

Лечение артериальной гипертензии в период пандемии COVID-19: вопросы блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

С. Г. Канорский, ORCID: 0000-0003-1510-9204, kanorskysg@mail.ru

Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

Резюме

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее часто сопутствующих заболеваний, ассоциирующихся с высоким риском смерти у госпитализированных пациентов с COVID-19. Больных с АГ привычно и согласно стандартам лечат с помощью ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) II. ИАПФ или БРА II входят в состав фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов, рекомендованных больным с неосложненной АГ, а также при ее сочетании с различной сопутствующей патологией. В период пандемии COVID-19 появились предположения о потенциальной возможности негативного влияния препаратов этих классов на течение и исходы новой коронавирусной инфекции. Возникла необходимость быстрого ответа наиболее авторитетных медицинских организаций на вопрос о применении ИАПФ и БРА II в период пандемии COVID-19. Позиция экспертов вскоре была опубликована, несмотря на отсутствие доказательств, полученных в рандомизированных клинических исследованиях. Имелись ли основания для тревоги в отношении лечения ИАПФ и БРА II при COVID-19? Каковы взаимосвязи между ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС) и COVID-19? Появились ли новые данные клинических исследований, способные подтвердить либо опровергнуть представленную ранее позицию профессиональных обществ в отношении применения блокаторов РААС при COVID-19? Какова роль различия механизма действия ИАПФ и БРА II при COVID-19? Возможно ли, что блокаторы РААС окажутся полезными при лечении COVID-19? Изменится ли тактика фармакотерапии АГ в ближайшем будущем? В настоящей обзорной статье обсуждены современные представления по данной проблеме и сформулированы отражающие достигнутый уровень знаний ответы на перечисленные вопросы.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, медикаментозное лечение, SARS-CoV-2, COVID-19, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II

Для цитирования: Канорский С. Г. Лечение артериальной гипертензии в период пандемии COVID-19: вопросы по поводу блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. *Медицинский совет.* 2021;(4):59–67. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-59-67.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Treatment of hypertension during the COVID-19 pandemic: questions about the blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system

Sergey G. Kanorskiy, ORCID: 0000-0003-1510-9204, kanorskysg@mail.ru

Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

Arterial hypertension was one of the most common comorbidities associated with a high risk of death in hospitalized patients with COVID-19. Patients with hypertension are routinely and according to standards treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors) or angiotensin receptor blockers (ARB) II. ACE inhibitors or ARB II are included in fixed combinations of antihypertensive drugs recommended for patients with uncomplicated hypertension, as well as when combined with various comorbidities. During the COVID-19 pandemic, there were suggestions about the potential for a negative effect of drugs of these classes on the course and outcomes of a new coronavirus infection. There was a need for a quick response from the most reputable medical organizations to the question of the use of ACE inhibitors and ARB II during the COVID-19 pandemic. The expert position was soon published despite the lack of evidence from randomized clinical trials. Was there any reason for concern about the treatment of ACE inhibitors and ARB II for COVID-19? What are the relationships between the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and COVID-19? Is there any new data from clinical trials that can confirm or deny the previously presented position of professional societies regarding the use of RAAS blockers in COVID-19? What is the role of the difference in the mechanism of action of an ACE inhibitor and ARB II in COVID-19? Is it possible that RAAS blockers will be helpful in treating COVID-19? Will the tactics of hypertension pharmacotherapy change in the near future? In this review article, modern concepts on this problem are discussed and answers to the listed questions reflecting the achieved level of knowledge are formulated.

Keywords: arterial hypertension; drug treatment; SARS-CoV-2; COVID-19; renin-angiotensin-aldosterone system; angiotensin-converting enzyme inhibitors; angiotensin II receptor blockers

For citation: Kanorskiy S. G. Treatment of hypertension during the COVID-19 pandemic: questions about the blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4):59–67. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-59-67.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus) – вирус, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром, именуемый COVID-19, – потенциально смертельное заболевание, поддерживающее в течение 2020 г. огромную обеспокоенность во всем мире. Первые случаи заболевания были зарегистрированы в декабре 2019 г. в г. Ухане провинции Хубэй в Центральном Китае, а 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии COVID-19 [1, 2]. С того времени по состоянию на начало 2021 года количество подтвержденных случаев заболевания COVID-19 в мире превысило 100 000 000, и более 2 000 000 человек умерли от этой инфекции¹.

Сопутствующие заболевания, включая артериальную гипертензию (АГ), сердечно-сосудистую, цереброваскулярную патологию и сахарный диабет, более широко распространены среди пациентов, отличавшихся тяжелым течением COVID-19, необходимостью перевода в отделение интенсивной терапии, применения искусственной вентиляции легких или смертельным исходом, чем среди людей с легкими течением инфекции SARS-CoV-2 [3, 4]. АГ являлась одним из наиболее частых сопутствующих заболеваний, ассоциировавшихся с высоким риском смерти у госпитализированных пациентов с COVID-19 [5]. Больных с АГ привычно и согласно стандартам лечат с помощью ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) II, но в период пандемии COVID-19 появились предположения о потенциальной возможности негативного влияния препаратов этих классов на течение и исходы новой коронавирусной инфекции. Данная гипотеза быстро распространилась через социальные сети, была опубликована в медицинской печати [6, 7]. ИАПФ и БРА II – одни из самых широко назначаемых лекарств в мире, основа медикаментозного лечения АГ, болезней сердца и хронических заболеваний почек. Поэтому возникла необходимость быстрого ответа наиболее авторитетных медицинских организаций на вопрос о применении этих препаратов в период пандемии COVID-19. Несмотря на недостаток данных соответствующих клинических исследований, ряд профессиональных обществ по сердечно-сосудистым заболеваниям и АГ без промедления высказался в пользу продолжения применения ИАПФ и БРА II [8–12].

Мало кто мог предположить, что АГ и ее лечение блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – ИАПФ, БРА II – окажутся темой острой дискуссии

во время пандемии COVID-19. У врачебного сообщества остаются вопросы, требующие рассмотрения. Имелись ли основания для тревоги в отношении лечения ИАПФ и БРА II при COVID-19? Каковы взаимосвязи между РААС и COVID-19? Появились ли новые данные клинических исследований, способные подтвердить или опровергнуть ранее представленную позицию профессиональных обществ в отношении применения блокаторов РААС при COVID-19? Какова роль различия механизма действия ИАПФ и БРА II при COVID-19? Возможно ли, что блокаторы РААС окажутся полезными при лечении COVID-19? Изменится ли тактика фармакотерапии АГ в ближайшем будущем? В обзорной статье будут обсуждены современные представления по данной проблеме и сформулированы отражающие достигнутый уровень знаний ответы на сохраняющиеся вопросы.

