

Возможность и перспективы применения блокаторов рецептора ангиотензина 2-го типа у пациентов с COVID-19

Матвеев А. В., Отделенов В. А., Сычёв Д. А.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Аннотация. В настоящее время научно обоснованных данных о негативном влиянии блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) на течение COVID-19, последствиях отмены/замены БРА у пациентов с COVID-19 не обнаружено. Назначение БРА в качестве патогенетической терапии COVID-19 может быть рассмотрено только в рамках клинических исследований. Целесообразно продолжать приём БРА пациентами, ранее принимавшими данные препараты по показаниям, зарегистрированным в инструкции по медицинскому применению.

Ключевые слова: коронавирус; блокаторы рецептора ангиотензина 2-го типа; COVID-19

Для цитирования:

Матвеев А.В., Отделенов В.А., Сычёв Д.А. Возможность и перспективы применения блокаторов рецептора ангиотензина 2-го типа у пациентов с COVID-19 // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №S4. — С.28-31. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-28-31

Current and future use of angiotensin II receptor blockers in patients with COVID-19

Matveev AV, Otdelenov VA, Sychev DA

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Abstract. No scientific evidence for the negative influence of angiotensin II receptor blockers onto COVID-19 clinical course has been identified so far. Prescribing angiotensin II receptor blockers as COVID-19 pathogenetic therapy could only be considered within clinical trials. Patients who have been taking angiotensin II receptor blockers for approved indications should continue to do so.

Keywords: coronavirus, angiotensin II receptor blockers; COVID-19

For citations:

Matveev AV, Otdelenov VA, Sychev DA. Current and future use of angiotensin II receptor blockers in patients with COVID-19. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2020;S4:28-31. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-28-31

Введение

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (АТХ код: С09С), также известные как сартаны, относятся к первой линии терапии артериальной гипертензии и зарекомендовали себя как эффективный и безопасный класс лекарственных препаратов.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) используются более 30 лет для контроля артериального давления (АД) и в целях нефропротекции, обладают рядом плейотропных эффектов. На территории РФ в настоящее время зарегистрированы следующие представители группы БРА: лозартан, валсартан, телмисартан, кандесартан, ирбесартан, фимасартан, олмесартан, азилсартан и эпросартан как в виде монопрепаратов, так и в комбинации с амлодипином, гидрохлоротиазидом и др. [1].

БРА включены в отечественные клинические руководства по лечению артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца.

Возможность применения при COVID-19

Основываясь на данных описательных исследований, пациенты с гипертензией в сравнении с пациентами с нормальным АД страдают от более тяжёлого течения COVID-19, а смертность в этой группе значительно выше [2, 3]. Однако до настоящего времени остаётся неизвестным, какой из факторов решающим образом влияет на течение коронавирусной инфекции у пациентов с гипертонической болезнью: наличие самой гипертензии, степень её тяжести, наличие осложнений, антигипертензивная фармакотерапия (какая), или имеет место совпадение, обусловленное возрастом пациентов [4].

Учитывая, что хорошо известны риски осложнений АГ, в том числе наблюдаемые после отмены средств, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему [5], а польза от отмены БРА или замены их на другие препараты первой линии, напротив, неизвестна, ведущие специализированные сообщества рекомендовали продолжить приём БРА

пациентами, которым были назначены препараты этой группы, среди них только в марте 2020 года: Европейское общество по гипертензии, Совет по гипертензии Европейского общества кардиологов, Hypertension Canada, Канадское сердечно-сосудистое общество, Почечная ассоциация Великобритании, Международное сообщество по гипертензии, Американская коллегия терапевтов, Испанское сообщество по гипертензии, Американская сердечная ассоциация, Американское общество по сердечной недостаточности, Американская коллегия кардиологов, Европейская ассоциация по диализу и трансплантологии и многие другие [6]. Аналогичные заявления были сделаны и отечественными профессиональными организациями, например, Российским кардиологическим обществом [7].

Проведённое в Ломбардии крупное популяционное исследование 6272 случаев заражения COVID-19 не обнаружило ни увеличения риска инфицирования (OR = 0,95; 95% CI = 0,86—1,05), ни риска развития тяжёлого течения этой инфекции (OR = 0,83; 95% CI = 0,63—1,1) [8]. Ассоциации между фактом приёма БРА и инфицирования SARS-CoV-2, равно как и тяжёлым течением COVID-19, не было обнаружено и в исследовании *Reynolds HR с соавт.*, которые проанализировали данные 12594 человек, из которых 2573 пациента страдали от гипертензии и имели положительный результат теста на COVID-19 [9].

