

Спорные вопросы применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина у пациентов с COVID-19

Драпкина О. М., Васильева Л. Э.

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины”

Минздрава России. Москва, Россия

Пандемия COVID-19 является серьезной угрозой здоровью и жизни людей во всем мире. Механизм заражения заключается в связывании SARS-CoV-2 с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ2) и интернализации комплекса клеткой-хозяином. Известно, что ингибиторы АПФ (иАПФ)/антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА) повышают экспрессию АПФ2 в организме и рекомендованы для лечения многих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Так, было высказано предположение, что лечение блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) повышает вирусную нагрузку и риск развития тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома. Однако АПФ2 также превращает ангиотензин II в вещества с доказанными кардиопротективными эффектами. Кроме того, предположения о вреде приема ингибиторов РААС на тяжесть COVID-19 не доказаны, в то время как вред отмены иАПФ/АРА при ССЗ научно обоснован, и данных, подтверждающих мнение о том, что введение иАПФ/АРА облегчает проникновение коронавируса путем увеличения экспрессии АПФ2, нет. Согласно рекомендациям Российского кардиологического общества и консенсусному мнению международных кардиологических обществ, необходимо продолжить прием ингибиторов РААС у пациентов

с высоким сердечно-сосудистым риском при COVID-19. В настоящем обзоре представлен анализ зарубежных статей, раскрывающих патофизиологические механизмы и рекомендации по применению иАПФ/АРА в лечении ССЗ у пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина, ангиотензинпревращающий фермент 2, сердечно-сосудистые заболевания.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 09/05-2020

Рецензия получена 13/05-2020

Принята к публикации 14/05-2020



Для цитирования: Драпкина О. М., Васильева Л. Э. Спорные вопросы применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина у пациентов с COVID-19. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2580. doi:10.15829/1728-8800-2020-2580

Debatable points of using angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists in patients with COVID-19

Drapkina O. M., Vasilyeva L. E.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

The COVID-19 pandemic is a serious threat to global health. The infection mechanism is the binding of SARS-CoV-2 to angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and internalization of the complex by the host cell. ACE inhibitors/angiotensin receptor antagonists (ARA) are known to increase ACE2 expression and are recommended for the treatment of many cardiovascular diseases (CVD). Thus, it has been suggested that treatment with renin-angiotensin-aldosterone system blockers (RAAS) increases the viral load and the risk of severe acute respiratory distress syndrome. However, ACE2 also converts angiotensin II into substances with cardioprotective effects. In addition, there is no evidence that RAAS inhibitors increase the severity of COVID-19 infection, while the risks of withdrawal of ACE inhibitors/ARA in patients with CVD are proven. There is also no evidence to support the idea that the administration of ACE inhibitors/ARA promotes the coronavirus's penetration by increasing the ACE2 expression. According to the guidelines of the Russian Society of Cardiology and the consensus statements of international cardiology societies, it is necessary to continue taking RAAS inhibitors in high-risk patients with COVID-19. This review provides an analysis of foreign articles revealing the pathophysiological pathways and recommendations for using ACE inhibitors/ARA in patients with CVD and COVID-19 infection.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor antagonists, angiotensin converting enzyme 2, cardiovascular diseases.

Relationships and Activities: none.

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Vasilyeva L. E.* ORCID: 0000-0002-5294-4930.

*Corresponding author: lubasavina1996@gmail.com

Received: 09/05-2020

Revision Received: 13/05-2020

Accepted: 14/05-2020

For citation: Драпкина О. М., Васильева Л. Э. Debatable points of using angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists in patients with COVID-19. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2580. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2580

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: lubasavina1996@gmail.com

Тел.: + 7 (964) 422-75-43

[Драпкина О. М. — д. м. н., профессор, член-корр. РАН, руководитель отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Васильева Л. Э.* — м. н. с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-5294-4930].

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II 1-го типа, АПФ2 — ангиотензинпревращающий фермент 2, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибитор АПФ, ИМ — инфаркт миокарда, мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота, ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, АТ1R — рецептор ангиотензина I, COVID-19 — коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2 — severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, коронавирус 2, вызывающий тяжелый ОРДС.

Введение

Вспышка коронавирусной инфекции (COVID-19), обусловленной коронавирусом 2 — SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), вызывающим тяжелый острый респираторный синдром, на сегодняшний день является глобальной проблемой. Несмотря на проведение профилактических мер по контролю за распространением заболевания и изоляции населения, инфекция приобрела характер мировой пандемии [1].

Согласно актуальным данным Университета Джона Хопкинса (США), по состоянию на 8 мая 2020г в мире выявлено >3,8 млн подтвержденных случаев COVID-19 и 270279 случаев летального исхода [2]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в европейском регионе в настоящий момент выявлено >1,6 млн подтвержденных случаев и 152220 случаев смерти [3]. В России к 8 мая 2020г выявлено 187859 случаев заболевания и 1723 подтвержденных случаев летального исхода [4].

