

EVALUATION OF THE EFFECT OF ANTIHYPERTENSIVE DRUGS ON THE CLINIC AND COURSE OF HYPERTENSION IN ELDERLY PATIENTS WITH COVID-19

Olimov Azizbek Alijon ugli
Rakhimova Matlyuba Eshbaevna
Najmiddinov Abrorbek Anasbek ugli,
Kuzieva Asila Komiljonovna

Магистр по направлению Кардиология, Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан.

Почта: dr.azizbek9000@gmail.com

Доцент, кафедры Внутренних болезней №3 клинической больницы ТМА, Ташкент, Узбекистан.

Почта: dr.rakhimova@gmail.com

Магистр по направлению Кардиология, Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан.

Почта: abrorbek najmiddinov@gmail.com

Магистр по направлению Кардиология, Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан.

Почта: an19nazar@gmail.com

Аннотация

Вспышка тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) -CoV-2 новой коронавирусной инфекции (CoV) началась в конце 2019 года в Ухане, Китай, и распространилась на более чем 200 стран. Мы получаем в этом информации базы и архивы 2 клиники ТМА. Ретроспективном исследовании мы выявили 80 взрослых пациентов которые переболели COVID-19, с лабораторно подтвержденными анализами. Многофакторная логистическая регрессия была проведена у пациентов с коморбидной гипертензией для изучения потенциальной связи между клиническими исходами, тяжестью заболевания и клиническими характеристиками с использованием ИАПФ, БРА, блокаторов кальциевых каналов (БКК), бета-блокаторов (ББ) и тиазидов. Клинические исходы, одышка и утомляемость были значительно уменьшены у пациентов, особенно взрослых пациентов старше 65 лет, которые принимали БРА до госпитализации, по сравнению с пациентами, которые не принимали лекарства. Снижение тяжести заболевания у пожилых пациентов с COVID-19 было связано с потребителями БКК и ИАПФ. Клинические показатели, включая СРБ, количество лимфоцитов, D димер, прокальцитонина и гемоглобин, были значительно улучшены у пожилых пользователей БРА.

Ключевые слова:

(SARS) -CoV-2 новая коронавирусная инфекция, гипотензивные препараты, БРА, ББ, БКК, острый респираторный дистресс синдром, РААС.

Введение

В конце 2019 года в китайском Ухане было зарегистрировано несколько случаев смертельной пневмонии. Вскоре был выделен коронавирус (SARS-CoV) в дыхательных путях пациентов и секвенирован вирусный геном; позже он был назван SARS-CoV. В тяжелых случаях COVID-19 у пациентов развивается острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), и они часто умирают с синдромом полиорганной дисфункции (СПД). К 11 марта 2020 года вирусная инфекция распространилась в более чем 100 стран, и Всемирная организация здравоохранения объявила инфекцию SARS-CoV-2 глобальной пандемией.

Растет беспокойство по поводу использования антигипертензивных средств у пациентов с COVID-19, в основном из-за того, что ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ2), негативный регулятор ренин-ангиотензин-альдостероновая-рецепторов система (РААС) является корецептором для проникновения вируса в клетки человека с помощью SARS-CoV-2. АПФ расщепляет ангиотензин I с образованием ангиотензина II, тогда как АПФ2 превращает ангиотензин II в ангиотензин. Противостояя действию АПФ, АПФ2 играет решающую роль в поддержании гомеостаза кровяного

давления, баланса жидкости и солей. Ингибитор АПФ (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) являются наиболее часто назначаемыми антигипертензивными препаратами. Точка зрения «Ингибиторы COVID-19 и ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина, каковы доказательства» опубликованное 24 марта 2020 г. в JAMA, указывает на отсутствие клинических данных. В специальном отчете «Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у пациентов с COVID-19», опубликованном 30 марта 2020 года в Медицинском журнале Новой Англии, авторы обсуждали потенциальную пользу, а не вред блокаторов РААС при COVID-19, но также указал, что недостаточно данных доступны, чтобы определить, легко ли эти наблюдения переводят на людей, и никакие исследования не оценивали влияние ингибиторов РААС на COVID-19.

