

Липидный профиль пациентов с артериальной гипертензией, перенесших COVID-19: возможности лекарственной терапии (наблюдательное исследование ЛИДЕР)

Золотовская И.А.^{1*}, Кузьмин В.П.¹, Рубаненко О.А.¹, Шацкая П.Р.¹, Саласюк А.С.²

¹ Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

² Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Цель. Изучить динамику липидного профиля у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и дислипидемией, перенесших COVID-19.

Материал и методы. Обследовано 126 пациентов с АГ и дислипидемией, перенесших COVID-19 [58 мужчин и 68 женщин; медиана возраста 60 (56,0; 65,5) лет]. Пациенты включены в две группы: пациенты 1 группы (n=64) получали фиксированную комбинацию лизиноприл/амлодипин/розувастатин; пациенты 2 группы (n=62) продолжили предшествующее медикаментозное лечение. У всех пациентов оценивались клинические, демографические данные, уровни офисного артериального давления (АД), общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), холестерина липопротеидов высокой плотности, триглицеридов, С-реактивного белка (СРБ) на 3 визитах в течение 24 нед.

Результаты. Предшествующая антигипертензивная терапия в группах была сопоставима, кроме более частого приема блокаторов рецепторов ангиотензина II во 2-й группе ($p < 0,05$). Показатели липидного обмена и АД при включении значимо не различались в обеих группах. За время наблюдения в 1 группе отмечено снижение по сравнению с исходными значениями систолического (на 9,5%) и диастолического АД (на 12,1%) против 4,29% и 5,56% соответственно во 2 группе ($p < 0,05$). Снижение уровня ОХС через 24 нед в 1 группе составило 14,5% против 11,2% во 2 группе, ХС ЛНП – 31,4% против 9,7% соответственно ($p < 0,05$). Уровень СРБ за время наблюдения снизился на 53,7% в 1 группе против 43,4% у пациентов 2 группы на ($p < 0,05$).

Заключение. Фиксированная комбинация лизиноприл/амлодипин/розувастатин у пациентов с АГ и дислипидемией, перенесших COVID-19, способствовала улучшению показателей липидного профиля и уровня АД.

Ключевые слова: дислипидемия, артериальная гипертензия, COVID-19, комбинированная терапия.

Для цитирования: Золотовская И.А., Кузьмин В.П., Рубаненко О.А., Шацкая П.Р., Саласюк А.С. Липидный профиль пациентов с артериальной гипертензией, перенесших COVID-19: возможности лекарственной терапии/ЛИДЕР. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(3):282-288. DOI:10.20996/1819-6446-2022-06-08.

Lipid profile of patients with arterial hypertension who underwent COVID-19: possibilities of drug therapy/ LEADER

Zolotovskaya I.A.^{1*}, Kuzmin V.P.¹, Rubanenko O.A.¹, Shatskaya P.R.¹, Salasyuk A.S.²

¹ Samara State Medical University, Samara, Russia

² Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Aim. To study the dynamics of the lipid profile of hypertensive patients with dyslipidemia who underwent COVID-19.

Material and methods. Hypertensive patients with dyslipidemia who underwent COVID-19 [n=126; 58 men and 68 women; median age 60 (56.0; 65.5) years] examined. Patients were included into two groups: group 1 (n=64) received a single pill combination of lisinopril + amlodipine + rosuvastatin; 2 groups (n=62) continued the previous drug treatment. Clinical, demographic, office blood pressure (BP), total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-c), high density lipoprotein cholesterol, triglycerides, C-reactive protein (CRP) levels were assessed in all patients in 3 visits within 24 weeks.

Results. The groups did not differ in prior antihypertensive therapy (except for more frequent use of angiotensin II receptor blockers in group 2, $p < 0.05$), lipid profile and blood pressure parameters at study entry. A decrease in systolic (by 9.5%) and diastolic blood pressure (by 12.1%) after 24 weeks was found in group 1 compared with 4.29% and 5.56%, respectively, in group 2 ($p < 0.05$). A decrease in the level of total cholesterol by 14.5% and LDL-c by 31.4% after 24 weeks was found in group 1 compared with 11.2% and 9.7%, respectively, in group 2 ($p < 0.05$). The level of CRP during the observation period decreased by 53.7% in group 1 versus 43.4% in patients of group 2 ($p < 0.05$).

Conclusion. The single pill combination of lisinopril/amlodipine/rosuvastatin in hypertensive patients with dyslipidemia who underwent COVID-19 led to an improvement in lipid profile and blood pressure control.

