

<https://doi.org/10.34883/PI.2022.25.4.003>



Громова Ю.М., Бова А.А.

Военно-медицинский институт, Минск, Беларусь

Коррекция факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом во время пандемии COVID-19

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Громова Ю.М. – сбор информации, анализ публикаций и вебинаров по теме статьи, написание и редактирование статьи; Бова А.А. – концепция и структура статьи, сбор информации, обсуждение содержания статьи, утверждение статьи для публикации.

Подана: 08.05.2022

Принята: 13.06.2022

Контакты: gromova.yuliya@tut.by; bova1955@mail.ru

Резюме

В статье рассмотрены современные подходы к терапии артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом, приведены результаты исследований влияния основных групп антигипертензивных препаратов на риск инфицирования SARS-CoV-2 и течение инфекции. Особое внимание уделено вопросам стратификации и коррекции сердечно-сосудистого риска при сахарном диабете, безопасности применения статинов у пациентов с COVID-19 и роли фиксированных комбинаций в повышении приверженности лечению для снижения сердечно-сосудистого риска в период пандемии.

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

Gromova Y., Bova A.
Military Medical Institute, Minsk, Belarus

Correction of Cardiovascular Risk Factors in Patients with Arterial Hypertension and Diabetes Mellitus in a Time of COVID-19 Pandemic

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Gromova Y. – collecting information, analyzing publications and webinars on the topic of the article, writing and editing the article; Bova A. – the concept and structure of the article, collecting information, discussing the content of the article, approving the article for publication.

Submitted: 08.05.2022

Accepted: 13.06.2022

Contacts: gromova.yuliya@tut.by; bova1955@mail.ru

Abstract

The article considers modern approaches to the therapy of arterial hypertension in patients with diabetes mellitus, presents the results of studies of the influence of the main groups of antihypertensive drugs on the risk of SARS-CoV-2 infection and the severity of the course of COVID-19. Particular attention is paid to the stratification and correction of cardiovascular risk in diabetics, the safety of statins in patients with COVID-19 and the role of fixed combinations in increasing adherence to treatment to reduce cardiovascular risk during a pandemic.

Keywords: COVID-19, arterial hypertension, diabetes mellitus, antihypertensive drugs, fixed combinations, statins

Определенные группы пациентов имеют особенно высокий риск тяжелого течения COVID-19. Наряду с артериальной гипертензией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС), одним из наиболее распространенных коморбидных состояний у пациентов с COVID-19 оказался сахарный диабет (СД): по результатам метаанализа, объединившего данные 8 работ (46 248 пациентов), АГ встречалась у 17% пациентов с COVID-19, сахарный диабет – у 8%, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – у 5%, бронхолегочная патология в 2% случаев [34]. В Европейских практических рекомендациях по ведению диабета у пациентов с COVID-19, опубликованных онлайн в журнале The Lancet 23.04.2020, указано, что в зависимости от региона, сахарный диабет имеют от 20 до 50% пациентов с COVID-19 [33]. Среди пациентов с тяжелым течением COVID-19, потребовавшим перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии, АГ регистрировалась в два раза чаще, а другие сердечно-сосудистые заболевания и СД – в три раза чаще, чем среди пациентов с тяжелым течением инфекции, находившихся в обычных палатах.

Наличие АГ независимо от других факторов, включая возраст, ассоциировано с 2,5-кратным риском развития тяжелого течения инфекции COVID-19, а также с сопоставимым риском развития смертельного исхода [6, 16]. В свою очередь СД является

фактором риска развития тяжелой пневмонии и септического течения вирусной инфекции, ассоциированного с развитием полиорганной недостаточности и повышением риска осложнений и смерти. Данные систематических обзоров, метаанализов и регрессионных метаанализов показывают, что СД ассоциирован с высокой частотой тяжелых и критических состояний у пациентов с COVID-19, увеличением риска развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) в 4,6 раза и летальности в 2–3 раза.

Как и во всех странах мира, в Беларуси отмечается драматический рост распространенности СД: за последние 10 лет количество пациентов с сахарным диабетом в Беларуси удвоилось, достигнув к 1 января 2018 г. 320 тыс. человек, 93% которых страдают сахарным диабетом 2-го типа. Каждый год к этому количеству добавляется 22 тыс. пациентов с впервые установленным диагнозом диабета.

АГ и СД являются установленными большими факторами риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, а их сочетание многократно ускоряет их развитие [14]. АГ встречается при СД 2-го типа в 77% случаев, причем ее развитие в 80% случаев предшествует выявлению диабета. Наиболее часто у таких пациентов обнаруживается эссенциальная гипертония, которая является признаком синдрома периферической инсулинорезистентности. У пациентов с СД 1-го типа развитие АГ чаще связано с прогрессированием нефропатии.

Риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД, имеющих АГ, увеличивается в 2 раза по сравнению с пациентами с СД, имеющими нормальный уровень АД. Сочетание СД и АГ существенно увеличивает риск развития микро- и макрососудистых поражений, включая диабетическую нефропатию, инсульт, ИБС, инфаркт миокарда (ИМ), хроническую сердечную недостаточность (ХСН), атеросклероз периферических артерий. Повышенное АД ассоциируется с 2–3-кратным увеличением абсолютного риска сердечно-сосудистой смертности у пациентов с СД2 по сравнению с лицами без диабета.

В связи с пандемией COVID-19 возник ряд условий, способствующих декомпенсации СД и ухудшению течения АГ, связанных с изменением образа жизни пациентов, уменьшением доступности амбулаторной медицинской помощи, нарастанием уровня стресса, применением глюкокортикоидных гормонов как средства патогенетической терапии коронавирусной инфекции. Инфекция действует в роли катализатора для негативных последствий и изменений в регуляции работы сердца и сосудистого тонуса. Наличие АГ у пациента с COVID-19 увеличивает риск смерти почти в 4 раза, а отсутствие антигипертензивной терапии дополнительно повышает этот риск в 2,5 раза [6, 21].

В наблюдательном исследовании, проведенном в Испании (n=12 170), было показано, что независимо от уровня АД у пациентов с АГ увеличение пульсового АД ≥ 60 мм рт. ст. вследствие увеличения артериальной жесткости являлось независимым фактором риска смерти у госпитализированных пациентов с COVID-19. Следовательно, для снижения риска неблагоприятных исходов у пациентов с COVID-19 необходимо снизить пульсовое АД, скорость распространения пульсовой волны и стабилизировать атеросклеротические бляшки.

В постковидном периоде часто наблюдается дестабилизация АД у пациентов с АГ, а также развитие АГ у предрасположенных к ней лиц. Аналогичная тенденция наблюдается в постковидном периоде и со стороны нарушений углеводного обмена.

