

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1:616.98:615

## Оптимизация контроля артериального давления, органопротекции и метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации азилсартана медоксомил + хлорталидон у пациентов с артериальной гипертензией после перенесенного тяжелого и крайне тяжелого COVID-19

С. В. Недогода<sup>1</sup>, А. А. Ледеява<sup>1</sup>, А. С. Саласюк<sup>1</sup>,  
Е. В. Чумачек<sup>1</sup>, В. В. Цома<sup>1</sup>, В. О. Лутова<sup>1</sup>,  
Е. А. Попова<sup>1</sup>, Д. С. Власов<sup>1</sup>, О. И. Бычкова<sup>2</sup>,  
В. А. Лабазникова<sup>1</sup>, К. С. Евдокимов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, Россия

<sup>2</sup> Военно-медицинская служба Управления Федеральной службы безопасности Российской Федерации по Волгоградской области, Волгоград, Россия

### Контактная информация:

Ледеява Алла Александровна,  
ФГБОУ ВО «Волгоградский  
государственный медицинский  
университет» Минздрава России,  
ул. Циолковского, д. 1, Волгоград,  
Россия, 400001.  
E-mail: ledy-alla@yandex.ru

Статья поступила в редакцию  
23.01.22 и принята к печати 26.01.22.

### Резюме

**Цель исследования** — оценка возможности фиксированной комбинации азилсартана медоксомил + хлорталидон в достижении дополнительной ангиопротекции у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и высокой скоростью распространения пульсовой волны (СПВ) после подтвержденного перенесенного COVID-19, осложненного двусторонней полисегментарной вирусной пневмонией тяжелого или крайне тяжелого течения, для терапии которого была использована терапия генно-инженерными биологическими препаратами, ранее не получавших комбинированную антигипертензивную терапию. **Материалы и методы.** В открытое наблюдательное исследование длительностью 12 недель были включены 30 пациентов, через 28–31 день после выписки из стационара после перенесенной новой коронавирусной инфекции тяжелого и крайне тяжелого течения, получавших или не получавших ранее антигипертензивную терапию. Пациентам проводились суточное мониторирование артериального давления (АД), аппланационная тонометрия (определение индекса аугментации и центрального АД), измерение СПВ, лабораторные тесты до и после перевода на фиксированную комбинацию азилсартана медоксомил + хлорталидон. **Результаты.** Исходно у пациентов отмечалось повышение офисного АД до 153,06/92,2 мм рт. ст. После назначения пациентам фиксированной комбинации азилсартана медоксомил + хлорталидон наблюдалось снижение систолического АД на 18,47% и диастолического АД на 16,24%. По данным СМАД, снижение САД составило 19,65% и ДАД — 24,68%, СПВ снизилась на 34,4%, индекс аугментации — на 9,42%, центральное систолическое АД — на 15,48% ( $p < 0,05$  для всех сравнений с исходным значением). Сосудистый возраст (СВ) исходно был повышен до 44,96 лет при паспортном возрасте 35,03 года. После окончания терапии отмечалось значительное снижение СВ до 38,74 лет ( $p < 0,01$  для всех сравнений с исходным

значением). Кроме того, значительно уменьшились уровни С-реактивного белка, фибриногена, Д-димера, мочевины, глюкозы, мочевой кислоты. **Выводы.** Фиксированная комбинация азилсартана медоксомил + хлорталидон обеспечивает лучший контроль АД, а также способствует улучшению показателей эластичности сосудов, а также уменьшению постинфекционного воспаления у пациентов с АГ после перенесенной коронавирусной инфекции тяжелого течения.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, COVID-19, скорость распространения пульсовой волны, центральное артериальное давление, индекс аугментации, воспаление, комбинированная антигипертензивная терапия, азилсартана медоксомил, хлорталидон

*Для цитирования:* Недогода С. В., Ледяева А. А., Саласюк А. С., Чумачек Е. В., Цома В. В., Лугова В. О., Попова Е. А., Власов Д. С., Бычкова О. И., Лабазникова В. А., Евдокимов К. С. Оптимизация контроля артериального давления, органопротекции и метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации азилсартана медоксомил + хлорталидон у пациентов с артериальной гипертензией после перенесенного тяжелого и крайне тяжелого COVID-19. *Артериальная гипертензия.* 2021;27(6):642–652. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-6-642-652

## Blood pressure control, target organ protection and metabolic disorders control using a fixed combination of azilsartan medoxomil + chlorthalidone in hypertensive patients survived after severe and extremely severe COVID-19

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

<sup>1</sup> Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

<sup>2</sup> Military Medical Service of the Federal Security Service of Russia in the Volgograd Region, Volgograd, Russia

### Corresponding author:

Alla A. Ledyeva,  
Volgograd State Medical University,  
1 Tsiolkovsky street, Volgograd,  
400001 Russia.  
E-mail: ledy-alla@yandex.ru