В предыдущем исследовании этой исследовательской группы изучалась роль РААС в острой легочной недостаточности, вызванной инфекцией SARS-CoV-2. Инфекция SARS-CoV-2 и спайковый белок SARS-CoV-2 снижают экспрессию АПФ2, повышают передачу сигналов на уровне ангиотензина II через рецептор ангиотензина II типа 1a (AT1a), способствует патогенезу заболевания, вызывает отек легких и нарушает функцию дыхания. Мы продемонстрировали, что лозартан БРА может ослаблять острую легочную недостаточность на модели мышей, состояние которой ухудшилось после инъекции спайкового белка SARS-CoV-2. Мы также показали несбалансированный РААС во многих предрасполагающих к ОРДС состояниях, включая сепсис, аспирацию кислоты, бактерии, SARS-CoV-2, инфекции птичьего гриппа (H5N1 и H7N9), а также аспирация наночастиц. Эти исследования показали, что блокирование пути РААС и снижение уровня ангиотензина II может улучшить повреждение легких. Наблюдательные исследования связывают использование ИАПФ и БРА с улучшением результатов у пациентов с пневмонией²⁴. В нашем предыдущем исследовании сообщалось о значительном повышении уровня ангиотензина II в плазме у пациентов с COVID-19, что снова указывает на дисбаланс РААС при COVID-19. В других исследованиях ИАПФ / БРА, связанных со смертностью и заболеваемостью COVID-19, недавно были получены другие результаты. Здесь мы провели ретроспективное исследование, чтобы изучить потенциальную связь между использованием гипотензивных средств и тяжестью заболевания COVID-19.

Материалы и методы

Дизайн исследования и участники. В этом ретроспективном исследовании мы идентифицировали всех взрослых пациентов (возраст ≥ 18 лет) переболевших и с лабораторно подтвержденной пневмонией COVID-19.

Диагноз был основан на программе профилактики и контроля новой коронавирусной пневмонии, опубликованной здравоохранением Узбекистана. В окончательный анализ были включены только пациенты с коморбидной гипертензией, диагностированной с использованием критериев Национальных рекомендаций по лечению артериальной гипертензии в Узбекистане и Рекомендаций ESC / ESH 2018 по лечению артериальной гипертензии. Устное информированное согласие было получено от пациентов или членов их семей, если они были доступны.

Результаты

Клинические характеристики участников в эту когорту исследования вошли 80 пациентов переболевших COVID-19, которые были госпитализированы в ТМА. В последующий анализ были включены 65 участников с артериальной гипертензией, и 9 случаев были исключены из-за отсутствующая информация о лекарствах (рис. 1). Средний возраст (\pm стандартная ошибка) составил $64,6 \pm 11,8$ года, 51,25% пациентов составляли мужчины, а 29 пациентов были старше 65 лет. Распределение по возрасту и полу среди пациентов с тяжелой (21, 26,25%) и нетяжелой (59, 73,75%) COVID-19 значительно различается. Пациенты с тяжелой формой COVID-19 были старше ($69,6 \pm 11,0$ лет против $62,9 \pm 11,5$ лет, $P < 0,001$). Кроме того, не выжившие были значительно старше выживших ($71,0 \pm 10,9$ года против $64,2 \pm 11,7$ года, $P < 0,001$). Связи между смертью и полом не обнаружено ($P > 0,05$). Среди пожилых пациентов (> 65 лет) у пациентов старшего возраста вероятность развития тяжелой формы COVID-19 и смерти выше. У мужчин была большая вероятность развития тяжелой формы COVID-19, но это не оказало статистически значимого влияния на смертность.

