

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК [616.12-008.331.1+616.12-008.46]:578.834.1

Ведение пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью в период пандемии COVID-19 в условиях первичной врачебной медико-санитарной помощи

А. О. Конради¹, О. М. Драпкина², С. В. Недогода³,
Г. П. Арутюнов⁴, Ю. А. Карпов⁵, Ж. Д. Кобалава⁶,
Я. А. Орлова⁷, Д. А. Сычев⁸, С. К. Зырянов⁹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

⁵ Институт клинической кардиологии имени А. Л. Мясникова Научно-исследовательского центра кардиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

⁶ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

⁷ Медицинский научно-образовательный центр Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Москва, Россия

⁸ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

⁹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 24» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Контактная информация:

Конради Александра Олеговна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Акkuratова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: konradi@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию
25.08.22 и принята к печати 19.09.22.*

Резюме

1 декабря 2021 года в дистанционном режиме состоялся Совет экспертов по проблемам терапии артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности в период пандемии COVID-19, проведенный в целях изменений и адаптации текущих подходов амбулаторного лечения перечисленных нозологий в сложившейся эпидемиологической обстановке. В совещании приняли участие ведущие российские специалисты научно-медицинских исследовательских федеральных центров кардиологии и терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, COVID-19, постковидный синдром

Отношения и деятельность. Совет экспертов прошел при поддержке компании MERCK.

Для цитирования: Конради А. О., Драпкина О. М., Недогода С. В., Арутюнов Г. П., Карпов Ю. А., Кобалава Ж. Д., Орлова Я. А., Сычев Д. А., Зырянов С. К. Ведение пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью в период пандемии COVID-19 в условиях первичной врачебной медико-санитарной помощи. *Артериальная гипертензия.* 2022;28(4):464–476. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-464-476

Management of patients with hypertension, coronary heart disease and chronic heart failure during the COVID-19 pandemic in the primary care setting

A. O. Konradi¹, O. M. Drapkina², S. V. Nedogoda³, G. P. Arutyunov⁴, Yu. A. Karpov⁵, Zh. D. Kobalava⁶, Ya. A. Orlova⁷, D. A. Sychev⁸, S. K. Zyryanov⁹

¹ Almazov National Medical Research Center, St Petersburg, Russia

² National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

³ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁵ Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov of the Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

⁶ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

⁷ Medical Scientific and Educational Center of the Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

⁸ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

⁹ City Clinical Hospital No. 24, Moscow, Russia

Corresponding author:

Aleksandra O. Konradi,
Almazov National Medical
Research Center,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: konradi@almazovcentre.ru

*Received 25 August 2022;
accepted 19 September 2022.*

Abstract

On December 1, 2021, a meeting of the Council of experts on the treatment of hypertension, coronary heart disease, and chronic heart failure during the COVID-19 pandemic was held remotely to adjust and adapt current approaches to outpatient treatment of the above pathologies under the current epidemiological situation. The meeting was attended by leading Russian specialists from federal medical research centers of cardiology and therapy.

Key words: arterial hypertension, coronary artery disease, chronic heart failure; COVID-19, post-covid syndrome
Relationships and activities. The Council of experts was supported by MERCK.

For citation: Konradi AO, Drapkina OM, Nedogoda SV, Arutyunov GP, Karpov YuA, Kobalava ZhD, Orlova YaA, Sychev DA, Zyryanov SK. Management of patients with hypertension, coronary heart disease and chronic heart failure during the COVID-19 pandemic in the primary care setting. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022;28(4):464–476. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-464-476

Введение

В первые месяцы начала пандемии COVID-19 рассматривался исключительно как заболевание легких, в ряде случаев прогрессирующее до острого респираторного дистресс-синдрома [1]. Однако в дальнейшем было показано, что COVID-19 имеет много общих проявлений с системными заболеваниями и вызывает серьезные отдаленные последствия, в том числе и для сердечно-сосудистой системы. С другой стороны, ранее существовавшие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) оказывают прямое влияние на тяжесть течения заболевания и выживаемость пациентов с COVID-19 [2].

В рамках настоящей публикации будет представлено мнение экспертов по ведению кардиологических пациентов при COVID-19 в условиях амбулаторной практики.

Влияние сердечно-сосудистых заболеваний на течение COVID-19

Многочисленные исследования показали, что сопутствующие ССЗ связаны с более тяжелым течением и более высокой смертностью от COVID-19. Метаанализ, проведенный S. Figliozzi и соавторами (2020), показал, что наличие ССЗ в анамнезе утроило шансы (отношение шансов (ОШ) 3,15, 95% доверительный интервал (ДИ) 2,26–4,41) возникновения тяжелого течения COVID-19, которое определялось как смерть, тяжелое течение инфекции, госпитализация в отделение интенсивной терапии (ОИТ), применение искусственной вентиляции легких или прогрессирование заболевания [3].

Метаанализ P. Ssentongo и соавторов (2020) продемонстрировал, что наличие хронической сердечной недостаточности (ХСН) было связано с удвоением шансов летального исхода от COVID-19 (ОШ 2,03, 95% ДИ 1,28–3,21) [4].

Наряду с имеющимися заболеваниями сердечно-сосудистой системы, факторы риска ССЗ также связаны с более высоким риском тяжелого течения и высокой смертностью при COVID-19. Популяционное исследование в Англии показало, что у пациентов с сахарным диабетом (СД) 1-го и 2-го типов повышается риск развития внутрибольничной летальности, связанной с COVID-19 (ОШ 3,51, 95% ДИ 3,16–3,90 и 2,03, 95% ДИ 1,97–2,09 соответственно) [5].

Тяжелое течение и более высокие показатели смертности от COVID-19 также наблюдаются

у больных с ожирением. Анализ 399461 пациентов с COVID-19 привел к выводу, что у людей с ожирением был более высокий риск положительного теста на COVID-19 (ОШ 1,46, 95% ДИ 1,30–1,65), госпитализации (ОШ 2,13, 95% ДИ 1,74–2,60), госпитализации в ОИТ (ОШ 1,74, 95% ДИ 1,46–2,08) и смертности (ОШ 1,48, 95% ДИ 1,22–1,80) [6].

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее часто встречающихся сопутствующих заболеваний среди пациентов с COVID-19. Многочисленные метаанализы показали, что наличие АГ значительно увеличивает вероятность тяжелого течения COVID-19 или смертности [7]. Однако в крупном когортном исследовании, выполненном в Англии и включавшем 17278392 пациентов и 10926 летальных исходов от COVID-19, было показано, что применение поправки на возраст и пол снижало вклад АГ в развитие летальных исходов до 0,89 (95% ДИ 0,85–0,93) и до 0,97 (95% ДИ 0,92–1,01) с поправкой на возраст, пол, СД и ожирение (без применения поправок отношение рисков (ОР) 1,09 (95% ДИ 1,05–1,14)) [8]. При этом в исследовании, в котором артериальное давление (АД) отслеживалось с момента поступления пациента с известной гипертензией в стационар с диагнозом COVID-19, было показано, что систолическое АД (САД) было ниже у выживших по сравнению с умершими пациентами. Пациенты с неконтролируемым АД (САД \geq 140 мм рт. ст. или диастолическим АД (ДАД) \geq 90 мм рт. ст.), зафиксированным \geq 2 раза во время госпитализации, чаще попадали в отделение реанимации и интенсивной терапии ($p = 0,037$), на инвазивную искусственную вентиляцию легких ($p = 0,028$), и у них чаще развивалось повреждение почек ($p = 0,005$). Более строгий контроль АД с целевым уровнем 130/80 мм рт. ст. ассоциирован с меньшей смертностью [9]. В другом исследовании пациенты с АГ в анамнезе, но без антигипертензивной терапии имели более высокий риск смертности по сравнению с пациентами, получавшими антигипертензивное лечение (7,9% против 3,2%, скорректированный ОР 2,17, 95% ДИ 1,03–4,57, $p = 0,041$) [10].