Key words: dyslipidemia, arterial hypertension, COVID-19, combination therapy.

For citation: Zolotovskaya I.A., Kuzmin V.P., Rubanenko O.A., Shatskaya P.R., Salasyuk A.S. Lipid profile of patients with arterial hypertension who underwent COVID-19: possibilities of drug therapy/ LEADER. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(3):282-288. DOI:10.20996/1819-6446-2022-06-08.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): zolotovskay@list.ru

Received/Поступила: 25.05.2022

Accepted/Принята в печать: 16.06.2022

Введение

Сочетание нарушений липидного обмена и артериальной гипертензии (АГ) определяет высокий риск развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. У пациентов с АГ и дислипидемией распространенность курения, ожирения и гипергликемии выше при сравнении с пациентами без этих факторов, что определяет неблагоприятный прогноз данной категории больных [2]. Уменьшение артериального давления (АД) на 10% одновременно со снижением концентрации общего холестерина (ОХС) на 10% сопровождается снижением популяционного кардиоваскулярного риска на 45% [3]. Следовательно, своевременная коррекция и модификация указанных факторов риска является важным направлением для предупреждения утяжеления состояния и дальнейшего летального исхода пациентов, в первую очередь, с коморбидной патологией.

Коморбидные состояния на фоне повреждения легочной ткани при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) характеризуются неблагоприятными исходами с высокой смертностью [4]. Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями при COVID-19 являются АГ (30%), сахарный диабет (19%), ишемическая болезнь сердца (8%) [5]. Некоторые исследователи предполагали наличие связи между активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и восприимчивостью к COVID-19, а также между применением блокаторов этой системы и высокой смертностью у пациентов. У пациентов с АГ на фоне COVID-19 чаще встречаются неблагоприятные исходы (необходимость пребывания в отделении интенсивной терапии, применение искусственной вентиляции легких или смерть) [6]. Очевидно, что, контроль АД и дислипидемии является существенным параметром для снижения бремени ССЗ и улучшения прогноза жизни пациентов, в том числе, у пациентов с перенесенным COVID-19. С учетом значимости вклада дислипидемии в прогрессирование ССЗ и риска осложнений, есть основание предполагать, что у пациентов с АГ, перенесших COVID-19, важно обращать внимание на показатели АД и показатели липидного профиля. Назначение лекарственных препаратов, влияющих на АГ и дислипидемию, будет способствовать одномоментной коррекции нескольких факторов кардиоваскулярного риска, требующих применения медикаментозной терапии [7]. Приверженность лечению у пациентов снижается в случае необходимости одновременного назначения нескольких лекарственных средств (антигипертензивных, гиполипидемических и др.), что определяет возможность назначения комбинированных препаратов, позволяющих при адекватной дозировке каждого компонента действовать на основные патофизиологические звенья ССЗ [8].

Цель исследования – изучить динамику липидного профиля у пациентов с АГ и дислипидемией, перенесших COVID-19.

Материал и методы

Исследование, зарегистрированное как наблюдательная программа «Липидный профиль пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией, перенесших COVID-19: возможности лекарственной терапии» (акроним LIDEP), проведено в период с июля 2021 г. по январь 2022 г. на базе амбулаторно-поликлинических учреждений г. Самары с последовательным включением пациентов с АГ, перенесших COVID-19 (U07.1, U07.2).

Критерии включения: амбулаторные пациенты, перенесшие COVID-19 не более, чем за 30 дней до включения в исследование; наличие АГ, подтвержденной данными автоматизированной информационной системы «Поликлиника»; прием антигипертензивных препаратов до острого инфекционного заболевания по схемам терапии, а также наличие рекомендаций при выписке после перенесенной новой коронавирусной инфекции; уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) > 1,8 ммоль/л; добровольное информированное согласие на включение в исследование и обработку персональных данных. Критерии не-включения: установленный ранее диагноз деменции.

На этапе скрининга обследованы 159 пациентов, из них критериям включения/невключения отвечали 133 больных, которые были включены две группы. В группе 1 пациентам назначена фиксированная комбинация амлодипин/лизиноприл/розувастатин (Эквимер®; Gedeon Richter, Венгрия) с возможной титрацией доз при необходимости; в группе 2 больные получали антигипертензивную терапию и статины, назначенные до периода включения в исследование (все препараты – в соответствии с рекомендациями лечащего врача при выписке после перенесенной новой коронавирусной инфекции). В окончательный анализ включены данные 126 пациентов (группа 1 – 64 пациента, группа 2 – 62 пациента), 7 больных были из исследования в виду ненадлежащего оформления информированного согласия и/или отказа от последующего наблюдения.