БРА и БКК связаны со снижением смертности у пожилых пациентов с COVID-19. Используя метод многофакторной логистической регрессии, мы оценили влияние пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией, которые принимали гипотензивные препараты до госпитализации. В подгруппах БРА, ИАПФ, БКК, тиазида и ББ, по смертности и тяжести заболевания по сравнению с группой пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией, не принимавшей лекарств. Клинические результаты пациентов, принимавших БРА, были статистически значимо улучшены за счет корректировки возраста, пола, исходного уровня артериального давления и сопутствующих переменных состояния здоровья среди всех пациентов (скорректированный OR = 0,421, 95% ДИ: 0,19–0,934, P = 0,033), а также у пациентов пожилого возраста, которым было более 65 лет (скорректированный OR = 0,202, 95% ДИ: 0,055–0,745, P = 0,016). Клинические исходы у пользователей БКК были статистически значительно улучшились у пожилых пациентов (скорректированное OR = 0,22, 95% ДИ: 0,062–0,778, P = 0,019). Наши данные показывают, что БРА и БКК могут быть полезны для пациентов с COVID-19.

БКК и ИАПФ связаны со снижением тяжести заболевания у пожилых пациентов с COVID-19. OR = 0,472, 95% ДИ: 0,257–0,865, P = 0,015), особенно в пожилые пациенты (скорректированный OR = 0,287, 95% ДИ: 0,114–0,723, P = 0,008). Тяжесть заболевания у потребителей ИАПФ статистически значимо снижалась у пожилых пациентов (скорректированный OR = 0,156, 95% ДИ: 0,036–0,67, P = 0,013). Статистически значимое снижение шансов развития тяжелого заболевания среди потребителей БРА по сравнению с отсутствием потребителей препараты не наблюдалось наблюдается без регулирования. Таким образом, БКК и антигипертензивные препараты ИАПФ могут быть связаны с заболеванием тяжесть у пациентов с COVID-19.

БРА помогает уменьшить одышку и утомляемость у пациентов с COVID-19. Одышка и утомляемость являются характеристиками COVID-19. В особенности респираторная одышка, которая определяется насыщением периферического кислорода (SPO₂) <93% и частотой дыхания> 30 раз в минуту. Используя метод многовариантной логистической регрессии, рассчитанный в когорте C, в которой были зарегистрированы некоторые клинически подробные проявления, мы обнаружили, что пользователи БРА по сравнению с отсутствием. Потребители гипотензивных препаратов были связаны с уменьшением одышки (скорректированный OR = 0,4, 95% ДИ: 0,236–0,678, P = 0,001) и меньшей утомляемостью (скорректированный OR = 0,643, 95% ДИ: 0,457–0,906, P = 0,012). Аналогичные результаты наблюдались и у пожилых пациентов с COVID-19. Пользователи ББ и БКК также были связаны со значительным уменьшением одышки у пациентов с COVID-19. Эти данные предполагают, что БРА может улучшить респираторные синдромы у пациентов с COVID-19.

Используя U-тест Манна-Уитни, мы обнаружили, что клинические показатели, связанные с инфекцией и воспалением, включая СРБ, количество лимфоцитов и прокальцитонин, были значительно улучшены до нормальных уровней у пожилых пациентов с COVID-19, которые принимали БРА до начала лечения.

Госпитализация по сравнению с не антигипертензивными препаратами пользователей. Сгустки крови были зарегистрированы у пациентов с COVID-19. D димер, а биомаркер сгустков крови, был значительно снижен у пожилых людей, принимающих БРА, по сравнению с теми, кто принимал не антигипертензивные препараты. Уровень гемоглобина, который переносит кислород из легких в остальную часть тела, также был значительно повышен, вернувшись к нормальным уровням у пожилых людей, принимающих БРА. Пациенты пожилого возраста с COVID-19 те, кто принимал тиазид, ББ или БКК до госпитализации, также были связаны с этими улучшенными клиническими показателями, за исключением биомаркера сгустка крови. Взятые вместе, эти данные показывают, что у пожилых пациентов с COVID-19 с сопутствующей артериальной гипертензией, которые принимали БРА до госпитализации, могло быть меньше клинических синдромов по сравнению с теми, кто не принимал антигипертензивные препараты.