Поиск в реестре ClinicalTrials.gov обнаружил несколько протоколов клинических исследований, посвящённых изучению роли БРА как фактора риска тяжёлого течения COVID-19 и исходов инфекции. Прежде всего это рандомизированное открытое клиническое исследование (КИ) NCT04330300 (CORONACION), в которое планируется включить 2414 пациентов. Исследователи планируют изучить ассоциацию применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или БРА с тяжёлым течением COVID-19, а также обоснованность их замены на блокаторы кальциевых каналов и/или диуретики. В настоящий момент КИ находится на этапе набора пациентов, а получение первых результатов ожидается не ранее февраля 2021 года.

Возможность патогенетического влияния при COVID-19

О возможности использования БРА в качестве патогенетической терапии COVID-19 было указано ещё в начале 2020 года [10, 11]. Следует отметить, что по-

добные предположения высказывались ещё в 2004 г. после эпидемии SARS [12, 13]. Данное предположение основывалось на наблюдении, что ангиотензин II способен индуцировать апоптоз как пневмоцитов, так и альвеолярного эпителия других типов, соответственно угнетение этого процесса способно снижать тяжесть развившегося или потенциально возможного ОРДС и, соответственно, смертность от коронавирусной инфекции [14]. Более того, блокада рецепторов ACE2 S-протеином вируса приводит к дисбалансу между эффектами АПФ1 и АПФ2, повышению продукции ангиотензина II и дефициту его регулятора вазодилататора — ангиотензина 1—7, что приводит к нарушению лёгочной микроциркуляции и повышению проницаемости лёгочных капилляров [15, 16], соответственно использование БРА, которые увеличивают экспрессию рецепторов ACE2 и блокируют рецепторы ангиотензина II (результат активности АПФ), способно компенсировать это негативное влияние (см. детальное описание механизма по ссылке) [14, 17]. Необходимо отметить, что не все исследователи подтверждают значимость влияния БРА на экспрессию рецепторов ACE2 [5, 18, 19].

Уменьшение риска развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) при использовании БРА было продемонстрировано в экспериментах *in vitro* [16, 20, 21].

В ретроспективном одноцентровом анализе серии случаев (n = 362), проведённом *Li J с соавт.*, было продемонстрировано, что использование иАПФ (n = 35) или БРА (n = 83) не ассоциируется с повышенной смертностью или увеличением тяжести пациентов с артериальной гипертензией и COVID-19, каких-либо преимуществ использования одной или другой группы также не было обнаружено [22].

Liu Y et al. провели ретроспективный анализ историй болезни 78 пациентов с COVID-19, из которых только 10 принимали БРА. Основываясь на данных столь небольшой выборки авторы обнаружили уменьшение тяжести течения инфекции (OR = 0,343; 95% CI = 0,128–0,916; $p=0,025$) и уменьшение риска развития тяжёлой дыхательной недостаточности (OR = 0,25; 95% CI = 0,064 — 0,976; $p=0,046$) [23]. Следует также отметить, что данная работа опубликована в виде нерцензированного препринта.

Результаты поиска в базе данных клинических исследований ClinicalTrials.gov по запросу информации о проведении исследований сартанов как средства патогенетической терапии у пациентов с COVID-19 представлены в табл. 1.

Таблица 1

Исследования сартанов как средства патогенетической терапии у пациентов с COVID-19

МНН	Количество КИ	Набор не начался	Идёт набор пациентов	Завершено
Лозартан	6	1	5	0
Телмисартан	4	4	0	0
Валсартан	1	0	1	0
Кандесартан	1	0	1	0

Примечание: азилсартан, фимасартан, ирбесартан, эпросартан и олмесартан не включены в протоколы КИ.

Заключение

1. В настоящее время научно обоснованных данных о негативном влиянии БРА на течение COVID-19, последствиях отмены/замены БРА у пациентов с COVID-19 не обнаружено.
2. Предполагаемое некоторыми авторами благоприятное влияние БРА на риск возникновения ОРДС и/или степень тяжести COVID-19 обнаружены в исследованиях низкого качества. Ни одно из 12 запланированных КИ по изучению патогенетического влияния БРА не завершено.
3. Пациенты, принимающие БРА для контроля ранее диагностированного хронического заболевания сердечно-сосудистой системы или почек, должны продолжать лечение препаратами этой группы в дозах и режиме, рекомендованных лечащим врачом.
4. Использование БРА в качестве патогенетической терапии COVID-19 может рассматриваться только в рамках клинических исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Матвеев А.В. — написание текста; Отдельнов В.А., Сычёв Д.А. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Матвеев Александр Витальевич

ORCID ID: 0000-0002-6636-3950

SPIN-код: 8518-1320

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Отделенов Виталий Александрович

ORCID ID: 0000-0003-0623-7263

SPIN-код: 8357-5770

доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Сычёв Дмитрий Алексеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN-код: 4525-7556

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ректор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Matveev Alexander V.