Благодаря высокой контагиозности и устойчивости вируса в окружающей среде, число заболевших COVID-19 продолжает неуклонно увеличиваться с каждым днем. Данные статистических исследований показывают, что более подвержены развитию тяжелого исхода COVID-19 пожилые люди с сопутствующими заболеваниями, в частности сахарным диабетом 2 типа, а также с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), такими как ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия (АГ) [5, 6].

В Китае был проведен анализ течения заболевания у 45 тыс. пациентов с подтвержденными случаями COVID-19 [7]. Уровень летальности составил 0,9% среди пациентов без сопутствующих патологий, в то время как у пациентов с ССЗ (10,5%), сахарным диабетом 2 типа (7,3%), гипертонической болезнью (6,3%) данный показатель был в разы выше [7]. В Италии был проведен ретроспективный анализ 1591 клинического случая пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19 за период с 20 февраля по 18 марта 2020г; были изучены демографические и клинические данные, включая исход заболевания и смертность [8]. Средний возраст включенных в исследование пациентов составил 63 (56-70) года, а по половому признаку значительно преобладали мужчины — 1304 (82%). Из 1043 пациентов у 709 (68%) регистрировалась, как минимум, одна сопутствующая патология. Наиболее распространенной была АГ — 509 (49%). Среди пациентов пожилого возраста (n=786; возраст ≥64 лет) наблюдалась более высокая смертность, чем среди моло-

дых (n=795; возраст ≤63 лет) — 36 vs 15%; 95% доверительный интервал (ДИ): 17-26% (p<0,001). В марте (2020) был опубликован метаанализ 10 статей, в которых сообщались клинические характеристики и эпидемиологическая информация о 76993 госпитализированных пациентах с COVID-19 [9]. Согласно исследованию, у лиц, инфицированных SARS-CoV-2, общая распространенность АГ составила 16,37% (95% ДИ: 10,15-23,65%), ССЗ — 12,11% (95% ДИ: 4,4-22,75%), курения — 7,63% (95% ДИ: 3,83-12,43%) и СД 2 типа — 7,87% (95% ДИ: 6,57-9,28%) соответственно; причем данные состояния являлись самыми распространенными среди пациентов с COVID-19. Эти результаты демонстрируют угрозу потенциального увеличения показателей смертности при COVID-19 во всем мире, учитывая высокую распространенность вышеуказанных заболеваний в популяции.

Согласно имеющимся клиническим данным, 15-30% пациентов с COVID-19 страдают гипертонической болезнью, а 2,5-15% — ишемической болезнью сердца [1, 10]. Согласно европейским и отечественным клиническим рекомендациям, при лечении большинства ССЗ широко используются препараты группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонистов рецепторов ангиотензина II 1-го типа (АРА). Некоторые исследования показали, что иАПФ и АРА, помимо своей основной функции, обладают способностью косвенно увеличивать экспрессию мРНК сердечного ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) [11]. При этом важно отметить, что для проникновения в клетки-мишени человека SARS-CoV-2 использует именно АПФ2 [12].

На основании того, что экспрессия АПФ2 может коррелировать с восприимчивостью к SARS-CoV-2, была выдвинута гипотеза о том, что прием препаратов иАПФ и АРА может повысить вирулентность коронавируса, а также увеличить риск развития тяжелого или летального исхода COVID-19 [13]. В связи с этим некоторые врачи и пациенты принимают решение об отмене данных препаратов. Однако данная тактика является неверной, т.к. согласно последним научным исследованиям, вред приема ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при COVID-19 не доказан, в то время как негативные последствия отмены данной группы препаратов при ССЗ научно обоснованы [14-17].

Таким образом, международные кардиологические общества (Европейское общество кардиологов и Американская ассоциация кардиологов/Обще-

