



ВОРОНЕЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. Н.Н.БУРДЕНКО
КАФЕДРА КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Постковидный синдром при коморбидной патологии: особенности фармакологической коррекции

Батищева Галина Александровна
Гончарова Наталия Юрьевна

4.05.2023

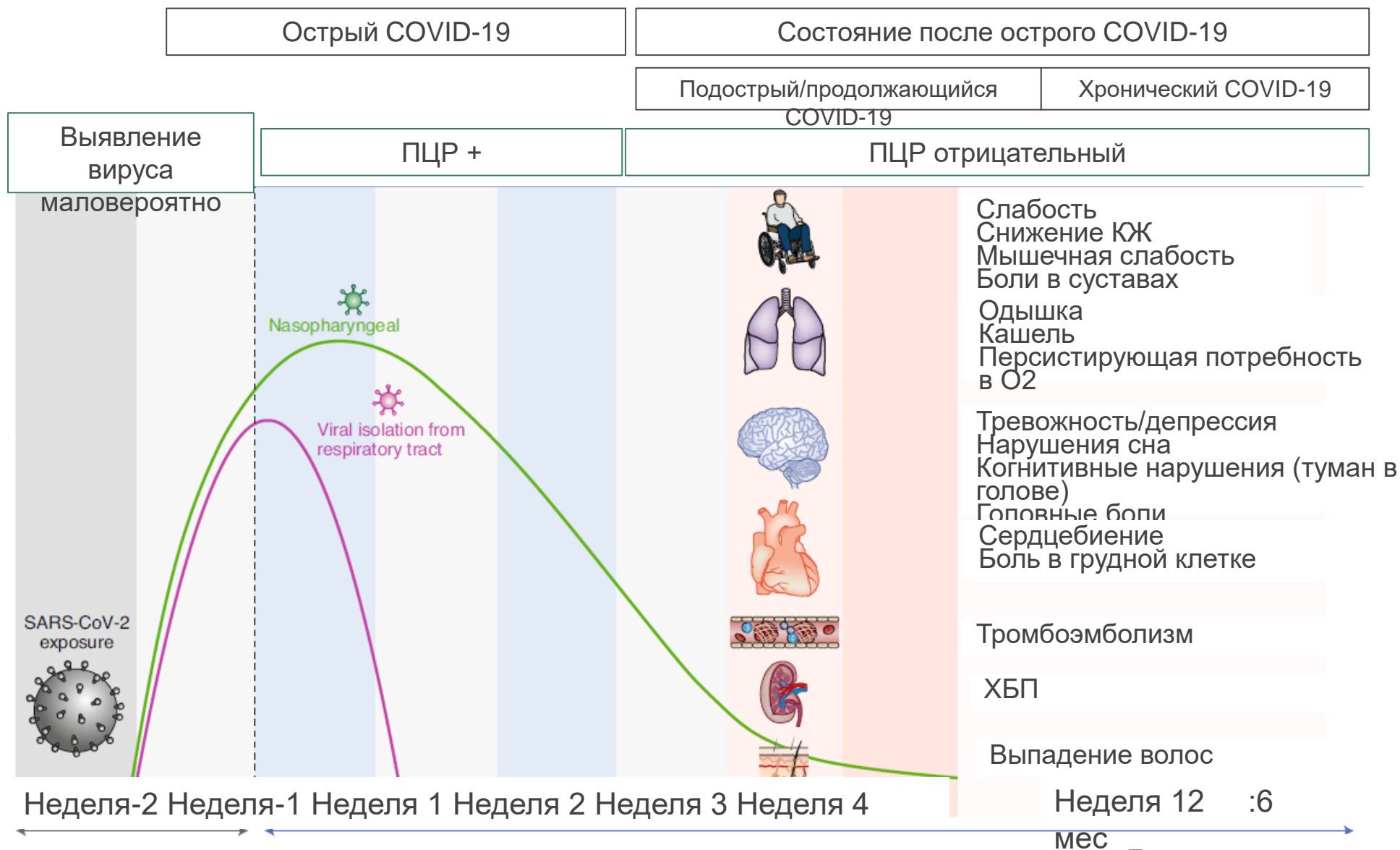
Классификация постковидных состояний

- *Острый COVID-19* - симптомы, длящиеся до 4 нед
- *Продолжающийся симптоматический COVID-19* - симптомы, продолжающиеся от 4 до 12 нед
- *Постковидный синдром* - симптомы, длящиеся свыше 12 нед, не объяснимые альтернативным диагнозом, способные меняться со временем, исчезать и вновь возникать, затрагивая многие системы организма

<https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> (Дата доступа 03.10.2022)

[https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-](https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-51035515742)

Течение COVID-19: мультисистемное поражение



Дата доступа
10.2022

Последствия перенесенного COVID-19

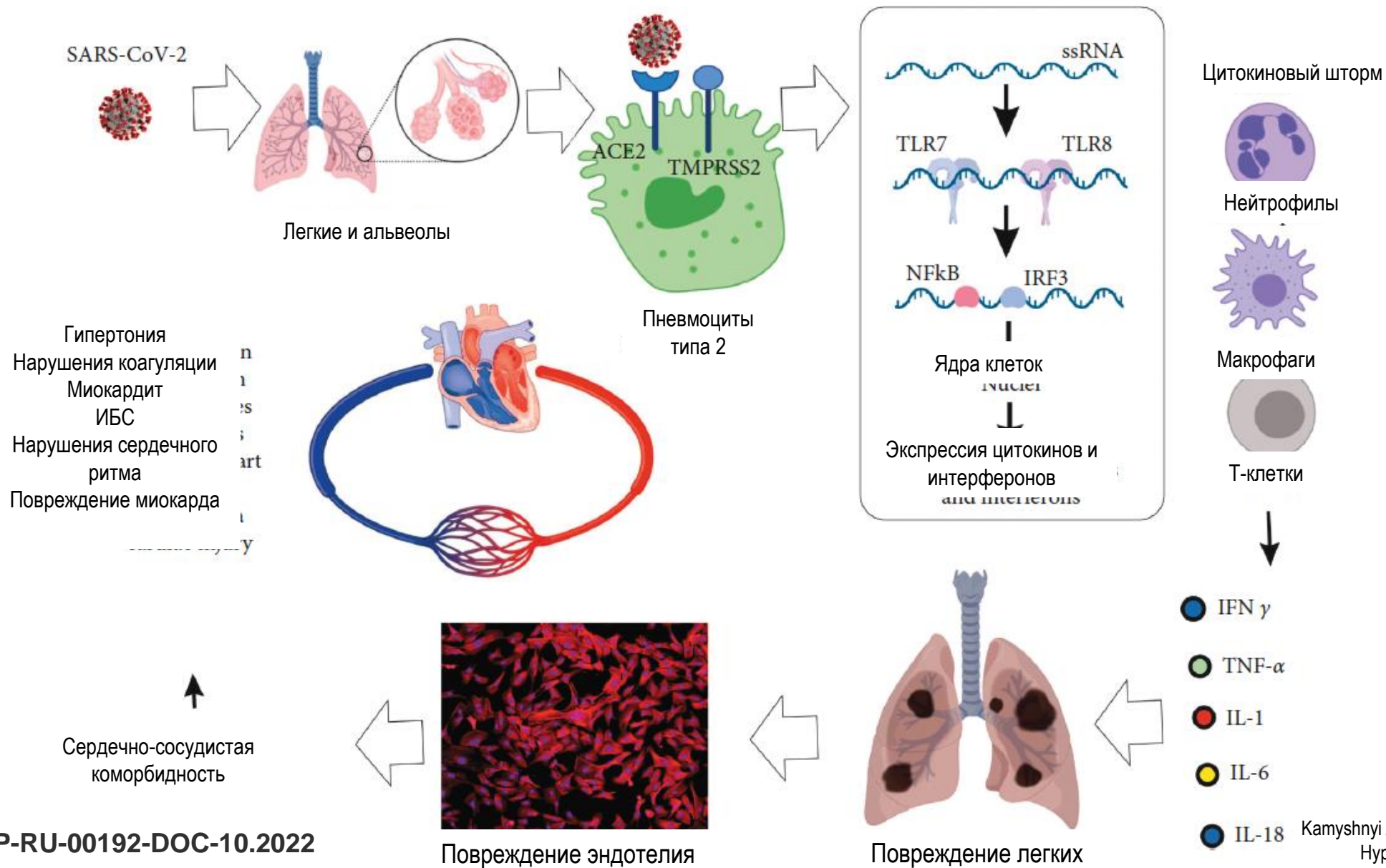
- Не менее 80% людей после подтвержденной коронавирусной инфекции, не чувствуют себя полностью выздоровевшими
- «Постковидный синдром» - «зонтичный термин» для широкого спектра физических и ментальных симптомов, наблюдающихся у пациентов с любой степенью тяжести COVID-19, включая бессимптомные случаи
- Часто встречающиеся симптомы
 - Сильная утомляемость - 58%
 - Хронические головные боли - 44%
 - Нарушения концентрации внимания и проблемы с памятью - 25%
 - Выпадение волос – 25% (обычно женщины)
 - Одышка -24%
 - Боль/дискомфорт в грудной клетке – 16%