Кроме того, в ряде исследований показано, что контроль АД является важным предиктором выживаемости пациентов с COVID-19 [11].

Согласно данным международного (Российская Федерация, Республика Армения, Республика Беларусь, Республика Казахстан и Кыргызская Республи-

ка, Республика Молдова, Республика Узбекистан) регистра АКТИВ (Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациенТов, перенесшИх инфицирование SARS-CoV-2), включающего 5 808 пациентов (средний возраст 59 (49; 68) лет, мужчин — 46,4%), госпитальная летальность составила 7,6%. Средний возраст умерших пациентов составил 70,24 (62, 80) года, средний возраст выживших пациентов — 56,65 (47, 67) года ($p < 0,001$). Мужской пол и ожирение являлись неблагоприятными прогностическими факторами, которые повышали риск летального исхода в полтора (ОШ 1,529 (95% ДИ 1,22–1,92) $p < 0,001$) и 2 раза (ОШ 2,067, 95% ДИ 1,558–2,743) соответственно.

Среди сопутствующих заболеваний выраженное негативное влияние на прогноз пациентов с COVID-19 оказывала ишемическая болезнь сердца (ИБС), которая была ассоциирована с повышением риска летального исхода почти в 4 раза (ОШ 3,829, 95% ДИ 3,032–4,836, $p < 0,001$), наличие в анамнезе инфаркта миокарда (ОШ 3,005, 95% ДИ 2,165–4,170, $p < 0,001$), инсульта (ОШ 5,02, 95% ДИ 3,592–7,015) $p < 0,001$), фибрилляции предсердий (ОШ 4,239, 95% ДИ 3,17–5,669, $p < 0,001$), СД 2-го типа (ОШ 2,659, 95% ДИ 2,089–3,386, $p < 0,001$), ХСН (ОШ 4,614, 95% ДИ 3,633–5,859, $p < 0,001$). При ХСН I–II функционального класса (ФК) риск летального исхода возрастал почти в 2,5 раза (ОШ 2,446, 1,831–3,267, $p < 0,001$), а при ХСН III–IV ФК — в 6 раз (ОШ 6,124, 4,538–8,266, $p < 0,001$) [12].

Одним из самых значимых факторов риска летального исхода у пациентов с COVID-19 являлась полиморбидность. Для пациентов старше 60 лет наличие 2 и более сопутствующих заболеваний ассоциировано с повышением риска летального исхода более чем в 4,5 раза (ОШ 4,608, 95% ДИ 3,462–6,132, $p < 0,001$). Среди наиболее часто встречающихся сочетаний заболеваний наиболее значимым негативным влиянием на прогноз обладало сочетание АГ и ХСН (ОШ 3,963, 95% ДИ 3,022–5,197, $p < 0,001$), сочетание АГ, ИБС и ХСН (ОШ 4,082, 95% ДИ 3,054–5,455, $p < 0,001$), сочетание АГ, ИБС, ХСН и СД (ОШ 4,215, 2,784–6,382, $p < 0,001$) [12].

Таким образом, наличие у пациентов с COVID-19 ССЗ, таких как ИБС, наличие в анамнезе инфаркта миокарда, инсульта, ХСН и неконтролируемой АГ, повышает вероятность тяжелого течения и летального исхода SARS-CoV-2. Однако в настоящее время есть все основания полагать, что контроль факторов риска и оптимизация терапии ССЗ приводит к улучшению прогноза этой категории больных.

Влияние COVID-19 на течение сердечно-сосудистых заболеваний

Воспалительные механизмы и активация иммунных реакций лежат в основе широкого спектра ССЗ, включая атеросклероз, ХСН, АГ, миокардит [13]. Повышение уровня тропонина Т (ТнТ) у пациентов с COVID-19 через несколько дней после начала лихорадки может свидетельствовать о повреждении миокарда вследствие вирусной инфекции [2]. Механизмы повреждения миокарда, вызванного SARS-CoV-2, окончательно не установлены. Предполагается, что они могут быть связаны с непосредственным воздействием SARS-CoV-2 на кардиомиоциты [15], влиянием гиперсимпатикотонии и системного воспаления [16–18], активацией АПФ2 в сердце и коронарных сосудах. Также значение имеют гипоксия, окислительный стресс и иммунное повреждение [19].

Повреждение миокарда при COVID-19, очевидно, является неблагоприятным прогностическим фактором. В ретроспективном исследовании на 187 пациентах было показано, что смертность при госпитализации у пациентов без сопутствующих ССЗ и нормальном уровне ТнТ составила 7,62% (8 из 105), у больных с сопутствующими ССЗ и нормальном уровне ТнТ — 13,33% (4 из 30), у больных без сопутствующих ССЗ, но с повышенным уровнем ТнТ — 37,50% (6 из 16), у пациентов с сопутствующим ССЗ и повышенным уровнем ТнТ — 69,44% (25 из 36). Таким образом, можно сказать, что повышение уровня ТнТ не всегда является специфическим признаком повреждения миокарда, но при этом может служить прогностическим критерием неблагоприятного прогноза [20].

При COVID-19 происходит повреждение эндотелия и развитие эндотелиальной дисфункции. Так, у пациентов с COVID-19 в ОИТ показано значительное повышение уровней ангиопоэтина-2, FLT-3L и PAI-1, отражающих развитие генерализованной эндотелиопатии. При этом повышение уровня данных факторов ассоциировано с повышением внутрибольничной смертности [21].

При изучении сосудов сетчатки, являющихся маркером системных сосудистых изменений, в острой фазе COVID-19 и после выздоровления пациентов было показано, что средний диаметр артерий (MAD) и средний диаметр вен (MVD) были значительно выше у пациентов с COVID-19 ($n = 59$) по сравнению с неинфицированными пациентами ($n = 80$) ($p < 0,0001$). И MAD, и MVD значительно уменьшились у пациентов с COVID-19 при последующем наблюдении (с $97,5 \pm 10,9$ до $92,2 \pm 11,4$ мкм, $p < 0,0001$ и с $133,1 \pm 19,3$ до $124,6 \pm 16,1$ мкм, $p < 0,0001$ соответственно). Несмотря на

это уменьшение, диаметр сосудов оставался значительно выше у пациентов с тяжелым течением COVID-19 по сравнению с неинфицированными пациентами [22].