Received 23 January 2022;  
accepted 26 January 2022

### Abstract

**Objective.** Evaluation of the possibility of a fixed combination of azilsartan medoxomil + chlorthalidone in additional angioprotection in patients with arterial hypertension (HTN) and high pulse wave velocity (PWV) after confirmed severe or extremely severe COVID-19 (bilateral polysegmental viral pneumonia) treated by genetically engineered biological drugs, who had not previously received combined antihypertensive therapy. **Design and methods.** An open observational study lasting 12 weeks included 30 patients, 28–31 days after discharge from the hospital after a severe and extremely severe COVID-19, who received or had not previously received antihypertensive therapy. Patients underwent 24-hour blood pressure (BP) monitoring, applanation tonometry (augmentation index and central BP), measurement of PWV, laboratory tests before and after prescription of a fixed combination of azilsartan medoxomil + chlorthalidone. **Results.** At baseline, patients showed an increase in office blood pressure to 153,06/92,2 mmHg. After treatment with a fixed combination of azilsartan medoxomil + chlorthalidone, a decrease in systolic BP by 18,47% and diastolic BP by 16,24% was observed. According to ambulatory BP monitoring, the decrease in systolic BP was 19,65% and diastolic BP — 24,68%, PWV decreased by 34,4%, augmentation index — by 9,42%, central systolic BP — by 15,48% ( $p < 0,05$ ). At baseline, vascular

age (VA) was increased to 44,96 years compared to the passport age of 35,03 years. After treatment, there was a significant decrease in VA to 38,74 years ( $p < 0,01$ ). In addition, the levels of C-reactive protein, fibrinogen, D-dimer, glucose, blood urea nitrogen and uric acid significantly decreased. **Conclusions.** The fixed combination of azilsartan medoxomil + chlorthalidone provides better control of BP. It also helps to improve vascular elasticity (augmentation index, PWV, central systolic BP, decrease in VA) and to reduce post-infectious inflammation in HTN patients after a severe coronavirus infection.

**Key words:** hypertension, COVID-19, pulse wave velocity, central arterial pressure, augmentation index, inflammation combined antihypertensive therapy, azilsartan medoxomil, chlorthalidone

*For citation: Nedogoda SV, Ledyeva AA, Salasyuk AS, Chumachek EV, Tsoma VV, Lutova VO, Popova EA, Vlasov DS, Bychkova OI, Labaznikova VA, Evdokimov KS. Blood pressure control, target organ protection and metabolic disorders control using a fixed combination of azilsartan medoxomil + chlorthalidone in hypertensive patients survived after severe and extremely severe COVID-19. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(6):642–652. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-6-642-652*

## Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызванная SARS-CoV-2, вызывает поражение легких и зачастую связана с увеличением смертности, а также с повышением биохимических маркеров системного воспаления [1]. Среди них одним из наиболее актуальных является С-реактивный белок (СРБ), чей уровень в сыворотке крови используется как независимый фактор риска тяжелого течения заболевания [2]. Повышение уровня ангиотензина II, по-видимому, играет роль в стимуляции воспаления и повреждении тканей организма (атеросклероз, миокардит, повреждение почек и другое) [3].

Предполагается, что у пациентов с COVID-19 с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (такими, как сахарный диабет или артериальная гипертензия (АГ)) может наблюдаться сверхэкспрессия ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) [4]. Ранее в работе J. S. Ayres (2020) было показано, что после перенесенного COVID-19 у значительной части пациентов развивается кардио-метаболический континуум [5].

Механизмы, лежащие в основе этого явления, представляются гораздо более сложными, чем предполагалось ранее, однако на сегодняшний день считается, что характер поражения сосудистой стенки при тяжелом течении COVID-19 схож с поражением сосудистой стенки при АГ, метаболическом синдроме и сахарном диабете 2-го типа. Этот факт делает использование ангиопротективных свойств препаратов, традиционно применяющихся для лечения АГ, обоснованным при ведении пациентов после перенесенного COVID-19. Так, в ряде исследований было показано, что созревание дендритных клеток, уменьшение уровня Т-хелперов 1 может снижаться при назначении лозартана, что в конечном итоге уменьшает воспалительные процессы, индуцированные ангиотензином II [8, 9].

Кроме того, взаимосвязь улучшения показателей эластичности сосудов различного калибра, выжива-

емости и снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ можно считать доказанной [10, 11]. А с учетом поражения сосудистой стенки при тяжелом течении COVID-19 можно рассматривать вопрос о прогрессировании и/или дебюте АГ и атеросклеротического поражения сосудистой стенки после перенесенной коронавирусной инфекции. При этом давно обнаружены принципиальные различия как между классами антигипертензивных препаратов, так и их отдельными представителями [12–14] и различными комбинациями антигипертензивных препаратов [15–17] по ангиопротективному эффекту (влияние на индекс аугментации, центральное систолическое и пульсовое давление) и, в конечном итоге, по влиянию на типичные конечные точки (общую и сердечно-сосудистую смертность, инсульт, инфаркт миокарда) [18, 19]. Показано, что при достижении одинакового уровня артериального давления (АД) меньшая смертность имела место у пациентов с АГ при снижении скорости распространения пульсовой волны (СПВ) [20]. Кроме того, постинфекционное воспаление становится важной и самостоятельной мишенью фармакотерапии, поскольку его уменьшение (прежде всего уровня СРБ) позволяет не только снизить риск сердечно-сосудистых осложнений, но и решить проблему сосудистой коморбидности [21].