Возможные сценарии постковидного синдрома, требующие консультации врача

Консультация необходима пациентам **с диагнозом COVID-19, установленным >4 недель назад** в сочетании с:

- ✓ **Постоянная или новая боль в грудной клетке.** Кардиальная этиология более вероятна при наличии нескольких факторов риска, подтвержденного повреждения миокарда и/или новых зубцов Q или изменений ST-T на ЭКГ во время или после первичного заболевания COVID-19.
- ✓ **Одышка.** Кардиальная этиология более вероятна при повышенном уровне NT-pro-BNP, дисфункции левого желудочка и / или рентгенологических доказательствах отека легких.
- ✓ **Учащенное сердцебиение.** Кардиальная этиология более вероятна при наличии: связи с предобморочным состоянием или обмороком и/или серьезная аритмия, выявленная на СМ-ЭКГ или другом устройстве для кардиомониторинга. Для пациентов с стойкой синусовой тахикардией рассмотреть сердечную этиологию при отсутствии системных причин (лихорадка, анемия, гипоксия).
- ✓ **Постуральное головокружение.** Кардиальная этиология больше вероятна, если подтверждена ортостатическая гипотензия.

Механизмы поражения сердечно-сосудистой системы

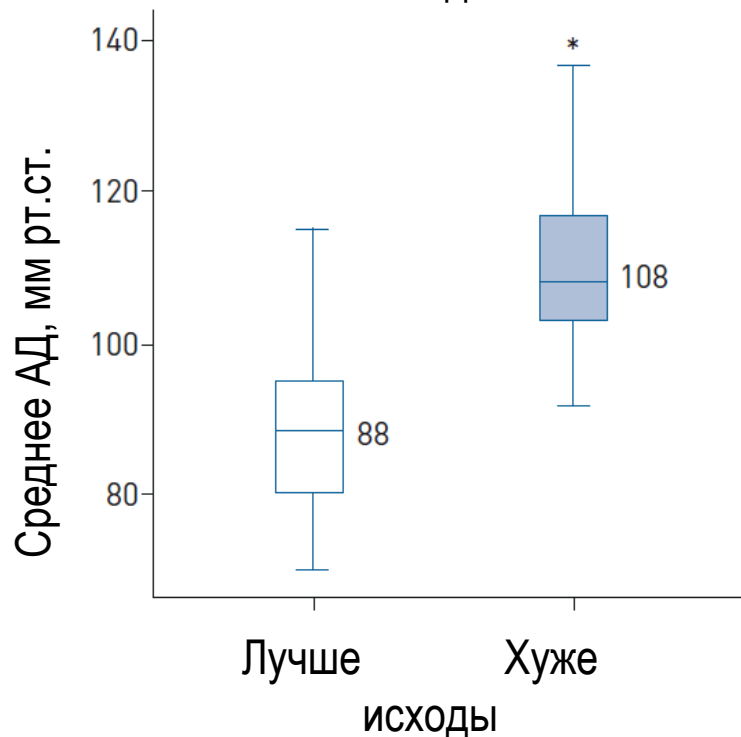


Более высокое АД ассоциировано с худшим течением COVID-19

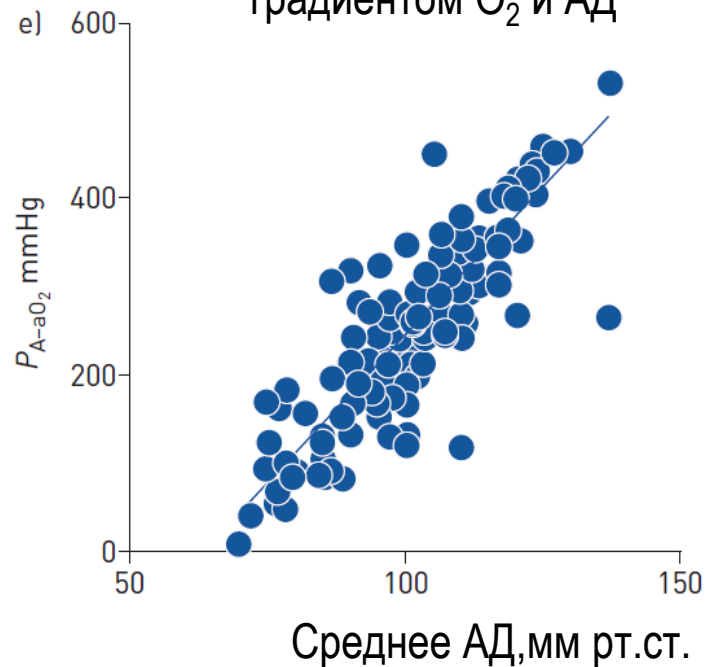
Уровень АД прямо коррелирует с тяжестью поражения легких

40 пациентов с COVID-19, возраст 64 ± 11 года, 29 – М, госпитализация в отделение суб-интенсивной терапии
Конечная точка – потребность в ИВЛ и смерть

