

УДК 615.225:616-03-08

Г.А. Игнатенко, А.Э. Багрий, Е.С. Михайличенко, А.В. Приколота, К.Э. Могилевская

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

## ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АЗИЛСАРТАНА В СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Сартаны – группа препаратов, широко используемая при различных внутренних болезнях. Препараты данного класса оказывают широкий спектр документированных в серьезных исследованиях разного рода протекторных эффектов (в первую очередь, вазо-, кардио- и ренопротекторных). Многие из этих свойств проявляются как у лиц с артериальной гипертонией (АГ), так и у нормотензивных пациентов; для части из них показано отсутствие связи с гипотензивным эффектом. С сартанами проведены многочисленные крупнейшие рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), убедительно продемонстрировавшие наличие у них отчетливого благоприятного влияния на сердечно-сосудистый прогноз (при АГ, хронической сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца (ИБС), позитивных эффектов на почечный прогноз (особенно при диабетической нефропатии у лиц с сахарным диабетом (СД) 2 типа) и высокий уровень безопасности.

Последний из введенных в клиническую практику представителей класса сартанов – азилсартан. Наиболее перспективные сферы его применения в настоящее время – лечение эссенциальной АГ (гипертонической болезни), а также АГ у больных с СД. Также вполне возможно использование препарата при АГ у лиц с хроническими заболеваниями почек (включая пациентов с тяжелой и терминальной уремией). В настоящий момент азилсартан привлекает особое внимание благодаря ряду ценных свойств, речь о которых пойдет ниже.

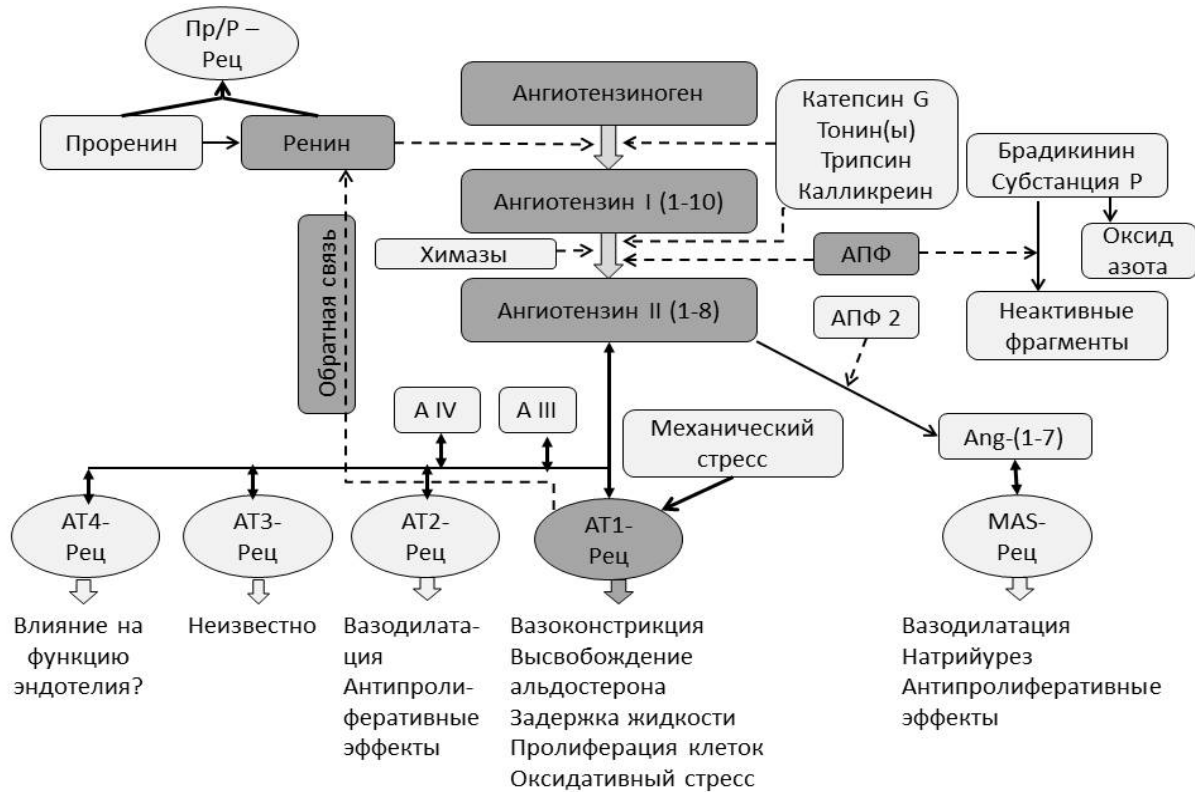
Как и остальные представители класса сартанов, азилсартан оказывает свои эффекты через ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). РААС играет важнейшую роль в патогенезе многих сердечно-сосудистых заболеваний, включая ИБС, кардиомиопатии, клапанные пороки сердца, аневризмы, инсульт [1]. Помимо классических регулирующих эффектов на артериальное давление (АД) и гомеостаз натрия, РААС участвует в регуляции сократимости