Таким образом, важно оценить не только возможности фиксированной комбинации антигипертензивных препаратов с хлорталидоном в качестве антигипертензивного препарата, но и оценить ее ангиопротективный эффект, степень достижения целевых значений АД, а также эффективность подавления постинфекционного воспаления у пациентов с АГ, которые перенесли коронавирусную инфекцию тяжелого и крайне тяжелого течения [10].

**Целью исследования** стала оценка возможности фиксированной комбинации азилсартана медоксомил + хлорталидон (ЭдарбиКло<sup>®</sup>, АО «Нижфарм») в до-

стижении дополнительной ангиопротекции у пациентов с АГ после перенесенной COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения.

### Материалы и методы

Задачей исследования была оценка изменений показателей, характеризующих эластичность сосудов различного калибра (СПВ, индекс аугментации, центрального систолического артериального давления (ЦСАД)) и постинфекционное воспаление (СРБ, ферритин), при назначении пациентам фиксированной комбинации азилсартана медоксомил + хлорталидон. Целевым считалось АД < 140/90 мм рт. ст.

В открытое исследование включали пациентов, удовлетворяющих всем следующим критериям: возраст от 18 до 65 лет, через 28–31 день после выписки из стационара после перенесенной новой коронавирусной инфекции тяжелого и крайне тяжелого течения, получавших или не получавших ранее антигипертензивную терапию, подписавших информированное согласие пациента на участие в исследовании.

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

В исследование были включены 30 пациентов (из них 40% мужчин, 60% женщин), средний возраст  $38,74 \pm 9,18$  года, средний индекс массы тела  $29,74 \pm 4,49$  кг/м<sup>2</sup>.

В ходе исследования было предусмотрено 3 визита пациента к врачу: В1 — визит включения, В2, В3 — контрольные визиты через 4, 12 недель после визита включения. На первом визите вся предшествующая антигипертензивная терапия отменялась, пациенту назначали фиксированную комбинацию азилсартана медоксомил + хлорталидон 40 мг + 12,5 мг с возможностью титрации дозы на визите

2 до азилсартана медоксомил + хлорталидон 40 мг + 25 мг при недостаточной эффективности.

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

СМАД проводили на аппарате SpaceLabs 90207 (США). В дневные часы (с 7 до 23 часов) измерения производили каждые 15 минут, в ночные часы (с 23 до 7 часов) — каждые 30 минут. Использовали специальную манжету для измерения АД у пациентов с избыточной массой тела. СПВ, индекс аугментации, ЦСАД в аорте определяли на приборе Sphygmocor. Высокочувствительный СРБ (вчСРБ) был определен с помощью иммунотурбидиметрического анализа (Biomerica, США). Для расчета сосудистого возраста (СВ) был применен калькулятор ADVANT'AGE для смартфонов (версия 2, 2015), поскольку алгоритм расчета СВ в нем соответствует алгоритму SCORE, а расчет сердечно-сосудистого риска производится на основании шкалы ASCORE [11, 22].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ BMDP. Проверка гипотезы нормальности распределения количественных признаков проводилась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Несмотря на пограничный размер выборки (30 пациентов), наблюдалось нормальное распределение значений, поэтому значения представлены в виде средней величины и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), а для выявления значимости изменений до и после лечения использовали парный t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при значении  $p < 0,05$ .

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

### Результаты

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

В исследование включены 30 пациентов, через 28–31 день после выписки из стационара после перенесенной новой коронавирусной инфекции тяжелого и крайне тяжелого течения, получавших или не получавших ранее антигипертензивную терапию. До выявления у пациентов COVID-19 АГ 1-й степени была диагностирована у 40% пациентов. Предше-

## КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КОГОРТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Показатель	Исходное значение
Возраст, годы	38,74 ± 9,18
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,74 ± 4,49
Средний процент поражения легочной ткани, %	73,28 ± 7,66
Сосудистый возраст, годы	44,97 ± 7,98

Примечание: ИМТ — индекс массы тела.

## ИЗМЕНЕНИЕ ОФИСНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ ЧЕРЕЗ 12 НЕДЕЛЬ

Показатель	Исходно	12 недель
САД, мм рт. ст.	153,07 ± 7,44	124,79 ± 14,92*
ДАД, мм рт. ст.	92,2 ± 5,2	77,23 ± 7,01*
ЧСС, уд/мин	73,33 ± 7,5	68,66 ± 7,36*

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; \* —  $p < 0,05$  в сравнении с исходными значениями.

ствущая антигипертензивная терапия: 13,3% получали лозартан 50 мг, 16,7% — телмисартан 40 мг в сутки, 10% — небиволол 2,5 мг в сутки. Длительность антигипертензивной терапии до настоящего времени — в среднем около 1,5 лет. До стационарного этапа гиперлипидемии не было выявлено ни у одного пациента. Также не было выявлено нарушений гликемического профиля до установления диагноза новой коронавирусной инфекции. Средний стаж курения — 10 пачка/лет, курили 16,6% мужчин и 10% женщин. Средний процент поражения легких — 73,3%.