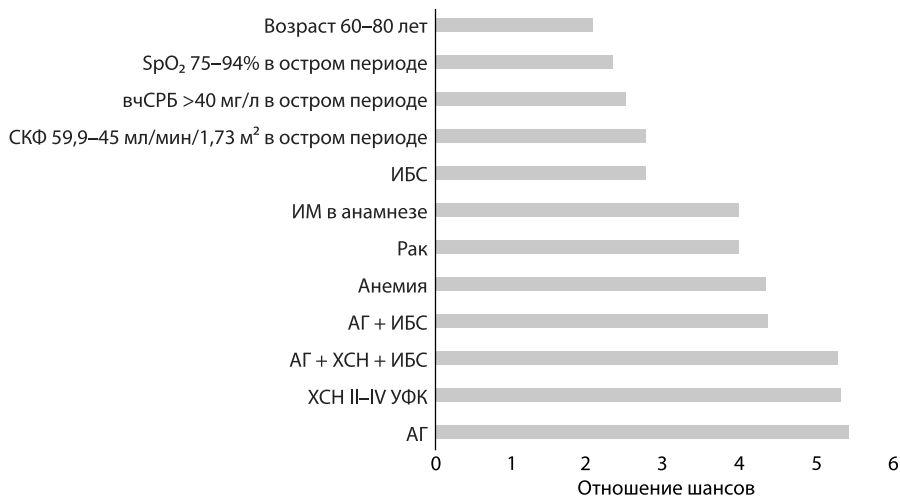


Рис. 1. Факторы риска летального исхода в раннем постгоспитальном периоде за 3 мес. наблюдения (по данным международного регистра АКТИВ)
Fig. 1. Risk factors of mortality in the early post-hospital period for 3 months of follow-up (according to the international ASSET register)

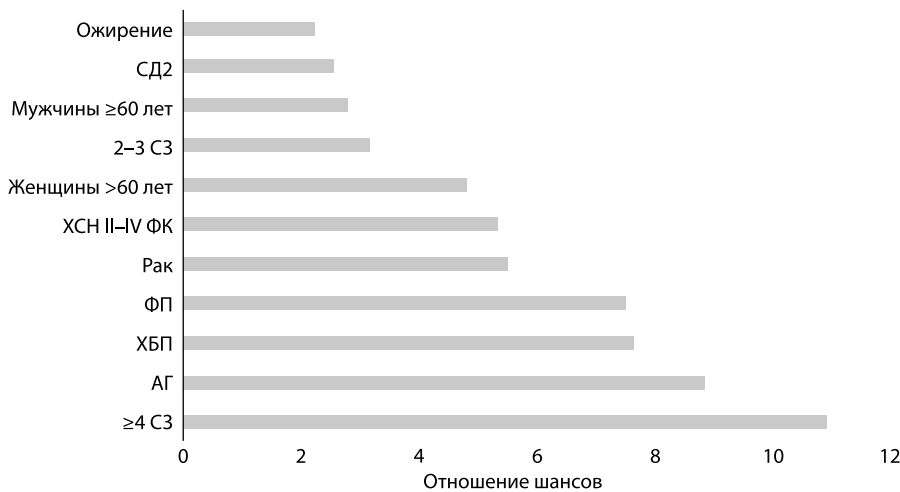


Рис. 2. ФР летального исхода в раннем постгоспитальном периоде для пациентов 60 лет и старше за 3 мес. наблюдения (по данным международного регистра АКТИВ)
Fig. 2. Risk factors of mortality in the early posthospital period for patients 60 years and older for 3 months of follow-up (according to the international registry ASSET)

По данным международного регистра АКТИВ («Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациенТов, перенесшИх инфицироВание SARS-CoV-2», n=2256), в котором изучались особенности течения COVID-19 и динамики коморбидных состояний у пациентов, перенесших COVID-19, спустя 3, 6, 12 мес. после выздоровления

в Евразийском регионе, статистически значимыми ФР летального исхода в постковидном периоде являлись по мере убывания величины фактора (рис. 1): АГ, ХСН II–IV функционального класса (ФК), сочетание АГ + ИБС + ХСН, сочетание АГ + ИБС, анемия, онкологическое заболевание, ИМ в анамнезе, ИБС, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 59,9–45 мл/мин/1,73 м², высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ) >40 мг/л в остром периоде, SpO₂ 75–94% в остром периоде и возраст 60–80 лет [2].

Для пациентов ≥60 лет основными ФР летального исхода являлись в порядке убывания величины фактора (рис. 2): ≥4 сопутствующих заболевания (СЗ), АГ, ХБП, фибрилляция предсердий, онкологическое заболевание, ХСН II–IV ФК, 2–3 СЗ, СД2 и ожирение.

У обратившихся за внеплановой медицинской помощью пациентов в течение 3 и 6 мес. самым частым поводом для обращения была неконтролируемая АГ. Почти каждый десятый пациент из обратившихся за медицинской помощью предъявлял жалобы на дестабилизацию хронической ИБС и/или декомпенсацию СД 2-го типа. Артериальная гипертензия и сахарный диабет были самыми часто выявляемыми «новыми» заболеваниями в постковидном периоде (диагностированы соответственно у 2,3 и 1,4% пациентов). В структуре «новых» заболеваний в постковидном периоде АГ составила 41,5% через 3 мес. наблюдения и 46,7% через 6 мес. В меньшей степени, но также возросла с течением времени доля «новых» случаев ИБС и ХСН. На втором месте по частоте выявления «новых» случаев заболевания был СД 2-го типа (соответственно 25,2 и 10,4% в структуре впервые диагностированных заболеваний в постковидном периоде через 3 и 6 мес. наблюдения).

Сердечно-сосудистые заболевания были причиной более 30% смертей пациентов в течение 6 месяцев после выписки из стационара.

Таким образом, одним из приоритетных направлений терапии пациентов с COVID-19, а также в постковидном периоде является комплексный контроль факторов сердечно-сосудистого риска, направленный на предупреждение развития новых случаев сердечно-сосудистых заболеваний и СД, а также предупреждение декомпенсации имеющихся патологий [8].

Вопросы ведения пациентов с сахарным диабетом в период пандемии COVID-19 с точки зрения оптимизации сахароснижающей терапии подробно изложены в Европейских практических рекомендациях по ведению диабета у пациентов с COVID-19 2020 года [33] и в российских Временных методических рекомендациях «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) версия 15 (22.02.2022)» [3].

Своевременный и адекватный контроль АД при СД, тем более в период инфекционной пандемии, – один из факторов, способствующих улучшению прогноза [8]. Имеются данные, подтверждающие благоприятное влияние оптимального контроля АД у пациентов с СД в отношении основных макро- и микрососудистых осложнений диабета, а также смертности. Доказано, что на фоне антигипертензивной терапии пациентов с СД существенно уменьшается частота развития терминальной почечной недостаточности, ретинопатии и альбуминурии. Например, в исследовании ADVANCE было продемонстрировано 14%-ное снижение общей смертности через 4 года наблюдения у пациентов с АГ и СД2 при применении ингибитора АПФ (в сравнении с плацебо) [1, 15].