миокарда и ремоделировании сосудистой стенки [1, 2].

Основным эффекторным гормоном этой системы является ангиотензин II (Анг II). Он может действовать либо как системный гормон, либо как локально продуцируемый фактор. Анг II образуется в два последовательных этапа: (1) ренин, секретлируемый юкстагломерулярным аппаратом почки, отщепляет ангиотензин I (Анг I) от ангиотензиногена печени, а затем (2) Анг I гидролизуется эндотелиальным ангиотензинпревращающим ферментом (АПФ) с образованием Анг II. В подобном виде представления о структуре РААС существовали до начала 90-х годов XX века. В настоящее время представления о структуре РААС существенно дополнились (см. рис.). Как и в иных системах организма (коагуляционной, иммунной и др.), здесь присутствуют сложные взаимно противодействующие и дублирующие («подстраховывающие») друг друга каскады биологически активных веществ; имеются многоступенчатые группы последовательно активирующихся внутриклеточных субстанций. Это обеспечивает надежную защиту системы от «поломок» на различных ее уровнях [3].

На рисунке показано, что Анг II вызывает разнообразные эффекты посредством действия на 4 типа рецепторов: AT1-R, AT2-R, AT3-R и AT4-R. В сердечно-сосудистой системе физиологические и патофизиологические эффекты Анг II осуществляются преимущественно через AT1-R, в связи с чем целесообразно более подробно описать данные рецепторы.

AT1-R является представителем семейства G-протеин-связанных рецепторов и состоит из 359 аминокислот. Анг II связывается с AT1-R и преобразует его конформационную структуру в активную форму. Это стимулирует внутриклеточные сигнальные системы, активирует ранние и поздние эмбриональные гены (скелет-



**Рис.** Расширенные представления о структуре РААС. АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, Пр/Р – проренин/ренин, Ang (1-7) – ангиотензин-(1-7), Рец – рецептор, A IV – ангиотензин IV, A III – ангиотензин III.

ного  $\alpha$ -актина и др.). В результате развиваются биологические эффекты Анг II (усиление синтеза белка, гипертрофия клеток, вазоконстрикция и др.). Однако Анг II играет лишь частичную роль в активации AT1-R. Этот рецептор также может возбуждаться при действии механического стресса (например, при перегрузке миокардиоцита или сосудистого миоцита давлением или объемом). Таким образом, AT1-R – это не только рецептор Анг II, но и механочувствительный рецептор. Также показано, что AT1-R структурно нестабилен и характеризуется спонтанной «конститутивной» активностью (вне какой-либо стимуляции). Это способствует активации AT1-R и развитию соответствующих биологических эффектов (например, гипертрофии клеток) даже в отсутствие влияния Анг II и механического стресса. Некоторые сартаны (в частности, азилсартан) обладают способностью подавлять такую «базальную активность» AT1-R, что обозначается как «обратный агонизм» («inverse agonism») [2]. Таким образом, они способны стабилизировать спонтанные конформации AT1-R, что позволяет им контролировать не только ангиотензин II зависимую, но и ангиотензин II независимую активацию AT1-R (в т.ч. связанную с действием механического стресса). Сартаны, не относящиеся к «обратным агонистам» (напри-