COVID-19 может привести к увеличению инсулинорезистентности у пациентов с СД (особенно с ожирением). Даже среднетяжелое течение COVID-19 вызывает выраженную воспалительную реакцию, о чем свидетельствуют высокие уровни интерлейкинов (IL) IL-6, IL-1 β , фактора некроза опухоли- α (TNF- α), хемоаттрактантного белка моноцитов-1 (MCP-1) и индуцибельного белка-10, что в дальнейшем определяет снижение чувствительности к инсулину. Более того, сопутствующее ожирение, усугубляя цитокиновый ответ, способствует усилению инсулинорезистентности [23].

При COVID-19 отмечаются нарушения и в системе гемостаза. Показана активация коагуляции с одновременным нарушением фибринолиза, что повышает риск развития тромбоэмболических осложнений. У пациентов, поступивших в ОИТ с COVID-19 ($n = 44$), при отсутствии лизиса тромба через 30 минут и уровнем Д-димера > 2600 нг/мл частота венозных тромбоэмболических осложнений составила 50% по сравнению с 0% у пациентов без данных нарушений ($p = 0,008$) [24].

В масштабном исследовании были проанализированы когорты из 153 760 человек с COVID-19, а также два набора контрольных когорт с 5 637 647 (современный контроль) и 5 859 411 (исторический контроль) человек для оценки рисков ССЗ. Было показано, что после первых 30 дней после заражения и далее в течение года пациенты с COVID-19 подвержены повышенному риску развития ССЗ, включая цереброваскулярные расстройства, аритмии, ишемическую и неишемическую болезнь сердца, перикардит, миокардит, сердечную недостаточность и тромбоэмболические состояния [25]. Эти риски были очевидны даже среди лиц, которым не требовалась госпитализация во время острой фазы инфекции, и далее они увеличивались в зависимости от условий оказания помощи во время острой фазы (амбулаторные, госпитализированные и госпитализированные в отделение реанимации и интенсивной терапии). Полученные в этом масштабном исследовании результаты свидетельствуют о том, что риск ССЗ в течение 1 года у выживших после острого COVID-19 является значительным.

Таким образом, в настоящее время не осталось сомнений, что COVID-19 может вызывать появление новых и способствовать прогрессированию существующих ССЗ. Несмотря на то, что наибольшей опасности подвергаются паци-

енты, перенесшие тяжелую форму заболевания, пациенты, перенесшие инфекцию SARS-CoV-2 в амбулаторных условиях, также должны оставаться в зоне внимания врачей первичного звена в связи с повышением рисков целого ряда осложнений.

Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с COVID-19

Вирус SARS-CoV-2 проникает внутрь клеток, связываясь в основном с АПФ2, хотя описаны и другие рецепторы, принимающие участие в данном процессе [26]. АПФ2 представляет собой мембраносвязанную пептидазу, которая уравнивает физиологическую функцию АПФ. АПФ отвечает за образование ангиотензина II путем расщепления ангиотензина I, который впоследствии связывается с рецептором ангиотензина II типа 1 и изменяет тонус сосудов, кровяное давление, объем циркулирующей жидкости и гомеостаз электролитов. В противоположность АПФ, АПФ2 инактивирует ангиотензин II, с образованием ангиотензина 1–7. Этот пептид потенциально оказывает сосудорасширяющее действие и подавляет активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Таким образом, SARS-CoV-2, связываясь с рецептором АПФ2, не только проникает внутрь клеток, но и может снижать активность АПФ2, что сопровождается повышением активности АПФ и может играть важную роль в патогенезе заболевания. Проникновению вируса в клетки альвеолярного эпителия легких способствует высокий уровень экспрессии АПФ2 в этих клетках, что приводит к усиленному связыванию со spike белком SARS-CoV-2 [27]. В исследованиях на животных было показано, что ингибирование РААС может привести к усилению клеточной экспрессии АПФ2 [28].

На основании этих данных в начале пандемии высказывались предположения о том, что лечение препаратами, ингибирующими РААС, может повышать восприимчивость пациентов к COVID-19 [29]. С другой стороны, показано что блокада РААС теоретически может защищать пациентов от тяжелых последствий COVID-19 за счет усиления экспрессии АПФ2, который оказывает противовоспалительное действие в легких [30]. Поэтому целый ряд исследований был направлен на оценку эффективности и безопасности применения блокаторов РААС у пациентов с COVID-19.

В проспективном рандомизированном открытом исследовании REPLACE COVID, проведенном в 20 крупных специализированных больницах в семи странах мира 152 пациента (средний возраст 62 ± 12 года, 45% женщин) были случайным образом

распределены на продолжение ($n = 75$) или прекращение ($n = 77$) приема ингибитора РААС.

21 % пациентов в группе продолжения лечения по сравнению 18 % из группы прекращения лечения потребовались госпитализация в ОИТ или инвазивная искусственная вентиляция легких, и 15 % в группе продолжения лечения по сравнению с 13 % в группе прекращения лечения умерли ($p > 0,05$). Между исследуемыми группами не было никакой разницы в частоте нежелательных явлений, величине АД, сывороточном уровне калия и креатинина [31].

В одноцентровое, ретроспективное, когортное исследование было включено 2 864 пациента с COVID-19, 1 628 из которых имели АГ. Пациенты, принимавшие до госпитализации ингибиторы РААС, имели более низкий риск неблагоприятных клинических исходов, включая смерть, острый респираторный дистресс-синдром, дыхательную недостаточность, септический шок, искусственную вентиляцию легких и госпитализацию в ОИТ (ОР = 0,35, 95 % ДИ 0,14–0,86, $p = 0,022$) [32].

При ретроспективном анализе 1 946 пациентов, включенных в реестр Lean European Open Survey по SARS-CoV-2 (LEOSS) с ССЗ или АГ, было сформировано три группы пациентов: 854 пациента не принимали ингибиторы РААС, 599 пациентов принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и 493 пациента принимали БРА. Анализ выявил значительно более низкую частоту летальных исходов у пациентов, получавших блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА) ($n = 33/318$; 10,4%), по сравнению с пациентами, получавшими ИАПФ ($n = 60/348$; 17,2%) или больными, не получавшими ни ИАПФ, ни БРА ($n = 90/466$; 19,3%; $p < 0,034$). Интересно отметить, что экспрессия (оценивалась иммуногистохимически) АПФ2 в образцах легких человека не изменялась у пациентов, принимавших модуляторы РААС [33].

Данные результаты свидетельствуют о безопасности и целесообразности применения блокаторов РААС у пациентов с COVID-19.

В ряде исследований оценивались эффективность и безопасность применения антигипертензивных препаратов других фармакологических групп.

В рандомизированном тройном слепом многоцентровом клиническом исследовании сравнивалась терапия ИАПФ/БРА и амлодипином ± карведилолом у пациентов с COVID-19. Было рандомизировано 64 пациента с COVID-19 в возрасте 66–80 (51,6%) и 46–65 лет (42,2%). В ходе исследования между группами не было получено существенной разницы в показателях САД и ДАД, в количестве дней пребывания в ОИТ или в стационаре, частотой выписки или частотой повторной госпитализации [34].