Все пациенты в стационаре находились в отделении реанимации и интенсивной терапии и получали в добавление к стандартной терапии терапию системными глюкокортикостероидами и генно-инженерными биологическими препаратами, в том числе комбинированную. Структура терапии генно-инженерными биологическими препаратами: 29% пациентов получали тоцилизумаб в дозе 400 мг, 31% — тоцилизумаб 800 мг + левилимаб 324 мг, 40% — олокизумаб 320 мг + левилимаб 324 мг.

У 30% пациентов был выявлен острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) средней степени тяжести (10 человек: из них 7 мужчин, 3 из них курильщики, 3 женщины, из них 2 курили), у 36% пациентов — ОРДС легкой степени тяжести (11 человек: 3 мужчин, из них курили 2 человека, 8 женщин, курила 1), у 44% — внебольничная пневмония тяжелой степени тяжести (2 мужчин, 7 женщин).

На визите 2 у 30% (9 человек) произведена титрация дозы азилсартана медоксомил + хлорталидон до 40 + 25 мг в сутки.

По данным офисных измерений АД (табл. 2), после назначения пациентам фиксированной комбинации азилсартана медоксомил + хлорталидон отмечено снижение систолического АД (САД) на 18,47%, диастолического АД (ДАД) на 16,24% и снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 6,4% ( $p < 0,05$  по сравнению с исходным значением).

Данные СМАД говорят о снижении среднесуточных САД на 19,65%, среднесуточных ДАД на 24,69%, среднедневных САД на 18,21% и ДАД на 22,05%, средненочных САД на 17,3% и ДАД на 21,07% ( $p < 0,05$  для всех сравнений с исходным значением). При этом назначение фиксированной комбинации сопровождалось значимым уменьшением вариабельности АД (табл. 3).

Частота достижения целевого АД  $< 130/80$  мм рт. ст. на фиксированной комбинации азилсартана медоксомил + хлорталидон составила 100%.

В таблице 4 представлена динамика показателей, характеризующих состояние артериальной стенки сосудов. На фоне приема фиксированной комбинации азилсартана медоксомил + хлорталидон было отмечено снижение скорости пульсовой волны на 34,41% ( $p < 0,05$ ), индекса аугментации на 9,42% ( $p < 0,05$ ) и ЦСАД на 15,48% ( $p < 0,05$ ), что позволило уменьшить СВ на 17,29% ( $p < 0,05$ ).

После перевода на фиксированную комбинацию была отмечена положительная динамика исследуе-

мых биохимических показателей, характеризующих липидный и углеводный обмен, однако она не была статистически значимой (табл. 5). Отсутствовало негативное влияние терапии на функцию печени и почек. Также отмечалось снижение уровня мочевины на 54,98%, мочевой кислоты — на 13,56% ( $p < 0,05$  в сравнении с исходными значениями).

Кроме того, стоит отметить следующее: в общем анализе крови через 12 недель терапии фиксированной комбинацией отмечался рост уровня лимфоцитов — на 37,87%, снижение уровня лейкоцитов — на 16,76% (табл. 6).

Особое внимание следует обратить на возможность фиксированной комбинации азилсартана ме-

доксомил + хлорталидон позитивно влиять на маркеры воспаления и коагуляции: средний уровень ферритина снизился на 53,02% ( $p < 0,05$ ), СРБ — на 55,93% ( $p < 0,05$ ), уровень фибриногена — на 15,67%, а Д-димера — на 12,05% ( $p < 0,05$ ) (табл. 7).

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

### Обсуждение

Несколько крупных исследований влияния COVID-19 на сердечно-сосудистый риск, таких как CARTESIAN [23] и COSEVAST [24], показали, что пациенты, перенесшие COVID-19 в среднетяжелой

Таблица 3

### ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ЧЕРЕЗ 12 НЕДЕЛЬ

Показатель	Исходно	12 недель
САД сутки, мм рт. ст.	152,48 ± 16,94	122,52 ± 6,82*
ДАД сутки, мм рт. ст.	96,52 ± 18,47	72,69 ± 7,41*
ЧСС сутки, мин	79,65 ± 13,68	70,9 ± 8,91*
САД день, мм рт. ст.	153,67 ± 16,62	125,68 ± 7,77*
ДАД день, мм рт. ст.	97,04 ± 16,86	75,64 ± 8,62*
ЧСС день, мин	81,45 ± 10,02	73,61 ± 9,38*
САД ночь, мм рт. ст.	141,31 ± 16,96	116,86 ± 10,44*
ДАД ночь, мм рт. ст.	82,81 ± 12,57	65,36 ± 7,61*
ЧСС ночь, мин	72,09 ± 11,54	62,07 ± 6,92*
Индекс времени САД сутки, %	61,88 ± 26,27	23,52 ± 15,56*
Индекс времени ДАД сутки, %	44,63 ± 30,94	13,53 ± 16,81*

**Примечание:** САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; \* —  $p < 0,05$  в сравнении с исходными значениями.