мер, валсартан и телмисартан) таких способностей не обнаруживают.

В отличие от имевшихся ранее представлений о РААС как о линейной гормональной системе, сейчас показано, что в ее структуре имеется еще одна важная контррегуляторная вазопротекторная ось. Ее основным ферментом является ангиотензинпревращающий фермент-2 (АПФ2), который отвечает за превращение Анг II в ангиотензин-(1-7), а основным рецептором выступает Mas-рецептор [3]. Эти две оси находятся во взаимодействии, обозначаемом как «контрбаланс»: если для оси АПФ / Анг II / AT1-R присущи вазоконстрикторные и стимулирующие пролиферацию клеток эффекты, то для оси АПФ2 / ангиотензин-(1-7) / Mas-рецептор – вазодилаторные, антипролиферативные и вазопротекторные. АПФ2 является ферментом, гомологичным АПФ. Несмотря на большое сходство с последним, АПФ2 не участвует в преобразовании Анг I в Анг II; его активность не блокируют ингибиторы АПФ. АПФ2 – ведущий фермент, участвующий в образовании ангиотензина-(1-7) [3].

При связывании ангиотензина-(1-7) с Mas-рецептором развивается комплекс благоприятных биологических действий, включая вазодилатацию, ингибирование клеточного роста, противовоспалительные, антитромботические, ан-

тифибротические эффекты. Представлены доказательства наличия у ангиотензина-(1-7) вазо-, кардио-, рено- и, возможно, церебропротекторного потенциала. Ось АПФ2 / ангиотензин-(1-7) / Mas-рецептор сейчас отводится важное место в регуляции уровней АД, сосудистого тонуса, пролиферации различных клеток, состояния функции почек. Дисфункция этой оси может являться важным фактором развития разных заболеваний, включая гипертоническую болезнь, атеросклеротические сосудистые поражения, СД 2 типа, хронические заболевания почек и др. [4].

Применение сартанов и ингибиторов АПФ повышает экспрессию АПФ2 и вызывает значительное увеличение в плазме уровней ангиотензина-(1-7). Патопфизиология этого действия не вполне ясна (возможно, играет роль механизм «обратной связи»). Ряд исследователей считает, что по крайней мере часть из благоприятных органопротекторных эффектов сартанов / ингибиторов АПФ связана с их влиянием на ось АПФ2 / ангиотензин-(1-7) / Mas-рецептор [4].

Полагают, что ряд эффектов, которые реализуются через АТ2-R, являются органопротекторными (вазодилатация, антипролиферативные). Важно, что сартаны блокируют только АТ1-R, оставляя АТ2-R доступными для активации под действием Анг II. Это рассматривается как их дополнительное благоприятное фармакологическое действие.

Между собой сартаны различаются по особенностям боковых цепей, что определяет различия в фармакодинамике и фармакокинетике, особенности связывания с рецептором АТ1-R, а также наличие свойства, которое называется «обратный агонизм». Среди сартанов наиболее выраженной и устойчивой способностью к «обратному агонизму» обладает азилсартан. В сравнении с другими представителями этого класса, он обладает высокой аффинностью, т.е. способен более тесно связываться с АТ1-R, также он медленнее диссоциирует из этой связи.