В ретроспективном обсервационном исследовании на 1 584 госпитализированных пациентах с SARS-CoV-2 из 10 больниц в Нидерландах изучалось влияние отмены антигипертензивных препаратов на исходы заболевания. Прекращение приема БРА, ИАПФ и β-блокаторов, даже с поправкой на пол, возраст и тяжесть симптомов во время госпитализации, приводило к увеличению риска смерти от SARS-CoV2 в 2–4 раза: БРА ОШ 2,65, 95 % ДИ 1,17–6,04, ИАПФ ОШ 2,28, 95 % ДИ 1,15–4,54, и самым высоким оказалось повышение риска смерти при отмене β-блокаторов — в 3,6 раза (ОШ 3,60, 95 % ДИ 1,10–10,27). При прекращении приема блокаторов кальциевых каналов (БКК) и диуретиков такого эффекта не наблюдалось [35].

В многоцентровом ретроспективном исследовании на 2 190 взрослых пациентах, госпитализированных с лабораторно подтвержденным COVID-19 с сопутствующей АГ, изучалась зависимость между клиническими исходами, тяжестью заболевания и применением ИАПФ, БРА, БКК, β-блокаторов и тиазидных диуретиков.

Применение БРА приводило к улучшению исходов заболевания (смертности) у всех пациентов (скорректированное на возраст, пол, исходное АД ОШ = 0,421, 95 % ДИ 0,19–0,934, $p = 0,033$), так же как и у пациентов старше 65 лет (скорректированное ОШ = 0,202, 95 % ДИ 0,055–0,745, $p = 0,016$). БКК улучшали исходы у пожилых пациентов (скорректированное ОШ = 0,22, 95 % ДИ 0,062–0,778, $p = 0,019$) [36].

В когортном исследовании в Южной Корее были проанализированы данные 101 657 взрослых пациентов с АГ в возрасте 20 лет и старше. Среди них у 1 889 пациентов (1,9%) был диагностирован COVID-19, а госпитальная летальность зафиксирована у 193 пациентов (10,2%). В многовариантной модели использование β-блокаторов было связано со снижением заболеваемости COVID-19 на 18% (ОШ 0,82, 95 % ДИ 0,69–0,98, $p = 0,029$). Применение БКК было связано со снижением госпитальной летальности на 42% (ОШ 0,58, 95 % ДИ 0,38–0,89, $p = 0,012$). Использование других сердечно-сосудистых препаратов не было связано с заболеваемостью COVID-19 или уровнем госпитальной летальности [37].

В ретроспективное исследование было включено 79 пациентов с COVID-19 в критическом состоянии (средний возраст 65 ± 12 лет, 67% мужчины). 57 (72%) пациентов умерли. Частота тахикардий у невыживших пациентов была значительно выше, чем у выживших ($p = 0,04$). Пожилые пациенты и пациенты с желудочковыми тахикардиями имели более высокий риск смерти ОР 3,302

(95 % ДИ, 1,524–7,154, $p = 0,002$) и 1,045 (95 % ДИ, 1,020–1,071, $p = 0,000$) соответственно. Применение β -блокаторов было связано с более низким риском смерти (ОР 0,219, 95 % ДИ, 0,066–0,722, $p = 0,013$) [38].

Метаанализ семи исследований, в которых приняли участие 8 413 пациентов с COVID-19, выявил значительное снижение риска смертности от всех причин при догоспитальном использовании БКК по сравнению с лицами, не принимавшими БКК (ОШ = 0,65, 95 % ДИ 0,49–0,86). Метаанализ четырех исследований, в которых приняли участие 2 618 пациентов с COVID-19, показал значительное снижение вероятности тяжелого течения заболевания при применении БКК до госпитализации по сравнению с лицами, не принимавшими БКК (ОШ = 0,61, 95 % ДИ 0,44–0,84) [39].

В российском открытом проспективном исследовании проводилась оценка эффективности и безопасности применения комбинации бромгексина в дозе 8 мг 4 раза в сутки и спиронолактона 50 мг в сутки при начальных стадиях COVID-19 (Бромгексин И Спинолактон для лечения КоронаВирусной Инфекции, Требующей госпитализации (БИСКВИТ)). Межгрупповой анализ выявил статистически значимое сокращение сроков госпитализации с 10,4 до 9 дней (на 1,5 дня, $p = 0,033$) и времени лихорадки с 6,5 до 3,9 дня (на 2,5 дня, $p < 0,001$) при приеме бромгексина и спиронолактона [40].

Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные убедительно свидетельствуют о безопасности применения всех основных классов антигипертензивных препаратов у пациентов с COVID-19. Получены данные о положительном влиянии β -адреноблокаторов и БКК на исходы и выживаемость пациентов. Рекомендации о продолжении приема сердечно-сосудистых препаратов при развитии COVID-19 в настоящее время имеют надежное обоснование. В этот период в полной мере сохраняются преимущества фиксированных комбинаций, повышающих приверженность пациентов к лечению.

Межлекарственные взаимодействия при терапии COVID-19 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Учитывая широкое распространение сопутствующих ССЗ у пациентов с COVID-19, высока вероятность полипрагмазии, что предрасполагает к развитию межлекарственных взаимодействий и может повлиять на эффективность и безопасность проводимой терапии.

При этом наиболее значимыми являются межлекарственные взаимодействия антикоагулянтов

(прежде всего прямых оральных антикоагулянтов) с другими лекарственными препаратами, в результате которых могут увеличиваться риски кровотечений:

- фармакодинамические взаимодействия антикоагулянтов с нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), системными глюкокортикостероидами (ГКС), приводящие к увеличению риска кровотечений [41, 42];

- фармакокинетические взаимодействия антикоагулянтов с антимикробными препаратами — ингибиторами СYP (макролиды, фторхинолоны, азолы) [43];

- увеличение биодоступности прямых оральных антикоагулянтов у пациентов после антибактериальной терапии из-за изменения микробиоты кишечника [44].

В ходе ретроспективного анализа безопасности межлекарственных взаимодействий у пациентов с COVID-19, по данным 6 025 участников программы Medicare Advantage, было показано, что клинически значимые межлекарственные взаимодействия увеличивали продолжительность госпитализации пациентов при наличии 2–3 сопутствующих заболеваний (на 10%, 95 % ДИ 2–18%) и при наличии СД (на 7%, 95 % ДИ 1–13%, $p = 0,031$) [45].

Наиболее важные межлекарственные взаимодействия, которые необходимо учитывать при терапии COVID-19 у пациентов с ССЗ, представлены в таблице 1.

Постковидный синдром

Т. Greenhalgh и соавторы (2020) первыми определили пост-COVID-19 как продолжительное заболевание, продолжающееся более 3 недель после острого появления симптомов. Более 10% людей с COVID-19 переносят длительную болезнь [47]. Термин длительный COVID-19 был определен как стойкие симптомы, продолжающиеся более 12 недель после появления симптомов. Некоторые исследователи и клиницисты расширили определение Т. Greenhalgh, исключив время госпитализации, обозначив пост-COVID-19 с момента выписки из стационара [48].