Длительность наблюдения составила 6 мес, в течение которых проведено три визита (V): визит включения (V1), визит через 3 мес (V2), визит через 6 мес (V3). Данные на каждого пациента вносились в индивидуальные электронные регистрационные карты с указанием клинико-демографических показателей (пол, возраст, индекс массы тела, сопутствующие заболевания, включая анамнестические данные). У всех пациентов на всех визитах оценивались следующие лабораторные параметры: липидный профиль [ОХС, хо-

лестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицериды (ТГ)], уровень С-реактивного белка (СРБ). Мониторинг уровня С-реактивного белка обусловлен его значимостью как фактора воспаления при COVID-19, а также в постковидном периоде. Определение уровня СРБ проводилось методом иммуноферментного анализа на анализаторе Thermo Scientific Multiscan FC (China) с помощью соответствующей тест-системы СРБ-ИФА-БЕСТ (ЗАО «Вектор – Бест», Новосибирск, Россия).

Статистический анализ проведен с использованием непараметрических критериев с помощью пакета статистических программ SPSS Statistics (IBM, США). По результатам проверки на нормальность распределения количественных показателей методом Шапиро-Уилка для описательной статистики применяли медиану (Me) и межквартильный диапазон (25%; 75%). При сравнении независимых выборок использовали U-критерий Манна-Уитни для количественных переменных и χ^2 Пирсона для качественных переменных. При сравнении связанных групп использовали критерий Вилкоксона и G-критерий знаков. При значении $p < 0,05$ различие в группе считали статистически значимым.

Результаты

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

До выявления у пациентов COVID-19 АГ и дислипидемия была диагностирована у всех пациентов в соответствии с записями в амбулаторной карте. Группы не различались по основным характеристикам течения острого периода COVID-19. Предшествующая антигипертензивная терапия (АГТ) в группах была сопоставима. Медиана длительности АГТ до момента включения в исследование составляла 8,5 (5,9; 12,3) лет. Показатели липидного профиля на момент включения статистически значимо в группах не различались.

Нами проводилась последовательная титрация доз фиксированной комбинации амлодипин/лизиноприл/розувастатин на V2 с учетом недостижения целевых уровней ХС ЛНП. Не выявлено ни одного случая нежелательного явления на фоне терапии Эквамером® (зарегистрированных сообщений о нежелательном явлении в фармаконадзор не было). Сравнительные данные по числу пациентов, принимавших Эквамер® в различных дозах, представлены в табл. 2.

Нами проведена оценка уровня динамики АД, показателей липидного профиля, концентрации СРБ в период V1-V3, данные представлены в табл. 3.

По данным офисных измерений АД за время наблюдения у пациентов группы 1 отмечено снижение

Table 1. Clinical and demographic characteristics of the studied groups

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика изучаемых групп

Параметр	Группа 1 (n=64)	Группа 2 (n=62)	p
Возраст, лет	59,0 (55,0; 66,8)	61,0 (57,0; 64,7)	0,378
Мужчины, %	43,8	48,4	0,601
Курение, %	28,1	19,4	0,443
КТ-признаки пневмонии, %	95,3	98,4	0,998
Лечение COVID-19			0,731
• амбулаторное	39,1	35,5	
• стационарное	60,9	64,5	
Лечение в острый период COVID-19, %			
• противовирусные препараты	100	98,4	0,878
• антибиотики	98,4	98,4	0,998
• глюкокортикоиды	56,2	69,4	0,206
• антикоагулянты	70,3	80,6	0,319
Сопутствующие заболевания в анамнезе, %			
• Метаболический синдром	31,3	29,0	0,832
• Дислипидемия	100,0	100,0	1,000
• ИБС	32,8	35,5	0,798
• ИМ в анамнезе	14,1	12,9	0,913
• ХСН	37,5	33,9	0,728
• ТИА/ОНМК в анамнезе	6,2	6,5	0,986
• Периферический атеросклероз	28,1	33,9	0,581
• Сахарный диабет	30,3	26,9	0,482
• ХБП (2-3а стадия)	28,1	32,3	0,725
Инструментальные данные			
САД офисное, мм рт.ст.	142 (137;150)	140 (134;148)	0,474
ДАД офисное, мм рт.ст.	91 (89;96)	90 (88;94)	0,589
Лабораторные данные			
ОХС, ммоль/л	5,85 (5,2;6,3)	5,8 (5,38;6,5)	0,998
ХС ЛНП, ммоль/л	3,06 (2,74;3,75)	3,2 (2,79;3,57)	0,724
ХС ЛВП, ммоль/л	1,25 (0,94;1,6)	1,39 (0,99;1,72)	0,286
ТГ, ммоль/л	1,25 (0,95;1,68)	1,51 (0,97;1,88)	0,286
СРБ, мг/л	6,05 (3,83;8,88)	8,35 (4,98;10,98)	0,109
Исходная антигипертензивная терапия, %			
• ИАПФ	39,1	51,6	0,226
• БРА	17,2	41,9	0,016
• антагонисты кальция	12,5	22,6	0,331
• диуретики	31,3	17,7	0,193
• бета-адреноблокаторы	46,9	45,2	0,871
Исходная гиполипидемическая терапия, %			
• розувастатин	15,6	33,9	0,078
• аторвастатин	37,2	40,3	0,725
• симвастатин	1,6	0	0,082
Данные представлены в виде Me (25%; 75%), если не указано иное			
КТ – компьютерная томография, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИМ – инфаркт миокарда, ХБП – хроническая болезнь почек, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды, СРБ – С-реактивный белок, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II.			