РААС И COVID-19: ИМЕЛИСЬ ЛИ ОСНОВАНИЯ ДЛЯ БЕСПОКОЙСТВА?

РААС представляет собой каскад вазоактивных пептидов, которые управляют ключевыми физиологическими процессами в организме человека. Давно известно, что под действием ренина ангиотензиноген превращается в малоактивный ангиотензин (А) I, который под влиянием ангиотензинпревращающего фермента конвертируется в А II. Гиперактивность последнего сопровождается рядом неблагоприятных эффектов (вазоконстрикция и АГ, воспаление, гипертрофия и фиброз миокарда, ремоделирование сосудов, атеросклероз, тромбоз, аритмогенез). Однако можно уменьшить образование А II с помощью ИАПФ или заблокировать его действие на рецепторы А II 1-го типа, применяя БРА II. В современных условиях эти традиционные представления необходимо дополнить.

Установлено, что в составе РААС функционирует монокарбоксипептидаза – ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2), который экспрессируется (образуется) на мембранах эпителия бронхов, в паренхиме легких, сердце, эндотелии сосудов, почках, кишечнике. АПФ2 катализирует превращение А I в А 1–9, физиологическая роль которого незначительна, и А II – в А 1–7, воздействующий на MAS-рецепторы, вызывая контррегуляторные, уравновешивающие действие А II эффекты (вазодилатацию, противовоспалительный, антифибротический, антипролиферативный, антитромботический, антиоксидантный, натрийуретический) [13]. АПФ2 существует как в связанной с клеточной мембраной, так и в растворимой формах, первая из которых используется коронавирусами в качестве функционального рецептора для их проникновения в клетки организма, преимущественно в дыхательный эпителий [14].

¹ covid19.who.int.

Предполагается, что применение препаратов, подавляющих активность РААС, может увеличить экспрессию АПФ2 на поверхности клеточных мембран. Данное представление основывается на немногочисленных противоречивых результатах экспериментальных и клинических исследований, показавших изменения уровней АПФ2 в сыворотке крови или в легочной артерии под действием ИАПФ или БРА II [4, 15, 16]. По этой причине была высказана гипотеза о том, что лечение ИАПФ или БРА II способно повысить риск COVID-19 после воздействия SARS-CoV-2 путем «предложения» вирусам большего количества точек входа в клетки, увеличить восприимчивость пациентов к проникновению и размножению вирусов [4, 17]. Из-за сообщений о связи между АГ и повышенным риском смерти пациентов с COVID-19 предсказуемо возник закономерный вопрос: следует ли переоценивать ингибирование РААС у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в условиях пандемии SARS-CoV-2?

В то же время уровень АПФ2 в плазме крови не может являться надежным индикатором активности АПФ2 на клеточной мембране, экспрессия которого дополнительно регулируется эндогенно [4]. Помимо выраженной экспрессии, биологическая активность АПФ2 может отличаться в зависимости от ткани и клинического состояния. К сожалению, отсутствуют данные, показывающие влияние ингибиторов АПФ, БРА II и других блокаторов РААС на специфическую для легких экспрессию АПФ2 в экспериментальных моделях у животных и человека.

Однако даже если ИАПФ или БРА II способны изменять экспрессию и/или активность АПФ2 на поверхностях мембран клеток органов – мишеней COVID-19, до сих пор нет доказательств того, что одновременно произойдет расширение процесса протеолитического расщепления S-белка вируса трансмембранной сериновой протеазой – ключевого условия для проникновения SARS-CoV-2 в клетку [14]. Учитывая сохраняющуюся неопределенность из-за ограниченности клинических данных и неоднозначной их интерпретации, имеются как сторонники, так и противники использования блокаторов РААС во время пандемии COVID-19. У вторых возникла идея: при лечении АГ во время пандемии COVID-19 вместо ИАПФ и БРА II предпочтительно назначать антагонисты кальция, которые не влияют на РААС [18].

УСТАНОВЛЕНА ЛИ СВЯЗЬ МЕЖДУ БЛОКИРОВАНИЕМ РААС, ВОСПРИИМЧИВОСТЬЮ К SARS-COV-2 И ТЯЖЕСТЬЮ COVID-19?

Нельзя не отметить, что первые сигналы о высокой распространенности АГ среди госпитализированных пациентов с COVID-19 основывались на наблюдениях из Китая, в которых указывалась ее частота 15% [19], которая ниже, чем распространенность АГ при других вирусных инфекциях [20] и среди населения Китая в целом [21]. По данным популяционных исследований, в этой стране только 30–40% пациентов с АГ получают антигипертензивное лечение, а блокаторы РААС приме-

няются в монотерапии или в комбинации лишь у 25–30% из них [21]. Поэтому сравнительно небольшая часть пациентов с COVID-19, по крайней мере в Китае, ранее принимали блокаторы РААС. В ретроспективных исследованиях указывалась связь между исходно имевшимися сопутствующими заболеваниями и тяжелым течением COVID-19, но обычно без подробного описания схем фармакотерапии сопутствующей патологии и их изменений при развитии инфекционного процесса [22].

Между тем ранние заключения о повышении смертности от COVID-19 у пациентов с анамнезом АГ формулировались без учета смещающих факторов [6, 19, 23, 24], например возраста, который оказывается самым сильным предиктором смертельного исхода [25]. Позднее в ретроспективном когортном исследовании с участием 4 480 госпитализированных пациентов с COVID-19 летальность в течение 30 дней составляла 18,1% среди получавших ИАПФ/БРА II против 7,3% в группе не получавших, но эта связь утрачивала достоверность после поправки на возраст, пол и сопутствующие заболевания (скорректированный относительный риск (ОР) 0,83 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,67 до 1,03). Смертельный исход или тяжелое течение COVID-19 за этот период также отмечались с равной частотой (скорректированный ОР 1,04 при 95% ДИ от 0,89 до 1,23) [26]. Следовательно, общее состояние здоровья госпитализированных с COVID-19 обычно хуже, чем в общей популяции [19, 24, 27], что оказывает соответствующее влияние на частоту применения у них лекарственных средств, включая ИАПФ или БРА II, а также на клинические исходы.