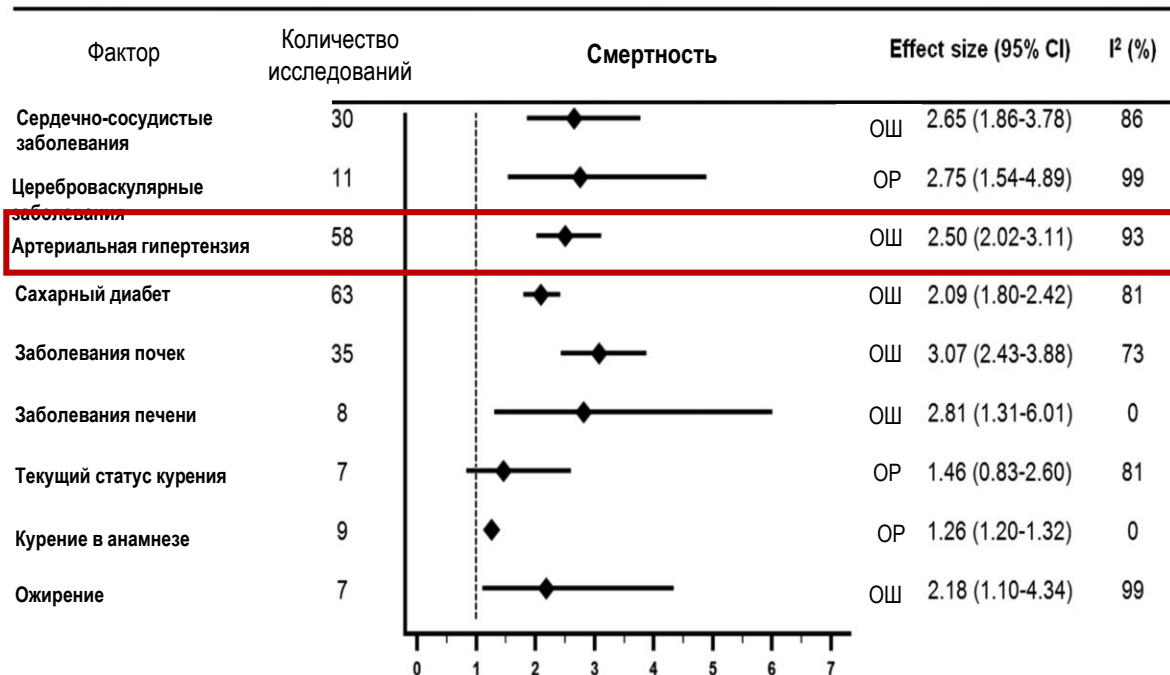
Среднее АД в зависимости от исхода COVID-19



Взаимосвязь между альвеолярно-артериальным градиентом O_2 и АД



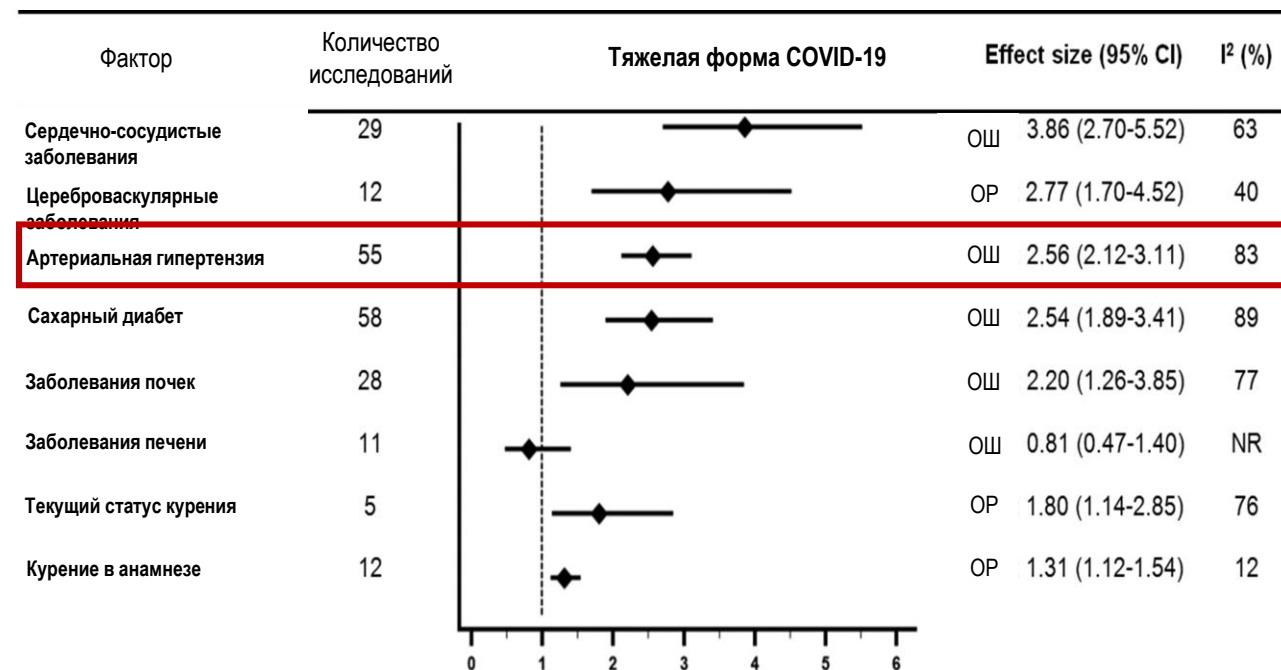
Связь АГ со смертностью и течением COVID-19



Изучалась связь ССЗ с тяжелым течением COVID-19, однако, определение тяжелой формы COVID-19 было противоречивым во всех обзорах

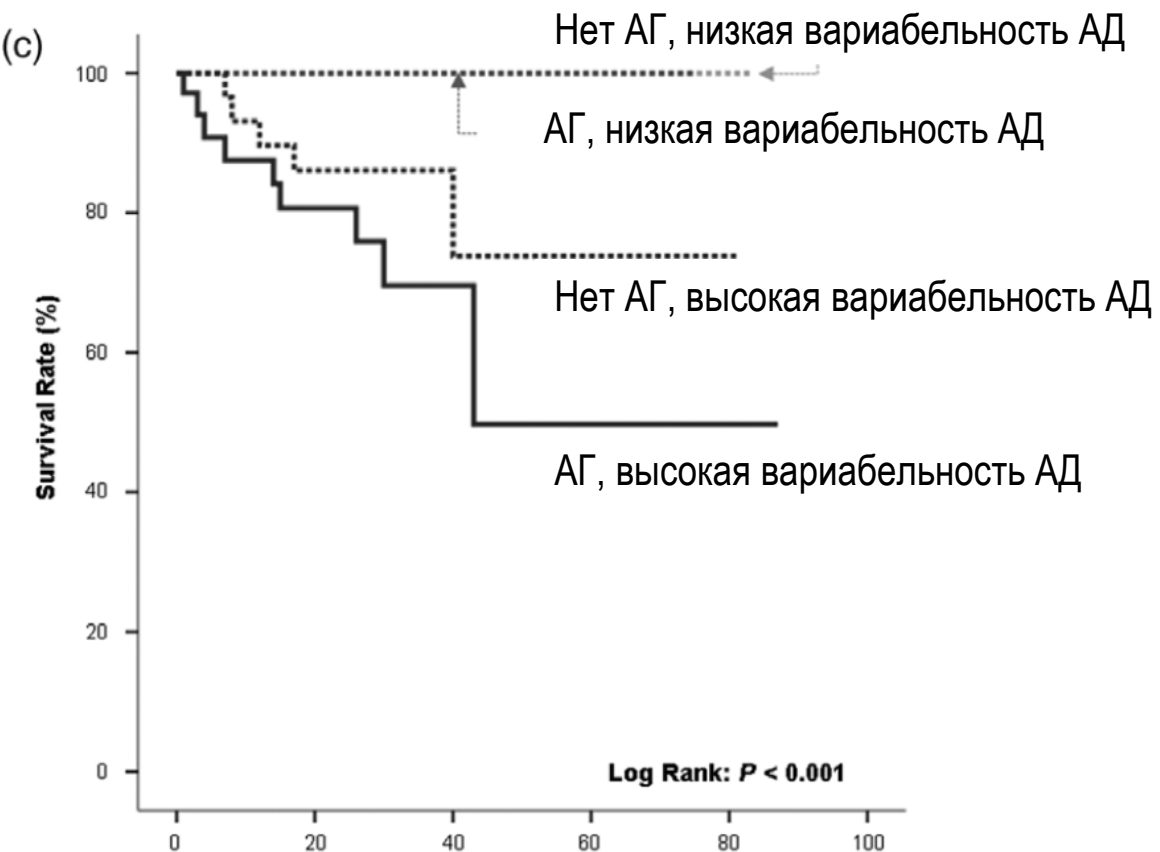
АГ была связана с 2,56-кратным увеличением шансов тяжелого течения COVID-19