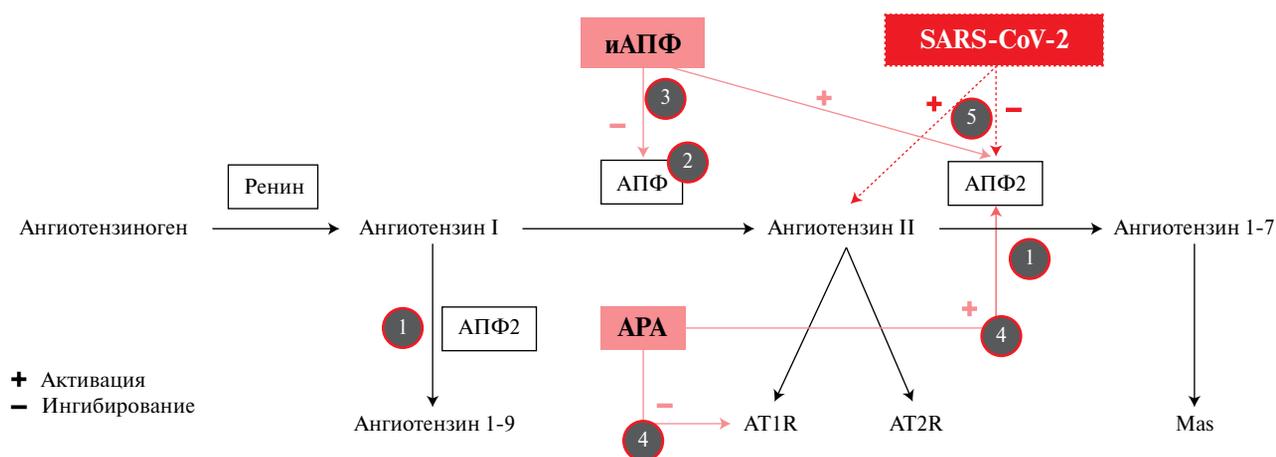


Рис. 1 SARS-CoV-2, АПФ2 и блокаторы РААС.

Примечание: 1 — АПФ2 превращает ангиотензин I в ангиотензин 1-9 и ангиотензин II в ангиотензин 1-7; 2 — АПФ превращает ангиотензин I в ангиотензин II; 3 — иАПФ подавляют образование ангиотензина II, ингибируя АПФ; 4 — АРА ингибируют рецепторы ангиотензина II; 5 — связывание АПФ2 с SARS-CoV-2 может привести к снижению экспрессии АПФ2 на поверхности клеток и увеличению ангиотензина II вследствие уменьшения процессов превращения ангиотензина II в ангиотензин 1-7.

ство сердечной недостаточности Америки/Американская коллегия кардиологов) опубликовали консенсусное мнение (позиции и руководства) о необходимости продолжения приема ингибиторов РААС при COVID-19 [18-20]. Российским кардиологическим обществом было опубликовано Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19, в котором также говорится о необоснованности отмены данной группы препаратов [21].

В данном обзоре представлена информация о влиянии иАПФ и АРА на тяжесть инфекции, вызванной SARS-CoV-2, описаны патофизиологические механизмы COVID-19, связанные с АПФ2 и активностью РААС, с целью определения роли блокаторов РААС у пациентов с COVID-19 и целесообразности отмены у них данной группы препаратов.

Роль АПФ2 в организме

Мембранный фермент АПФ2 был впервые обнаружен как гомолог АПФ1 в 2000г, он превращает ангиотензин II в ангиотензин 1-7 и ангиотензин I в ангиотензин 1-9 [22]. АПФ2 представляет собой трансмембранный белок I типа, который закреплен на апикальной поверхности клеток [23]. Рекombинантный АПФ2 человека также превращает ангиотензин II в ангиотензин 1-7 и предотвращает вызываемую ангиотензином II гипертрофию миокарда, диастолическую дисфункцию и фиброз миокарда [24].

Несмотря на сходство между АПФ1 и АПФ2, функции этих двух ферментов разные. В отличие от АПФ2, АПФ1 превращает ангиотензин I в ангиотензин II, который является вазоактивным пептидом, ответственным за системную вазоконстрикцию и стимуляцию высвобождения альдосте-

рона [25]. АПФ2 тем временем, используя два механизма, обеспечивает ингибирующий контроль над ангиотензином II. Во-первых, АПФ2 катализирует деградацию ангиотензина I и ангиотензина II, снижая их уровни [26]. Во-вторых, продукты деградации ангиотензина I и ангиотензина II сами по себе являются биологически активными пептидами, участвующими в ингибировании активности ангиотензина II [26].

Таким образом, комплекс “АПФ2/ангиотензин-1-7” представляет собой дополнительную ветвь реакций РААС с противоположным эффектом комплексу “АПФ1/ангиотензин-II” [24]. В то время как ангиотензин II, связываясь с рецептором ангиотензина I (AT1R), вызывает значительную вазоконстрикцию и обладает провоспалительным и профибротическим свойствами, ангиотензин 1-7, воздействуя на MAS-рецепторы, играет защитную роль при ССЗ, таких как АГ, сердечная недостаточность, тромбоз, сосудистые нарушения при метаболическом синдроме, аритмии, атеросклероз, гипертрофия и фиброз миокарда. Защитная роль заключается в том, что АПФ2 обуславливает вазодилатирующий, антипролиферативный эффекты, усиливает диурез, снижает окислительный стресс и фиброз тканей. Из этого следует, что баланс между комплексами “АПФ1/ангиотензин-II/AT1R” и “АПФ2/ангиотензин-1-7/MAS” обеспечивает гомеостаз и регулирует АД (рисунок 1).