Проведенные до настоящего времени исследования у больных с COVID-19 принесли противоречивые результаты. В некоторых опубликованных работах сообщалось о снижении риска тяжелых осложнений COVID-19 у пациентов, получавших ИАПФ или БРА II [28, 29], в других – об отсутствии существенного влияния такой терапии [30, 31]. К сожалению, ни в одном из этих исследований не проводилась коррективная для обеспечения сопоставимости групп и адекватного анализа, что указывает на их низкий методологический уровень. Р. Zhang et al. [32] провели скорректированный по полу, возрасту, сопутствующей патологии и способу стационарной фармакотерапии анализ результатов ведения 522 пациентов с COVID-19, обнаружив несколько более высокие показатели госпитализации в отделение интенсивной терапии у пациентов, получавших ИАПФ (21,4%) или БРА II (20,8%) по сравнению с не принимавшими эти препараты (14,8%). Напротив, метаанализ четырех исследований, проведенных в Китае, выявил тенденцию (ОР 0,81 при 95% ДИ от 0,41 до 1,58; $p = 0,53$) к снижению риска тяжелого течения COVID-19 у пациентов, получавших ИАПФ/БРА II по сравнению с группами, не принимавшими эти препараты [33].

Противоречивыми являются и опубликованные данные об уровне смертности у больных с COVID-19. Одни исследователи сообщали о более низких [28, 30–32],

другие – о более высоких [34, 35] показателях смертности пациентов, получавших ИАПФ/БРА II по сравнению с не получавшими. P. Zhang et al. [32], проведя коррекцию для устранения влияния на смертность дополнительных факторов, сформулировали вывод о безопасности использования ИАПФ/БРА II у пациентов с COVID-19. Объединенный анализ результатов шести исследований показал тенденцию к снижению смертности у принимавших по сравнению с не принимавшими ИАПФ/БРА II (ОР 0,86 при 95% ДИ от 0,53 до 1,41; $p = 0,55$).

Представляют интерес наиболее крупные проекты, выполненные с высоким уровнем качества согласно принятым методологическим критериям [36]. Первое из них – популяционное исследование «случай – контроль», проведено G. Mancía et al. [37] в итальянском регионе Ломбардия. В общей сложности 6 272 пациента с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 сопоставлялись с 30 759 получателями помощи региональной системы здравоохранения (контрольная группа), подобранными по принципу совпадения средних демографических показателей. Среди пациентов с инфекцией отмечались исходно более высокая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и частота применения ИАПФ, БРА II, других антигипертензивных и иных препаратов, чем у пациентов контрольной группы. Использование ИАПФ или БРА II не увеличивало заболеваемость COVID-19 (скорректированный ОР 0,96 при 95% ДИ от 0,87 до 1,07 для ИАПФ и скорректированный ОР 0,95 при 95% ДИ от 0,86 до 1,05 для БРА II), а также частоту тяжелого или фатального течения инфекции среди пациентов (скорректированный ОР 0,91 при 95% ДИ от 0,69 до 1,21 для ИАПФ и скорректированный ОР 0,83 при 95% ДИ от 0,63 до 1,10 для БРА II) при отсутствии зависимости между этими переменными и полом обследованных.

H.R. Reynolds et al. [38] оценили связь между предыдущим лечением ИАПФ, БРА II, бета-блокаторами, антагонистами кальция или тиазидными диуретиками и вероятностью положительного или отрицательного результата при тестировании на COVID-19, а также вероятностью тяжелого течения заболевания (необходимости интенсивной терапии, искусственной вентиляции легких или смертельного исхода) среди пациентов с положительным результатом теста. Среди 12 594 пациентов, оцененных на наличие COVID-19, у 5 894 (46,8%) отмечался положительный тест, а 1 002 (17,0%) имели тяжелое течение заболевания. АГ в анамнезе наблюдалась у 4 357 пациентов (34,6%), среди которых у 2 573 (59,1%) оказался положительный тест на COVID-19, а 634 из них (24,6%) отличались тяжелым течением инфекции. Авторы работы не выявили существенной связи между применением какого-либо из пяти основных классов антигипертензивных препаратов, а также повышенной вероятностью положительного теста на COVID-19 или увеличением риска тяжелого течения заболевания среди пациентов с положительным тестом.

В настоящее время нет доказательств четкой механистической связи между активацией АПФ2 и вирулентно-

стью SARS-CoV-2, тяжестью течения и летальностью у больных с COVID-19. Также не доказана связь между использованием ИАПФ/БРА II и диагностикой COVID-19 или исходами среди инфицированных пациентов. Для получения обоснованного ответа на вопрос о влиянии ИАПФ/БРА II на риск заражения SARS-CoV-2 в настоящее время проводятся рандомизированные исследования последствий прекращения терапии препаратами этих групп в условиях пандемии COVID-19 [39–41].

КАКОВА РОЛЬ РАЗЛИЧИЯ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ ИАПФ И БРА II ПРИ COVID-19?

Поскольку ИАПФ и БРА II оказывают различное влияние на А II – основной субстрат АПФ2 – можно ожидать, что эффекты препаратов этих классов на уровни и активность АПФ2 будут различаться [4, 16]. Механизм действия БРА II достаточно прост и заключается в ингибировании связывания А II и его рецептора 1-го типа, что позволяет шунтировать циркулирующий А II к АПФ2 для превращения в А 1–7. Ось АПФ2/А 1–7 взаимодействует с рецептором А II 1-го типа или регулируется им и может играть важную роль в опосредовании ремоделирующих сердечно-сосудистых эффектов А II.

Механизм действия ИАПФ является комплексным [4, 16]. ИАПФ не оказывают непосредственного влияния на активность АПФ2, но отмечающееся при их применении повышение уровня А 1–7 предполагает, что развивающиеся клинические эффекты частично опосредованы ангиотензиназами. ИАПФ ингибируют превращение А I в А II и подавляют гидролиз брадикинина, оказывающего сосудорасширяющее действие, улучшающего эндотелий-зависимую вазодилатацию за счет увеличения выработки простагландина и оксида азота, а также подавления рецептора А II 1-го типа. ИАПФ, уменьшая образование А II, перекрывают сигнал, активирующий матричную РНК АПФ2, но не влияют на активность АПФ2. Хотя А II является преобладающим субстратом, АПФ2 также может преобразовывать А I в А 1–9, который, в свою очередь, может быть конвертирован в А 1–7 с помощью ангиотензин-превращающего фермента. А I способен непосредственно превращаться в А 1–7 с помощью цинк-зависимой металлопептидазы (неприлизина), хотя и со сравнительно менее благоприятной кинетикой. Предполагается, что ИАПФ нарушают баланс между каталитически активным ангиотензин-превращающим ферментом и АПФ2, что приводит к предпочтительной активации оси АПФ2/А 1–7/MAS-рецепторы с развитием противовоспалительного, антифибротического и антитромботического эффектов, востребованных при COVID-19.