Таблица 4

### ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭЛАСТИЧНОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ ЧЕРЕЗ 12 НЕДЕЛЬ

Показатель	Исходно	12 недель
СПВ, м/с	11,59 ± 1,48	7,6 ± 1,2*
ЦСАД, мм рт. ст.	145,13 ± 9,11	122,67 ± 3,92*
ЦПД, мм рт. ст.	44,9 ± 6,93	32,73 ± 3,54*
Давление аугментации	22,63 ± 4,57	20,57 ± 3,28*
ИА	38,2 ± 3,38*	34,6 ± 4,95*
Продолжительность периода изгнания (ED)	39,47 ± 3,91	34,6 ± 4,43*
Показатель субэндокардиальной жизнеспособности (SEVR)	149,3 ± 13,89	130,5 ± 9,7*
СВ, годы	44,97 ± 7,98	37,19 ± 5,95*

**Примечание:** СПВ — скорость пульсовой волны; ЦСАД — центральное систолическое артериальное давление; ЦПД — центральное пульсовое давление; ИА — индекс аугментации; СВ — сосудистый возраст; \* —  $p < 0,05$  в сравнении с исходными значениями.

## ИЗМЕНЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЧЕРЕЗ 12 НЕДЕЛЬ

Показатель	Исходно	12 недель
ОХ, ммоль/л	5,72 ± 1,3	5,38 ± 1,09
ТГ, ммоль/л	1,69 ± 1,37	1,61 ± 1,2
ЛПВП, ммоль/л	1,26 ± 0,33	1,33 ± 0,35
ЛПНП, ммоль/л	3,61 ± 1,24	3,39 ± 1,05
АлАТ, Е/л	28,41 ± 8,65	25,89 ± 5,12
АсАТ, Е/л	26,21 ± 6,55	24,15 ± 4,15
Креатинин, мкмоль/л	103,7 ± 22,64	99,14 ± 18,55
Натрий, ммоль/л	143,53 ± 2,92	140,5 ± 11,96
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5,43 ± 0,66	5,16 ± 1,26
HbA1c, %	5,78 ± 0,38	6 ± 1,13
Мочевина, ммоль/л	13,97 ± 30,99	6,29 ± 1,66*
Мочевая кислота, мкмоль/л	352,49 ± 85,69	304,69 ± 123,35*

**Примечание:** ОХ — общий холестерин; ТГ — триглицериды; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; \* —  $p < 0,05$  в сравнении с исходными значениями.

## ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБЩЕГО АНАЛИЗА КРОВИ ЧЕРЕЗ 12 НЕДЕЛЬ

Показатель	Исходно	12 недель
Лейкоциты, $10^9/л$	7,87 ± 1,97	6,55 ± 1,75*
Лимфоциты, %	28,41 ± 7,25	39,17 ± 4,86*

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

## ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ И КОАГУЛЯЦИИ ЧЕРЕЗ 12 НЕДЕЛЬ

Показатель	Исходно	12 недель
СРБ, мг/л	12,42 ± 8,65	5,47 ± 3,22*
Ферритин, нг/мл	258,41 ± 120,54	121,41 ± 20,14*
Фибриноген, г/л	4,62 ± 1,24	3,9 ± 0,95*
Д-димер, мкг/л	0,49 ± 0,34	0,43 ± 0,1*

**Примечание:** СРБ — С-реактивный белок; \* —  $p < 0,05$  в сравнении с исходными значениями.

и тяжелой форме, подвержены раннему сосудистому старению и повышению риска сердечно-сосудистых осложнений, что коррелирует с параметрами, полученными в нашем исследовании.

Так, после перенесенного COVID-19 тяжелого и очень тяжелого течения у 60% пациентов дебютировала АГ, которая проявлялась повышением АД до значений, соответствующих 1-й степени АГ. У пациентов, в анамнезе у которых была АГ, исходная антигипертензивная терапия также уже

не являлась достаточной для достижения целевых значений АД.

Данные о состоянии сосудистой стенки после перенесенного COVID-19 также свидетельствуют о крайне негативном влиянии заболевания на жесткость сосудов. В исследование COSEVAST были включены пациенты со средней тяжестью течения COVID-19, средний СПВ у которых составлял  $10,6 \pm 1,5$  м/с, и пациенты с тяжелым течением COVID-19, средний СПВ —  $14,6 \pm 2,53$  м/с, тогда как у паци-

ентов с легким течением COVID-19 зарегистрирован средний СПВ  $8,29 \pm 1,39$  м/с [24]. Эти параметры также соотносятся с данными, полученными в нашей работе, где пациенты с тяжелым течением COVID-19 имели схожее повышение СПВ после перенесенного заболевания ( $11,59 \pm 1,47$  м/с). Эти пациенты имеют высокие и очень высокие риски сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты ряда крупных исследований показали, что риск развития сердечно-сосудистых событий при повышении СПВ на 1 м/с увеличивается на 39%, кроме того, возрастание СПВ на 1 м/с сопряжено с увеличением риска смерти на 10% [25]. Таким образом, СПВ является независимым предиктором смертности от любых причин, главным образом сердечно-сосудистых.

Вышеперечисленные изменения приводят к тому, что состояние после перенесенного COVID-19 является классическим примером раннего сосудистого старения — СВ пациентов, включенных в наше исследование, значительно превышал паспортный (на 6,2 года, 44,96 против 38,74 года).