Первоначально считалось, что АПФ2 экспрессируется только в сердце, почках и яичках, однако позднее было обнаружено, что он представлен практически во всех тканях. АПФ2 преобладает в тканях подвздошной кишки и почек, за которыми следуют ткани легких, сердца, мозга и др. [27]. В сердце АПФ2 широко распространен в кардиомиоцитах, фибробластах сердца и эндотелии коронарных сосудов.

Клетки с большим количеством АПФ2 присутствуют в слюнных железах и дыхательных путях, эпителии альвеол легких, тонкой кишки и почек, эндотелии артерий и вен, гладкомышечном слое артерий [20]. В клетках мезангия и эндотелия клубочков, клетках Купфера и гепатоцитах, клетках селезенки, тимуса, лимфатических узлов, костного мозга, В и Т-лимфоцитах экспрессии АПФ2, напротив, не обнаруживается [22]. Стоит отметить, что в исследованиях (преимущественно на животных) выявлено, что экспрессия АПФ2, в отличие от АПФ1, не подавляется и АПФ и АРА, а, напротив, усиливается [28].

Таким образом, АПФ2 является неотъемлемой частью РААС и обладает обширными функциями по защите органов и сосудов при ССЗ (антиатеросклеротическое и антигипертензивное действие, уменьшение гипертрофии и обратное ремоделирование миокарда) и остром повреждении легких (легочная вазоконстрикция и ремоделирование).

Роль АПФ2 и РААС в патогенезе COVID-19

Вирус SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-вирус с положительной цепью из семейства *Coronaviridae* рода *Betacoronavirus* [29]. Филогенетический анализ показал, что SARS-CoV-2 обладает сходством с другими коронавирусами человека, которые вызывают целый ряд инфекций верхних и нижних дыхательных путей, включая SARS-CoV, вызвавший вспышку эпидемии атипичной пневмонии 2003г, и коронавирус Ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) [30]. Вирусы семейства *Coronaviridae* характеризуются наличием поверхностных шиповидных белков, носящих название Spike-белки (S-белки), через которые и осуществляется связывание вируса с клеточными рецепторами [31]. S-белок состоит из двух функциональных субъединиц, ответственных за связывание с клеткой хозяина (S1) и проникновение вируса через клеточную мембрану (S2) [12].

Современные исследования подтвердили, что АПФ2 является функциональным рецептором проникновения SARS-CoV-2 (а также SARS-CoV) в клетки организма [32]. Было выявлено, что избыточная экспрессия АПФ2 облегчает проникновение и репликацию вируса в клетках, которые бы в ином случае были более устойчивы к вирусу [33]. Это говорит о том, что SARS-CoV-2 нацелен на тот же спектр клеток-мишеней, что и SARS-CoV, который в основном был локализован в пневмоцитах и макрофагах в легких [34]. Также было показано, что SARS-CoV-2 из-за наличия более высокого сходства шиповидного белка S1 с АПФ2 связывается с ним с более высокой аффинностью, чем SARS-CoV [35]. И хотя уровень экспрессии АПФ2 коррелирует с восприимчивостью к инфекции SARS-CoV *in vitro*, его связь с инфекцией SARS-CoV-2 остается до конца не изученной [36].

Согласно базе данных энциклопедии “Cancer Cell Line”, экспрессия АПФ2 относительно выше в клетках, подвергающихся высокому уровню проникновения псевдотипов SARS-CoV-2 [34], что объясняет легочные, сердечно-сосудистые и желудочно-кишечные симптомы COVID-19. Также сообщалось, что более высокая начальная вирусная нагрузка связана с худшим прогнозом атипичной пневмонии [37]. Тем не менее, прямых доказательств, указывающих на связь экспрессии АПФ2 с восприимчивостью и тяжестью инфекции SARS-CoV-2, пока нет.

Тяжесть клинического течения COVID-19 варьируется от бессимптомной инфекции верхних дыхательных путей до тяжелой пневмонии, связанной с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) [5, 10]. Поскольку прогноз тяжести COVID-19 связан с возрастом и полом, были проведены исследования по изучению АПФ2 в зависимости от групповой принадлежности населения. Стало известно, что экспрессия АПФ2 снижается с возрастом и ее уровень у молодых людей выше, чем у пожилых, а у женщин выше, чем у мужчин [38]. Эти данные не соответствуют характеристике тяжелобольных пациентов с COVID-19, основную массу которых составляют мужчины пожилого возраста [8]. В другом исследовании, процент клеток, экспрессирующих АПФ2, был выше у мужчин, чем у женщин, однако выборка включала всего восемь случаев [29]. Возможно, высокий или низкий уровень экспрессии АПФ2 не является ключевым фактором, влияющим на прогноз пациентов с COVID-19.

В то же время в исследовании на мышах было обнаружено, что после введения S-белка SARS-CoV экспрессия АПФ2 в ткани легких была значительно снижена, и болезнь сопровождалась повышенной проницаемостью легочных сосудов и отеком легких [39]. В этом случае симптомы острого повреждения легких облегчались применением препаратов иАПФ/АРА.