Обсуждение

В этом ретроспективном исследовании мы обнаружили связь между использованием БРА и снижением уровня смертности у пациентов с COVID-19 с сопутствующей артериальной гипертензией (по сравнению с теми, кто не принимал антигипертензивные препараты). Мы также заметили

снижение тяжести заболевания у пожилых пациентов с COVID-19. Есть 18 отчетов по изучению ассоциации БРА и препараты ИАПФ с COVID-19. Одиннадцать из 18 статей сообщили об анализе летального исхода. В результаты несколько противоречивы из-за разных используемых методологии и характер когорт. Восемь из одиннадцать статей не разделяли пользователей БРА и ИАПФ, и объединили их в одну учебную группу. Хотя оба БРА и ИАПФ являются блокаторами РААС, они нацелены на разные гены. Более тщательный анализ заключался бы в вычислении ассоциации БРА и ИАПФ между COVID-19 по отдельности. Остальные три статьи включены в отдельные. Группа пользователей АРБ один из трех отчетов, опубликованных в Hypertension, демонстрирует аналогичный вывод как наш отчет здесь. Тем не менее, это исследование коротко общение только с 1 цифрой без подробных методология. Два отчета опубликованы в JAMA и JAMA Cardiology и одна закрытая бумажная выставка NEJM что БРА не были статистически значимо связаны со смертельным исходом от COVID-19. Один из основных различия в том, что их контрольная группа была совсем другой из нашего контроля. В статье JAMA пользователи БКК использовались как контрольная группа 42. Остальные статьи (опубликованные в JAMA Кардиология и отозванная статья NEJM) использовали все пациенты с артериальной гипертонией, за исключением обследованных наркопотребителей (Не использующие БРА) в качестве контрольной группы. Примечательно, что их. В контрольную группу пользователей БРА вошли пользователи ИАПФ. ИАПФ, такие препараты системы РААС могут иметь действие, аналогичное БРА. Мы использовали свой метод (т.е. все пациенты с гипертонической болезнью, исключая БРА, и в том числе ИАПФ в контрольной группе) на нашем данные: скорректированные результаты показали, что БРА не статистически значимо связано с летальным исходом COVID-19. Однако препараты БРА статистически значимо улучшение летальных исходов у пациентов с COVID-19, когда потребителей препараты ИАПФ исключили из контрольной группы. Таким образом, это может частично вносят свой вклад в другой вывод этой статьи, что БРА / препараты ИАПФ статистически не снижали летальные исходы пациентов с COVID-19.

В нашем исследовании БРА и ИАПФ показали разные эффекты, связанные со смертностью и заболеваемостью пациентов с COVID-19, хотя оба являются блокаторами РААС. В предыдущей литературе сообщалось, что БРА могут эффективно блокировать AT1R, стимуляция которого участвует в полиорганных повреждениях 28,49,50, предполагая, что БРА могут быть более эффективными в лечении модов. Помимо антигипертензивных эффектов, БРА могут напрямую уменьшать отек легких, повреждение эпителиальных и эндотелиальных клеток, провоспалительные цитокины и хемокины, уменьшать апоптоз и фиброз, защищать функции митохондрий, поддерживать метаболизм инсулина и липидов и нормализовать каскад коагуляции. Эти отчеты могут предоставить механизмы того, что БРА были связаны со значительным улучшением клинических характеристик пациентов с COVID-19 в этом исследовании. Наши неопубликованные данные продемонстрировали, что БРА, особенно лозартан, увеличивают выживаемость больше, чем ИАПФ, на модели мышей с птичьим гриппом А H5N116. Последующее обучение необходимы для выяснения механизмов, участвующих в как ИАПФ, так и БРА.