Поскольку наличие АГ увеличивает уже исходно повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений при СД, то у этой категории пациентов требуется жесткий контроль уровня АД и достижение его целевых значений. Согласно Европейским рекомендациям по лечению артериальной гипертензии 2018 г. [12] и Европейским рекомендациям по диабету, предиабету и кардиоваскулярным заболеваниям 2019 г. [13], при лечении АГ у пациентов с сахарным диабетом следует стремиться к уровню САД 130 мм рт. ст., а при хорошей переносимости – <130 мм рт. ст., но не ниже 120 мм рт. ст. У пожилых пациентов (старше 65 лет) целевой уровень САД должен составлять 130–139 мм рт. ст. Целевое ДАД для всех групп пациентов с АГ <80 мм рт. ст., но не ниже 70 мм рт. ст.

Наличие у пациента СД накладывает целый ряд ограничений к применению того или иного лекарственного средства. Необходимо учитывать спектр его побочных действий, возможные воздействия на углеводный и липидный обмен, а также наличие сопутствующих сосудистых осложнений у пациента. Поэтому антигипертензивные препараты при лечении пациентов с СД должны отвечать повышенным требованиям, а именно:

- обладать высокой антигипертензивной активностью при минимуме побочных эффектов;
- не нарушать углеводный и липидный обмен;
- обладать кардиопротективным и нефропротективным действием;
- не ухудшать течение других (не сосудистых) осложнений СД.

В недавно проведенных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) было продемонстрировано, что некоторые противодиабетические препараты (в частности ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа) способны снижать офисное и амбулаторное АД на несколько мм рт. ст., и этот эффект сохраняется даже на фоне применения антигипертензивных средств. Данный феномен может помочь улучшить контроль АД, а также способствовать предупреждению прогрессирования хронической болезни почек (ХБП).

Согласно современным международным рекомендациям, медикаментозная терапия пациентов с СД и АГ должна включать блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – иАПФ, БРА – особенно при наличии повреждения органов-мишеней. Ингибиторы АПФ влияют не только на течение самого заболевания, но и на развитие его основных сердечно-сосудистых осложнений. Так, результаты исследования CAPPP (Captopril Prevention Project) показали, что пациенты, лечившиеся ингибиторами АПФ, имели значительно меньший риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти, чем пациенты, получавшие комбинированную терапию диуретиком и бета-адреноблокатором [27]. Это же исследование продемонстрировало, что СД развивался значительно чаще (в среднем на 21% за 6 лет наблюдения) у пациентов, получавших тиазидный диуретик и/или бета-адреноблокатор, по сравнению с пациентами, леченными ингибитором АПФ.

В случае наличия у пациентов с СД микроальбуминурии (30–300 мг/24 ч) назначение иАПФ/сартанов обязательно даже при нормальном уровне АД. При своевременной и грамотной терапии у 1/3 таких пациентов микроальбуминурия обратима, что достигается за счет снижения давления внутри клубочка путем расширения с помощью иАПФ/сартанов выносящей артериолы.

В двойном слепом рандомизированном многоцентровом исследовании (N=335), в котором сравнивали лизиноприл с блокатором кальциевых каналов у пациентов с АГ и сахарным диабетом 2-го типа с начальной нефропатией с микроальбуминурией, прием 10–20 мг лизиноприла 1 раз в сутки в течение 12 месяцев снижал систолическое/диастолическое АД на 13/10 мм рт. ст., а экскрецию альбумина с мочой – на 40%. По сравнению с блокатором кальциевых каналов, который вызвал такое же снижение АД, у пациентов, получавших лизиноприл, было выявлено значительно большее снижение экскреции альбумина с мочой, что свидетельствует о том, что АПФ-ингибирующее действие лизиноприла (Диротон®, ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия), в дополнение к антигипертензивному эффекту, также уменьшало микроальбуминурию прямым воздействием на ткани почек. У пациентов с гипергликемией Диротон® способствует нормализации функции поврежденного гломерулярного эндотелия. Лечение препаратом Диротон® не влияет на контроль гликемии у пациентов с сахарным диабетом, что подтверждается отсутствием значительного влияния на уровни гликозилированного гемоглобина (HbA1c) [38].

В связи с тем, что АПФ2 является функциональным рецептором для SARS-CoV-2, было высказано предположение о повышении вирусной нагрузки и риска развития тяжелого респираторного дистресс-синдрома на фоне приема блокаторов РААС, однако прямых доказательств, указывающих на связь экспрессии АПФ2 с восприимчивостью и тяжестью инфекции SARS-CoV-2, получено не было. Более того: имелись косвенные данные о возможном протективном действии блокаторов РААС при COVID-19 [4].

Было установлено, что ингибиторы АПФ статистически значимо и лучше, чем БРА, особенно в комбинированной терапии, снижают восприимчивость к коронавирусной инфекции. В большом наблюдательном исследовании влияния различных классов антигипертензивных препаратов на риск заболеть COVID-19 (Reynolds H.R. et al., n=4357) у пациентов, принимавших иАПФ, отмечался значительно меньший риск тяжелого течения коронавирусной инфекции. При приеме БРА в данном исследовании такой эффект не наблюдался [32].

В нескольких крупных метаанализах наблюдательных исследований было установлено, что блокаторы РААС не увеличивают риск инфицирования SARS-CoV-2 и смертность пациентов с коронавирусной инфекцией [26, 27, 32], а по результату английского наблюдательного исследования (n=16 866) иАПФ, БРА, антагонисты кальция и диуретики эти риски даже снижали [20]. В наблюдательном когортном исследовании, выполненном в США (n=841), только иАПФ статистически значимо, на 71%, снижали риск летальности у госпитализированных пациентов с COVID-19 [31].

16 марта 2020 г. экспертами Европейского общества кардиологов было опубликовано заявление о том, что данных о неблагоприятных эффектах этих групп гипотензивных препаратов на течение COVID-19 нет, их прием настоятельно рекомендуется продолжать, поскольку это жизненно необходимые препараты, защищающие от серьезных сердечно-сосудистых осложнений и продлевающие жизнь, а люди с повышенным АД попадают в группу риска развития самых тяжелых форм COVID-19 [22]. Необоснованная отмена препаратов может привести к последствиям в национальном масштабе, существенно превышающим потенциальные риски, связанные с коронавирусной инфекцией.

Дальнейшие исследования позволили подтвердить правильность выбранной стратегии. В 2021 г. были опубликованы результаты первых РКИ применения блокаторов РААС при инфекции SARS-CoV-2 [17–19, 35]. В августе 2021 г. на Европейском конгрессе кардиологов были представлены результаты исследования THE BRACE CORONA TRIAL, в котором сравнивались стратегии отмены и продолжения терапии блокаторами РААС у госпитализированных пациентов с тяжелым острым респираторным дистресс-синдромом при коронавирусной инфекции. Было установлено, что ни одна из стратегий не увеличивала смертность госпитализированных пациентов в течение 30 дней [31].