Учитывая тот факт, что конфигурация S-белка в SARS-CoV и SARS-CoV-2 практически одинакова, интернализация АПФ2 с помощью SARS-CoV-2 может привести к снижению экспрессии АПФ2 на поверхности клеток и уменьшению процессов превращения ангиотензина II в ангиотензин 1-7. Действительно, увеличение общего соотношения “ангиотензин-II/ангиотензин-1-7” после интернализации АПФ2 может усугубить повреждение легочной ткани, первоначально вызванное SARS-CoV-2 (рисунок 1). В свою очередь, снижение экспрессии АПФ2 может способствовать хроническому нарушению легочной функции и усилению фиброза тканей, вплоть до развития ОРДС вследствие COVID-19.

Нарушение регуляции АПФ2 теоретически может ослаблять и его защитное действие на мио-

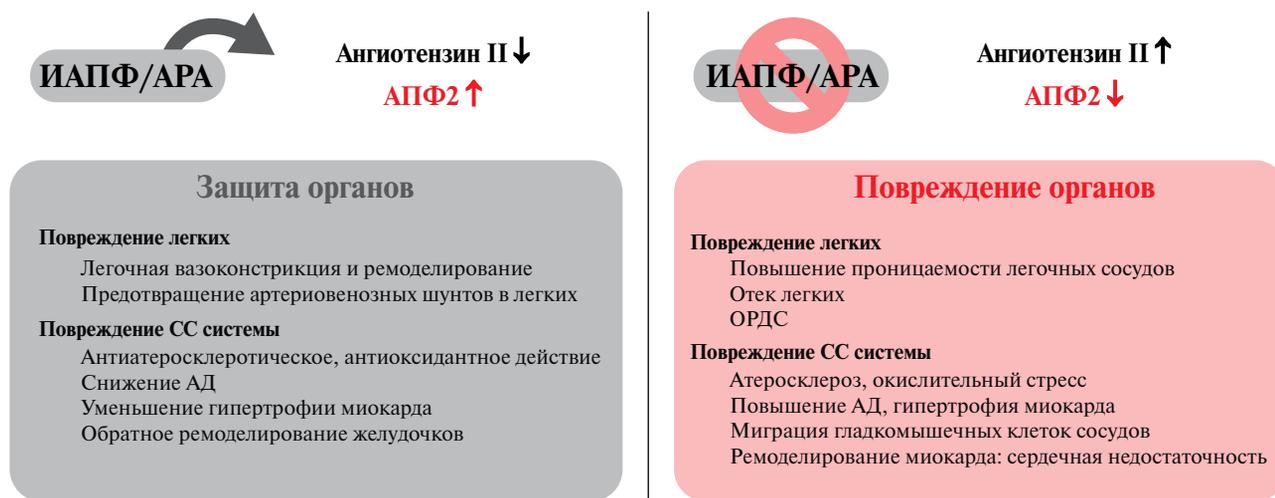


Рис. 2 Роль АПФ2 в защите органов.
Примечание: СС — сердечно-сосудистая.

кард при COVID-19 [40]. Ученые выяснили, что маркеры повреждения миокарда при COVID-19 повышаются и отражают дальнейшее развитие отрицательной динамики вплоть до летального исхода [41]. При патологоанатомическом исследовании образцов сердца умерших от атипичной пневмонии в 35% случаев было выявлено наличие вирусной РНК, что, в свою очередь, было связано со снижением экспрессии АПФ2 [42]. Введение рекомбинантного АПФ2 нормализует уровни ангиотензина II, экспрессируемого в сердце пациентов, страдающих дилатационной кардиомиопатией [43]. Эти исследования поднимают вопросы о возможности использования рекомбинантного АПФ2 в восстановлении баланса РААС и потенциального предотвращения повреждения органов.

В совокупности все данные позволяют выделить ключевую роль АПФ2 в патогенезе COVID-19 — SARS-CoV-2 проникает в клетки организма человека посредством взаимодействия с АПФ2 и подавляет его экспрессию, вследствие чего фермент не способен оказывать защитное действие на органы (рисунок 2).

Роль иАПФ/АРА в COVID-19

Как неоднократно отмечалось, тяжелое течение COVID-19 наблюдается у пожилых пациентов мужского пола с ССЗ, осложненными инфарктом миокарда (ИМ) и кардиомиопатиями [44]. Блокаторы РААС доказали свою нефро- и кардиопротективную способность, а их отмена может привести к клинической декомпенсации у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. В исследовании “Quinapril Heart Failure” отмена квинаприла привела к прогрессирующему ухудшению состояния пациентов с хронической сердечной недостаточностью [45]. В исследовании TRED-HF (Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients

with recovered dilated cardiomyopathy) поэтапное прекращение медикаментозной терапии (включая ингибиторы РААС) привело к развитию дилатационной кардиомиопатии у пациентов с бессимптомным течением сердечной недостаточности и сохранной фракцией выброса левого желудочка [46]. Кроме того, ингибиторы РААС являются краеугольным камнем в терапии пациентов, перенесших ИМ. Было показано, что терапия иАПФ снижает раннюю смертность у пациентов с острым ИМ [45].