Table 2. Dose titration of amlodipine/lisinopril/rosuvastatin single pill combination

Таблица 2. Титрация доз фиксированной комбинации амлодипин/лизиноприл/розувастатин

Дозы амлодипина/ лизиноприла/ розувастатина (мг)	Визит 1	Визит 2
5+10+10, n (%)	9 (14,1)	13 (20,3)
5+10+20, n (%)	22 (34,3)	31 (48,4)
10+20+10, n (%)	29 (45,3)	11 (17,2)
10+20+20, n (%)	4 (6,3)	9 (14,1)

САД на 9,5% и ДАД на 12,1% по сравнению с 4,3% и 5,6% в группе 2 соответственно.

За время наблюдения (6 мес) отмечено снижение уровня ОХС на 14,5%, ХС ЛНП на 31,4% в сравнении с 11,2% и 9,7% в группе 2 соответственно. За время исследования также выявлено снижение уровня сывороточного СРБ на 53,7% в группе 1 по сравнению с 43,4% в группе 2.

Обсуждение

Проведенное исследование ЛИДЕР – пилотный наблюдательный проект, основная задача которого – представить информацию о возможности применения фиксированной комбинации в условиях клинической практики в аспекте влияния на липидный профиль пациентов с АГ и гиперхолестеринемией, перенесших COVID-19.

Наше исследование продемонстрировало, что у пациентов с АГ, перенесших COVID-19, исходно не достигнуты целевые уровни АД и ХС ЛНП. Известно, что в популяции дислипидемия у пациентов с АГ встречается более чем в 50% случаев [9]. С повышением АД и концентрации ОХС пропорционально возрастает

риск ССЗ [10]. В ряде случаев пациентам с АГ не проводится риск-стратификация осложнений ССЗ, не оценивается концентрация показателей липидного обмена, соответственно, не назначаются ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы. В то же время контроль факторов риска способствует улучшению прогноза и качества жизни пациентов с нарушениями липидного обмена и АГ. Эти данные позволяют предполагать, что аналогичная ситуация с высокими рисками ССЗ осложнений может быть индуцирована у пациентов с АГ после перенесенной новой коронавирусной инфекции [11].

Известно, что с начала эпидемии COVID-19 количество фундаментальных и клинических исследований возросло. Показано, что факторы риска ССЗ, такие как АГ, сахарный диабет, метаболический синдром часто встречаются у пациентов с COVID-19 и связаны с высоким уровнем смертности [12,13]. Более того, именно ССЗ, включая АГ, связаны с госпитализацией, искусственной вентиляцией легких, госпитализацией в отделение интенсивной терапии и высокой летальностью [14]. Распространенность АГ у пациентов с COVID-19 в китайской популяции достигает 30% [15]. Назначаемая гиполипидемическая терапия снижает смертность ССЗ в большей степени, чем лечение антигипертензивными препаратами [9]. Однако значительная часть пациентов с нарушениями липидного обмена, несмотря на показания к терапии, не принимают препараты или не достигают целевых уровней ОХС, ХС ЛНП [16]. Следует отметить, что АГТ по данным регистра ЭССЕ-РФ приводит к достижению целевых уровней АД только у 14,4% мужчин и 30,9% женщин [1], в связи с чем высокая эффективность комбинированного лечения АГ и дислипидемии может обеспечиваться назначением лекарственных средств в фиксированных комбинациях [17]. Комбинированный