АГ связана с более высокой смертностью от COVID-19
(ОШ 2,50, 95% ДИ 2.02-3.11)



Высокая вариабельность АД – независимый предиктор госпитальной смертности у пациентов с COVID-19

Выживаемость пациентов в зависимости от АГ и вариабельности АД



- Пациенты, госпитализированные с COVID-19
- $N=136$
- Внутригоспитальная смертность у пациентов с АГ 19.6% vs. 5.9% у пациентов без АГ; $P=0.013$

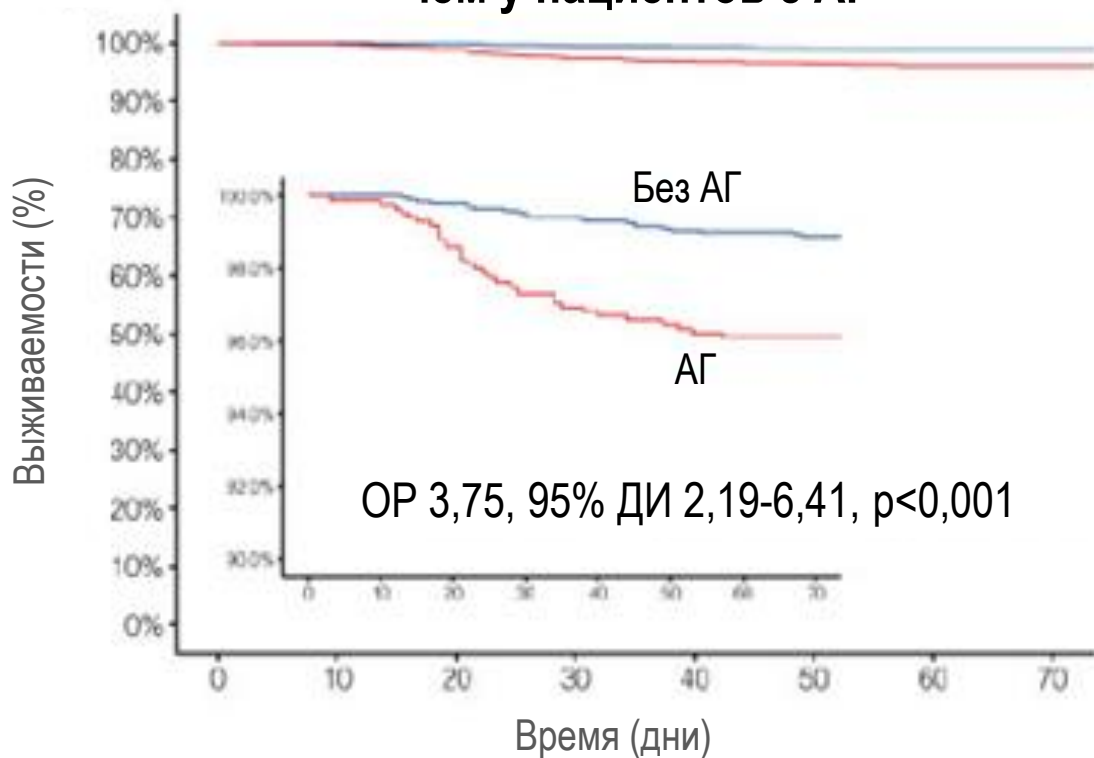
Предикторы внутригоспитальной смертности (регрессионный анализ Кокса)

- Возраст ≥ 80 лет OR 10.4, 95% ДИ 2.264–47.772, $P = 0.003$
- Высокий коэффициент вариабельности АДср OR 1.617, 95% ДИ 1.281–2.040, $P < 0.001$
- Наиболее низкая выживаемость у пациентов с АГ и высокой вариабельностью АД

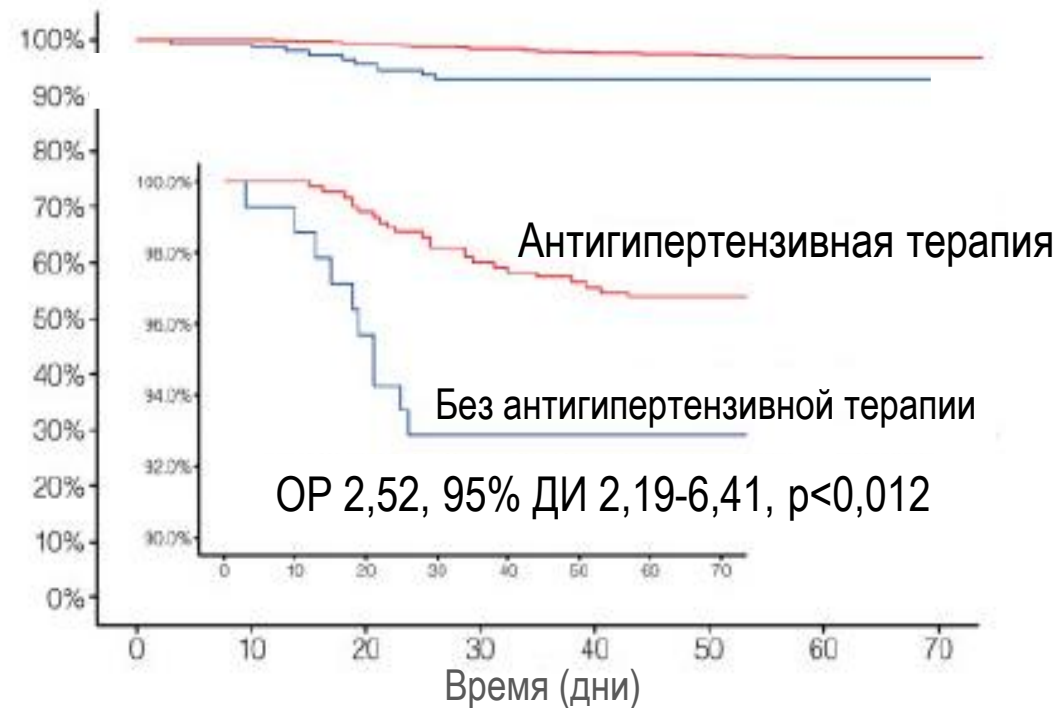
Пациенты с АГ, получавшие антигипертензивную терапию на момент заражения, имели лучший прогноз COVID-19