В настоящее время еще недостаточно исследований влияния ингибирования РААС на экспрессию АПФ2 у людей, а имеющиеся данные противоречивы. Так, в продолжительном когортном исследовании с участием японских пациентов с АГ уровни АПФ2 в моче оказались выше среди больных, получавших длительное лечение БРА II олмесартаном, чем у наблюдавшихся без терапии пациентов контрольной группы. Но подобного действия

не отмечалось при лечении ИАПФ эналаприлом или другими БРА II (лозартан, кандесартан, валсартан и телмисартан) [42]. Эти данные позволяют предположить, что влияние блокаторов РААС на АПФ2 не следует считать одинаковым и оно может различаться даже у препаратов одного класса.

F.J. de Abajo et al. [43] включили в свое исследование 1 139 пациентов, госпитализированных с подтвержденным диагнозом COVID-19, в том числе тяжелого течения и со смертельным исходом, в Мадриде (Испания) в марте 2020 г., и 11 390 больных с аналогичными демографическими показателями, госпитализированных в Мадриде в 2018 г. (контрольная группа). Сердечно-сосудистые заболевания значительно чаще встречались среди пациентов с COVID-19 (ОР 1,98 при 95% ДИ от 1,62 до 2,41), чем в группе контроля, несмотря на коррекцию. Лечение АГ с помощью блокаторов РААС (ИАПФ или БРА II), по сравнению с использованием антигипертензивных препаратов других классов, не влияло на риск госпитализации с COVID-19 (скорректированный ОР 0,94 при 95% ДИ от 0,77 до 1,15). Интересно отметить разнонаправленные тенденции: к снижению риска у получавших ИАПФ (скорректированный ОР 0,80 при 95% от 0,64 до 1,00) и к повышению риска у принимавших БРА II (скорректированный ОР 1,10 при 95% от 0,88 до 1,37). Очевидно, что при суммировании влияния ИАПФ или БРА II на риск COVID-19 утрачивается возможность установления имеющихся различий действия этих классов препаратов, а также не учитываются особенности действия отдельных молекул внутри классов.

В нескольких продолжающихся клинических исследованиях изучаются эффекты блокирования РААС и регуляции АПФ2 под влиянием ИАПФ или БРА II на степень тяжести и прогноз различных категорий пациентов с COVID-19 [39–41, 44–47].

ВОЗМОЖНО ЛИ, ЧТО БЛОКАТОРЫ РААС ОКАЖУТСЯ ПОЛЕЗНЫМИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ COVID-19?

В экспериментальном исследовании у мышей под действием коронавирусов уменьшалась экспрессия АПФ2 и развивалось тяжелое повреждение легких, которое удавалось ограничивать при введении блокаторов РААС [48]. Эти данные могут указывать на защитную роль блокады РААС при коронавирусном поражении легких и дают основание предположить, что первичная активация РААС у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а не ингибирование данной системы предрасполагает к неблагоприятным исходам COVID-19 [49].

Проникновение и репликация коронавируса человека способствуют снижению экспрессии АПФ2 в клеточной мембране, по крайней мере *in vitro* в культивируемых клетках [50]. Если SARS-CoV-2 посредством S-белка подавляет связанный с мембраной АПФ2, то это приведет к общей понижающей регуляции оси АПФ2/А 1–7/MAS-рецепторы, ослаблению ее защитного действия на органы, большей тяжести воспаления, а также системной дисрегуляции, наблюдаемой при COVID-19. Снижение

регуляции и нарушение активности АПФ2 в легких могут способствовать начальной нейтрофильной инфильтрации в ответ на бактериальный эндотоксин, приводить к накоплению и повышению активности А II, не встречающей противодействия А 1–7, с последующим усилением повреждения легких у больных COVID-19 [51]. Восстановление АПФ2 посредством введения рекомбинантного АПФ2 обращало вспять этот разрушительный процесс повреждения легких в доклинических моделях других вирусных инфекций [52, 53]. В ряде исследований показана роль оси АПФ2/А 1–7/MAS-рецепторы в модулировании экспрессии провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 и трансформирующий фактор роста β при фиброзе сердца и/или легких, легочной гипертензии и ремоделировании сосудов [16]. Следовательно, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и SARS-CoV-2 применение блокаторов РААС (ИАПФ, БРА II или антагонистов минералокортикоидных рецепторов) может оказать благоприятное действие в качестве метода эндогенной активации АПФ2 – компенсаторного механизма, обеспечивающего противовоспалительный, антифибротический и антитромботический эффекты, уменьшение прогрессирования ремоделирования сердца и/или сосудов и сердечной недостаточности [16].

Механизм позитивного действия блокаторов РААС во время COVID-19 остается предполагаемым, нуждается в клиническом подтверждении, и в настоящее время идет накопление такой информации. Например, в недавнем метаанализе четырех ретроспективных исследований, проведенных в Китае с участием 2 877 больных с COVID-19 (29,5% из них имели в анамнезе АГ), было установлено, что лечение блокаторами РААС по сравнению с другой антигипертензивной терапией ассоциировалось со значительным снижением смертности (ОР 0,65 при 95% ДИ от 0,45 до 0,94; $p = 0,02$) [54].

Известную неопределенность создают данные о том, что во время COVID-19 БРА II первоначально повышают, а затем снижают экспрессию АПФ2 с вероятностью как неблагоприятных, так и благоприятных последствий [4]. Поэтому некоторые исследователи выдвинули гипотезу о том, что высокая экспрессия АПФ2 может быть вредной во время фазы заражения SARS-CoV-2, и, напротив, полезной во время фазы воспаления, предотвращая повреждение органов при COVID-19 [51, 55].