Table 3. Changes in the studied parameters during the study

Таблица 3. Динамика изучаемых показателей за время исследования

Параметр	Группа 1 (n=64)				Группа 2 (n=62)			
	V1	V3	P _{V1-V3}	Δ, %	V1	V3	P _{V1-V3}	Δ, %
САД офисное, мм рт.ст.	142 (137;150)	129 (121;132)	<0,001	-9,51	140 (134;148)	134 (125;138)	<0,001	-4,3*
ДАД офисное, мм рт.ст.	91 (89;96)	80 (80;85)	<0,001	-12,1	90,0 (88;94)	85 (80;90)	<0,001	-5,6*
САД _{max} , мм рт.ст.	149 (145;160)	130 (120;140)	<0,001	-12,8	146 (139;150)	138 (125;145)	<0,001	-5,2*
ДАД _{max} , мм рт.ст.	99 (95;100)	85 (75;90)	<0,001	-14,1	94 (90;95)	90 (80;95)	<0,001	-3,7*
ОХС, ммоль/л	5,85 (5,2;6,3)	5,0 (4,3;5,2)	<0,001	-14,5	5,8 (5,38;6,5)	5,15 (4,66;5,55)	<0,001	-11,2*
ХС ЛНП, ммоль/л	3,06 (2,74;3,75)	2,1 (1,9;2,65)	<0,001	-31,4	3,2 (2,79;3,57)	2,89 (2,39;3,1)	<0,001	-9,7*
ХС ЛВП, ммоль/л	1,25 (0,94;1,6)	1,24 (1,1;1,76)	0,005	-0,8	1,39 (0,99;1,72)	1,4 (1,1;1,73)	0,144	0,7*
ТГ, ммоль/л	1,25 (0,95;1,68)	1,11 (0,98;1,5)	0,700	-11,2	1,51 (0,97;1,88)	1,3 (0,98;1,56)	0,631	-11,5*
СРБ, мг/л	6,05 (3,83;8,88)	2,8 (1,69;4,15)	<0,001	-53,7	8,35 (4,98;10,98)	4,73 (2,5;6,73)	<0,001	-43,4*

* - p<0,05 по сравнению с группой 1

САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, САД_{max} – систолическое артериальное давление, ДАД_{max} – максимальное диастолическое артериальное давление за последнюю неделю, ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды, СРБ – С-реактивный белок

препарат приводит к воздействию на различные патогенетические звенья ССЗ, что улучшает контроль АД и снижает риск нежелательных явлений. Результаты проспективных рандомизированных клинических исследований по оценке АГТ демонстрируют сложность достижения целевых цифр АД на фоне монотерапии [18]. Самыми частыми сочетаниями антигипертензивных препаратов являются комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и диуретика, блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) и диуретика, ИАПФ и антагониста кальция, БРА и антагониста кальция. Среди АГТ наибольший эффект наблюдается при комбинации препаратов, ингибирующих ренин-ангиотензиновую систему, и антагонистов кальция [19]. В клинической практике широко применяется фиксированная комбинация антагониста кальция амлодипина и ИАПФ лизиноприла, демонстрирующая широкий спектр органопротективных свойств, что позволяет улучшить прогноз жизни пациентов [20]. Достаточная безопасность, переносимость и антигипертензивный эффект компонентов фиксированной комбинации повышает вероятность соблюдения назначенной схемы лечения, в том числе, среди больных с ее низким уровнем, что повышает качество лечения больных АГ и увеличивает приверженность пациентов к терапии [21]. В случае добавления гиполипидемического препарата обеспечивается дополнительный положительный эффект, связанный с нормализацией липидного спектра [22].

Розувастатин в дозе 20 мг/сут продемонстрировал в исследовании JUPITER (n=17802) снижение уровня ХС ЛНП на 50% и концентрации высокочувствительного СРБ на 37% [23]. Исследование было прекращено досрочно через 1,9 лет (максимальная длительность наблюдения 5 лет), так как по сравнению с группой плацебо на фоне применения розувастатина отмечалось снижение частоты развития инфаркта миокарда [отношение шансов (ОШ) 0,46; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,30-0,70; p=0,0002], инсульта (ОШ 0,52; 95% ДИ 0,34-0,79; p=0,002), комбинированной конечной точки (комбинация инфаркта миокарда, инсульта, реваскуляризации, нестабильной стенокардии и смерти от ССЗ; ОШ 0,53, 95% ДИ 0,40-0,69, p<0,00001) и смерти от любых причин (ОШ 0,80; 95% ДИ 0,67-0,97; p=0,02).