ORCID ID: 0000-0002-6636-3950

SPIN code: 8518-1320

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Otdelenov Vitaly A.

ORCID ID: 0000-0003-0623-7263

SPIN code: 8357-5770

Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Sychev Dmitry A.

Corresponding author

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN code: 4525-7556

Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member RAS, Rector, Head. Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Литература / References

1. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (дата обращения: 14.05.2020).
2. Guan W at al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
3. Zhou F at al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
4. Sommerstein R at al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Do Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers Have a Biphasic Effect? *J Am Heart Assoc.* 2020 Apr 7;9(7):e016509. DOI: 10.1161/JAHA.120.016509
5. Vaduganathan M at al. Renin—Angiotensin—Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Apr 23;382(17):1653-1659. DOI: 10.1056/NEJMsr2005760
6. COVID-19 resources — World Heart Federation [Электронный ресурс]. URL: <https://www.world-heart-federation.org/covid-19-resources/> (дата обращения: 14.05.2020).
7. Новости Общества [Электронный ресурс]. URL: https://scardio.ru/news/novosti_obschestva/page3/ (дата обращения: 13.05.2020).
8. Mancia G at al. Renin—Angiotensin—Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Jun 18;382(25):2431-2440. DOI: 10.1056/NEJMoa2006923
9. Reynolds HR at al. Renin—Angiotensin—Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Jun 18;382(25):2441-2448. DOI: 10.1056/NEJMoa2008975
10. Kickbusch I, Leung G. Response to the emerging novel coronavirus outbreak. *BMJ.* 2020;368:m406. DOI: 10.1136/bmj.m406 (Published 31 January 2020).
11. Sun ML at al. [Inhibitors of RAS Might Be a Good Choice for the Therapy of COVID-19 Pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2020 Feb 16;43(0):E014. DOI: 10.3760/cma.j.issn. 1001-0939.2020.0014
12. Huentelman M at al. Structure-Based Discovery of a Novel Angiotensin-Converting Enzyme 2 Inhibitor. *Hypertension.* 2004 Dec 18;44(6):903-906. DOI: 10.1161/01.HYP.0000146120.29648.36
13. Turner AJ, Hiscox JA, Hooper NM. ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. *Trends Pharmacol Sci.* 2004 Jun;25(6):291-4. DOI: 10.1016/j.tips.2004.04.001
14. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV2 therapeutics. *Drug Dev Res.* 2020 Aug;81(5):537-540. DOI: 10.1002/ddr.21656
15. Imai Y at al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature.* 2005 Jul 7;436(7047):112-6. DOI: 10.1038/nature03712
16. Kuba K at al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus—induced lung injury. *Nature Medicine.* 2005;11(8):875-9. DOI: 10.1038/nm1267
17. Wit E de at al. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016 Aug;14(8):523-34. DOI: 10.1038/nrmicro.2016.81
18. Ferrario CM at 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
19. Klimas J at al. Perinatally administered losartan augments renal ACE2 expression but not cardiac or renal Mas receptor in spontaneously hypertensive rats. *J Cell Mol Med.* 2015 Aug 12;19(8):1965-74. DOI:10.1111/jcmm.12573
20. Foldi G. What could be the better choice between ACE inhibitors and AT1R antagonists in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients? *Journal of Medical Virology.* 2020;jmv.25974.
21. Imai Y, Kuba K, Penninger JM. The discovery of angiotensin-converting enzyme 2 and its role in acute lung injury in mice. *Exp Physiol.* 2008 May;93(5):543-8. DOI: 10.1113/expphysiol.2007.040048
22. Li J at al. 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 Jul 1;5(7):825-830. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1624
23. Liu Y at al. Anti-hypertensive Angiotensin II receptor blockers associated to mitigation of disease severity in elderly COVID-19 patients. *medRxiv.* 2020. DOI: 10.1101/2020.03.20.20039586

Материал подготовлен: 14.05.2020 г.