ПРИМЕНЕНИЕ БЛОКАТОРОВ РААС ПРИ ИЗВЕСТНОМ ИЛИ ПРЕДПОЛАГАЕМОМ COVID-19

Несмотря на теоретические неопределенности относительно того, может ли фармакологическая регуляция АПФ2 влиять на риск инфицирования SARS-CoV-2, не вызывает сомнений потенциальный вред отмены блокаторов РААС у пациентов, находящихся в стабильном состоянии. COVID-19 протекает особенно тяжело у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [19], у многих из них развиваются активные

повреждения миокарда и кардиомиопатия [24, 56]. Блокаторы РААС доказали свою эффективность в защите миокарда и почек, а их отмена может привести к клинической декомпенсации у пациентов с высоким риском [57]. У пациентов с нестабильным клиническим статусом повреждение миокарда, обусловленное COVID-19, способно формировать еще более высокий риск непосредственно после отмены блокаторов РААС. Отмена ИАПФ или БРА II, применявшихся для лечения АГ, на первый взгляд, представляется менее рискованной, чем отмена при состояниях, для которых они рассматриваются в качестве обязательной терапии, но ассоциируется с другими проблемами. Переход от блокатора РААС к другой антигипертензивной терапии у стабильного амбулаторного пациента требует тщательного наблюдения, чтобы избежать скачкообразного повышения артериального давления (АД). Это может быть особенно важным фактором у пациентов с COVID-19, который, по-видимому, приводит к активации РААС [51]. Кроме того, выбор эквивалентной дозы антигипертензивной терапии может оказаться сложным на практике и зависит от индивидуальных особенностей пациента. Даже небольшие и кратковременные периоды нестабильности АД после изменения терапевтической тактики ассоциировались с повышенным сердечно-сосудистым риском [58]. Представляются закономерными результаты ретроспективного наблюдательного исследования C. Gao et al. [54], согласно которым пациенты с COVID-19 и АГ в анамнезе, но без антигипертензивного лечения имели значительно более высокий риск смертности по сравнению с больными, получавшими антигипертензивную терапию (7,9% против 3,2%, скорректированный ОР 2,17 при 95% ДИ от 1,03 до 4,57; $p = 0,041$).

Совсем недавно опубликованы результаты первых рандомизированных проспективных исследований с наиболее простым дизайном: отмена или продолжение приема ИАПФ или БРА II при госпитализации в связи с COVID-19. В исследовании BRACE CORONA [59] участвовали 659 пациентов (средний возраст 55,1 года), поступавших в стационары Бразилии с COVID-19 легкой (57,1%) или умеренной (42,9% случаев) степени тяжести, которые принимали ИАПФ или БРА II до госпитализации. Среди рандомизированных в группы отмены ($n = 334$) или продолжения ($n = 325$) лечения блокаторами РААС количество дней, проведенных живыми и вне больницы в течение 30 дней наблюдения (первичная конечная точка) в среднем составляло 21,9 и 22,9 дня (ОР 0,95 при 95% ДИ от 0,90 до 1,01), смертность – 2,7% и 2,8% (ОР 0,97 при 95% ДИ от 0,38 до 2,52), смерть от сердечно-сосудистых причин – 0,6% против 0,3% (ОР 1,95 при 95% ДИ от 0,19 до 42,12), прогрессирование тяжести COVID-19 – 38,3% против 32,3% (ОР 1,30 при 95% ДИ от 0,95 до 1,80) соответственно. Отмечались тенденции к увеличению риска отдельных осложнений при отмене ИАПФ или БРА II: дыхательной недостаточности, требовавшей инвазивной искусственной вентиляции легких (9,6% против 7,7% при продолжении их приема), шока,

требовавшего применения вазопрессоров (8,4% против 7,1%), инфаркта миокарда (7,5% против 4,6%) и острой почечной недостаточности, требовавшей проведения гемодиализа (3,3% против 2,8% соответственно).

Исследование REPLACE COVID проводилось в 20 крупных больницах в семи странах мира с участием 152 пациентов (средний возраст 62 года), которые перед госпитализацией с COVID-19 получали ИАПФ или БРА II [60]. В группах больных, рандомизированных для продолжения ($n = 75$) или прекращения приема ИАПФ или БРА II ($n = 77$) не наблюдалось существенных различий среднего глобального рейтинга (первичная конечная точка – время до наступления смерти, продолжительность искусственной вентиляции легких, время на заместительной почечной терапии или вазопрессорной терапии, а также полиорганной дисфункции в период госпитализации) – 73 против 81 соответственно. Не было существенных различий частоты госпитализации в отделение интенсивной терапии (21% против 18%) и инвазивной механической вентиляции легких (15% против 13%) в группах продолжения и прекращения лечения соответственно.

Новые данные исследований подкрепляют рекомендации, ранее сформулированные экспертами нескольких профессиональных обществ по сердечно-сосудистым заболеваниям и АГ [8–12]. Блокаторы РААС следует продолжать применять при стабильном состоянии пациентов, которые подвергаются риску заражения SARS-CoV-2, находятся под наблюдением или имеют положительный тест на COVID-19. Клиницисты должны быть осведомлены о последствиях преждевременного прекращения проверенной терапии в ответ на гипотетические проблемы, которые основаны на неполных экспериментальных данных. Нет доказательств в поддержку гипотезы о том, что блокаторы РААС увеличивают риск развития COVID-19. Не существует данных, позволяющих предположить, что после заражения SARS-CoV-2 повышается риск госпитализации в связи с COVID-19, тяжелых осложнений или смерти при использовании ИАПФ или БРА II по сравнению с терапией другими антигипертензивными препаратами. Принимая во внимание неопровержимые доказательства снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, терапию ИАПФ или БРА II следует поддерживать или начинать у пациентов с сердечной недостаточностью, АГ или инфарктом миокарда в соответствии с текущими рекомендациями, независимо от SARS-CoV-2. Устранение ингибирования РААС или переключение на альтернативные препараты в настоящее время представляются нецелесообразными, так как могут увеличить сердечно-сосудистую смертность у критически больных пациентов с COVID-19. Вполне вероятно, лечение блокаторами РААС способно снизить риск серьезных осложнений или смерти из-за COVID-19, но этот потенциально важный эффект требует подтверждения в рандомизированных контролируемых исследованиях. Вероятность того, что ИАПФ или БРА II будут рассматриваться в качестве специфического лечения для пациентов с COVID-19, может стать реальностью.

ИЗМЕНИТСЯ ЛИ ТАКТИКА ФАРМАКОТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В БЛИЖАЙШЕМ БУДУЩЕМ?