Некоторые авторы выделяют пять категорий постковидного синдрома, обозначаемых как тип I–V, с критериями, основанными на начальных симптомах, продолжительности симптомов, отсроченном появлении симптомов и периоде «затишья». [49]. Другие клиницисты классифицируют только острую фазу пост-COVID-19 в следующие категории: (а) остаточные симптомы острой инфекции, которые продолжаются после заражения; (б) продолжающаяся органная дисфункция после

Таблица 1

МЕЖЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ С ПРЕПАРАТАМИ, ПРИМЕНЯЕМЫМИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ COVID-19 [46]

Препарат для лечения COVID-19	Кардиологический препарат	Необходимый контроль
Дексаметазон	Варфарин	Мониторирование МНО
Метилпреднизолон	Варфарин	Мониторирование МНО
Антиретровирусные препараты	Антиаритмические препараты	С осторожностью используйте дигоксин или препараты, удлиняющие интервал QT
	Новые оральные антикоагулянты	Избегайте аписабана и ривароксабана
	Статины	Начинайте с низких доз розувастатина или аторвастатина
	Варфарин	Мониторирование МНО
Колхицин	Статины	Рассмотрите снижение дозы статинов
Колхицин	СУР3А4 ингибитор	Рассмотрите снижение дозы колхицина

Примечание: МНО — международное нормализованное отношение.

первоначального выздоровления; (с) новые симптомы после первоначального бессимптомного течения [48].

Наиболее распространенными симптомами постковидного синдрома являются усталость и одышка, которые длятся в течение нескольких месяцев после острого COVID-19. Другие стойкие симптомы могут включать боли в груди и суставах, учащенное сердцебиение, когнитивные и психические нарушения, миалгию, нарушение обоняния и вкуса, кашель, головную боль, желудочно-кишечные и сердечные заболевания [50].

Согласно данным международного регистра АКТИВ (предварительные данные, проанализировано 2 256 пациентов, средний возраст 55,27 ± 13,00 лет, мужчины — 43,7%) через 3 месяца наблюдения после выписки хотя бы 1 симптом сохранялся у 38,2% пациентов, а через 6 месяцев наблюдения — у 27,7%. Самыми частыми симптомами были слабость и одышка. Эти симптомы наблюдались у каждого третьего пациента через 3 месяца и у каждого пятого через 6 месяцев. Обращало на себя внимание, что в первые 3 месяца многие пациенты (18,6%) предъявляли жалобы на подъемы АД на фоне ранее эффективной антигипертензивной терапии, а также сердцебиение (11,2%). Реже у пациентов длительно сохранялись боли в груди и потеря вкуса и обоняния.

В постгоспитальном периоде в течение 3 и 6 месяцев наблюдения у 5,6% и 6,4% пациентов были диагностированы «новые» заболевания. Сравнительный анализ показателей заболеваемо-

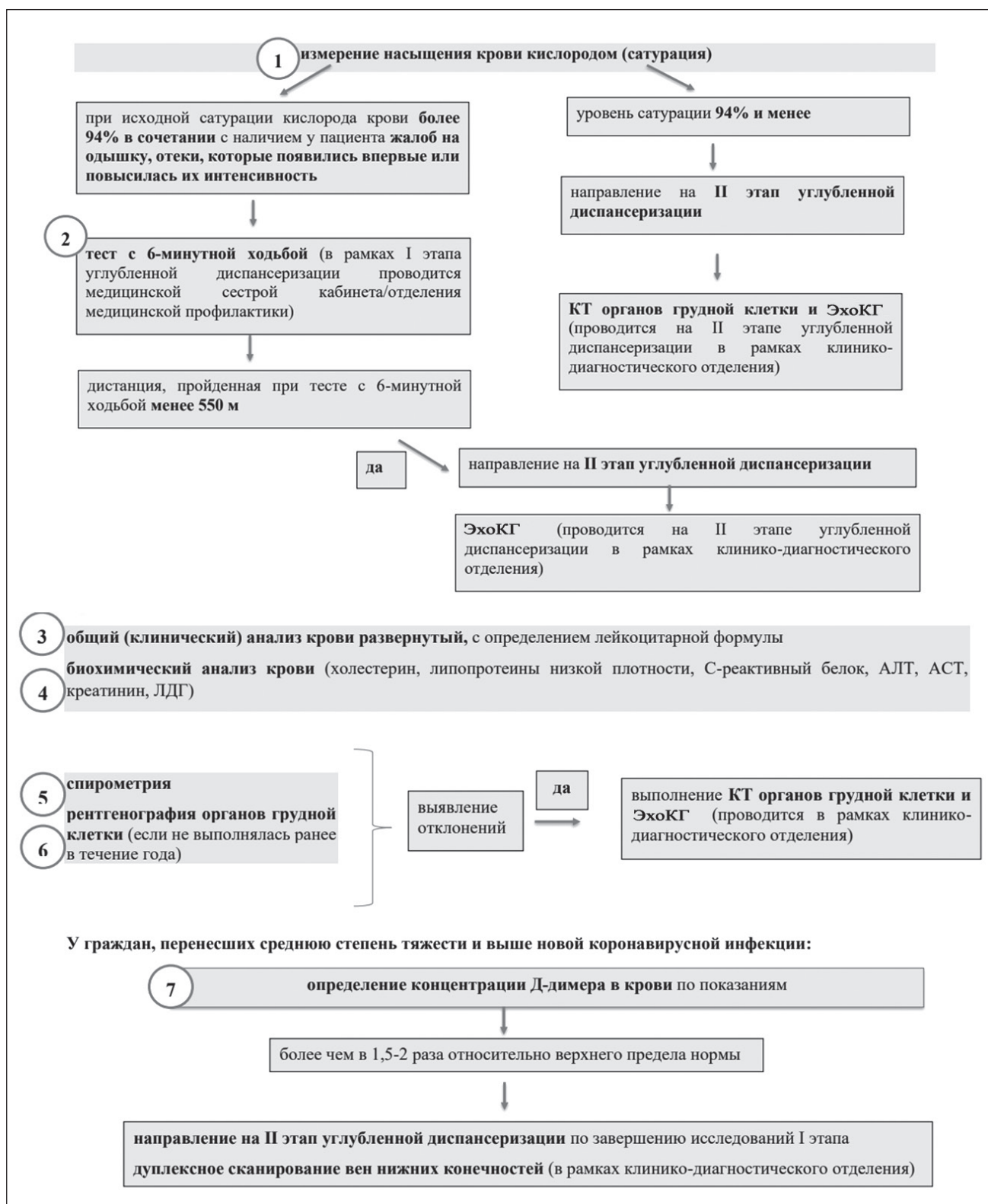
сти «новыми» заболеваниями с показателями заболеваемости населения Российской Федерации (по впервые диагностированным заболеваниям) за 12 месяцев 2018 года показал значимо больший уровень выявления «новых» случаев АГ, ИБС, инфаркта миокарда и СД у пациентов, перенесших COVID-19, и примерно одинаковый уровень выявления «новых» онкологических заболеваний в сравнении с данными Росстата за 2018 год.

Летальность пациентов в постгоспитальном периоде составила 1,9% в первые 3 месяца наблюдения и 0,2% за 4–6 месяцев наблюдения. При дифференцированном анализе летальности в зависимости от варианта коморбидности было обнаружено, что наибольший уровень летальности наблюдался в первые 3 месяца в группе пациентов с ХСН II–IV ФК, а также у пациентов с ССЗ и онкологическими заболеваниями. Наличие хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы не влияло на летальность пациентов [51].