Крупные РКИ показали, что азилсартан проявляет более сильное антигипертензивное действие, чем любые другие сартаны. Этот эффект подразумевает улучшение показателей систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и 24-часового амбулаторного АД [5]. Адекватный контроль АГ, как показано в многочисленных РКИ, существенно улучшает сердечно-сосудистый, сосудисто-мозговой и почечный прогноз [6, 7]. В Японии в 2020 г. Tadashi N. с соавторами был проведен крупный метаанализ, изучивший эффективность разных сартанов (азилсартан, кандесартан, ирбесартан, лосартан, олмесартан, телмисартан и валсартан) [8].

Его результаты свидетельствуют о том, что азилсартан имеет более благоприятный профиль эффективности, чем другие препараты этого класса, в снижении САД и ДАД [8].

В середине прошлого десятилетия в мировой и отечественной кардиологической литературе проходила дискуссия о том, насколько сартаны могут быть сравнимы с ингибиторами АПФ в отношении сердечно-сосудистой протекции у лиц с ИБС. В Рекомендациях последних лет признается, что сартаны обладают достаточным объемом «доказательной базы» для того, чтобы использоваться при ИБС наравне с ингибиторами АПФ. Это дает основание некоторым специалистам даже говорить об «экспансии сартанов при ИБС». Так или иначе, сартаны – один из равноправных, ценных и безопасных лечебных подходов у пациентов как с острыми, так и с хроническими формами ИБС [4, 6].

Также азилсартан обладает ренопротекторным свойством. В ряде проведенных в Японии исследований (CANZONE, MUSCAT-4, Takeshi T. и соавт.) показано, что препарат не только уменьшает альбуминурию, но и заметно снижает внутривисцеральную активность РААС, особенно у пациентов с АГ и микроальбуминурией [9, 10, 11]. При этом степень снижения альбуминурии коррелирует с замедлением ухудшения скорости клубочковой фильтрации.

Азилсартан обладает целым рядом эффектов, обеспечивающих его преимущество у пациентов с СД 2 типа, избыточной массой тела или ожирением [12-14]. Этот препарат имеет наибольшую липофильность из всех сартанов, что принципиально важно при использовании у лиц с ожирением и инсулинорезистентностью [15]. Также есть убедительные данные о способности азилсартана улучшать эндотелиальную функцию, оказывать противовоспалительное и антифиброгенное действие, повышать чувствительность тканей к инсулину [13, 16].

В 2021 г. опубликованы результаты исследования CONSTANT [17]. Это первое крупное наблюдательное международное исследование реальной клинической практики применения азилсартана медоксомила, которое охватило 64 клинических центра в Российской Федерации и 5 центров в Республике Казахстан. В исследовании приняли участие 1945 пациентов, более 50% из них имели диабет, метаболический синдром или ожирение. Помимо эффективного контроля АД у этих больных, применение азилсартана сопровождалось благоприятными изменениями липидного профиля, отмеченными как у лиц, дополнительно получавших статины, так и у пациентов, не получавших средств для коррекции дислипидемии. Эти изменения выра-

жались в снижении уровня общего холестерина, триглицеридов и холестерина липопротеинов низкой плотности [17]. Таким образом, наблюдалось дополнительное снижение общего сердечно-сосудистого риска, что особенно важно в лечении больных АГ с СД 2 типа, часто имеющих дислипидемию.

Благодаря этим особенностям наиболее востребованные сферы применения азилсартана в настоящий момент – лечение не только эссенциальной АГ, но и АГ и ИБС у больных с СД 2 типа [16].

Еще одной перспективной областью применения азилсартана могут быть пациенты с постковидным синдромом. Пандемия COVID-19 длилась с начала 2020 года по 2023 год и распространялась на все континенты Земного шара. Она стала самым масштабным в XXI веке кризисом в области здравоохранения. Несмотря на то, что человечеству удалось справиться с этой инфекцией, во многом благодаря вакцинации населения, отголоски COVID-19 еще долго будут нас преследовать в виде постковидного синдрома. В перспективе не исключается развитие дополнительных «волн» инфекции COVID-19.