Ретроспективное наблюдательное исследование, n= 2877

Выживаемость при COVID-19 у пациентов без АГ в 3,75 раз выше, чем у пациентов с АГ



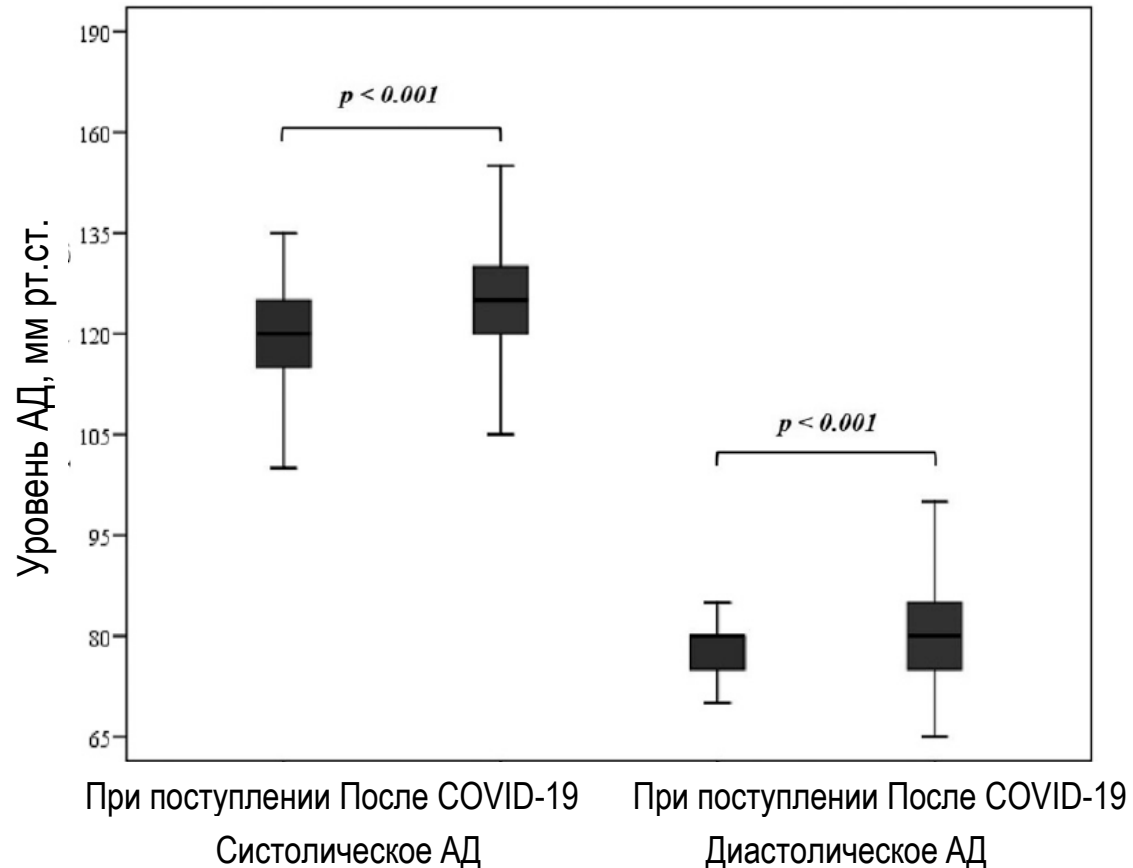
Антигипертензивная терапия ассоциирована с лучшей выживаемостью пациентов с АГ и COVID-19



COVID-19 – причина АГ?

Уровень АД выше после перенесенного COVID-19

Уровни САД и ДАД после COVID-19



153 пациента, госпитализированных с подтвержденным COVID-19

Средний возраста 46.5 ± 12.7 лет

Средняя длительность наблюдения 31,6 дней

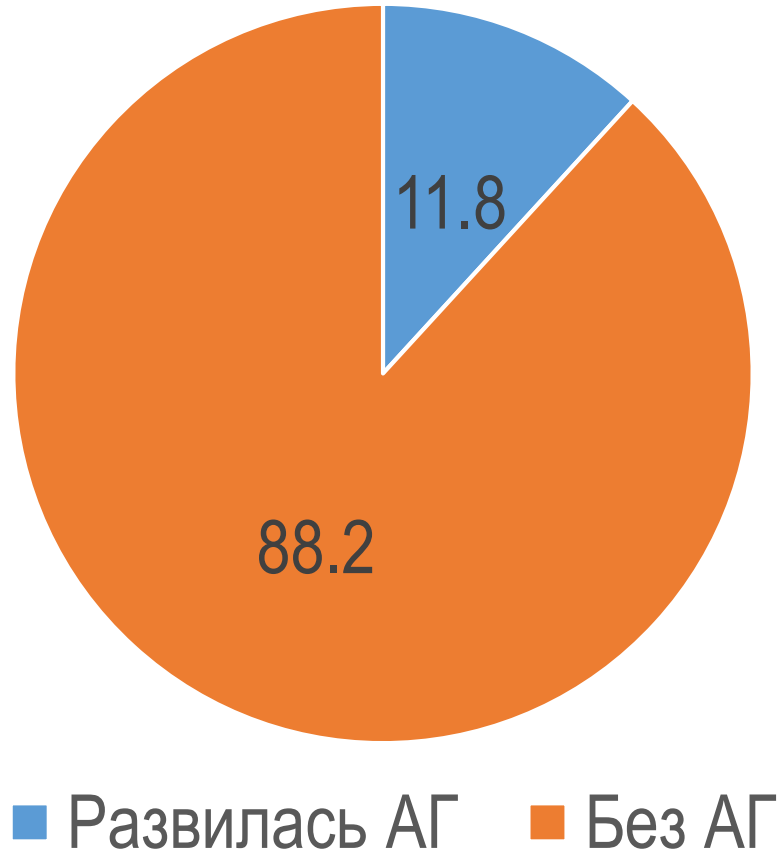
Достоверно более высокие уровни САД и ДАД через 30 дней после госпитализации по сравнению с уровнями при поступлении

САД 120.9 ± 7.2 vs 126.5 ± 15.0 мм рт.ст., $P < 0.001$

ДАД 78.5 ± 4.4 vs 81.8 ± 7.4 мм рт.ст., $P < 0.001$)

COVID-19 – причина АГ?

