дополнительной ангиопротекции у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа и АГ [15]. С учетом мощного воспалительного эффекта, обусловленного COVID-19, его негативного влияния на эндотелий сосудов, метаболические нарушения, а также крайне неблагоприятное воздействия на липидный обмен, следует рассматривать данные изменения как развитие кардиометаболического континуума, для коррекции которого рекомендуется применять схожие ангиопротективные подходы.

Назначение фиксированных комбинаций с использованием статинов, таких как лизиноприл+амлодипин+розувастатин, обеспечило достижение целевых цифр АД у подавляющего большинства пациентов, хотя максимальные дозировки компонентов комбинации использованы не были. Вероятно, это объясняется усилением гипотензивного потенциала за счет розувастатина. Снижение АД было подтверждено данными СМАД, причем независимо от предшествующей АГТ, отмечено положительное влияние на вариабельность АД фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин, что можно рассматривать как важную составляющую в коррекции SHATS синдрома (systemic hemodynamic atherothrombotic syndrome), который предполагает совместную роль в формировании ССЗ как непосредственно степени поражения сосудистого русла атеросклерозом, так и гемодинамического стресса кровеносных сосудов, вызванного вариабельностью АД.

В нашем исследовании было продемонстрировано значительное улучшение контроля АД при применении фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин и достижение целевого уровня липидов у большинства пациентов, что также сопровождалось положительными изменениями показателей эластичности сосудистой стенки (СПВ, ЦСАД, ИА, СВ). Объяснением этих благоприятных изменений следует считать не только достижение целевого АД и липидов на фоне терапии препаратом Эквамер®, но и положительное влияние фиксированной комбинации на постинфекционное воспаление (СРБ и ферритин), а также улучшение показателей коагулограммы (фибриноген и Д-димер) без использования антикоагулянтов, что является доказательством дополнительной ангиопротекции проводимой терапии. Также следует отметить снижение уровня лейкоцитов и повышение уровня лимфоцитов, вероятно, связанное с восстановлением показателей Т-хелперов (CD4 и CD8).

Таким образом, можно констатировать, что назначение пациентам в постковидном периоде фик-

сированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин позволяет обеспечить лучший контроль АД, липидов, ангиопротекцию и уменьшение воспаления в сочетании с улучшением показателей углеводного обмена и адипокинов.

Заключение

1. У пациентов, перенесших в тяжелой и крайне тяжелой форме COVID-19, осложненную двусторонней интерстициальной пневмонией и ОРДС, резко возрастают показатели СВ, а также у большей части пациентов дебютирует АГ или увеличивается степень повышения АД.

2. Назначение пациентам после перенесенной COVID-19 фиксированной комбинации лизиноприл+

амлодипин+розувастатин позволяет достичь одновременно целевого АД и липидов через 12 нед. терапии лечения у 8 из 10 пациентов.

3. Назначение пациентам после перенесенной COVID-19 фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин обеспечивает лучшую ангиопротекцию.

4. Назначение пациентам после перенесенной COVID-19 фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин уменьшает постинфекционное воспаление.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Wan Y, Shang J, Graham R, et al. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol.* 2020;94(7):e00127-20. doi:10.1128/JVI.00127-20.
2. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res.* 2020 Aug;81(5):537-40. doi:10.1002/ddr.21656.
3. Yamaguchi T, Hoshizaki M, Minato T, et al. ACE2-like carboxypeptidase B38-CAP protects from SARS-CoV-2-induced lung injury, 16 July 2021, PREPRINT (Version 2) available at Research Square. doi:10.21203/rs.3.rs-124634/v2.
4. Liu F, Li L, Xu M, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol.* 2020;127:104370. doi:10.1016/j.jcv.2020.104370.
5. Gao C, Cai Y, Zhang K, et al. Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: a retrospective observational study. *Eur Heart J.* 2020;41(22):2058-66. doi:10.1093/eurheartj/ehaa433.
6. Patra T, Meyer K, Geerling L, et al. SARS-CoV-2 spike protein promotes IL-6 trans-signaling by activation of angiotensin II receptor signaling in epithelial cells. *PLoS Pathog.* 2020;16(12):e1009128. doi:10.1371/journal.ppat.1009128.
7. Ayres JS. A metabolic handbook for the COVID-19 pandemic. *Nat Metab.* 2020;2(7):572-85. doi:10.1038/s42255-020-0237-2.
8. Semenzato L, Botton J, Drouin J, et al. Antihypertensive Drugs and COVID-19 Risk: A Cohort Study of 2 Million Hypertensive Patients. *Hypertension.* 2021;77(3):833-42. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16314.
9. Ran J, Song Y, Zhuang Z, et al. Blood pressure control and adverse outcomes of COVID-19 infection in patients with concomitant hypertension in Wuhan, China. *Hypertens Res.* 2020;43(11):1267-76. doi:10.1038/s41440-020-00541-w.
10. Castiglione V, Chiriaco M, Emdin M, et al. Statin therapy in COVID-19 infection. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020;6(4):258-9. doi:10.1093/ehjcvp/pvaa042.
11. Nemcsik J, Csepregi O, Tislér A. Measurement of Arterial Stiffness: A Novel Tool of Risk Stratification in Hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 2017;956:475-88. doi:10.1007/5584_2016_78.
12. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J.* 2021;42(25):2439-54. doi:10.1093/eurheartj/ehab309.
13. Bruno RM, Spronck B, Hametner B, et al, on behalf of the ARTERY Society. Covid-19 Effects on ARTERIAL Stiffness and Vascular Ageing: CARTESIAN Study Rationale and Protocol. *Artery Research.* 2021;27(2):59-68. doi:10.2991/artres.k.201124.001.
14. Kumar S, Kumar N, Kumar A, et al. The COSEVAST Study: Unravelling the role of Arterial Stiffness in COVID-19 Disease severity. Singh medRxiv. 2020.12.18.20248317; doi:10.1101/2020.12.18.20248317.
15. Nedogoda SV, Chumachek EV, Ledyeva AA, et al. Optimal organoprotection, control of blood pressure and metabolic disorder with the fixed combination of lisinopril, amlodipine and rosuvastatin in systemic hypertension. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;(4):49-55. (In Russ.) Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А. и др. Оптимизация контроля артериального давления, органопротекции и метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин у пациентов с артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал.* 2018;(4):49-55. doi:10.15829/1560-4071-2018-4-49-55.