Основные патофизиологические механизмы развития проявлений постковидного синдрома все еще не имеют четкого обозначения [18]. Однако значение РААС, особенно рецепторов АПФ2, при инфекциях SARS-CoV хорошо известно [19, 20]. Показано, что АПФ2 является основным рецептором SARS-CoV-2, воздействие на этот рецептор может играть важную роль в развитии COVID-19, формировании ее осложнений, а также в развитии последствий инфекции COVID-19, которые именуются «постковидным синдромом» («post-COVID», long COVID) [20, 21].

Экспрессия АПФ2 заметно снижается после перенесенной инфекции COVID-19, которая может генерировать избыток Анг II в микроокружении тканей с его провоспалительными, протромботическими и проапоптотическими эффектами, главным образом вызываемыми активацией AT1-R [19]. Благодаря «обратно-

му агонизму» азилсартан демонстрирует благоприятный профиль для лечения не только инфекции COVID-19, но и постковидного синдрома. Данный препарат потенциально может обеспечить дополнительные позитивные эффекты в лечении COVID-19, уменьшая отрицательные эффекты Анг II, такие как гипертрофия миокарда, фиброз и инсулинорезистентность. Кроме того, он способствует повышению диастолической функции левого желудочка, снижению сердечно-сосудистой симпатической активности и восстановлению функции эндотелия, что имеет большое значение в лечении постковидного синдрома [22].

Благодаря свойству «обратного агонизма» азилсартан обладает противовоспалительным и антиоксидантным профилем, который может смягчать гиперовоспаление и оксидативный стресс, вызванные инфекцией SARS-CoV-2, тем самым предотвращая прогрессирование заболевания и снижая тяжесть случаев и количество госпитализаций [22-24]. Кроме того, если рассматривать COVID-19 как прокоагулянтное состояние, влияние «обратных агонистов» на каскад свертывания крови может предотвратить тромботические события и помочь противодействовать провоспалительному влиянию цитокинов. Вероятно, эти же свойства азилсартана могут быть направлены и на лечение проявлений постковидного синдрома.

В заключение отметим, что в настоящее время сартаны – одни из лидеров в лечении АГ как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими препаратами. При этом азилсартан – «еще один шаг вперед при АГ» даже по сравнению с другими представителями своего класса. Важными преимуществами препарата являются его протекторные эффекты, показанные в РКИ. Также азилсартан является эффективным блокатором рецепторов Анг II в целом и в особенности AT1-R, что открывает новые перспективы в применении данного препарата у пациентов с СД 2 типа и, возможно также с инфекцией COVID-19 / постковидным синдромом.

*Г.А. Игнатенко, А.Э. Багрий, Е.С. Михайличенко, А.В. Приколота, К.Э. Могилевская*

*ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк*

## **ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АЗИЛСАРТАНА В СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

Сартаны – группа препаратов, широко используемая при различных внутренних болезнях. Они оказывают свои эффекты через ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. В статье авторы описывают роль ренин-ангиотензин-альдостероновой систе-

мы в патогенезе многих сердечно-сосудистых заболеваний. Отдельно выделены рецепторы AT1-R, посредством которых в сердечно-сосудистой системе осуществляются физиологические и патофизиологические эффекты ангиотензина II. Последний из введен-

ных в клиническую практику представителей класса сартаны – азилсартан. Наиболее перспективные сферы его применения в настоящее время – лечение эссенциальной артериальной гипертензии, а также гипертензии и ишемической болезни сердца у лиц с сахарным диабетом 2 типа. Азилсартан обладает целым рядом свойств, обеспечивающих его преимущество у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, избыточной массой тела или ожирением. Также есть убедительные данные о способности данного препарата улучшать эндотелиальную функцию, оказывать противовоспалительное и антифиброгенное действие, повы-

шать чувствительность тканей к инсулину. Азилсартан оказывает широкий спектр документированных в серьезных исследованиях разного рода протекторных эффектов (в первую очередь, вазо-, кардио- и ренопротекторных). Также авторами представлена еще одна перспективная область применения азилсартана: больные с инфекцией COVID-19 и постковидным синдромом.