Таким образом, пациенты, перенесшие COVID-19, требуют большего внимания со стороны медицинских работников первичного звена здравоохранения. Учитывая данные обстоятельства, в Российской Федерации разработана расширенная программа диспансеризации пациентов, перенесших COVID-19 [52–54].

Основной целью диспансеризации является раннее выявление осложнений у граждан, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Диспансеризация включает два этапа (рис. 1).

Рисунок 1. Углубленная диспансеризация пациентов, перенесших COVID-19 (по материалам [55])



Дифференциальная диагностика поражения легких и сердца при постковидном синдроме

Диагностика сердечно-сосудистой патологии в острый период обычно не вызывает затруднений и отражена в соответствующих клинических рекомендациях.

В то же время дифференциальная диагностика поражения легких и сердца в постковидном периоде может вызвать затруднения. Основные подходы отражены в таблице 2.

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ
И СЕРДЦА ПРИ ПОСТКОВИДНОМ СИНДРОМЕ [56]**

Критерий	Кардиологическая патология (ассоциированная или не связанная с COVID-19)	Пульмонологическая COVID-ассоциированная патология
Анамнестические данные в острую фазу	<ul style="list-style-type: none"> – заболевание сердца, диагностированное во время острой фазы COVID-19 (конкретное заболевание, возникшее во время острой фазы, должно рассматриваться как потенциальная причина фактических признаков и симптомов) – уровень Tn (если он повышен) – применение гидроксихлорохина 	<ul style="list-style-type: none"> – тяжелое острое поражение легких, требующее оксигенотерапии, особенно если необходима длительная инвазивная вентиляция легких – визуализация легких, показывающая серьезное повреждение легких – без иммуносупрессивной терапии – возможно, нет высоких уровней тропонина при лабораторном исследовании
Анамнез	<ul style="list-style-type: none"> – факторы риска ССЗ (гиперхолестеринемия, СД, АГ) – предшествующие ССЗ – возможен высокий уровень BNP 	<ul style="list-style-type: none"> – признаки и симптомы сохраняются через 2–3 месяца после острой фазы – нет высокого BNP
Эхокардиография	<ul style="list-style-type: none"> – дисфункция левых камер сердца (снижение глобальной или региональной сократимости) – возможно отсутствие дисфункции правых камер, и давление в легочной артерии не повышено 	<ul style="list-style-type: none"> – дисфункция правых камер сердца – увеличенное давление в легочной артерии > 45 мм с дисфункцией правых камер или нормальная функция правых камер (возможно отсутствие дисфункции левых камер)
УЗИ или КТ легких	<ul style="list-style-type: none"> – отсутствие повреждений легких – отсутствие признаков предшествующей эмболии 	<ul style="list-style-type: none"> – сохраняющиеся изображения повреждения легких (пневмония, связанная с COVID-19) – возможное свидетельство предыдущей легочной эмболии
Осмотр кардиолога	<ul style="list-style-type: none"> – преобладают симптомы одышки, боли в грудной клетке, усталость, сердцебиение – признаки сердечной недостаточности, аритмия – «трескучие» шумы при аускультации легких отсутствуют 	<ul style="list-style-type: none"> – одышка — основной симптом – «трескучие» шумы при аускультации легких

Примечание: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; СД — сахарный диабет; АГ — артериальная гипертензия; УЗИ — ультразвуковое исследование; КТ — компьютерная томография.

Заключение

Таким образом, на основе имеющихся на данный момент научных данных можно сделать следующие выводы:

- Наличие у пациентов с COVID-19 ССЗ и сердечно-сосудистых факторов риска повышает риск развития тяжелого течения заболевания и неблагоприятных исходов. Своевременный контроль факторов риска позволяет рассчитывать на улучшение прогноза этой категории больных.

- Антигипертензивные препараты всех основных 5 классов являются безопасными при терапии пациентов с COVID-19 и сопутствующими ССЗ, а их

отмена приводит к неблагоприятным последствиям. При развитии COVID-19 рекомендуется продолжение приема сердечно-сосудистых препаратов. Получены данные о положительном влиянии β-блокаторов и БКК на исходы и выживаемость пациентов. Фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов сохраняют свои преимущества, поскольку повышают приверженность пациентов к лечению.

Пациенты, перенесшие COVID-19, имеют повышенный риск развития «новых» ССЗ и обострения имеющихся заболеваний, поэтому требуют большего внимания со стороны медицинских работников первичного звена здравоохранения. **Несмотря на то,**