Хотя широкий спектр состояний, включая SARSCoV, сепсис, аспирацию кислоты, бактериемию и инфекции птичьего гриппа (H5N1 и H7N9), предрасполагают пациентов к ОРДС, общим механизмом, по-видимому, является дисбаланс РААС. Наши предыдущие исследования на мышах показали, что АПФ, ангиотензин II и рецептор ангиотензина II типа 1a участвуют в патогенезе заболевания, тогда как АПФ2 и рецептор ангиотензина II типа 2a могут защищать мышей от тяжелого острого повреждения легких. Сообщалось о повышении уровня ангиотензина II в крови у пациентов с COVID-19. Вмешательства, восстанавливающие баланс РААС, например, таким образом, могут быть полезны антигипертензивные препараты БРА. Испытание лозартана, члена БРА, в качестве лечения COVID-19 в настоящее время продолжается в TMA.

Мы отметили ограничения этого исследования. Пациенты число принимавших ИАПФ и тиазид было слишком мало и может вызвать статистическую ошибку. Исходы гипертонической болезни и пациенты с негипертензивным COVID-19 не сравнивались. Однако уникальность нашего исследования заключается в статистической корректровке всех комбинированных факторов

возраста, пола, исходного уровня артериального давления (включая САД и ДАД) и сопутствующих заболеваний (включая хронические заболевания сердца, легких, почек, печени и сосудов головного мозга, диабет и др.) и рак), хотя ББ не имеет статистической значимости до коррективки. Таким образом, результаты этого статистического исследования на людях связывают блокаторы РААС с пациентами с COVID-19 и показывают, что использование БРА у пациентов с гипертонией связано со снижением смертности пациентов с COVID-19. Таким образом, пациенты с артериальной гипертонией должны продолжать принимать БРА и ИАПФ в условиях нынешней пандемии COVID-19. Наше исследование также показывает, что гипотензивные препараты БРА, ИАПФ, БКК и ББ также могут быть потенциально экономичными и эффективными средствами для лечения пациентов с COVID-19 особенно пожилые пациенты, призывающие к клиническим испытаниям, чтобы напрямую проверить это.

Вывод

Клинические результаты были статистически значимо улучшены у пациентов, принимавших гипотензивные препараты БРА, ББ и БКК после статистической коррективки по всем возрастам, полу, исходному уровню артериального давления и сопутствующим заболеваниям. Наши данные показывают, что препараты от гипертонии БРА, ИАПФ, БКК и ББ могут быть полезны для пациентов с COVID-19.

Литература

1. Chan, J. F.-W. et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 395, 514–523 (2020).
2. Huang, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395, 497–506 (2020).
3. Zhang, N. et al. Recent advances in the detection of respiratory virus infection in humans. *J. Med. Virol.* 92, 408–417 (2020).
4. Hui, D. S. et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health — the latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int. J. Infect. Dis.* 91, 264–266 (2020).
5. Wang, C., Horby, P. W., Hayden, F. G. & Gao, G. F. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet* 395, 470–473 (2020).
6. Zhu, N. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 382, 727–733 (2020).
7. Liu, Y. et al. Elevated levels of plasma cytokines in the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection reflect viral load and lung injury. *Natl Sci. Rev.* (2020).
8. Liu, Y. et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci. China Life Sci.* 63, 364–374 (2020).
9. Cuba, K. et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat. Med.* 11, 875–879 (2005).
10. Xu, Z. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet. Resp. Med.* 8, 420–422 (2020).
11. Huang, F. et al. Angiotensin II plasma levels are linked to disease severity and predict fatal outcomes in H7N9-infected patients. *Nat. Commun.* 5, 3595 (2014).
12. Imai, Y. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 436, 112–116 (2005).
13. Zou, Z. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from lethal avian influenza A H5N1 infections. *Nat. Commun.* 5, 3594 (2014).
14. Forrester, S. J. et al. Angiotensin II signal transduction: an update on the mechanisms of physiology and pathophysiology. *Physiol. Rev.* 98, 1627–1738 (2018).
15. Lin, Y. C. et al. Effects of calcium channel blockers comparing to angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with hypertension and chronic kidney disease stage 3 to 5 and dialysis: asystematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 12, e0188975 (2017).