**Ключевые слова:** ренин-ангиотензин-альдостероновая система, азилсартан, сахарный диабет, COVID-19, постковидный синдром.

*G.A. Ignatenko, A.E. Bagriy, I.S. Mykhailichenko, A.V. Prikolota, K.E. Mogilevskaya*

*FSBEI HE «M. Gorky Donetsk State Medical University» MOH Russia, Donetsk*

#### POSSIBILITIES OF USING AZILSARTAN IN MODERN CLINICAL PRACTICE

Sartans are a group of drugs widely used in various internal diseases. They exert their effects through the renin-angiotensin-aldosterone system. In the article, the authors describe the role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the pathogenesis of many cardiovascular diseases. The AT1-R receptors, through which the physiological and pathophysiological effects of angiotensin II are carried out in the cardiovascular system, are separately identified. The latest representative of the sartan class introduced into clinical practice is azilsartan. The most promising areas of its use at present are the treatment of essential arterial hypertension, as well as hypertension and coronary heart disease in people with type 2 diabetes mellitus. Azilsartan has a number of properties

that provide its benefits in patients with type 2 diabetes mellitus, overweight or obesity. There is also convincing evidence of the ability of this drug to improve endothelial function, have anti-inflammatory and antifibrogenic effects, and increase tissue sensitivity to insulin. Azilsartan has a wide range of various protective effects documented in serious studies (primarily vaso-, cardio- and reno-protective). The authors also present another promising area of application for azilsartan: patients with COVID-19 infection and post-Covid syndrome.

**Key words:** renin-angiotensin-aldosterone system, azilsartan, diabetes mellitus, COVID-19, post-Covid syndrome.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. van Thiel B.S., van der Pluijm I., te Riet L., Essers J., Danser A.H. The renin-angiotensin system and its involvement in vascular disease. *Eur J Pharmacol.* 2015; 763 (Pt A): 3-14. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.03.090
2. Yang T., Xu C. Physiology and Pathophysiology of the Intrarenal Renin-Angiotensin System: An Update. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28 (4): 1040-1049. doi: 10.1681/ASN.2016070734
3. Verano-Braga T., Martins A.L.V., Motta-Santos D., Campagnole-Santos M.J., Santos R.A.S. ACE2 in the renin-angiotensin system. *Clin Sci (Lond).* 2020; 134 (23): 3063-3078. doi: 10.1042/CS20200478
4. McKinney C.A., Fattah C., Loughrey C.M., Milligan G., Nicklin S.A. Angiotensin-(1-7) and angiotensin-(1-9): function in cardiac and vascular remodelling. *Clin Sci (Lond).* 2014; 126 (12): 815-27. doi: 10.1042/CS20130436
5. Pradhan A., Tiwari A., Sethi R. Azilsartan: Current Evidence and Perspectives in Management of Hypertension. *Int J Hypertens.* 2019; 2019: 1824621. doi: 10.1155/2019/1824621
6. Adachi S., Miura S., Shiga Y. et al. Depressor and Anti-Inflammatory Effects of Angiotensin II Receptor Blockers in Metabolic and/or Hypertensive Patients With Coronary Artery Disease: A Randomized, Prospective Study (DIAMOND Study). *J Clin Med Res.* 2016; 8 (10): 743-8. doi: 10.14740/jocmr2675w
7. Wang J.G., Zhang M., Feng Y.Q. et al. Is the newest angiotensin-receptor blocker azilsartan medoxomil more efficacious in lowering blood pressure than the older ones? A systematic review and network meta-analysis. *J Clin Hy-*