РКИ REPLACE COVID (n=152) показало, что прием иАПФ/БРА не влияет на риск смерти и потребности в интенсивной терапии в течение 28 дней госпитализации у пациентов с COVID-19, независимо от возраста, пола и этнической принадлежности, индекса массы тела, наличия СД и ХБП [19].

Также в августе 2021 г. были представлены результаты РКИ ACEI-COVID (n=204), в котором было показано, что продолжение приема иАПФ/БРА у госпитализированных пациентов с COVID-19 не влияло на риск смертности, потребности в интенсивной терапии и механической вентиляции легких [17].

Бета-адреноблокаторы (БАБ). БАБ в соответствии с современными рекомендациями по лечению АГ могут быть использованы на любом этапе ее лечения при наличии специфических показаний к их назначению, например, ХСН, стенокардии, перенесенного ИМ, фибрилляции предсердий (БАБ достоверно снижают риск общей и сердечно-сосудистой смертности у данных категорий пациентов), в лечении молодых женщин, планирующих беременность, или у беременных.

Пациенты с СД являются одной из проблемных категорий пациентов, у которых применение β -блокаторов активно дискутируется со времени их внедрения в терапевтическую практику. На протяжении длительного времени применение БАБ у пациентов с СД было ограничено и даже противопоказано. Имеется большое количество данных о неблагоприятном влиянии данной группы препаратов на углеводный и липидный обмен. Крупные исследования, такие как ARIC, LIFE, ASCOT BPLA, PEACE, показали, что использование БАБ в качестве препарата сравнения или как компонента комбинированной терапии ассоциируется с повышением риска развития СД [11].

Негативное влияние БАБ на углеводный обмен сопряжено с их влиянием на 2-й и 3-й подтипы бета-адренорецепторов (β -АР), через которые регулируются секреция инсулина и глюкагона, гликогенолиз в мускулатуре и синтез глюкозы в печени. Воздействуя на β 2-АР, традиционные БАБ приводят к вазоконстрикции и снижению потребления глюкозы мышцами за счет ограничения кровотока, а также к увеличению массы тела. Блокада β 3-АР в панкреатических островках приводит к гипергликемии и развитию инсулинорезистентности. Кроме того, неселективные БАБ маскируют некоторые адренергические симптомы гипогликемии (тремор, тахикардию) при сохранении сильного потоотделения. При длительном (от 6 мес. до 2 лет) применении неселективных БАБ наблюдается повышение триглицеридов (ТГ) в крови на 5–25% и снижение холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) в среднем на 13%, что объясняется замедлением катаболизма липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и ТГ в связи с ингибированием двух важных ферментов метаболизма липопротеидов: липопротеинлипазы и лецитин-холестерин ацилтрансферазы.

Достигнутый консенсус в отношении возможности применения БАБ при СД состоит в исключении из терапии неселективных представителей этого класса и назначении современных селективных (метопролол, бисопролол) и суперселективных (небиволол) БАБ на фоне регулярного контроля липидного профиля и уровня гликемии. Суперселективный β 1-адреноблокатор III поколения небиволол обладает сосудорасширяющим эффектом (за счет активации синтеза эндотелиального оксида азота) и способствует нормализации чувствительности периферических тканей пациентов с СД к инсулину, что позволяет говорить об этом препарате как об одном из приоритетных препаратов для лечения пациентов с СД и метаболическим синдромом.

Однако наиболее убедительными доказательствами метаболического преимущества при СД обладает карведилол – неселективный β -адреноблокатор с α 1-блокирующими свойствами. Обусловленная α 1-блокадой вазодилатация в скелетной мускулатуре увеличивает инсулин-опосредованное поступление глюкозы в миоциты и снижает инсулинорезистентность. Снижение инсулинорезистентности не только обеспечивает уменьшение гликемии и триглицеридов, но также повышает уровень ХС-ЛПВП. К важным дополнительным преимуществам карведилола относят его выраженные антиоксидантные свойства.

В наблюдательном исследовании влияния основных классов антигипертензивных препаратов на риск заболеть COVID-19 (Reynolds H.R. et al., n=4357) протективное действие продемонстрировали БАБ и тиазиды, причем на фоне терапии БАБ риск инфицирования был наименьшим. На терапии БАБ было показано также уменьшение риска тяжелого течения инфекции [32].

Антагонисты кальция. В 2006 г. в документе «Профилактика развития сахарного диабета при лечении АГ» рабочей группы по обновлению Европейских рекомендаций по лечению АГ антагонисты кальция были отнесены к метаболически нейтральным препаратам.

БКК – производные фенилалкиламина (группа верапамила) оказывают благоприятный эффект на углеводный обмен, улучшая толерантность к глюкозе за счет усиления захвата глюкозы гепатоцитами и подавления секреции основного контринсулярного гормона глюкагона.

Антиатеросклеротическое и вазопротективное действие БКК обусловлено их способностью замедлять пролиферацию гладкомышечных клеток путем замедления высвобождения соответствующего фактора роста, ингибирования гиперплазии интимы сосудов, уменьшения адгезии моноцитов и способности макрофагов к захвату эфиров холестерина, а также их антиоксидантными свойствами.

В журнале Lancet в 2000 г. были опубликованы данные специального анализа, доказывавшего, что длительное использование дигидропиридиновых антагонистов кальция пролонгированного действия у пациентов с АГ не только безопасно, но и приводит к существенному уменьшению вероятности развития мозгового инсульта, ИБС и ее осложнений. Причем эффективность и безопасность антагонистов кальция ничем не уступала таковым ингибиторов АПФ.

Для БКК – производных фенилалкиламина доказана способность увеличивать почечный кровоток, не изменяя при этом СКФ или даже увеличивая ее у пациентов со сниженной СКФ. У пациентов с диабетической и гипертонической нефропатией производные фенилалкиламина существенно уменьшают выраженность протеинурии.

Нефропротективное действие при АГ продемонстрировано также для дилтиазема и амлодипина.

Нифедипин короткого действия может оказывать неблагоприятное воздействие на сердце (синдром обкрадывания и аритмогенный эффект) и почки, усиливая протеинурию, поэтому длительное его применение нежелательно.

Диуретики. Еще один, наряду с БАБ, камень преткновения в лечении пациентов с нарушениями углеводного обмена. Препараты этой группы являются основным компонентом лечения АГ и часто входят в состав комбинированных гипотензивных средств.

Для длительного контроля АД пользуются двумя группами диуретиков: тиазидными и тиазидоподобными.

Гидрохлортиазид (ГХТ) – наиболее широко используемый в клинической практике тиазидный диуретик, имеет ряд негативных метаболических эффектов: дозозависимый диабетогенный эффект, а также влияние на липидный и пуриновый обмены. Диабетогенное действие тиазидов связано с угнетением транспорта глюкозы через мембраны клеток печени и скелетных мышц, прямым и опосредованным влиянием на процессы внутриклеточной утилизации глюкозы, а также нарушениями в механизме секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы.