АГ является важнейшим модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений и преждевременной смерти во всем мире [61]. Интенсивная антигипертензивная терапия значительно доступнее экономически, чем интенсивная липидснижающая терапия. В то же время последняя может без опасений проводиться по принципу «чем ниже, тем лучше», который не подходит для проведения первой. Между тем в последние годы были рекомендованы значительно более низкие целевые уровни АД для больных АГ – в большинстве случаев менее 130 и 80 мм рт. ст., а для их достижения предложено раннее широкое использование фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов [62, 63]. Современные целевые уровни АД ограничиваются переносимостью терапии пациентами пожилого возраста с продолжительным анамнезом АГ и/или гемодинамически значимым атеросклерозом артерий. Однако оптимальный уровень АД, ассоциирующийся с минимальным риском сердечно-сосудистых осложнений, по-видимому, гораздо ниже 130 и 80 мм рт. ст. В исследовании MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) [64] изучалась связь уровней систолического АД (от 90 до 120 мм рт. ст.) с кальцинозом коронарных артерий и атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием (фатальный/нефатальный инцидент ишемической болезни сердца или инсульта, другие осложнения атеросклероза) у 1 457 лиц без АГ или других традиционных факторов сердечно-сосудистого риска (дислипидемия, сахарный диабет, курение). За период наблюдения (в среднем 14,5 лет) риск кальциноза коронарных артерий и возникновения атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания составлял 1,53 (при 95% ДИ от 1,17 до 1,99) при повышении систолического АД на каждые 10 мм рт. ст. по сравнению с лицами с систолическим АД от 90 до 99 мм рт. ст., риск возникновения атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания составлял 3,00 (при 95% ДИ от 1,01 до 8,88) для уровней систолического АД от 100 до 109 мм рт. ст., 3,10 (при 95% ДИ от 1,03 до 9,28) для уровней систолического АД от 110 до 119 мм рт. ст. и 4,58 (при 95% ДИ от 1,47 до 14,27) для уровней систолического АД от 120 до 129 мм рт. ст. Следовательно, постепенное увеличение риска кальциноза коронарных артерий и возникновения атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания линейно увеличивается при повышении систолического АД от уровня 90 мм рт. ст. Эти результаты подчеркивают важность первичной профилактики повышения уровня систолического АД и других традиционных факторов риска атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания, которые, как правило, имеют сходные траектории постепенного увеличения риска в пределах значений показателей, которые традиционно считаются нормальными. В будущем, при условии раннего начала и интенсивного проведения липидснижающей терапии, можно предположить торможение про-

грессии атеросклероза в популяции с улучшением переносимости более низких уровней АД, что позволит значительно снизить целевые уровни АД при лечении АГ.

В современных условиях необходимо достигать рекомендованного целевого уровня АД у максимально возможного количества больных АГ. Доступность рациональных фиксированных комбинаций молекул – лидеров основных классов антигипертензивных препаратов создает для этого широкие возможности. Разнонаправленные механизмы действия антигипертензивных средств, включенных в состав фиксированных комбинаций, корректируют разные патогенетические механизмы АГ, обеспечивая более выраженное снижение АД и сердечно-сосудистого риска [63]. Ярким примером является оригинальная комбинация амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина, отличающаяся выраженным антигипертензивным действием в сочетании с уменьшением некоторых побочных эффектов отдельных классов препаратов и благоприятным метаболическим профилем, обладающая доказанной результативностью в отношении снижения риска жестких конечных точек, в том числе уменьшения общей смертности [65]. Наличие четырех вариантов дозировки компонентов фиксированной комбинации амлодипин/индапамид/периндоприла аргинин – 5/1,25/5 мг, 10/1,25/5 мг, 5/2,5/10 мг и 10/2,5/10 мг позволяет реализовать пациент-ориентированный принцип лечения АГ. В недавно проведенном исследовании ДОКАЗАТЕЛЬСТВО у 1 599 российских пациентов с первичной АГ 2-й и 3-й степени, наличием факторов риска подтверждены эффективность и безопасность периндоприла в реальной клинической практике [66]. Перевод пациентов с недостаточно эффективной двойной комбинации антигипертензивных препаратов на тройную ожидаемо приводил к дополнительному снижению АД. Однако авторами было показано и то, что замена у 790 пациентов с АГ разнообразных ранее неэффективных, обычно свободных, комбинаций двух-трех и более препаратов на фиксированную комбинацию амлодипин/индапамид/периндоприла аргинин без дополнительной антигипертензивной терапии сопровождалась достижением клинического АД менее 140 и 90 мм рт. ст. через 3 месяца в 88,4% случаев [67].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сложившиеся в последние годы принципы лечения АГ не утратили актуальности в период пандемии COVID-19. В случае получения позитивных результатов продолжающихся рандомизированных клинических исследований применения блокаторов РААС можно ожидать их включение в схемы специфического лечения COVID-19. На протяжении нескольких десятилетий происходило снижение целевых уровней АД у больных АГ, и эта тенденция может продолжиться в будущем при параллельном развитии средств фармакотерапии.



Поступила / Received: 09.01.2021
Поступила после рецензирования / Revised: 01.02.2021
Принята в печать / Accepted: 04.02.2021