#### REFERENCES

1. van Thiel B.S., van der Pluijm I., te Riet L., Essers J., Danser A.H. The renin-angiotensin system and its involvement in vascular disease. *Eur J Pharmacol.* 2015; 763 (Pt A): 3-14. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.03.090
2. Yang T., Xu C. Physiology and Pathophysiology of the Intrarenal Renin-Angiotensin System: An Update. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28 (4): 1040-1049. doi: 10.1681/ASN.2016070734
3. Verano-Braga T., Martins A.L.V., Motta-Santos D., Campagnole-Santos M.J., Santos R.A.S. ACE2 in the renin-angiotensin system. *Clin Sci (Lond).* 2020; 134 (23): 3063-3078. doi: 10.1042/CS20200478
4. McKinney C.A., Fattah C., Loughrey C.M., Milligan G., Nicklin S.A. Angiotensin-(1-7) and angiotensin-(1-9): function in cardiac and vascular remodelling. *Clin Sci (Lond).* 2014; 126 (12): 815-27. doi: 10.1042/CS20130436
5. Pradhan A., Tiwari A., Sethi R. Azilsartan: Current Evidence and Perspectives in Management of Hypertension. *Int J Hypertens.* 2019; 2019: 1824621. doi: 10.1155/2019/1824621
6. Adachi S., Miura S., Shiga Y. et al. Depressor and Anti-Inflammatory Effects of Angiotensin II Receptor Blockers in Metabolic and/or Hypertensive Patients With Coronary Artery Disease: A Randomized, Prospective Study (DIAMOND Study). *J Clin Med Res.* 2016; 8 (10): 743-8. doi: 10.14740/jocmr2675w
7. Wang J.G., Zhang M., Feng Y.Q. et al. Is the newest angiotensin-receptor blocker azilsartan medoxomil more efficacious in lowering blood pressure than the older ones? A systematic review and network meta-analysis. *J Clin Hy-*