Следует отметить, что открытая многоцентровая программа ТРИУМВИРАТ с участием 31 региона Российской Федерации, позволила оценить влияние комбинированной терапии (лизиноприл+амлодипин+розувастатин) в определенном дозовом режиме на уровень АД и уровни липидов плазмы крови, а также на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ранее неконтролируемой АГ [24]. Через 3 мес лечения показано, что целевые уровни АД $\leq 140/90$

мм рт.ст. наблюдались у 80% больных, уровень ОХС снизился на 25%, ХС ЛНП на 39%, а число пациентов, приверженных к терапии, составило 64,2% против 31,3% пациентов до начала включения в исследование. После 3 мес комбинированной терапии нежелательные явления отмечались у 7,3% пациентов.

Фиксированная комбинация лизиноприл/амлодипин/розувастатин изучалась в другом проспективном исследовании с участием 2241 пациента с легкой и умеренной АГ и гиперхолестеринемией, имеющих высокий и очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений [25]. Через 6 мес терапии 91% пациентов достигли значения АД $\leq 140/90$ мм рт.ст. Целевой уровень ХС ЛНП <3 ммоль/л, <2,5 ммоль/л и <1,8 ммоль/л наблюдался у 67%, 49% и 40% больных соответственно. Необходимо отметить, что применение комбинированного препарата уменьшало скорость распространения пульсовой волны и индекса аугментации, определяющих жесткость стенки артерий [18]. Наряду с дислипидемией и АГ у пациентов с перенесенным COVID-19 отмечалась повышенная концентрация СРБ, отражающего процесс воспаления. СРБ используется для прогнозирования риска возникновения ССЗ, что определяет выбор терапии у пациентов с АГ, поскольку повышение данного маркера связано с жесткостью артерий, атеросклеротическим поражением и развитием поражения органов-мишеней [26]. Взаимосвязь показателей выживаемости, снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений и улучшения параметров эластичности сосудов у пациентов с АГ показано в исследованиях [27,28]. С учетом поражения сосудистой стенки при COVID 19 можно рассматривать вопрос о прогрессировании повреждения сосудистой стенки и формирования дополнительных условий прогрессирования атеросклероза с деформацией липидного спектра в условиях сохраняющегося воспалительного процесса. Наше исследование показало статистически значимое снижение уровня СРБ за время исследования в обеих группах, значимо более выраженное в группе приема изучаемой фиксированной комбинации. Эти данные позволяют рассматривать вопрос гиполипидемической терапии как неотъемлемого компонента ведения пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Таким образом, назначение трехкомпонентной фиксированной комбинации лизиноприл/амлодипин/розувастатин у пациентов с АГ и дислипидемией, перенесших COVID-19, явилось патогенетически обоснованной терапией в клинической практике и требует особого контроля, в том числе, в рамках проводимой углубленной диспансеризации.

Вопрос снижения уровня СРБ у пациентов, перенесших COVID-19, требует отдельного обсуждения. Необходимо учитывать, что в нашем исследовании

динамика данного показателя может быть обусловлена и естественным уменьшением степени системного воспаления в постковидном периоде и зависит от целого ряда как индивидуальных показателей иммунного статуса, так и от наличия коморбидных состояний, влияющих на уровень сосудистого воспаления.

Ограничения исследования. Наше исследование имело ряд ограничений, в первую очередь, по причине изучения небольшой выборки, что не позволило в полной мере сформулировать популяционные выводы. В ходе исследования нами самостоятельно не проводилась верификация всех имеющихся диагнозов. В качестве критериев эффективности проводимой гиполлипидемической и антигипертензивной терапии использовались динамика изучаемых показателей, а не достижение их целевых уровней, что необходимо учитывать при интерпретации результатов.