Список литературы / References

- Du Toit A. Outbreak of a Novel Coronavirus. *Nat Rev Microbiol.* 2020;18(3):123. doi: 10.1038/s41579-020-0332-0.
- Zhou P, Yang X, Wang X, Hu B, Zhang L, Zhang W. et al. A Pneumonia Outbreak Associated with a New Coronavirus of Probable Bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270–273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
- Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L. et al. Prevalence and Impact of Cardiovascular Metabolic Diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020;109(5):531–538. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9.
- Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray J.J.V., Pfeffer M.A., Solomon S.D. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1653–1659. doi: 10.1056/NEJMs2005760.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y. et al. Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- 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. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
- Esler M, Esler D. Can Angiotensin Receptor-Blocking Drugs Perhaps Be Harmful in the COVID-19 Pandemic? *J Hypertens.* 2020;38(5):781–782. doi: 10.1097/HJH.0000000000002450.
- De Simone G. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. European Society of Cardiology Council on Hypertension; 2020. Available at: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-aceinhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-aceinhibitors-and-ang).
- Trifirò G, Crisafulli S, Andò G, Racagni G, Drago F. Should Patients Receiving ACE Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers Be Switched to Other Antihypertensive Drugs to Prevent or Improve Prognosis of Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)? *Drug Saf.* 2020;43(6):507–509. doi: 10.1007/s40264-020-00935-2.
- Kreutz R, Algharably E.A. E, Azizi M, Dobrowolski P, Guzik T, Januszewicz A. et al. Hypertension, the Renin-Angiotensin System, and the Risk of Lower Respiratory Tract Infections and Lung Injury: Implications for COVID-19. *Cardiovasc Res.* 2020;116(10):1688–1699. doi: 10.1093/cvr/cvaa097.
- Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan N.A., Poulter N.R., Prabhakaran D. et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *J Hypertens.* 2020;38(6):982–1004. doi: 10.1097/HJH.0000000000002453.
- Bozkurt B, Kovacs R, Harrington B. Joint HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19. *J Card Fail.* 2020;26(5):370. doi: 10.1016/j.cardfail.2020.04.013.
- Cohen J.B., Hanff T.C., Bress A.P., South A.M. Relationship between ACE2 and Other Components of the Renin-Angiotensin System. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22(7):44. doi: 10.1007/s11906-020-01048-y.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271–280. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- Ferrario C.M., Jessup J, Chappell M.C., Averill D.B., Brosnihan K.B., Tallant E.A. et al. Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin II Receptor Blockers on Cardiac Angiotensin-Converting Enzyme 2. *Circulation.* 2005;111(20):2605–2610. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461.
- Brojakowska A., Narula J., Shimony R., Bander J. Clinical Implications of SARS-CoV-2 Interaction with Renin Angiotensin System: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(24):3085–3095. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.028.
- Wrapp D., Wang N., Corbett K.S., Goldsmith J.A., Hsieh C.L., Abiona O. et al. Cryo-EM Structure of the 2019-nCoV Spike in the Prefusion Conformation. *Science.* 2020;367(6483):1260–1263. doi: 10.1126/science.abb2507.
- Reynolds H.R., Adhikari S., Pulgarin C., Troxel A.B., Iturrate E., Johnson S.B. et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2441–2448. doi: 10.1056/NEJMoa2008975.
- Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- Al-Baadani A.M., Elzein F.E., Alhemyadi S.A., Khan O.A., Albenmoussa A.H., Idrees M.M. Characteristics and Outcome of Viral Pneumonia Caused by Influenza and Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus Infections: A 4-Year Experience from a Tertiary Care Center. *Ann Thorac Med.* 2019;14(3):179–185. doi: 10.4103/atm.ATM_179_18.
- Wang Z., Chen Z., Zhang L., Wang X., Hao G., Zhang Z. et al. Status of Hypertension in China: Results from the China Hypertension Survey, 2012–2015. *Circulation.* 2018;137(22):2344–2356. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032380.
- Omar M.B. COVID-19 and the Angiotensin-Converting Enzyme (ACE2): Areas for Research. *Heart Lung.* 2020;49(4):351. doi: 10.1016/j.hrtlung.2020.04.012.
- Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S. et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934–943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
- Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- Wu J.T., Leung K., Bushman M., Kishore N., Niehus R., de Salazar P.M. et al. Estimating Clinical Severity of COVID-19 from the Transmission Dynamics in Wuhan, China. *Nat Med.* 2020;26(4):506–510. doi: 10.1038/s41591-020-0822-7.
- Fosbøl E.L., Butt J.H., Østergaard L., Andersson C., Selmer C., Kragholm K. et al. Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use With COVID-19 Diagnosis and Mortality. *JAMA.* 2020;324(2):168–177. doi: 10.1001/jama.2020.11301.
- Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. et al. Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China: A Descriptive Study. *Lancet.* 2020;395(10223):507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- Meng J., Xiao G., Zhang J., He X., Ou M., Bi J. et al. Renin–Angiotensin System Inhibitors Improve the Clinical Outcomes of COVID-19 Patients with Hypertension. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):757–760. doi: 10.1080/22221751.2020.1746200.
- Feng Y., Ling Y., Bai T., Xie Y., Huang J., Li J. et al. COVID-19 with Different Severity: A Multi-Center Study of Clinical Features. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(11):1380–1388. doi: 10.1164/rccm.202002-0445OC.
- Li J., Wang X., Chen J., Zhang H., Deng A. Association of Renin–Angiotensin System Inhibitors with Severity or Risk of Death in Patients with Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):825–830. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1624.
- Yang G., Tan Z., Zhou L., Yang M., Peng L., Liu J. et al. Effects of ARBs and ACEIs on Virus Infection, Inflammatory Status and Clinical Outcomes in COVID-19 Patients with Hypertension: A Single Center Retrospective Study. *Hypertension.* 2020;76(1):51–58. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15143.
- Zhang P., Zhu L., Cai J., Lei F., Qin J.J., Xie J. et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers with Mortality among Patients with Hypertension Hospitalized with COVID-19. *Circ Res.* 2020;26(12):1671–1681. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317134.
- Grover A., Oberoi M. A Systematic Review and Meta-Analysis to Evaluate the Clinical Outcomes in COVID-19 Patients on Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020; 7(2):148–157. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa064.
- Guo T., Fan Y., Chen M., Wu X., Zhang L., He T. et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811–818. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
- Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., Crawford J.M., McGinn T., Davidson K.W. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020;323(20):2052–2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
- Palmeri V., Colamesta V., La Torre G. Evaluation of Methodological Quality of Studies. *Senses Sci.* 2016;3(3):235–241. doi: 10.14616/sands-2016-3-235241.
- Mancia G., Rea F., Ludergrani M., Apolone G., Corrao G. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2431–2440. doi: 10.1056/NEJMoa2006923.
- Reynolds H.R., Adhikari S., Pulgarin C., Troxel A.B., Iturrate E., Johnson S.B. et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2441–2448. doi: 10.1056/NEJMoa2008975.
- McEvoy J.W. Coronavirus (COVID-19) ACEi/ARB investigation (CORONACION). *U.S. National Library of Medicine.* Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04330300>.
- Hôpitaux de Paris. ACE inhibitors or ARBs discontinuation in context of SARS-CoV-2 pandemic (ACORES-2). *U.S. National Library of Medicine.* Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04329195>.
- University of Minnesota. Losartan for Patients with COVID-19 Not Requiring Hospitalization. *U.S. National Library of Medicine.* Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04311177>.
- Furuhashi M., Moniwa N., Mita T., Fuseya T., Ishimura S., Ohno K. et al. Urinary Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Hypertensive Patients