- pertens (Greenwich). 2021; 23 (5): 901-914. doi: 10.1111/jch.14227
8. Nakajima T., Oh A., Saita S., Yoshida T., Ohishi M., Nishigaki N. Comparative Effectiveness of Angiotensin II Receptor Blockers in Patients With Hypertension in Japan – Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Circ Rep.* 2020; 2 (10): 576-586. doi: 10.1253/circrep.CR-20-0076
  9. Shiga Y., Miura S.I., Motozato K. et al. Comparison of Efficacy and Safety of Azilsartan and Olmesartan in Patients With Essential Hypertension. A Randomized and Prospective Study (CANZONE Study). *Int Heart J.* 2017; 58 (3): 416-421. doi: 10.1536/ihj.16-285
  10. Takami T., Okada S., Saito Y., Nishijima Y., Kobori H., Nishiyama A. Effects of Olmesartan and Azilsartan on Albuminuria and the Intrarenal Renin-Angiotensin System. *World J Res Rev.* 2018; 6 (1): 7-10
  11. Kakio Y., Uchida H.A., Umabayashi R. et al. Practical efficacy of olmesartan versus azilsartan in patients with hypertension: a multicenter randomized-controlled trial (MUSCAT-4 study). *Blood Press Monit.* 2017; 22 (2): 59-67. doi: 10.1097/MBP.0000000000000229
  12. Кочергина А.М., Барбараш О.Л. Возможности и перспективы применения азилсартана медоксомила у пациентов с сахарным диабетом. *Артериальная гипертензия.* 2021; 27(2): 247-254. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-2-247-254
  13. Meher B.R., Mohanty R.R., Sahoo J.P., Jena M., Srinivasan A., Padhy B.M. Comparative Study of the Effects of Azilsartan and Telmisartan on Insulin Resistance and Metabolic Biomarkers in Essential Hypertension Associated With Type 2 Diabetes Mellitus. *Cureus.* 2022; 14 (2): e22301. doi: 10.7759/cureus.22301
  14. Naruse M., Koike Y., Kamei N., Sakamoto R., Yambe Y., Arimitsu M. Effects of azilsartan compared with telmisartan on insulin resistance in patients with essential hypertension and type 2 diabetes mellitus: An open-label, randomized clinical trial. *PLoS One.* 2019; 14 (4): e0214727. doi: 10.1371/journal.pone.0214727
  15. Недогода С.В., Чумачек Е.В., Цома В.В., Саласюк А.С., Смирнова В.О., Попова Е.А. Возможности азилсартана в коррекции инсулинорезистентности и уровня адипокинов при артериальной гипертензии в сравнении с другими сартанами. *Российский кардиологический журнал.* 2019; 24 (1): 70-79
  16. Игнатенко Г.А., Багрий А.Э., Оприщенко А.А. и др. Сахарный диабет: руководство для врачей. Донецк, 2022, 640 с.
  17. Перепеч Н.Б., Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени участников исследования. Эффективность и безопасность азилсартана медоксомила в различных дозах и режимах назначения у пациентов с метаболическими нарушениями по данным исследования CONSTANT. *Системные гипертензии.* 2021; 18 (3): 130-139. DOI: 10.26442/2075082X.2021.3.201078
  18. Astin R., Banerjee A., Baker M.R. et al. Long COVID: mechanisms, risk factors and recovery. *Exp Physiol.* 2023; 108 (1): 12-27. doi: 10.1113/EP090802
  19. Vitiello A., Ferrara F. Correlation between renin-angiotensin system and severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 infection: What do we know? *Eur J Pharmacol.* 2020; 883: 173373. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173373
  20. Chu H., Chan J.F.-W., Yuen T.T.-T. et al. Comparative tropism, replication kinetics, and cell damage profiling of SARS-CoV-2 and SARS-CoV with implications for clinical manifestations, transmissibility, and laboratory studies of COVID-19: An observational study. *The Lancet Microbe.* 2020; 1: e14-23. doi: 10.1016/S2666-5247(20)30004-5
  21. Heimfarth L., Dos Santos M.A., Barreto-Filho J.A. et al. Insights into the actions of angiotensin-1 receptor (AT1R) inverse agonists: Perspectives and implications in COVID-19 treatment. *EXCLI J.* 2021; 20: 252-275. doi: 10.17179/excli2021-3412
  22. Amezcua-Guerra L.M., Del Valle L., González-Pacheco H. et al. The prognostic importance of the angiotensin II/angiotensin-(1-7) ratio in patients with SARS-CoV-2 infection. *Ther Adv Respir Dis.* 2022; 16: 17534666221122544. doi: 10.1177/17534666221122544
  23. Araújo A.A., Araújo L.S., Medeiros C.A.C.X. et al. Protective effect of angiotensin II receptor blocker against oxidative stress and inflammation in an oral mucositis experimental model. *J Oral Pathol Med.* 2018; 47: 972-84. doi: 10.1111/jch.14227

- doi: 10.1177/17534666221122544
23. Araújo A.A., Araújo L.S., Medeiros C.A.C.X. et al. Protective effect of angiotensin II receptor blocker against oxidative stress and inflammation in an oral mucositis experimental model. *J Oral Pathol Med.* 2018; 47: 972-84. doi: 10.1111/jop.12775
24. Dublin S., Walker R., Floyd J.S. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and COVID-19 infection or hospitalization: A cohort study. *Am J Hypertens.* 2020; hpa168; epub ahead of print. doi: 10.1093/ajh/hpaa168
- 10.1111/jop.12775
24. Dublin S., Walker R., Floyd J.S. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and COVID-19 infection or hospitalization: A cohort study. *Am J Hypertens.* 2020; hpa168; epub ahead of print. doi: 10.1093/ajh/hpaa168