что наибольшей опасности подвергаются пациенты, перенесшие тяжелую форму заболевания, пациенты, перенесшие COVID-19 в амбулаторных условиях, также должны оставаться в зоне внимания врачей первичного звена. Учитывая данные обстоятельства, в Российской Федерации разработана расширенная программа диспансеризации пациентов, перенесших COVID-19.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–733. doi:10.1056/NEJMoa2001017
- Task Force for the management of COVID-19 of the European Society of Cardiology. European Society of Cardiology guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 1 — epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Eur Heart J.* 2021;43(11):1033–1058. doi:10.1093/eurheartj/ehab696
- Figliozzi S, Masci PG, Navid Ahmadi N, Tondi L, Koutli E, Aimo A et al. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2020;50(10): e13362. doi:10.1111/eci.13362
- Ssentongo P, Ssentongo AE, Heilbrunn ES, Ba DM, Chinchilli VM. Association of cardiovascular disease and 10 other pre-existing comorbidities with COVID-19 mortality: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(8):e0238215. doi:10.1371/journal.pone.0238215
- Barron E, Bakhai C, Kar P, Weaver A, Bradley D, Ismail H et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(10):813–822. doi:10.1016/S2213-8587(20)30272-2
- Popkin BM, Du S, Green WD, Beck MA, Algaith T, Herbst CH et al. Individuals with obesity and COVID-19: a global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obes Rev.* 2020;21(11):e13128. doi:10.1111/obr.13128
- Del Sole F, Farcomeni A, Loffredo L, Carneval R, Menichelli D, Vicario T et al. Features of severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2020;50(10):e13378. doi:10.1111/eci.13378
- Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE et al. Factors associated with COVID-19-related death using Open SAFELY. *Nature.* 2020;584(7821):430–436. doi:10.1038/s41586-020-2521-4
- Wang T, Tang R, Ruan H, Chen R, Zhang Z, Sang L et al. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Predictors of fatal outcomes among hospitalized COVID-19 patients with pre-existing hypertension in China. *Clin Respir J.* 2021;15(8):915–924. doi:10.1111/crj.13382
- Gao C, Cai Y, Zhang K, Zhou L, Zhang Y, Zhang X et al. Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: a retrospective observational study. *Eur Heart J.* 2020;41(22):2058–2066. doi:10.1093/eurheartj/ehaa433
- Martínez-Botía P, Bernardo A, Acebes-Huerta A, Caro A, Leoz B, Martínez-Carballeira D et al. Clinical management of hypertension, inflammation and thrombosis in hospitalized COVID-19 patients: impact on survival and concerns. *J Clin Med.* 2021;10(5):1073. doi:10.3390/jcm10051073
- Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г., Беленков Ю. Н., Конради А. О., Лопатин Ю. М. и др. Международный регистр “Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших Инфицирование SARS-CoV-2” (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(4):4470. doi:10.15829/1560-4071-2021-4470. [Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, Belenkov YN, Konradi AO, Lopatin YM et al. International register “Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors” (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of predictors of short-term adverse outcomes in COVID-19. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(4):4470. doi:10.15829/1560-4071-2021-447. In Russian].
- Drummond GR, Vinh A, Guzik TJ, Sobey CG. Immune mechanisms of hypertension. *Nat Rev Immunol.* 2019;19(8):517–532. doi:10.1038/s41577-019-0160-5
- Bojkova D, Wagner JUG, Shumliakivska M, Aslan GS, Umer Saleem U, Arne Hansen A et al. SARS-CoV-2 infects and induces cytotoxic effects in human cardiomyocytes. *Cardiovasc Res.* 2020;116(14):2207–2215. doi:10.1093/cvr/cvaa267
- Bartoloni E, Perricone C, Cafaro G, Gerli R. Hypertension and SARS-CoV-2 infection: is inflammation the missing link? *Cardiovasc Res.* 2020;116(13):e193-e194. doi:10.1093/cvr/cvaa273
- Smeda M, Chlopicki S. Endothelial barrier integrity in COVID-19-dependent hyperinflammation: does the protective facet of platelet function matter? *Cardiovasc Res.* 2020;116(10):e118-e121. doi:10.1093/cvr/cvaa190
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y 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
- Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res.* 2020;116(6):1097–1100.
- Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811–818. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017
- Meizlish ML, Pine AB, Goshua G, C-Hong C, Hanming Z, Jason B et al. Circulating markers of angiogenesis and endotheliopathy in COVID-19. *Pulm Circ.* 2020;10(4):2045894020966547. doi:10.1101/2020.06.29.20140376
- Invernizzi A, Schiuma M, Parrulli S, Torre A, Zicarelli F, Colombo V et al. Retinal vessels modifications in acute and post-COVID-19. *Sci Rep.* 2021;11(1):19373. doi:10.1038/s41598-021-98873-1
- Kassir R. Risk of COVID-19 for patients with obesity. *Obes Rev.* 2020;21(6):e13034. doi:10.1111/obr.13034
- Wright FL, Vogler TO, Moore EE, Moore HB, Wohlauer MV, Urban S et al. Fibrinolysis shutdown correlation with thromboembolic events in severe COVID-19 infection. *J Am Coll Surg.* 2020;231(2):193–203.e1. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2020.05.007
- Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med.* 2022;28(3):583–590. doi:10.1038/s41591-022-01689-3
- Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science.* 2020;367(6485):1444–1448. doi:10.1126/science.abb2762
- South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020;318(5):H1084–H1090. doi:10.1152/ajpheart.00217.2020
- Jessup JA, Gallagher PE, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, Chappell MC. Effect of angiotensin II blockade on a new congenic model of hypertension derived from transgenic

- Ren-2 rats. *Circulation*. 2006;291(5):H2166–72. doi:10.1152/ajpheart.00061.2006.
28. Sommerstein R, Gräni C. Rapid response: preventing a COVID-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal Covid-19. *Br Med J*. 2020;368: m810. doi:10.1136/bmj.m810
29. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res*. 2020;81(5):537–540. doi:10.1002/ddr.21656
30. Cohen JB, Hanff TC, William P, Sweitzer N, Rosado-Santander NR, Medina C et al. Continuation versus discontinuation of renin-angiotensin system inhibitors in patients admitted to hospital with COVID-19: a prospective, randomised, open-label trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(3):275–284. doi:10.1016/S2213-2600(20)30558-0
31. Chen R, Yang J, Gao X, Ding X, Yang Y, Shen Y et al. Influence of blood pressure control and application of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors on the outcomes in COVID-19 patients with hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22(11):1974–1983. doi:10.1111/jch.14038
32. Cremer S, Pilgram L, Berkowitsch A, Stecher M, Rieg S, Shumliakivska M et al. LEOSS study group (2021). Angiotensin II receptor blocker intake associates with reduced markers of inflammatory activation and decreased mortality in patients with cardiovascular comorbidities and COVID-19 disease. *PLoS One*. 2021;16(10):e0258684. doi:10.1371/journal.pone.0258684
33. Najmeddin F, Solhjoo M, Ashraf H, Salehi M, Rasooli F, Ghoghaei M et al. Effects of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors on early outcomes of hypertensive COVID-19 patients: A Randomized Triple-Blind Clinical Trial. *Am J Hypertens*. 2021; hpab111. doi:10.1093/ajh/hpab111
34. Cremer S, Pilgram L, Berkowitsch A, Stecher M, Rieg S, Shumliakivska M et al. Discontinuation of antihypertensive medications on the outcome of hospitalized patients with severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2. *Hypertension*. 2021;78(1):165–173. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17328
35. Yan F, Huang F, Xu J, Yang P, Qin Y, Lv J et al. Antihypertensive drugs are associated with reduced fatal outcomes and improved clinical characteristics in elderly COVID-19 patients. *Cell Discov*. 2020;6(1):77. doi:10.1038/s41421-020-00221-6
36. Oh TK, Cho HW, Suh JW, Song IA. Incidence and mortality associated with cardiovascular medication among hypertensive COVID-19 patients in South Korea. *Yonsei Med J*. 2021;62(7):577–583. doi:10.3349/ymj.2021.62.7.577
37. Gao P, Wu W, Tian R, Yan X, Qian H, Guo F et al. Association between tachyarrhythmia and mortality in a cohort of critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Ann Transl Med*. 2021;9(10):883. doi:10.21037/atm-21-2282
38. Kow CS, Ramachandram DS, Hasan SS. Clinical outcomes of hypertensive patients with COVID-19 receiving calcium channel blockers: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Res*. 2021;45(2):360–363. doi:10.1038/s41440-021-00786-z
39. Мареев В. Ю., Орлова Я. А., Плисюк А. Г., Павликова Е. П., Мацкеплишвили С. Т., Акопян Ж. А. и др. Результаты открытого проспективного контролируемого сравнительного исследования по лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Бромгексин И Спиринолактон для лечения Корона-Вирусной Инфекции, Требующей госпитализации (БИСКВИТ). *Кардиология*. 2020;60(10):4–15. [Mareev VYu, Orlova YaA, Plisyuk AG, Pavlikova EP, Matskeplishvili ST, Akopyan ZA et al. Results of open-label non-randomized comparative clinical trial: “BromhexIne and Spironolactone for CoronavirUs Infection requiring hospiTalization (BISCUIT)”. *Kardiologiya = Cardiology*. 2020;60(10):4–15. In Russian].
40. Kreutz R, Haas S, Holberg G, Lassen MR, Mantovani LG, Schmidt A et al. Rivaroxaban compared with standard thromboprophylaxis after major orthopaedic surgery: co-medication interactions. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81(4):724–734. doi:10.1111/bcp.12836
41. Holt A, Blanche P, Zareini B, Rasmussen PV, Strange JE, Rajan D et al. Gastrointestinal bleeding risk following concomitant treatment with oral glucocorticoids in patients on non-vitamin K oral anticoagulants. *Heart*. doi:10.1136/heartjnl-2021-319503
42. Голухова Е. З., Арсланбекова С. М., Сычев Д. А., Кузнецова Е. В. Особенности дозирования варфарина в условиях полифармакотерапии у пациентов после имплантации искусственных клапанов сердца. *Креативная кардиология*. 2013;1:58–65. [Golukhova EZ, Arslanbekova SM, Sychev DA, Kuznetsova EV. Peculiarities of dosing of warfarin under conditions of polypharmacotherapy in patients after implantation of artificial heart valves. *Creative Cardiology*. 2013;1:58–65. In Russian].
43. Zhang J, Chen W, Qian J, Fu J, Wu T, Lv M et al. Changes in the gut microbiota may affect the clinical efficacy of oral anticoagulants. *Front Pharmacol*. doi:10.3389/fphar.2022.860237
44. Ashcraft K, Moretz C, Schenning C, Rojahn S, Vines Tanudtanud K, Magoncia GO et al. Unmanaged pharmacogenomic and drug interaction risk associations with hospital length of stay among Medicare advantage members with COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *J Pers Med*. 2021;11(11):1192. doi:10.3390/jpm11111192
45. ESC guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 2 — care pathways, treatment, and follow-up. *Eur Heart J*. 2022;43(11):1059–1103. doi:10.1093/eurheartj/ehab697
46. Greenhalgh T, Knight M, A’Court C, Buxton M, Husain L. Management of postacute covid-19 in primary care. *Br Med J*. 2020;370:m3026. doi:10.1136/bmj.m3026
47. Amenta EM, Spallone A, Rodriguez-Barradas MC, El Sahly HM, Atmar RL, Kulkarni PA. Postacute COVID-19: an overview and approach to classification. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(12):ofaa509. doi:10.1093/ofid/ofaa509
48. Pavli A, Theodoridou M, Maltezou HC. Post-COVID syndrome: incidence, clinical spectrum, and challenges for primary healthcare professionals. *Arch Med Res*. 2021;52(6):575–581. doi:10.1016/j.arcmed.2021.03.010
49. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53(10):737–754. doi:10.1080/23744235.2021.1924397
50. Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г. от имени группы соавторов. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)». Предварительные данные (6 месяцев наблюдения). *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(10):4708. doi:10.15829/1560-4071-2021-4708 [Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG on behalf of co-authors. Clinical features of post-COVID-19 period. Results of the international register “Dynamic analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors (AKTIV SARS-CoV-2)”. Data from 6-month follow-up. *Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26(10):4708. doi:10.15829/1560-4071-2021-4708. In Russian].
51. Правительство Российской Федерации, Постановление от 18 июня 2021 г. № 927 «О внесении изменений в Программу государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов». [Government of the Russian Federation, Decree of June 18, 2021 No. 927 “On amendments to the program of state guarantees of free medical care for citizens for 2021 and for the planning period of 2022 and 2023”. In Russian].
52. Министерство Здравоохранения Российской Федерации, Приказ № 404н от 27.04.2021 «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и дис-