Частота развития АГ у пациентов, перенесших COVID-19



153 пациента, госпитализированных с подтвержденным COVID-19

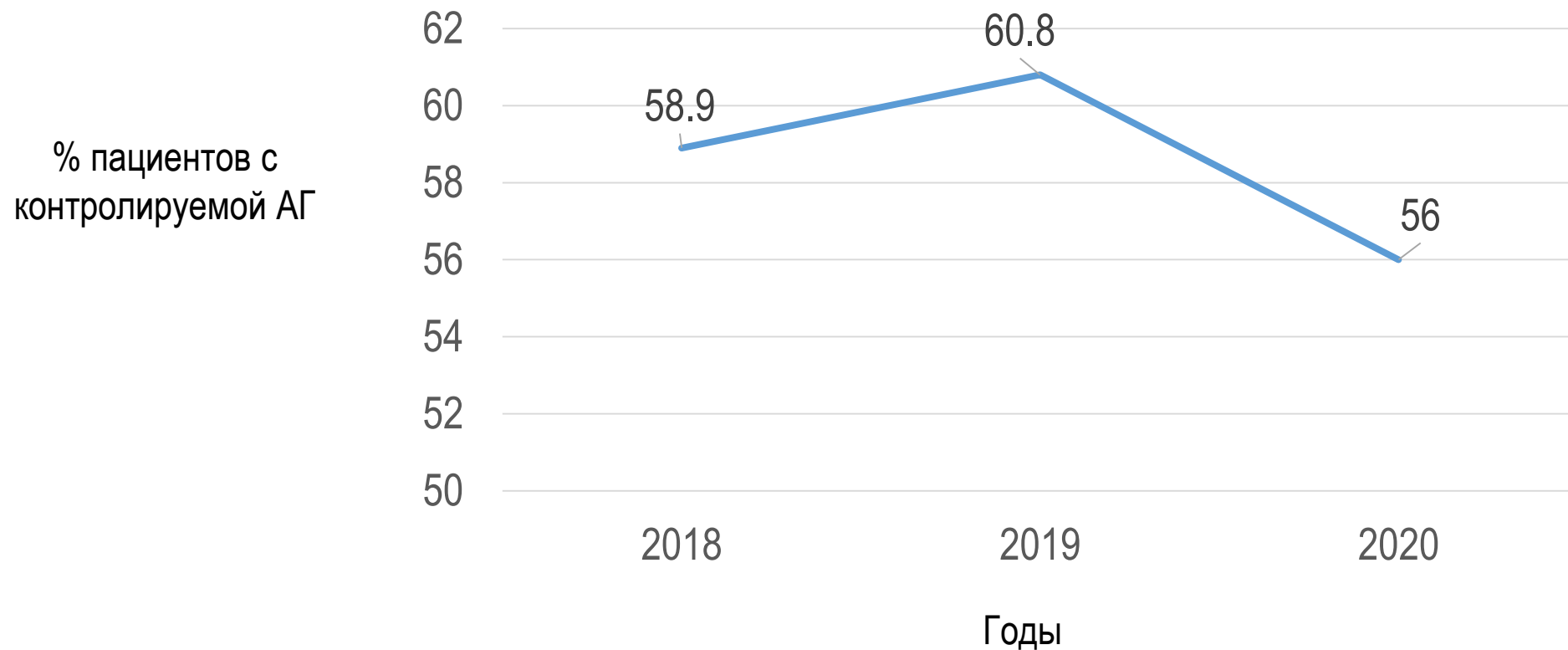
Средний возраст 46.5 ± 12.7 лет

Средняя длительность наблюдения 31,6 дней

У 18 (11,8%) развилась АГ (САД ≥ 140 мм рт. и/или ДАД ≥ 90 мм рт.ст. при клиническом измерении АД или САД ≥ 135 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 85 мм рт.ст. при домашнем измерении АД)

Пандемия COVID-19 ухудшила контроль АГ

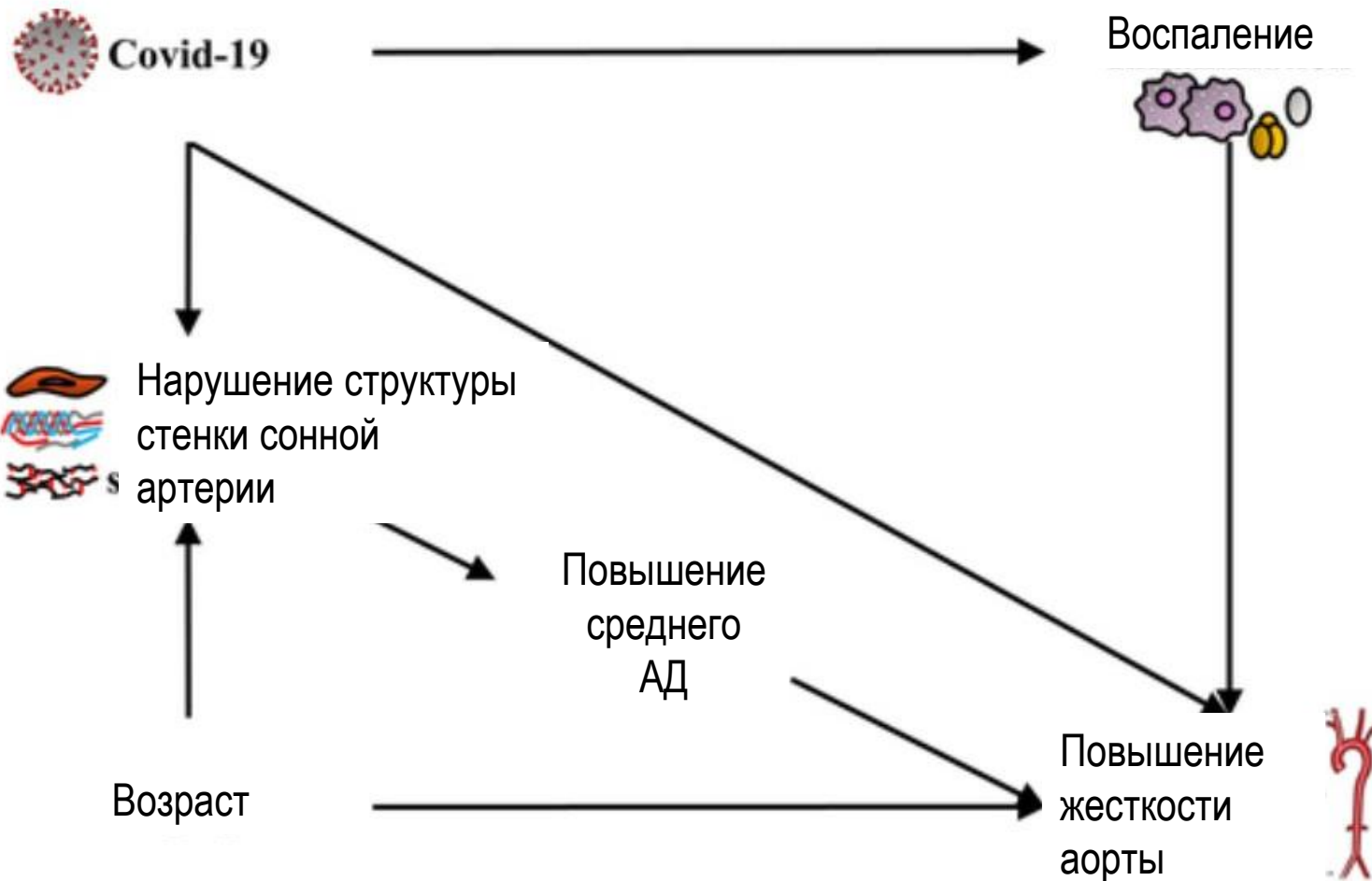
Данные Medicaid



Причины развития АГ или утраты ее контроля у пациентов, перенесших COVID-19

- Пролонгированная ИВЛ и ассоциированная медикаментозная седация
- Назначение инотропных препаратов и ГКС
- Длительная лихорадка
- Гипоксия
- Активация СНС, ассоциированные с гипоксией
- Дисрегуляция РААС Высокий уровень воспаления
- Дисфункция эндотелия
- Повышение артериальной жесткости
- Нарушение функции барорефлекса

COVID-19 – ассоциированное повышение артериальной жесткости и уровня АД



Факторы, ассоциированные с более высокой скоростью пульсовой волны в аорте у пациентов, перенесших COVID-19