Влияние тиазидов на липидный обмен больше зависит от длительности приема препарата: прием тиазидов на протяжении 3–12 мес. приводит к увеличению уровня холестерина на 5%. В некоторых случаях эта группа препаратов способна спровоцировать клиническую картину подагры или способствовать увеличению уровня мочевой кислоты, что также является дозозависимым эффектом.

Однако малые дозы ГХТ (6,25–25 мг/сут) не влияют на углеводный, липидный и пуриновый обмен, что позволяет их безопасно комбинировать с другими антигипертензивными лекарственными средствами у пациентов с СД, в том числе и в составе фиксированных комбинаций.

Метаанализ 57 наблюдательных исследований, включивший более 2 миллионов пациентов с коронавирусной инфекцией, показал, что тиазидные диуретики не связаны с риском развития коронавирусной инфекции, в том числе ее тяжелых форм [20].

Тиазидоподобные диуретики (хлорталидон, индапамид, ксипамид, клопамид) структурно схожи с тиазидами, при этом наряду с незначительной диуретической активностью обладают выраженным антигипертензивным свойством.

Тиазидоподобные диуретики применяются в малых дозах и, в отличие от тиазидов, гораздо меньше влияют на реабсорбцию натрия хлорида и, соответственно, обладают минимальным калийвыводящим свойством, что позволяет рассуждать об отсутствии у тиазидоподобных диуретиков отрицательного метаболического и диабетогенного эффекта.

Индапамид продемонстрировал мощное вазопротективное действие (РКИ ADVANCE) [1, 28]. При длительной терапии индапамид не влияет на углеводный и липидный обмен, не ухудшает функцию почек и даже способен снижать микроальбуминурию, что делает его безопасным для лечения АГ у пациентов с СД [24].

Лечение тиазидными и тиазидоподобными диуретиками рассматривается, как правило, совместно с применением иАПФ и БРА. Большинство имеющихся в настоящее время фиксированных комбинаций иАПФ/БРА с диуретиками имеют в своем составе ГХТ, редко – индапамид.

Противопоказаниями к приему тиазидных и тиазидоподобных диуретиков являются: гиперчувствительность (в том числе к другим сульфонидам, другим тиазидам и вспомогательным веществам таблеток), тяжелая почечная или печеночная недостаточность, острый гломерулонефрит, гипокалиемия, гипонатриемия, гиповолемия, гиперкальциемия. Терапия тиазидными и тиазидоподобными диуретиками требует обязательной исходной оценки клиренса креатинина (КК): при КК <30 мл/мин/1,73 м² требуется их замена на петлевые диуретики. Подагра и бессимптомная гиперурикемия являются абсолютным противопоказанием к назначению гидрохлортиазида и хлорталидона и относительным противопоказанием для индапамида.

Калийсберегающие диуретики корректируют электролитный обмен за счет блокировки влияния альдостерона на мочевыделение, мочевыведение внутри почки, а также снижения проницаемости тканей для ионов натрия. При лечении пациентов с рефрактерной АГ используется спиронолактон (Верошпирон, ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия). Калийсберегающие диуретики противопоказаны при болезни Аддисона, гиперкалиемии, гипонатриемии, анурии, беременности, в период лактации, детям в возрасте до 3 лет, при повышенной чувствительности к какому-либо из компонентов препарата. Применение калийсберегающих диуретиков у пациентов с нарушенной функцией почек требует тщательного дозирования под контролем азотовыделительной функции почек и уровня калия крови: при КК <50 мл/мин применение эплеренона, а при КК <30 мл/мин – спиронолактона противопоказано.

Необходимо помнить, что сочетание ингибиторов АПФ и калийсберегающих диуретиков всегда должнорассматриваться как приводящее к гиперкалиемии.

Петлевые диуретики – фуросемид, торасемид, буметанид – действуют на уровне толстого сегмента восходящей части петли Генле, являясь одними из самых эффективных диуретических средств. По сравнению с тиазидными диуретиками, петлевые диуретики реже вызывают метаболические нарушения. При длительном приеме петлевых диуретиков снижается почечная экскреция мочевой кислоты, что приводит к развитию гиперурикемии. Петлевые диуретики могут вызывать гипергликемию и гиперлипидемию (повышение уровней ХС-ЛПНП и триглицеридов, снижение уровня ХС-ЛПВП).

При необходимости назначения пациенту с АГ петлевого диуретика, наиболее рациональным представляется выбор торасемида, учитывая его более длительный период полувыведения, незначительное – и в большинстве случаев преходящее – повышение уровня мочевой кислоты и отсутствие существенного влияния на уровень глюкозы и липопротеидов сыворотки.

Применение больших доз тиазидных, петлевых и калийсберегающих диуретиков нежелательно в связи с их диабетогенным эффектом, повышением инсулинорезистентности (на 20%) и неблагоприятным влиянием на углеводный и липидный обмен.

Агонисты I₂-имидазолиновых рецепторов (моксонидин, рилменидин). Относятся к третьему поколению симпатолитиков центрального действия. Препараты высокоселективны в отношении имидазолиновых рецепторов, что вызывает подавление симпатической активности и последующее снижение периферического сопротивления в артериолах практически без изменения объема сердечного выброса и легочной гемодинамики. Пациентам с метаболическими нарушениями эта группа препаратов показана в связи с их свойством улучшать чувствительность тканей к инсулину и углеводный обмен.

Положительные метаболические эффекты моксонидина объясняются его воздействием на имидазолиновые I1-рецепторы в клетках Лангерганса поджелудочной железы, что приводит к увеличению секреции инсулина в ответ на нагрузку глюкозой, усилению синтеза гликогена и снижению инсулинорезистентности тканей. Стимуляция I1-рецепторов, расположенных на мембранах адипоцитов, приводит к усилению липолиза, а воздействие на I1-рецепторы в печени тормозит синтез и секрецию ТГ печенью – более чем на 75% от исходного (Velliquette R.A. et al., 2006).

Помимо вышеперечисленных эффектов, агонисты I2-имидазолиновых рецепторов обладают выраженным кардиопротективным свойством, способностью уменьшать гипертрофию левого желудочка, уступающую только ингибиторам АПФ. В нескольких исследованиях был продемонстрирован нефропротективный эффект моксонидина.

Данная группа препаратов может быть использована в лечении пациентов с АГ в случае резистентности к трехкомпонентной терапии, а также при купировании гипертонических кризов. Применение агонистов I2-имидазолиновых рецепторов противопоказано при синдроме слабости синусового узла, брадикардии <50 ударов/мин, при атриовентрикулярной блокаде 2–3-й степени и КК <30 мл/мин.