пансеризации определенных групп взрослого населения». [Ministry of health of the Russian Federation, Order No. 404n dated April 27, 2021 “On approval of the Procedure for conducting a preventive medical examination and medical examination of certain groups of the adult population”. In Russian].

53. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Приказ № 698н от 1.07.2021 «Об утверждении Порядка направления граждан на прохождения углубленной диспансеризации, включая категории граждан, проходящих углубленную диспансеризацию в первоочередном порядке». [Ministry of Health of the Russian Federation, Order No. 698n dated July 1, 2021 “On approval of the procedure for sending citizens to undergo in-depth medical examination, including categories of citizens undergoing in-depth medical examination as a matter of priority”. In Russian].

54. Методическое пособие по проведению профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения, углублённой диспансеризации для граждан, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), Москва, 2021. [Methodological guide for conducting preventive medical examination and medical examination of certain groups of the adult population, in-depth medical examination for citizens who have had a new coronavirus infection (COVID-19), Moscow, 2021. In Russian].

55. Richter D, Guasti L, Koehler F, Squizzato A, Nistri S, Christodorescu R et al. Late phase of COVID-19 pandemic in General Cardiology. A position paper of the ESC Council for Cardiology Practice. *ESC Heart Failure*. 2021;8(5):3483–3494. doi:10.1002/ehf2.13466

Информация об авторах

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующая кафедрой организации, управления и экономики здравоохранения Института медицинского образования, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0001–8169–7812;

Драпкина Оксана Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Президент Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, директор ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–4453–8430;

Недогода Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, ORCID: 0000–0001–5981–1754;

Арутюнов Григорий Павлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, президент Евразийской ассоциации терапевтов, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ORCID: 0000–0002–6645–2515;

Карпов Юрий Александрович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела ангиологии ИКК им. А. Л. Мясникова НИЦК Минздрава России, ORCID: 0000–0003–1480–0458;

Кобалава Жанна Давидовна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой внутренних болезней и клинической фармакологии медицинского факультета ФГАОУ ВО РУДН, ORCID: 0000–0003–1126–4282;

Орлова Яна Артуровна — доктор медицинских наук, заведующая отделом возраст-ассоциированных заболеваний МНОЦ ФГБОУ ВО МГУ им. М. В. Ломоносова, ORCID: 0000–0002–8160–5612;

Сычев Дмитрий Александрович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии, ректор ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, ORCID: 0000–0002–4496–3680;

Зырянов Сергей Кенсаринович — доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по терапии ГБУЗ ГКБ № 24 ДЗ г. Москвы, ORCID: 0000–0002–6348–6867.

Author information

Aleksandra O. Konradi, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head, Department of Organization, Management and Economics of Healthcare, Institute of Medical Education, Deputy Director General on Research, Almazov National Medical Research Center, ORCID: 0000–0001–8169–7812;

Oksana M. Drapkina, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, President, the Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Chief Freelance Specialist in Therapy and General Medical Practice of the Ministry of Health of the Russian Federation, Director, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, ORCID: 0000–0002–4453–8430;

Sergey V. Nedogoda, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Internal Diseases, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, ORCID: 0000–0001–5981–1754;

Grigory P. Arutyunov, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, President, the Eurasian Association of Therapists, Head, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Pirogov Russian National Research Medical University, ORCID: 0000–0002–6645–2515;

Yuri A. Karpov, MD, Ph D. DSc, Professor, Head, Angiology Department, Institute of Clinical Cardiology named after A. L. Myasnikov, Research Center of Cardiology, ORCID: 0000–0003–1480–0458;

Zhanna D. Kobalava, MD, Ph D. DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head, Department of Internal Diseases and Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, Peoples’ Friendship University of Russia, ORCID: 0000–0003–1126–4282;

Yana A. Orlova, MD, Ph D. DSc, Head, Department of Age-Associated Diseases, Medical Scientific and Educational Center, Lomonosov Moscow State University, ORCID: 0000–0002–8160–5612;

Dmitry A. Sychev, MD, Ph D. DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head, Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Rector, the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, ORCID: 0000–0002–4496–3680;

Sergey K. Zyryanov, MD, Ph D. DSc, Professor, Deputy Chief Physician for Therapy, City Clinical Hospital No. 24, ORCID: 0000–0002–6348–6867.