Ингибиторы АПФ подавляют образование ангиотензина II, а АРА — взаимодействие ангиотензина II с его рецепторами [25] (рисунок 1). Исследования показали, что иАПФ и АРА обладают способностью усиливать экспрессию АПФ2 в дополнение к их основному действию. Обнаружено, что при лечении АРА уровни ангиотензина I и ангиотензина II значительно повышаются, что индуцирует увеличение экспрессии АПФ2 и его активности в образовании ангиотензина 1-7, внося тем самым значительный вклад в защиту сердечно-сосудистой системы, мозга и почек [11].

Исследования на животных

В исследованиях на крысах обнаружено, что уровень АПФ2 после применения лизиноприла и лозартана возрастал в 4,7 и 2,8 раза, соответственно [11]. Другое исследование показало, что у крыс при сердечной недостаточности эналаприл может восполнять уровни экспрессии АПФ2 в левом желудочке [37]. После ИМ лозартан и олмесартан могут увеличивать экспрессию матричной РНК (мРНК) АПФ2 [37]. Примечательно, что у здоровых крыс лизиноприл повышает уровень мРНК АПФ2, тогда как активность АПФ2 остается на прежнем уровне. В то же время, при приеме лозартана одновременно увеличивается и экспрессия мРНК, и белковая активность АПФ2 [11]. В исследовании Thomas MC, et al. (2010) было обнаружено, что бло-

кирование РААС предотвращает атеросклероз у мышей с двойным нокаутом по АроЕ/АПФ2 [47]. Это исследование послужило основой для лечения атеросклеротических поражений ингибиторами АПФ в сочетании с АПФ2. Противоречивые результаты были получены и в отношении эффектов отдельных препаратов группы АРА на экспрессию АПФ2 на уровне мРНК и белковых структур различных тканей (миокард, сосуды почек) [11].

Исследования на людях

В отличие от моделей на животных, исследований на людях относительно влияния ингибирования РААС на экспрессию АПФ2 немного [45]. Так, в исследовании пациентов с АГ, уровни ангиотензина 1-7 после начала лечения каптоприлом не изменялись; однако при монотерапии каптоприлом в течение 6 мес. уровни ангиотензина 1-7 увеличились [45]. В Японии в длительном когортном исследовании с участием пациентов с АГ уровни АПФ2 в моче были выше у тех пациентов, которые получали длительное лечение АРА олмесартаном, чем среди контрольных пациентов без лечения, но эта связь не наблюдалась при лечении иАПФ эналаприлом или другими АРА (лозартаном, кандесартаном, валсартаном и телмисартаном) [48]. В одном исследовании лечение иАПФ ассоциировалось с повышенными уровнями кишечной мРНК АПФ2, но данная связь не наблюдалась при лечении АРА [49]. При этом даже небольшие и кратковременные периоды нестабильного АД после изменения терапии ингибиторами РААС ассоциировались с большим сердечно-сосудистым риском [45].

Исследования при COVID-19

В недавнем исследовании в Китае, включавшем 1128 взрослых пациентов с АГ и COVID-19, в т.ч. 188 чел., принимавших иАПФ/АРА (средний возраст 64 года; 53,2% мужчин), и 940 не принимавших иАПФ/АРА (средний возраст 64 года; 53,5% мужчин), продемонстрировали более низкий риск смерти от COVID-19 пациентов, которые получали иАПФ/АРА, по сравнению с теми, кто не принимал эти препараты [14]. 1 мая 2020г в журнале NEJM было опубликовано 3 статьи с данными исследований влияния ингибиторов РААС на течение COVID-19. Первая статья — это обзор результатов трех исследований, ни в одном из которых не было представлено доказательств вреда при продолжении использования иАПФ и БРА у пациентов с COVID-19 [15]. Вторая статья — это работа из Нью-Йоркского университета, где было проведено исследование 12594 пациентов с АГ, среди которых 5894 (46,8%) имели положительный тест на COVID-19, из них тяжелое течение COVID-19 было у 1002 чел. (17,0%). В результате оценки связи между лечением иАПФ/АРА и другими гипотензивными препаратами, и тяжестью COVID-19, оказалось, что ни один из исследованных препаратов не был связан со значительным увеличением риска

развития тяжелого течения COVID-19 [16]. В третьей статье на базе данных 169 больниц в Азии, Европе и Северной Америке была оценена связь между лечением иАПФ/АРА и смертностью в стационаре среди 8910 госпитализированных пациентов с COVID-19. В результате анализа не было обнаружено высокого риска внутрибольничной смерти, связанного с применением иАПФ (2,1 vs 6,1%; отношение шансов 0,33; 95% ДИ 0,20-0,54) или применением АРА (6,8 vs 5,7%; отношение шансов 1,23; 95% ДИ 0,87-1,74). Таким образом, данное исследование не подтвердило опасений относительно потенциально отрицательного влияния применения иАПФ/АРА на внутрибольничную смертность при ССЗ [17].