- May Be Increased by Olmesartan, an Angiotensin II Receptor Blocker. *Am J Hypertens*. 2015;28(1):15–21. doi: 10.1093/ajh/hpu086.
43. De Abajo F.J., Rodríguez-Martín S., Lerma V., Mejía-Abril G., Aguilar M., García-Luque A. et al. Use of Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors and Risk of COVID-19 Requiring Admission to Hospital: A Case–Population Study. *Lancet*. 2020;395(10238):1705–1714. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31030-8.
 44. Zen Z. Hypertension in Patients Hospitalized with COVID-19 (HT-COVID19). *U.S. National Library of Medicine*. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04318301>.
 45. Di Castelnuovo A. ACE Inhibitors, Angiotensin II Type-I Receptor Blockers and Severity of COVID-19 (CODIV-ACE). *U.S. National Library of Medicine*. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04318418>.
 46. University of Minnesota. Losartan for Patients with COVID-19 Requiring Hospitalization. *U.S. National Library of Medicine*. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04312009>.
 47. Li Y. Recombinant Human Angiotensin-converting Enzyme 2 (rhACE2) as a Treatment for Patients with COVID-19. *U.S. National Library of Medicine*. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04287686>.
 48. Ye R., Liu Z. ACE2 Exhibits Protective Effects against LPS-Induced Acute Lung Injury in Mice by Inhibiting the LPS-TLR4 Pathway. *Exp Mol Pathol*. 2020;113:104350. doi: 10.1016/j.yexmp.2019.104350.
 49. Kuster G.M., Pfister O., Burkard T., Zhou Q., Twerenbold R., Haaf P. et al. SARS-CoV2: Should Inhibitors of the Renin–Angiotensin System Be Withdrawn in Patients with COVID-19? *Eur Heart J*. 2020;41(19):1801–1803. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa235.
 50. Dijkman R., Jebbink M.F., Deijns M., Milewska A., Pyrc K., Buelow E. et al. Replication-Dependent Downregulation of Cellular Angiotensin-Converting Enzyme 2 Protein Expression by Human Coronavirus NL63. *J Gen Virol*. 2012;93(Pt 9):1924–1929. doi: 10.1099/vi.0.043919-0.
 51. 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. doi: 10.1007/s11427-020-1643-8.
 52. Dijkman R., Jebbink M.F., Deijns M., Milewska A., Pyrc K., Buelow E. et al. Replication-Dependent Downregulation of Cellular Angiotensin-Converting Enzyme 2 Protein Expression by Human Coronavirus NL63. *J Gen Virol*. 2012;93(Pt 9):1924–1929. doi: 10.1099/vi.0.043919-0.
 53. Gu H., Xie Z., Li T., Zhang S., Lai C., Zhu P. et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2 Inhibits Lung Injury Induced by Respiratory Syncytial Virus. *Sci Rep*. 2016;6:19840. doi: 10.1038/srep19840.
 54. Gao C., Cai Y., Zhang K., Zhou L., Zhang Y., Zhang X. et al. Association of Hypertension and Antihypertensive Treatment with COVID-19 Mortality: A Retrospective Observational Study. *Eur Heart J*. 2020;41(22):2058–2066. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa433.
 55. Gurwitz D. Angiotensin Receptor Blockers as Tentative SARS-CoV-2 Therapeutics. *Drug Dev Res*. 2020;81(5):537–540. doi: 10.1002/ddr.21656.
 56. Shi S., Qin M., Shen B., Cai Y., Liu T., Yang F. et al. Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802–810. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
 57. Halliday B.P., Wassall R., Lota A.S., Khalique Z., Gregson J., Newsome S. et al. Withdrawal of Pharmacological Treatment for Heart Failure in Patients with Recovered Dilated Cardiomyopathy (TRED-HF): An Open-Label, Pilot, Randomised Trial. *Lancet*. 2019;393(10166):61–73. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32484-X.
 58. Di Somma S. Importance of Rapid and Effective Reduction of Blood Pressure in Treating Hypertension for the Prevention of Cardiovascular Diseases: A Lesson from the VALUE Study. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2005;12(3):135–140. doi: 10.2165/00151642-200512030-00004.
 59. Lopes R.D., Macedo A.V.S., de Barros E. Silva P.G. M., Moll-Bernardes R.J., Dos Santos T.M. et al. Effect of Discontinuing vs Continuing Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on Days Alive and Out of the Hospital in Patients Admitted with COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(3):254–264. doi: 10.1001/jama.2020.25864.
 60. Cohen J.B., Hanff T.C., William P., Sweitzer N., Rosado-Santander N.R., Medina C. et al. Continuation Versus Discontinuation of Renin–Angiotensin System Inhibitors in Patients Admitted to Hospital with COVID-19: A Prospective, Randomised, Open-Label Trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(3):275–284. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30558-0.
 61. Yusuf S., Joseph P., Rangarajan S., Islam S., Mente A., Hystad P. et al. Modifiable Risk Factors, Cardiovascular Disease, and Mortality in 155 722 Individuals from 21 High-Income, Middle-Income, and Low-Income Countries (PURE): A Prospective Cohort Study. *Lancet*. 2020;395(10226):795–808. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32008-2.
 62. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., Casey D.E. Jr., Collins K.J., Dennison Himmelfarb C. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):e217–e248. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006.
 63. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
 64. Whelton S.P., McEvoy J.W., Shaw L., Psaty B.M., Lima J.A. C., Budoff M. et al. Association of Normal Systolic Blood Pressure Level with Cardiovascular Disease in the Absence of Risk Factors. *JAMA Cardiol*. 2020;5(9):1011–1018. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1731.
 65. Chalmers J., Arima H., Woodward M., Mancia G., Poulter N., Hirakawa Y. et al. Effects of Combination of Perindopril, Indapamide, and Calcium Channel Blockers in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Results from the Action In Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Controlled Evaluation (ADVANCE) Trial. *Hypertension*. 2014;63(2):259–264. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02252.
 66. Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А., Толкачева В.В. Комбинированная терапия артериальной гипертензии с использованием трехкомпонентной фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина в клинической практике: организация и основные результаты программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО. *Кардиология*. 2018;58(9):21–30. doi: 10.18087/cardio.2018.9.10170.
 67. Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А., Толкачева В.В. Combined Therapy of Arterial Hypertension with a Triple Fixed-Dose Combination of Amlodipine/Indapamide/Perindopril Arginine in Real Clinical Practice: the Organization and the Main Results of the DOKAZATELSTVO (Proof) Study. *Kardiologiya = Cardiology*. 2018;58(9):21–30. (In Russ.) doi: 10.18087/cardio.2018.9.10170.
 68. Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Троицкая Е.А., Колесникова И.А., Маркова М.А. Фиксированная тройная комбинация амлодипин/индапамид/периндоприла аргинин – рациональный и безопасный выбор для контроля артериального давления в реальной клинической практике (результаты наблюдательной программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО). *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(6):3805. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3805.
 69. Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Троицкая Е.А., Колесникова И.А., Маркова М.А. Fixed-Dose Combination of Amlodipine/Indapamide/Perindopril Arginine – A Rational and Safe Choice for Blood Pressure Control in Actual Clinical Setting: Data of an Observational Program DOKAZATELSTVO. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):3805. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2020-3805.

Информация об авторе:

Канорский Сергей Григорьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; kanorskysg@mail.ru

Information about the author:

Sergey G. Kanorskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Chair of Therapy № 2, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; kanorskysg@mail.ru