References / Литература

1. Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Analysis of atherogenic dyslipidemias prevalence among population of Russian Federation (results of the ESSE-RF Study). *Preventive Medicine*. 2016;19(1):15-23 (In Russ.) [Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Профилактическая Медицина*. 2016;19(1):15-23]. DOI:10.17116/profmed201619115-23.
2. Xu S, Yang H, Wang J, et al. Clinical Characteristics Among Hypertension Patients with Dyslipidemia In Shanghai, China. *Value Health*. 2014;17(7):A720. DOI:10.1016/j.jval.2014.08.013
3. Yusuf S, Lonn E, Pais P, et al. Blood pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *New Engl J Med*. 2016;374(21):2032-43. DOI:10.1056/NEJMoa1600177
4. Schiffrin EL, Flack JM, Ito S, et al. Hypertension and COVID-19. *Am J Hypertens*. 2020;33(5):373-4. DOI:10.1093/ajh/hpaa057
5. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
6. Tadic M, Cuspidi C, Grassi G, Mancia G. COVID-19 and arterial hypertension: Hypothesis or evidence? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22(7):1120-6. DOI:10.1111/jch.13925.
7. Drapkina OM, Lishuta AS. Using a combination of perindopril, indapamide and rosuvastatin in the treatment of patients with hypertension and dyslipidemia. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(4):454-62 (In Russ.) [Драпкина О.М., Лишута А.С. Использование комбинации периндоприла, индапамиды и розувастатина в лечении пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(4):454-62. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-4-454-462.
8. Konradi AO, Alieva AS. Hypertension and dyslipidemia. Parallel risk factor control: role of fixed combination. *Arterial Hypertension*. 2021;27(3):376-83 (In Russ.) [Конради А.О., Алиева А.С. Артериальная гипертензия и дислипидемия. Параллельный контроль двух факторов риска — роль комбинаций препаратов. *Артериальная Гипертензия*. 2021;27(3):376-83]. DOI:10.18705/1607-419X2021-27-3-376-383.
9. Kukharchuk V V, Ezhov M V, Sergienko I V, et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2020;(1):7-42 (In Russ.) [Кухарчук В. В., Ежов М. В., Сергиенко И. В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;(1):7-42]. DOI:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
10. Soška V. Early and concurrent therapy of dyslipidemia and hypertension: when to start it and how to maintain patient's good and long-term adherence? *Vnitř Lek*. 2021;67(1):37-40.
11. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. Registry "Analysis of the dynamics of comorbid diseases in patients after SARS-COV-2 infection" (ACTIV). Evaluation of the influence of combinations of initial comorbidities in patients with COVID-19 on the prognosis. *Ter Arkhiv*. 2022;94(1):32-47 (In Russ.) [Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., и др. Регистр "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-COV-2" (АКТИВ). Оценка влияния комбинаций исходных сопутствующих заболеваний у пациентов с COVID-19 на прогноз. *Терапевтический Архив*. 2022;94(1):32-47].

Закключение

Применение фиксированной комбинации лизиноприла, амлодипина и розувастатина у пациентов с АГ и дислипидемией, перенесших COVID-19, сопровождалось улучшением показателей липидного профиля и АД, что в целом способствовало повышению качества проводимой медикаментозной терапии таких пациентов на амбулаторном этапе.

Отношения и Деятельность. Публикация статьи поддержана компанией Гедеон Рихтер, что не повлияло на собственное мнение авторов.

Relationships and Activities. The publication of the article is supported by Gedeon Richter, which did not affect the authors' own opinion.

Финансирование: Исследование проведено при поддержке Самарского государственного медицинского университета.

Funding: The study was performed with the support of the Samara State Medical University.

12. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9. DOI:10.1001/jama.2020.1585.
13. Nedogoda S.V. Cardiovascular pathology and COVID-19: briefly about the main thing. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):19-21 (In Russ.) [Недогода С.В. Сердечно-сосудистая патология и COVID-19: кратко о главном. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):19-21].
14. Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Acad Emerg Med*. 2020 M;8(1):e35.
15. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
16. 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 метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин у пациентов с артериальной гипертензией. *Российский Кардиологический Журнал*. 2018;23(4):49-55. DOI:10.15829/1560-4071-2018-4-49-55.
17. A fixed-dose lisinopril+amlodipine+rosuvastatin combination: prospects for its use in patients with hypertension and concomitant dyslipidemia. *Ter Arkhiv*. 2017;89(12):133-40 (In Russ.) [Подзолков В.И., Брагина А.Е., Осадчий К.К. Фиксированная комбинация лизиноприл + амлодипин + розувастатин: перспективы применения у пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующей дислипидемией. *Терапевтический Архив*. 2017;89(12):133-40]. DOI:10.17116/terarkh20178912133-140.
18. Nedogoda SV, Chumachek EV, Ledyeva AA, et al. Improvement in blood pressure control, organ protection and correction of metabolic disorders in patients with arterial hypertension when switching from dual combinations, including a diuretic, to a combination of lisinopril + amlodipine + rosuvastatin. *Systemic Hypertension*. 2018;15(2):24-31 (In Russ.) [Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А., и др. Улучшение контроля артериального давления, органопротекции и коррекция метаболических нарушений у пациентов с артериальной гипертензией при переводе с двойных комбинаций, включающих диуретик, на комбинацию лизиноприл+амлодипин+розувастатин. *Системные Гипертензии*. 2018;15(2):24-31]. DOI:10.26442/2075-082X_2018.2.24-31
19. Semenova AE, Sergienko IV. Lisinopril, Amlodipine, Rosuvastatin as a Novel Fixed Combination in the Fight Against Cardiovascular Disease. *Kardiologija*. 2017;57(10):73-9 (In Russ.) [Семенова А.Е., Сергиенко И.В. Лизиноприл, амлодипин, розувастатин - новая фиксированная комбинация в борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Кардиология*. 2017;57(10):73-9]. DOI:10.18087/cardio.2017.10.10044.

20. Blankova ZN, Aslanian NS, Smolianinova NG, Ageev FT. Treatment of patients with high cardiovascular risk: a modern view on combined therapy. *Systemic Hypertension*. 2017;14(1):12-6 (In Russ.) [Бланкова З.Н., Асланян Н.С., Смолянинова Н.Г., Агеев Ф.Т. Современный подход к лечению больных высокого сердечно-сосудистого риска: возможности комбинированной терапии. *Системные Гипертензии*. 2017;14(1):12-6].
21. Nedogoda S.V., Sabanov A.V., Vychkova O.I. Barriers to effective outpatient hypertension treatment: a view of physicians and patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4):3776 (In Russ.) [Недогода С.В., Сабанов А.В., Вычкова О.И. Факторы, препятствующие эффективной антигипертензивной терапии в амбулаторной практике: взгляд врачей и пациентов. *Российский Кардиологический Журнал*. 2020;25(4):3776]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3776.
22. Konyi A, Sarszegi Z, Hild G, Gaszner B. Safety and effectiveness of combined antihypertensive and cholesterol-lowering therapy in high-/very high-risk patients. *J Comp Eff Res*. 2016;5(4):355-64. DOI:10.2217/ce-2016-0003.
23. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2195-207 DOI:10.1056/NEJMoa0807646.
24. Karpov YA. Study TRIUMVIRATE: Reducing the Risk of Cardiovascular Events in Hypertensive Patients Using Triple Combination Antihypertensive and Lipid-Lowering Drugs. *Kardiologia*. 2015;55(9):10-5 (In Russ.) [Карпов Ю.А. Исследование ТРИУМВИРАТ: снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертонией с помощью трехкомпонентной комбинации антигипертензивных и липидснижающих препаратов. *Кардиология*. 2015;55(9):10-5]. DOI: 10.18565/cardio.2015.9.10-15.
25. Liu HH, Cao YX, Sun D, et al. High-sensitivity C-reactive protein and hypertension: combined effects on coronary severity and cardiovascular outcomes. *Hypertens Res*. 2019;42(11):1783-93. DOI:10.1038/s41440-019-0293-8.
26. Bisaria S, Terrigno V, Hunter K, Roy S. Association of Elevated Levels of Inflammatory Marker High-Sensitivity C-Reactive Protein and Hypertension. *J Prim Care Community Health*. 2020;11:2150132720984426. DOI:10.1177/2150132720984426.
27. Wang Z, Yang B, Li Q, et al. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):769-77.
28. Nemcsik J, Cseppek 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.

About the Authors/Сведения об авторах:

Золотовская Ирина Александровна [Irina A. Zolotovskaya]

ORCID 0000-0002-0555-4016

Кузьмин Владимир Петрович [Vladimir P. Kuzmin]

ORCID 000-0002-7019-650X

Рубаненко Олеся Анатольевна [Olesya A. Rubanenko]

ORCID 0000-0001-9351-6177

Шацкая Полина Романовна [Polina R. Shatskaya]

ORCID 0000-0001-5183-1208

Саласюк Алла Сергеевна [Alla S. Salasyuk]

ORCID 0000-0002-6611-9165