В конце 2021 г. в журнале *Lancet* был опубликован результат метаанализа 1280 исследований (n=1 355 349), показавший, что ни одна группа антигипертензивных препаратов не увеличивает риск заболеть коронавирусной инфекцией. Помимо этого, иАПФ лучше, чем сартаны, – на 12% – снижали восприимчивость к коронавирусной инфекции.

Учитывая два обстоятельства – высокую тканевую активность РААС и высокую солечувствительность пациентов с СД, наиболее эффективной антигипертензивной терапией для данной категории пациентов является комбинация иАПФ и тиазидоподобного диуретика. Результаты исследования ADVANCE показали, что дополнительное назначение комбинации иАПФ и тиазидоподобного диуретика пациентам с СД 2-го типа приводит к снижению общей смертности на 14%, сердечно-сосудистой смертности – на 18%, сердечно-сосудистых осложнений – на 14%, почечных осложнений – на 21% [1].

С целью повышения комплаентности рекомендуется отдавать предпочтение фиксированным комбинациям антигипертензивных препаратов, которые широко представлены на фармакологическом рынке Республики Беларусь.

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

Аспекты гиплипидемической терапии у пациентов с СД изложены в Рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (ESC/EASD) по диабету, предиабету и кардиоваскулярным заболеваниям 2019 г. (табл. 1) [13].

В соответствии с новым подходом к стратификации кардиоваскулярного риска у пациентов с СД все пациенты с СД были разделены на три группы кардиоваскулярного риска: умеренного, высокого и очень высокого (табл. 2). При определении категорий высокого и очень высокого риска помимо наличия признаков повреждения органов-мишеней (ПОМ) учитывается длительность заболевания. При стратификации риска учитываются большие факторы сердечно-сосудистого риска

Таблица 1
Рекомендации по ведению дислипидемии при СД (ESC/EASD 2019)
Table 1
Recommendations for the management of dyslipidemia in DM (ESC/EASD 2019)

Рекомендация	Класс, уровень
Изменение образа жизни (с акцентом на снижение веса, снижение потребления быстрых углеводов и алкоголя), и фибраты должны быть рассмотрены пациентами с низким уровнем ХС-ЛПВП и высоким уровнем ТГ	IlaB
Статины должны быть рассмотрены у пациентов с СД 1-го типа и высоким сердечно-сосудистым риском, независимо от исходного уровня ХС-ЛПНП	IlaA
Статины рекомендованы как липидоснижающая терапия первого выбора пациентам с СД и высоким ХС-ЛПНП: назначение статинов определяется уровнем сердечно-сосудистого риска и целевым уровнем ХС-ЛПНП	IA
Интенсификация терапии статинами должна быть рассмотрена до использования комбинированной терапии	IlaC
Если целевой уровень ХС-ЛПНП не достигнут, рекомендована комбинированная терапия статином с эзетимибом	IB
Пациентам очень высокого риска с сохраняющимся высоким уровнем ХС-ЛПНП, несмотря на максимально переносимую дозу статина в комбинации с эзетимибом, или пациентам с непереносимостью статинов рекомендованы иПСК9	IA
Статины не рекомендованы женщинам детородного возраста	IIIA

(возраст, АГ, дислипидемия, курение, ожирение) и другие – дополнительные – факторы.

Десятилетний риск сердечно-сосудистой смерти у пациентов с СД и установленным ССЗ, а также у пациентов с СД при наличии повреждения органов-мишеней превышает 10%. Признаками ПОМ являются: протеинурия, нарушение функции почек со СКФ <30 мл/мин/1,73 м², гипертрофия левого желудочка, ретинопатия. Пациенты

Таблица 2
Категории сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД (ESC/EASD 2019)*
Table 2
Categories of cardiovascular risk in patients with DM (ESC/EASD 2019)

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

Примечание: * адаптировано из ESC 2016 – Европейские рекомендации по кардиоваскулярной профилактике в клинической практике.

Таблица 3
Целевые значения ХС-ЛПНП по категориям риска (ESC/EAS 2019)
Table 3
Target ranges of LDL-C by risk categories (ESC/EAS 2019)

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

с СД и наличием ≥ 3 больших ФР или ранним дебютом (в возрасте 1–10 лет) и продолжительностью СД 1-го типа более 20 лет также имеют очень высокий сердечно-сосудистый риск.

Умеренный риск сердечно-сосудистой смерти (1–5%) имеют пациенты моложе 35 лет с СД 1-го типа и пациенты с СД 2-го типа моложе 50 лет с короткой продолжительностью СД (<10 лет) без больших ФР.

Большинство остальных пациентов с СД имеют высокий сердечно-сосудистый риск: пациенты с СД длительностью ≥ 10 лет без признаков ПОМ, но при наличии других дополнительных ФР.

Целевые значения ХС-ЛПНП в зависимости от категории сердечно-сосудистого риска представлены в табл. 3.

Благоприятный эффект добавления статинов к антигипертензивной терапии был убедительно доказан в исследовании ASCOT-Lipid Lowering Arm и в более поздних исследованиях, что было суммировано в предыдущих рекомендациях ESC.

В настоящее время в клинической практике преимущественно используются так называемые сильные статины – аторвастатин и розувастатин (Мертенил, ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия). Сравнительная безопасность аторвастатина и розувастатина по влиянию на СКФ у пациентов с сахарным диабетом и без него была изучена в исследованиях PLANET I и PLANET II.

Сердечно-сосудистые заболевания являются одним из наиболее значимых факторов риска тяжелого течения COVID-19. В ранее проведенных обсервационных исследованиях было показано снижение смертности у госпитализированных пациентов с гриппом на фоне приема статинов, а также снижение смертности пациентов с MERS. РКИ с участием пациентов на искусственной вентиляции легких показали снижение смертности на фоне приема статинов или их нейтральный эффект на смертность. Многочисленные публикации, появившиеся во время пандемии, приводят данные



о лучших исходах у пациентов, которые до инфицирования принимали статины по кардиологическим показаниям.

Несомненная польза ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий не ограничивается их гиполипидемическими свойствами: статины обладают множеством плеiotропных эффектов, в частности противовоспалительным действием, способным повлиять на течение и прогноз при инфицировании SARS-CoV-2. Противовоспалительные эффекты статинов проявляются в снижении высвобождения СРБ, хемокинов, цитокинов и молекул адгезии, в модуляции активности Т-клеток, ингибировании высвобождения хемокинов и хемокиновых рецепторов Th1-типа на Т-клетках. Статины ингибируют трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов из-за снижения экспрессии молекул адгезии, таких как молекулы клеточной адгезии, антиген-1, ассоциированный с функцией лимфоцитов, и хемотаксический белок-1 моноцитов. Препараты данной группы уменьшают активность воспаления в атеросклеротических бляшках и стабилизируют их. В ряде исследований несомненный противовоспалительный эффект статинов оценивался по динамике СРБ. Так, например, на фоне высокодозовой терапии аторвастатином происходило уменьшение СРБ на 34% и сывороточного амилоида А на 13%, коррелировавшее с сокращением повторных ишемических событий – преимущественно рецидивов симптоматической ишемии, требующих новой госпитализации. Одним из механизмов влияния статинов на уровень СРБ является ингибирование изопренилирования белков, что приводит к вмешательству в группу внутриклеточных сигнальных путей, включающих белки Rho, Rac и Ras, связывающие гуанозинтрифосфат. В частности, подавление активности Rac-1 в гепатоцитах уменьшает экспрессию СРБ. Немаловажна в течении инфекционного процесса и реализация таких плеiotропных эффектов статинов, как уменьшение степени эндотелиальной дисфункции и влияние на оксидативный стресс, приобретающих важное значение при развивающемся при COVID-19 эндотелиите и «цитокиновом шторме» (рис. 3) [7].