Азилсартан является одним из самых эффективных БРА [26] и обладает доказанными плеiotропными эффектами в виде уменьшения гипертрофии кардиомиоцитов, уменьшения фибротических процессов, увеличения диастолической функции левого желудочка, а также способности снижать инсулинорезистентность [27]. И, что важно, азилсартан способствует снижению симпатической активности [28] и улучшению эндотелиальной дисфункции [29], восстанавливая функцию эндотелия [30]. Более того, изменение активности ангиотензина II может быть ключевым элементом иммуномодулирующего и противовоспалительного действия азилсартана. В ряде работ выявлен эффект снижения высвобождения провоспалительных цитокинов интерлейкина 1- $\beta$  (IL1- $\beta$ ), фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) и IL-6, а также увеличения выработки IL-10 [31]. Азилсартан также снижает образование реактивных форм кислорода, защищая ткани от окислительного повреждения [32, 33], и способен ингибировать апоптотический путь, блокируя активацию каспазы [33]. Таким образом, азилсартан обладает противовоспалительным, антиоксидантным и антиапоптотическим профилями, которые могут способствовать подавлению мультиорганной недостаточности и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, уменьшая тяжесть последствий инфекции SARS-CoV-2.

В нашей работе применение фиксированной комбинации азилсартана медоксомил + хлорталидон способствовало не только значимому снижению САД и ДАД по СМАД, но и ЧСС, что говорит о выраженной симпатической активности данной

фиксированной комбинации. Следует отметить, что только 30% пациентов потребовалась титрация дозы на визите 2 (азилсартана медоксомил 40 мг + хлорталидон 25 мг), остальные пациенты достигли целевых значений АД, в том числе по СМАД, на визите 2 с использованием дозы азилсартана медоксомил 40 мг + хлорталидон 12,5 мг. Ангиопротективные свойства азилсартана медоксомил + хлорталидон можно отметить не только в уменьшении СВ (37,19 против 44,96 лет исходно), но и в значимом снижении и достижении целевых значений не только ЦСАД, центрального пульсового давления, но и нормализации продолжительности периода изгнания, показателя субэндокардиальной жизнеспособности, а также снижения индекса аугментации.

Также стоит отметить, что, несмотря на наличие в данной фиксированной комбинации хлорталидона, за 3 месяца терапии произошло снижение уровня мочевины и мочевой кислоты. Исходно повышенный уровень мочевины крови при нормальном уровне креатинина крови является значимым маркером тяжести течения COVID-19 [34, 35] и связан с усиленным распадом мышечной ткани, снижением функции клубочковой фильтрации [36] и высоким уровнем поражения легочной ткани при тяжелом и крайне тяжелом течении COVID-19 (средний уровень поражения легочной ткани в нашем исследовании — 73,3%). Это еще раз подтверждает гипотезу, что гломерулярный аппарат может быть одним из органов-мишеней для SARS-CoV-2 у тяжелых пациентов в связи с высокой экспрессией АПФ2 в гломерулярных клетках [36]. Снижение же уровня мочевины крови, возможно, является естественным процессом течения постковидного периода у пациентов в сочетании с прямым воздействием азилсартана на ренин-ангиотензиновую систему. Кроме того, было отмечено снижение уровней фибриногена и Д-димера без использования антикоагулянтов, а также значимое (на 50%) снижение уровня СРБ и ферритина сыворотки крови, что говорит о действительно значимом противовоспалительном и антиоксидантном профилям азилсартана при купировании постинфекционного воспалительного процесса у пациентов после перенесенного COVID-19. Это является существенно важным и необходимым для данной категории пациентов, ввиду развития у них кардиометаболического континуума.

Также следует отметить снижение уровня лейкоцитов и повышение уровня лимфоцитов, вероятно, связанное с восстановлением показателей Т-хелперов (CD4 и CD8), что также коррелирует с предыдущими работами, выполненными до пандемии COVID-19 [8, 9].

Таким образом, можно констатировать, что назначение пациентам в постковидном периоде фиксированной комбинации азилсартана медоксомил + хлорталидон позволяет обеспечить лучший контроль АД, ангиопротекцию и уменьшение воспаления в сочетании с улучшением показателей углеводного обмена и пуринового обмена.

### Выводы

1. Пациенты, перенесшие коронавирусную инфекцию тяжелого и крайне тяжелого течения, характеризуются значительным повышением СВ, высоким риском возникновения впервые выявленной АГ и отсутствием достижения целевого АД на предшествующей антигипертензивной терапии.

2. Назначение пациентам с АГ после перенесенного COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения фиксированной комбинации азилсартана медоксомил + хлорталидон обеспечивает хороший контроль АД, в том числе нормализуя суточный профиль АД, способствует нормализации параметров постинфекционного воспаления и снижает степень повреждения сосудистой стенки, обусловленного COVID-19.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Финансирование / Funding

Исследование выполнено при поддержке АО «Нижфарм». / The study was carried out with the support of JSC «Nizhpharm».