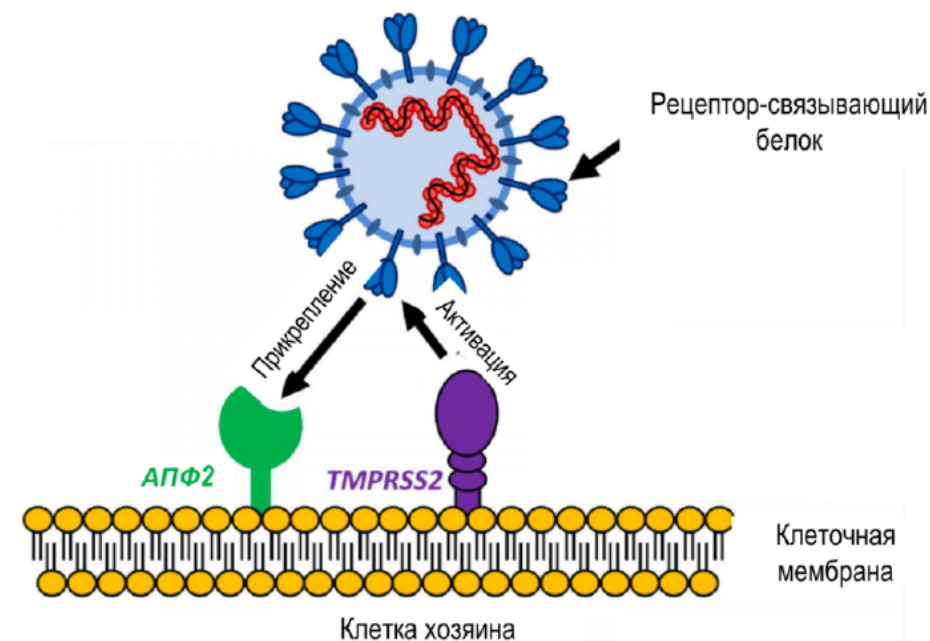
- Возраст (прямая взаимосвязь)
- Время после COVID-19 (отрицательная взаимосвязь)
- Уровень высокочувствительного С-реактивного белка при поступлении (прямая взаимосвязь)

Ассоциированная с COVID-19 артериальная дисфункция - потенциальная причина АГ

- Аортальная жесткость повышается в раннем пост-ковидном периоде (до 4 мес после инфицирования)
- Воспаление – основной механизм повышения артериальной жесткости. Прямая ассоциация с интенсивностью воспаления в период заболевания COVID-19.
- Глобальное повышение артериальной жесткости
 - артерии эластического и мышечного типа
 - разные артериальные бассейны
- Повышение артериальной жесткости ассоциировано с автономной дисфункцией и нарушением функции барорефлекса
- Повышение артериальной жесткости частично обратимо после острой фазы заболевания.
 - чем более выражено снижение интенсивности воспаления, тем больше снижается артериальная жесткость относительно значений в остром периоде COVID-19
 - чем больше срок после перенесенного заболевания, тем ниже артериальная жесткость
 - неясно, снижается ли артериальная жесткость до значений, предшествующих инфицированию

Последствия взаимодействия вируса SARS-CoV-2 и АПФ2

- АПФ2- функциональный рецептор вируса SARS-CoV-2
- S-белок шипа вируса связывается с АПФ2, приводя к активации S-белка, что способствует его проникновению в клетку (Hoffmann et al., 2020).
- В начале пандемии считалось, что повышение экспрессии АПФ2 у пациентов, получающих блокаторы РААС, повышает их риск заражения вирусом (Fang et al., 2020), но дальнейшие исследования показали, что вирус down-регулирует экспрессию АПФ2 (Vaduganathan et al., 2020).
- АПФ2 обладает защитными эффектами
 - уменьшает экспрессию ИЛ-6 путем конвертации ангиотензина II в ангиотензин 1–7
 - Повышает антиоксидантную активность
 - Повышает концентрацию сурфактанта в легких и снижает риск развития ОРДС (Imai et al., 2005)
 - Способствует вазодилатации (Pal and Bhansali, 2020; Rossi et al., 2020)



Повышение экспрессии АПФ2 при использовании блокаторов РААС восстанавливает благоприятные эффекты АПФ2

Роль системы РААС при COVID-19

- Проникновение вируса в клетку: S-белок SARS-CoV-2 связывается с АПФ2
- АПФ2 экспрессируется в сердце, легких, почках, ЖКТ , мышцах
- АПФ2 вовлечен в ряд сердечно-сосудистых и иммунных путей
- Взаимодействие вируса SARS-CoV-2 с АПФ2 в эндотелиальных клетках вызывает/усугубляет дисфункцию эндотелия, которая a priori часто имеется при АГ
- Дисрегуляция РААС с даун-регуляцией АПФ2 – один из множества механизмов неблагоприятных сердечно-сосудистых последствий COVID-19 за счет экстремального повышения воспаления
- Применение блокаторов РААС при АГ и ССЗ может способствовать дополнительным благоприятными эффектами за счет up-регуляции АПФ2 и коррекции дисрегуляции РААС

Walls AC, et al *Cell*. 2020;181(2):281–292.

Wrapp D, et al *Science* 2020;367:1260-1263.

South AM, et al *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020.318(5):H1084–H1090

Hoffmann M, et al *Cell*. 2020;181:271–80

Предшествующая терапия блокаторами РААС ассоциирована с лучшей выживаемостью пациентов с АГ и COVID-19

- 292 пациента с АГ и COVID-19, 41 пациент получал блокатор РААС до госпитализации
- У пациентов, получавших блокаторы РААС по сравнению с пациентами без блокаторов РААС
 - ниже уровень воспаления
 - более высокий уровень Т-хелперов
 - реже нуждались в назначении глюкокортикоидов
 - реже развивались шок, острое повреждение миокарда и почек
- **Общая смертность была ниже у получавших блокаторы РААС (9.8%) по сравнению с не получавшими блокаторы РААС (26.1%)**

Дигидропиридиновые антагонисты кальция

- Снижают риск смерти у пациентов с АГ
- Снижают потребность в интубации и механической вентиляции легких
- Не выявлено различий в длительности пребывания в блоке интенсивной терапии у пациентов с АГ, получавших амлодипин или лозартан

Ключевые положения

- Тщательная оценка АД у пациента, перенесшего COVID-19 независимо от анамнеза АГ
- Начало антигипертензивной терапии в соответствии с действующими клиническими рекомендациями
- Целевые значения АД - в соответствии с действующими клиническими рекомендациями
- Блокаторы РААС – основа антигипертензивной терапии у пациентов после COVID-19

Рекомендации РКО, 2020: Комбинированная АГ-терапия для большинства пациентов с АГ

ЦЕЛЬ:

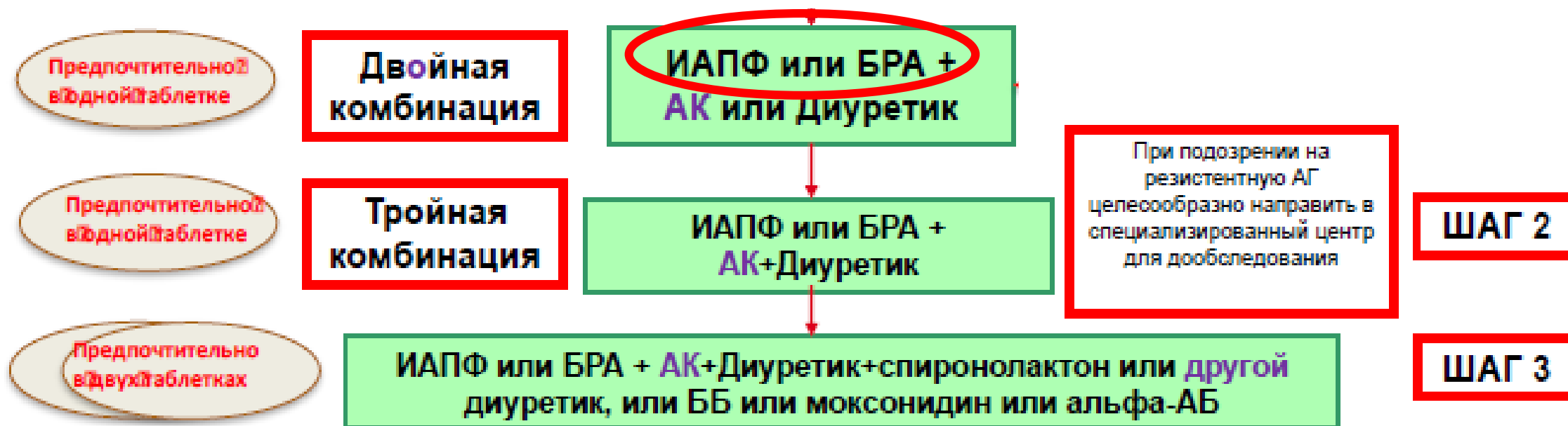
<140/90 мм рт.ст., при хорошей переносимости <130/80 мм рт.ст., но не <120/70 мм рт.ст.

Каждый шаг терапии 2-4 недели, достижение целевого АД за 3 месяца



Рекомендации РКО, 2023: Блокаторы РААС (БРА и иАПФ) – основа терапии АГ

Каждый шаг терапии 2-4 недели, достижение целевого АД за 3 месяца



Пересмотр рекомендации РКО, 2023: лечение АГ при ИБС

Каждый шаг терапии 2-4 недели, достижение целевого АД за 3 месяца

1 шаг

иАПФ/БРА + ББ
или БКК/Диуретик или ББ/ диуретик

2 шаг

Тройная комбинация

3 шаг

Резистентная АГ - добавить спиронолактон или
альфа-адреноблокатор

Пересмотр рекомендаций РКО, 2023: лечение АГ при ХБП

Каждый шаг терапии 2-4 недели, достижение целевого АД за 3 месяца

1 шаг

**иАПФ/БРА + БКК или диуретик
(возможно петлевой при КК < 30 мл/мин)**

2 шаг

**Резистентная АГ - диуретик + ББ/альфа-
адреноблокатор или замена иАПФ/БРА на АРНИ**

**Дополнительное назначение иНГЛТ-2 для
снижения прогрессирования ХБП**

Пересмотр рекомендаций РКО, 2023: лечение АГ при ХСН с низкой ФВ

Каждый шаг терапии 2-4 недели, достижение целевого АД за 3 месяца

1 шаг

иАПФ/БРА + ББ + АМКР + иНГЛТ-2

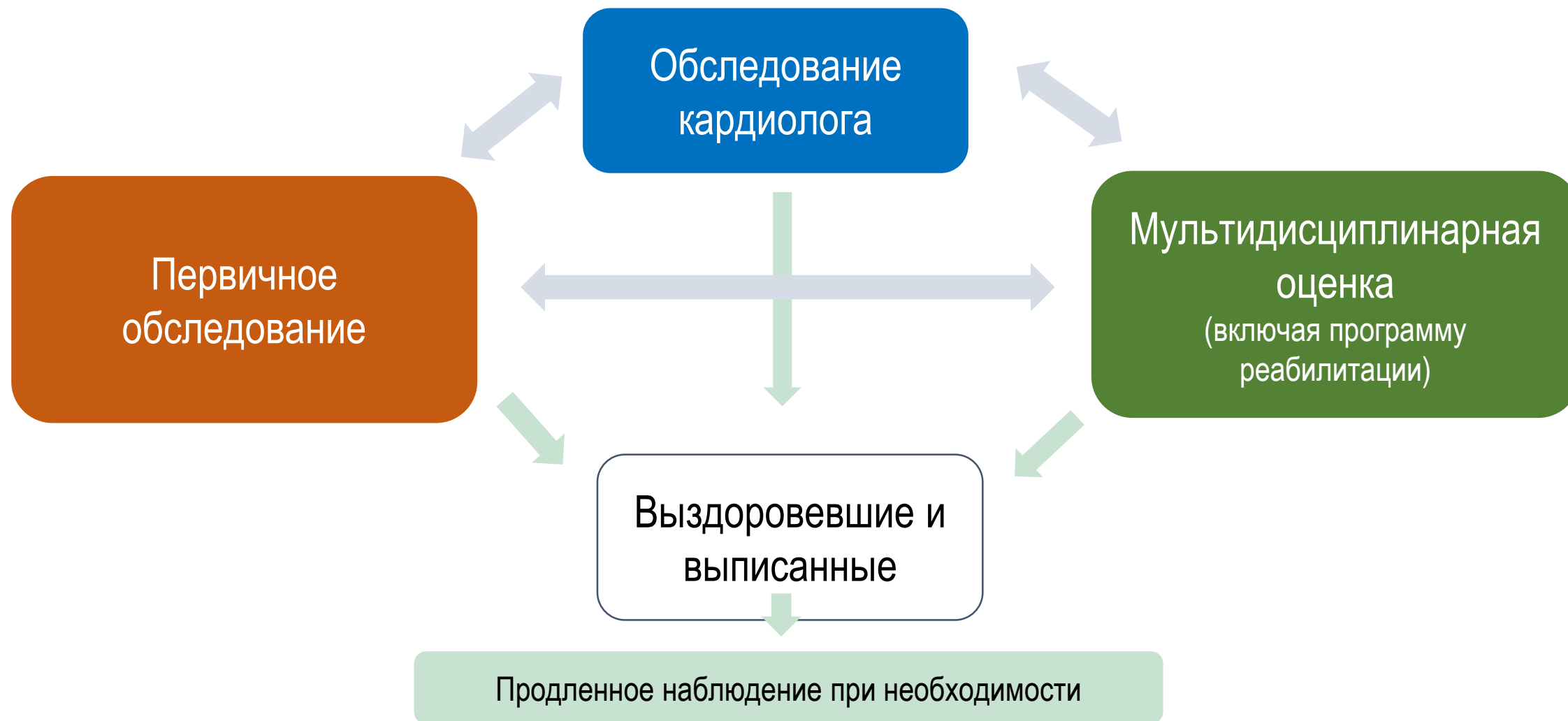
2 шаг

АРНИ + ББ + АМКР + иНГЛТ-2 + диуретик

Противопоказаны
БКК нд, БКК д короткого
действия, НПВП (инг. ЦОГ-2),
ААП I класса, моксонидин,
альфа-адреноблокаторы

По показаниям – амлодипин или фелодипин, СГ,
ингибиторы If-каналов

Схема ведения пациентов с постковидным синдромом



Благодарю за внимание