Важно учитывать и потенциально положительный эффект АРА на дыхательную систему. Обнаружено, что при остром повреждении легких происходит подавление альвеолярного АПФ2 [12]. Предполагается, что низкий уровень АПФ2 в альвеолах повышает локальный уровень ангиотензина II, что в свою очередь увеличивает альвеолярную проницаемость и способствует повреждению легких. Учитывая это, можно полагать, что увеличение экспрессии АПФ2 на фоне приема АРА играет защитную роль при инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [50].

Подводя итог, следует отметить, что накопленные к настоящему времени данные показывают, что иАПФ/АРА повышают экспрессию и активность АПФ2 в организме, выполняя защитную роль в сердечно-сосудистой и легочной системах. Если иАПФ/АРА обладают способностью усиливать экспрессию и активность АПФ2 в легких, они могут играть двойную роль при COVID-19. С одной стороны, высокий уровень АПФ2 может увеличить восприимчивость клеток к SARS-CoV-2, с другой — активация АПФ2 может снизить степень острого повреждения легких, вызванное SARS-CoV-2. Стоит упомянуть, что по результатам некоторых исследований лечение с иАПФ/АРА может подавлять экспрессию АПФ2, но не оказывать существенного влияния на его активность.

Обсуждение

Таким образом, дисбаланс между АПФ1/ангиотензин-II/AT1R и АПФ2/ангиотензин-1-7/AT2R/рецепторы-MAS способствует патогенезу ОРДС и острой легочной недостаточности у пациентов с COVID-19. Поэтому разумно заключить, что восстановление баланса системы за счет ослабления действия АПФ1 и усиления действия АПФ2 путем приема иАПФ и АРА является ценной стратегией для минимизации вредного воздействия SARS-CoV-2 на легкие.

На вопрос о том, прекращать ли лечение иАПФ/АРА пациентам с COVID-19, международные медицинские общества, такие как Европейское общество кардиологов, Американская коллегия кардиологов,

Американская ассоциация кардиологов, Общество сердечной недостаточности Америки 17 марта 2020г опубликовали совместное заявление, в котором рекомендуют врачам и пациентам продолжить прием иАПФ или АРА, поскольку защитная роль АПФ2 для дыхательной, сердечно-сосудистой и других систем подтверждается многочисленными исследованиями, в то время как повышенная опасность заражения остается гипотезой и не доказана [18-20]. Кроме того, у пациентов с COVID-19 возможно повреждение сердечно-сосудистой системы, опосредованное активацией РААС, в то время как иАПФ/АРА блокируют РААС и защищают от инвалидизирующих осложнений. Из позиции Российского кардиологического общества по лечению иАПФ/БРА во время пандемии COVID-19: “Необоснованная отмена препаратов может привести к очень серьезным последствиям в национальном масштабе, существенно превышающим потенциальные риски, связанные с коронавирусной инфекцией” [21].

На основании имеющихся данных лечение ингибиторами РААС должно быть продолжено у неинфицированных пациентов в стабильном состоянии, подверженных риску или с подозрением на наличие COVID-19. Кроме того, любое нарушение контроля АД при АГ, которое может произойти при смене

препаратов, может оказаться рискованным в плане развития сердечно-сосудистых осложнений, ИМ, инсульта, которые явно не являются гипотетическими. Если у пациента с ССЗ диагностируется COVID-19, решение о продолжении терапии принимается индивидуально, исходя из статуса гемодинамики и клинических проявлений [21].