### Список литературы / References

- Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* 2020;63(3):364–374.
- Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol* 2020;127:104370.
- Dandona P, Dhindsa S, Ghanim H, Chaudhuri A. Angiotensin II and inflammation: the effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade. *J Hum Hypertens.* 2007;21(1):20–27.
- Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020;8(4): e21.
- Ayres JS. A metabolic handbook for the COVID-19 pandemic. *Nat Metab.* 2020;2(7):572–585. doi:10.1038/s42255-020-0237-2.
- Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, Cai J et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab.* 2020;31(6):1068–1077.e3.

- Minz MM, Bansal M, Ravi R, Kasliwal RR. Statins and SARS-CoV-2 disease: Current concepts and possible benefits. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(6):2063–2067. doi:10.1016/j.dsx.2020.10.021.

- Jurewicz M, McDermott DH, Sechler JM, Tinckam K, Takakura A, Carpenter CB et al. Human T and natural killer cells possess a functional renin-angiotensin system: further mechanisms of angiotensin II-induced inflammation. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(4):1093–1102.

- Hoch N, Guzik T, Chen W, Deans T, Maalouf SA, Gratzke P et al. Regulation of T-cell function by endogenously produced angiotensin II. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009;296(2):R208–R216.

- Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):769–777.

- Nemcsik J, Cseprekál O, Tislér A. Measurement of arterial stiffness: A novel tool of risk stratification in hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 2017;956:475–488.

- Chen X, Huang B, Liu M, Li X. Effects of different types of antihypertensive agents on arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thorac Dis.* 2015;7(12):2339–2347.

- Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens.* 2004;17(2):118–123.

- Mackenzie IS, McEniery CM, Dhakam Z, Brown MJ, Cockcroft JR, Wilkinson IB. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension. *Hypertension.* 2009;54(2):409–413.

- Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation.* 2006;113(9):1213–1225.

- Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension.* 2010;55(6):1314–1322.

- Matsui Y, Eguchi K, O'Rourke MF, Ishikawa J, Shimada K, Kario K. Association between aldosterone induced by antihypertensive medication and arterial stiffness reduction: the J-CORE Study. *Atherosclerosis.* 2011;215(1):184–188.

- Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9489):895–906.

- Manisty CH, Zambanini A, Parker KH, Davies JE, Francis DP, Mayet J et al. Differences in the magnitude of wave reflection account for differential effects of amlodipine- versus atenolol-based regimens on central blood pressure: an Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial substudy. *Hypertension.* 2009;54(4):724–730.

- Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension.* 2001;37(5):1236–1241.

- Roberts ER, Green D, Kadam UT. Chronic condition comorbidity and multidrug therapy in general practice populations: a cross-sectional linkage study. *BMJ Open.* 2014;4(7):e005429.

- Карпов Ю. А., Сорокин Е. В. Влияние комбинированной гипотензивной терапии на риск сердечно-сосудистых осложнений и сосудистый возраст: результаты многоцентрового открытого исследования ADVANT'AGE. *Атмосфера. Новости*

кардиологии. [Karpov YuA, Sorokin EV. The effect of combined hypotensive therapy on the risk of cardiovascular complications and vascular age: the results of a multicenter open study of ADVANT'AGE. Atmosphere. Cardiology News. In Russian].

23. Bruno CM, Spronck B, Hametner B, Hughes A, Lacolley P, Mayer Ch et al. on behalf of the ARTERY Society. COVID-19 Effects on ARTERial stiffness and vascular Ageing: CARTESIAN Study Rationale and Protocol. *Art Res.* 2021;27(2):59–68. doi:10.2991/artres.k.201124.001

24. Kumar S, Kumar N, Kumar A et al. The COSEVAST Study: Unravelling the role of arterial stiffness in COVID-19 disease severity. *Singh medRxiv.* 2020;12(18):20248317. doi:10.1101/2020.12.18.20248317

25. Недогода С. В. Скорость распространения пульсовой волны как фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений и мишень для фармакотерапии. *Фармагека.* 2010;8(2):18–26. [Nedogoda SV. Pulse wave propagation velocity as a risk factor for the development of cardiovascular complications and a target for pharmacotherapy. *Pharmateca.* 2010;8(2):18–26. In Russian].

26. Al-Majed AA, Bakheit AHH, Al-Muhsin A, Al-Kahtani HM, Abdelhameed AS. Azilsartan medoxomil. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol.* 2020;45:1–39.

27. Arumugam S, Sreedhar R, Thandavarayan RA, Karuppagounder V, Krishnamurthy P, Suzuki K et al. Angiotensin receptor blockers: Focus on cardiac and renal injury. *Trends Cardiovasc Med.* 2016;26(3):221–228.

28. Sakamoto M, Asakura M, Nakano A, Kanzaki H, Sugano Y, Amaki M et al. Azilsartan, but not candesartan improves left ventricular diastolic function in patients with hypertension and heart failure. *Int J Gerontol.* 2015;9:201–205.

29. Kusuyama T, Ogata H, Takeshita H, Kohno H, Shimodono S, Iida H et al. Effects of azilsartan compared to other angiotensin receptor blockers on left ventricular hypertrophy and the sympathetic nervous system in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial.* 2014;18(5):398–403.