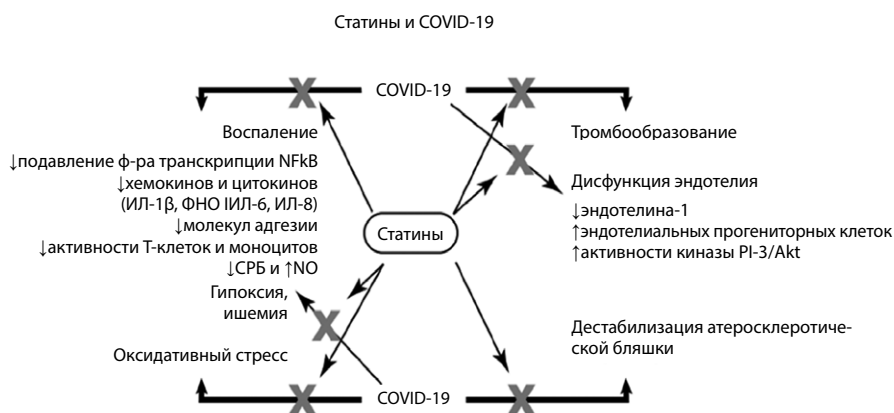


Рис. 3. Эффекты статинов при COVID-19
Fig. 3. Effects of statins in COVID-19

По различным оценкам, фиброз легких после COVID-19 может поражать от 10 до 30% госпитализированных пациентов. Статины, в свою очередь, могут оказывать положительное влияние на различные факторы, способствующие развитию фиброзных изменений, улучшая функцию эндотелия, снижая экспрессию фактора роста эндотелия сосудов, уменьшая выработку интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли α (ФНО- α). Опубликован ряд пилотных исследований, подтверждающих положительный эффект статинов при идиопатическом фиброзе легких, проявляющийся в более низкой смертности и меньшем риске госпитализации, чем у тех, кто не принимал данные препараты [7].

Наиболее частые осложнения АГ обусловлены развитием тромбозов. АГ predisposes к повышению свертываемости крови, а также к заболеваниям артерий нижних конечностей, сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий, которые ассоциируются с развитием тромбоэмболических осложнений, как системных, так и венозных. В четырех РКИ с участием 44 012 пациентов было установлено, что ацетилсалициловая кислота не способствовала предупреждению инсультов или сердечно-сосудистой смерти по сравнению с плацебо в качестве первичной профилактики при повышенном АД и отсутствии ССЗ [12]. В то же время неконтролируемая АГ является одним из независимых факторов риска церебральных кровоизлияний и массивных кровотечений. Преимущества низких доз ацетилсалициловой кислоты превышают потенциальный риск при вторичной профилактике, т. е. при наличии у пациента с АГ других сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом. В качестве первичной профилактики у пациентов с АГ без ССЗ его применение не рекомендовано [5, 12].

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

Важнейшей причиной неадекватного контроля АД, помимо врачебной инертности (отсутствие изменений в терапии при отсутствии контроля АД), является низкая приверженность лечению, коррелирующая с более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [37]. В реальной практике приверженность лечению препаратами, влияющими на уровень сердечно-сосудистого риска (антигипертензивными, гиполипидемическими, гипогликемическими), очень низка и имеет обратную корреляцию с количеством принимаемых таблеток. В то же время высокая приверженность лечению позволяет снизить смертность на 46%, развитие инфаркта миокарда – на 24%, инсульта – на 23%, хронической сердечной недостаточности – на 34%.

Большая часть исследований, проведенных за последние 10 лет, продемонстрировала увеличение приверженности лечению на 20–25%, хорошую переносимость и более выраженную коррекцию факторов риска в группах пациентов, получавших фиксированные, а не свободные комбинации препаратов [9, 25, 29, 30]. Крупное наблюдательное исследование, проведенное в 2011 г. с участием 209 650 пациентов с АГ, продемонстрировало, что комбинированная гипотензивная терапия со старта

у пациентов высокого и очень высокого риска быстро и качественно улучшает прогноз у этих пациентов, снижая риск сердечно-сосудистых осложнений более выражено, чем монотерапия: уже в первые полгода на 11% снижается риск сердечно-сосудистых заболеваний, на 8% статистически значимо – коронарных событий и на 12% – цереброваскулярных событий [9]. Метаанализ 44 проспективных исследований (n=1 978 919) продемонстрировал, что высокая приверженность лечению антигипертензивными препаратами – более 80% – на 19% снижает риск сердечно-сосудистых событий и на 29% – общую смертность [30].

Метаанализ 11 исследований, проведенный в 2020 г., показал, что уже через 6 месяцев терапии фиксированными комбинациями приверженность лечению повышается на 78%, а через 12 месяцев – на 85% по сравнению со свободными комбинациями препаратов [25, 36]. Результаты опубликованного в феврале 2021 г. метаанализа также показали преимущества фиксированных комбинаций как в приверженности лечению, так и в степени снижения систолического и диастолического АД и достижения целевых уровней АД.

Результаты систематического обзора 17 исследований свидетельствуют о равном влиянии трех основных подходов к повышению приверженности лечению [10]:

- использование фиксированных комбинаций препаратов;
- дозирование один раз в день;
- сочетание обоих методов.

■ ВЫВОДЫ

Пандемия COVID-19 позволила переосмыслить привычную модель системы здравоохранения, в том числе подходы к лечению пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [23]. В ответ на вызов со стороны коронавирусной инфекции неизбежна реорганизация стратегий лечения сердечно-сосудистых заболеваний с широким внедрением фиксированных комбинаций в клиническую практику, что позволит – через повышение приверженности лечению – снизить сердечно-сосудистые риски в уязвимых когортах пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ametov A. ADVANCE research – 20 years later. *Endocrinology: news, opinions, training*. 2020; 9(3):11–12.
2. Arutyunov G., Tarlovskaya E., Arutyunov A. on behalf of a group of co-authors. Clinical features of the bridge period. Results of the international registry "Analysis of the dynamics of comorbid diseases in patients who have been infected with SARS-CoV-2 (ACTIVE SARS-CoV-2)". Preliminary data (6 months of follow-up). *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(10):86–98. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4708
3. *Temporary methodological recommendations "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) version 15 (02/22/2022)", approved. Ministry of Health of the Russian Federation.*
4. Drapkina O., Vasil'eva L. Controversial issues of the use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists in patients with COVID-19. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2020;19(3):319–326.
5. *Clinical recommendations of RSC Arterial hypertension in adults*, 2020;136.
6. Korostovceva L., Rotar' O., Konradi A. COVID-19: What are the risks of patients with hypertension? *Arterial hypertension*. 2020;26(2):124–132.
7. Olejnikov V., Avdeeva I., Burko N. Statins during the COVID-19 pandemic: a new reading of the legendary saga. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2021;3:5–13.
8. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory system diseases in the context of the COVID-19 pandemic. Clinical recommendations. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):1–20. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3801
9. Chazova I., Aksenova A., ZHernakova YU. The concept of "polypill" in modern cardiology. *Systemic hypertension*. 2018;15(4):6–7.
10. Evolution of cardiovascular polypills: from concept to real protection. *Medicine Review (cardiology)*. 2017;2(45).
11. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal Advance*. Access published June 14, 2013. doi: 10.1093/eurheartj/ehz151

12. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. 2018;39(33):01:3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
13. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal*. 2020;41:255–323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486
14. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European Heart Journal*. 2021;42(34):7:3227–3337. Available at: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
15. ADVANCE Management Committee. Study rationale and design of ADVANCE: action in diabetes and vascular disease – preterax and diamicon MR controlled evaluation. *Diabetologia*. 2001;44:1118–20.
16. Antoine Caillon, Kaigong Zhao, Kathleen Oros Klein High Systolic Blood Pressure at Hospital Admission Is an Important Risk Factor in Models Predicting Outcome of COVID-19 Patients. *Am J Hypertens*. 2021;34(3):282–290. doi: 10.1093/ajh/hpaa225.
17. Bauer A., Schreinelechner M., Sappeler N., Dolejsi T. Discontinuation versus continuation of renin-angiotensin-system inhibitors in COVID-19 (ACEI-COVID): a prospective, parallel group, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(8):863–872. doi: 10.1016/S2213-2660(21)00214-9. Epub 2021 Jun 11.
18. Chirag Bavishia, Paul K. Wheltonb, Giuseppe Manciac, Giovanni Corraod, Franz H. Messerli. Renin-angiotensin-system inhibitors and all-cause mortality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hypertens*. 2021;39(4):784–794. doi: 10.1097/HJH.0000000000002784.
19. Daniel R. Morales, Mitchell M. Conover, Seng Chan You, Nicole Pratt. Renin-angiotensin system blockers and susceptibility to COVID-19: an international, open science, cohort analysis. *The Lancet*. 2021;3: 98–114.
20. Emma Rezel-Potts, Abdel Douiri, Phil J. Chowienzyk, Martin C. Gulliford Antihypertensive medications and COVID-19 diagnosis and mortality: Population-based case-control analysis in the United Kingdom. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87:4601–4610.
21. *Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020–21*. 2022. Available at: www.thelancet.com. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02796-3
22. European Society of Cardiology. *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) (16 March 2020).
23. Floyd C.N., Wierzbicki A.S. Reorganizing the treatment of cardiovascular disease in response to coronavirus disease 2019; time for the polypill? *Curr Opin Cardiol*. 2020;35(4):428–433. doi: 10.1097/HCO.0000000000000759.
24. George C. Roush, Michael E. Ernst, John B. Kostis, Suraj Tandon, and Domenic A. Sica. Head-to-Head Comparisons of Hydrochlorothiazide With Indapamide and Chlorthalidone. Antihypertensive and Metabolic Effects. *Hypertension*. 2015;65(5):1041–1046. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05021
25. Gianfranco Parati, Sverre Kjeldsen, Antonio Coca, William C.ushman, Jiguang Wang. Adherence to Single-Pill Versus Free-Equivalent Combination Therapy in Hypertension. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2021;77(2):692–705. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15781
26. Jordana B. Cohen, Thomas C. Hanff, Vicente Corrales-Medina. Randomized elimination and prolongation of ACE inhibitors and ARBs in coronavirus 2019 (REPLACE COVID) Trial Protocol. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22(10):1780–1788. doi: 10.1111/jch.14011. Epub 2020 Sep 16.
27. Hansson L., Hedner T., Lindholm L. The Captopril Prevention Project (CAPPP) in hypertension – baseline data and current status. *Blood Press*. 1997;6(6):365–7. doi: 10.3109/08037059709062096.
28. Matthews D.R. ADVANCE. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(2):3–4. doi: 10.1111/dom.14014.
29. Mohamed Hassan Elnaem, Nor Affah Irwan, Usman Abubakar. Impact of Medication Regimen Simplification on Medication Adherence and Clinical Outcomes in Patients with Long-Term Medical Conditions. *Patient Prefer Adherence*. 2020;14:2135–2145. doi: 10.2147/PPA.S268499.
30. Rajiv Chowdhury, Hassan Khan, Emma Heydon. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2940–8. doi: 10.1093/eurheartj/ehz295.
31. Renato D. Lopes, Arianne Vieira Scarlatelli Macedo, Pedro Gabriel Melode Barros e Silva. Continuing versus suspending angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: Impact on adverse outcomes in hospitalized patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) – The BRACE CORONA Trial. *American Heart Journal*. 2020;226:49–59.
32. Reynolds H.R., Adhikari S., Pulgarin C. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2441–2448. doi: 10.1056/NEJMoa2008975.
33. Stefan R. Bornstein, Francesco Rubino, Kamlesh Khunti. *Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19*. 2020(8):546–550. Available at: <http://www.thelancet.com/diabetes-endocrinology>
34. Thakur B., Dubey P., Benitez J. A systematic review and meta-analysis of geographic differences in comorbidities and associated severity and mortality among individuals with COVID-19. *Sci Rep*. 2021;11:8562. doi: 10.1038/s41598-021-88130-w
35. Upinder Kaur, Sankha Shubhra Chakrabarti and Tejas K. Patel Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and region-specific variations in COVID-19 outcomes: findings from a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Drug Saf*. 2021;12:20420986211011345. doi: 10.1177/20420986211011345.
36. Weisser B., Predel H.G., Gillessen A. Single Pill Regimen Leads to Better Adherence and Clinical Outcome in Daily Practice in Patients Suffering from Hypertension and/or Dyslipidemia: Results of a Meta-Analysis. *High Blood Press. Cardiovasc Prev*. 2020;27:157–164. doi: 10.1007/s40292-020-00370-5
37. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2022;399(10324):520. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00061-7.
38. *Instructions for the medical use of the drug Diron® dated March 13, 2017, order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus No. 256.*