30. Pradhan A, Tiwari A, Sethi R. Azilsartan: current evidence and perspectives in management of hypertension. *Int J Hypertens.* 2019;2019:1824621.

31. Lei J, He M, Xu L, He C, Li J, Wang W. Azilsartan prevented AGE-induced inflammatory response and degradation of aggrecan in human chondrocytes through inhibition of Sox4. *J Biochem Mol Toxicol.* 2021;35(8):e22827.

32. Liu H, Mao P, Wang J, Wang T, Xie CH. Azilsartan, an angiotensin II type 1 receptor blocker, attenuates tert-butyl hydroperoxide-induced endothelial cell injury through inhibition of mitochondrial dysfunction and anti-inflammatory activity. *Neurochem Int.* 2016;94:48–56.

33. Gupta V, Dhull DK, Joshi J, Kaur S, Kumar A. Neuroprotective potential of azilsartan against cerebral ischemic injury: Possible involvement of mitochondrial mechanisms. *Neurochem Int.* 2020;132:104604.

34. Ok F, Erdogan O, Durmus E, Carkci S, Canik A. Predictive values of blood urea nitrogen/creatinine ratio and other routine blood parameters on disease severity and survival of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2021;93(2):786–793.

35. Ye B, Deng H, Zhao H, Liang J, Ke L, Li W. Association between an increase in blood urea nitrogen at 24 h and worse outcomes in COVID-19 pneumonia. *Ren Fail.* 2021;43(1):347–350.

36. Xiang J et al. Potential biochemical markers to identify severe cases among COVID-19 patients. *MedRxiv.* 2020.

### Информация об авторах

Недогода Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней ИНМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000–0001–5981–1754, e-mail: nedogodasv@mail.ru;

Ледяева Алла Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней ИНМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000–0003–4771–6025, e-mail: ledy-alla@yandex.ru;

Саласюк Алла Сергеевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней ИНМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–6611–9165, e-mail: salasyukas@outlook.com;

Чумачек Елена Валерьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней ИНМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–6740–8321, e-mail: elena-chumachek@yandex.ru;

Цома Вера Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней ИНМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–0662–1217, e-mail: vtsoma38@gmail.com;

Лутова Виктория Олеговна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней ИНМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–0646–5824, e-mail: zasabird@inbox.ru;

Попова Екатерина Андреевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней ИНМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–3498–7718, e-mail: cutting\_saw@mail.ru;

Власов Даниил Сергеевич — аспирант кафедры внутренних болезней ИНМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000–0001–6321–7205, e-mail: daniilvlasov@mail.ru;

Бычкова Ольга Игоревна — кандидат медицинских наук, подполковник медицинской службы, начальник Военно-медицинской службы УФСБ России по Волгоградской области, ORCID: 0000–0002–7075–1235, e-mail: bychkova\_006@mail.ru;

Лабазникова Виктория Александровна — ординатор кафедры внутренних болезней ИНМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–7302–2257, e-mail: la.viktoria@yahoo.com;

Евдокимов Константин Сергеевич — доктор медицинских наук, ординатор кафедры внутренних болезней ИНМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000–0003–1343–1355, e-mail: k.s.evdokimov@gmail.com.

### Author information

Sergey V. Nedogoda, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Internal Diseases INMFO, Volgograd State Medical University, ORCID: 0000–0001–5981–1754, e-mail: nedogodasv@mail.ru;

Alla A. Ledyeva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University, ORCID: 0000–0003–4771–6025, e-mail: ledy-alla@yandex.ru;

Alla S. Salasyuk, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University, ORCID: 0000–0002–6611–9165, e-mail: salasyukas@outlook.com;

Elena V. Chumachek, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University, ORCID: 0000-0002-6740-8321, e-mail: elena-chumachek@yandex.ru;

Vera V. Tsoma, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University, ORCID: 0000-0002-0662-1217, e-mail: vtsoma38@gmail.com;

Victoria O. Lutova, MD, PhD, Assistant, Department of Internal Diseases INMFO, Volgograd State Medical University, ORCID: 0000-0002-0646-5824, e-mail: 3asabird@inbox.ru;

Ekaterina A. Popova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University, ORCID: 0000-0002-3498-7718, e-mail: cutting\_saw@mail.ru;

Daniil S. Vlasov, MD, Postgraduate Student, Department of Internal Diseases of the INMFO, Volgograd State Medical University, ORCID: 0000-0001-6321-7205, e-mail: danilvlasov@mail.ru;

Olga I. Bychkova, MD, PhD, Lieutenant Colonel, Medical Service, Head, Military Medical Service, Federal Security Service of Russia in the Volgograd Region, ORCID: 0000-0002-7075-1235, e-mail: bychkova\_006@mail.ru;

Victoria A. Labaznikova, MD, Resident, Department of Internal Diseases INMFO, Volgograd State Medical University, ORCID: 0000-0002-7302-2257, e-mail: la.viktoria@yahoo.com;

Konstantin S. Evdokimov, MD, PhD, DSc, Resident, Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University, ORCID: 0000-0003-1343-1355, e-mail: k.s.evdokimov@gmail.com.