Заключение

В условиях пандемии COVID-19 необходимо продолжить лечение иАПФ и АРА у пациентов, уже получающих их по показаниям, поскольку данные препараты снижают уровень повреждения легочной ткани, а также риск сердечно-сосудистых и почечных осложнений. Результаты современных клинических исследований и рекомендации международных медицинских обществ дают основание считать, что, лечение иАПФ или АРА продолжает обеспечивать защиту сердечно-сосудистой системы и почек у пациентов с диагнозом COVID-19, в то время как негативные последствия приема ингибиторов РААС на тяжесть COVID-19 не доказаны.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- JHU. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. <https://www.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6> (07 May 2020).
- WHO. The situation of COVID-19 in the WHO European Region. <https://who.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/a19d5d1f86ee4d99b013eed5f637232d> (07 May 2020).
- The Russian Government. Official information about coronavirus in Russia. <https://стопкоронавирус.рф> (07 May 2020). (In Russ.) Правительство России. Официальная информация о коронавирусе в России. <https://стопкоронавирус.рф> (07 May 2020).
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important Lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 cases from the Chinese Center for disease control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42. doi:10.1001/jama.2020.2648.
- Sun K, Chen J, Viboud C. Early epidemiological analysis of the coronavirus disease 2019 outbreak based on crowdsourced data: a population-level observational study. *Lancet Digit Health*. 2020;2(4):e201-8. doi:10.1016/S2589-7500(20)30026-1.
- Zhang YP. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Chin J Epidemiol*. 2020;41:145-51. doi:10.46234/ccdcw2020.032.
- Grasselli G, Zanfrillo A, Zanella A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574-81. doi:10.1001/jama.2020.5394.
- Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, et al. Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Acad Emerg Med*. 2020;8(1):e35.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
- Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*. 2005;111(20):2605-10. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, et al. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. *BioRxiv*. 2020. 2020.01.31.929042. doi:10.1101/2020.01.31.929042.
- Watkins J. Preventing a COVID-19 pandemic. *BMJ*. 2020;368:m810. doi:10.1136/bmj.m810.
- Zhang P, Zhu L, Cai 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. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.317134.
- Jarcho JA, Ingelfinger JR, Hamel MB, et al. Inhibitors of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. doi:10.1056/NEJMe2012924.
- Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2008975.
- Mehra MR, Desai SS, Kuy S, et al. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2007621.
- European Society of Cardiology. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. <https://www.escardio.org/Councils/Council-on->

- Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang (16 March 2020).
19. HFSA, ACC, AHA. Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19> (20 March 2020).
 20. ACC. COVID-19 Clinical Guidance For The Cardiovascular Care Team. <https://www.acc.org/~media/665AFA1E710B4B3293138D14BE8D1213.pdf> (12 March 2020)
 21. Shlyakhto EV, Konradi AO, Arutjunov GP, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cardiovascular system diseases in context of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3801. (In Russ.) Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П., и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3801. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3801.
 22. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res*. 2000;87(5):E1-9. doi:10.1161/01.res.875.e1.
 23. Xu J, Sriramula S, Xia H, et al. Clinical relevance and role of neuronal AT1 receptors in ADAM17-Mediated ACE2 Shedding in Neurogenic Hypertension. *Circ Res*. 2017;121(1):43-55. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.310509.
 24. Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora AC, et al. The ACE2/angiotensin-(1-7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System: Focus on Angiotensin-(1-7). *Physiol Rev*. 2018;98(1):505-53. doi:10.1152/physrev.00023.2016.
 25. Li XC, Zhang J, Zhuo JL. The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: Physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. *Pharmacol Res*. 2017;125(Pt A):21-38. doi:10.1016/j.phrs.2017.06.005.
 26. Patel VB, Zhong JC, Grant MB, et al. Role of the ACE2/angiotensin 1-7 axis of the renin-angiotensin system in heart failure. *Circ Res*. 2016;118(8):1313-26. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.307708.
 27. Zou X, Chen K, Zou J, et al. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*. 2020. doi:10.1007/s11684-020-0754-0.
 28. Serfozo P, Wysocki J, Gulua G, et al. Ang II (Angiotensin II) Conversion to Angiotensin-(1-7) in the Circulation Is POP (Prolyloligopeptidase)-Dependent and ACE2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2)-Independent. *Hypertension*. 2020;75(1):173-82. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14071.
 29. Chen L, Liu W, Zhang Q, et al. RNA based mNGS approach identifies a novel human coronavirus from two individual pneumonia cases in 2019 Wuhan outbreak. *Emerg Microbes Infect*. 2020; 9(1):313-9. doi:10.1080/22221751.2020.1725399.
 30. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-74. doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
 31. Liu Z, Xiao X, Wei X, et al. Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2. *J Med Virol*. 2020. doi:10.1002/jmv.25726.
 32. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3. doi:10.1038/s41586-020-2012-7.
 33. Chen Y, Guo Y, Pan Y, et al. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;pii:S0006-291X(20)30339-9. doi:10.1016/j.bbrc.2020.02.071.
 34. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder 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):271-80. e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
 35. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. 2020. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367(6483):1260-63. doi:10.1126/science.abb2507.
 36. Hofmann H, Geier M, Marzi A, et al. Susceptibility to SARS coronavirus S protein-driven infection correlates with expression of angiotensin converting enzyme 2 and infection can be blocked by soluble receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;319(4):1216-21. doi:10.1016/j.bbrc.2004.05.114.
 37. Guo J, Huang Z, Lin L, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease: A Viewpoint on the Potential Influence of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers on Onset and Severity of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(7):e016219. doi:10.1161/JAHA.120.016219.
 38. Soro-Paavonen A, Gordin D, Forsblom C, et al. Circulating ACE2 activity is increased in patients with type 1 diabetes and vascular complications. *J Hypertens*. 2012;30(2):375-83. doi:10.1097/HJH.0b013e32834f04b6.
 39. Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005;11(8):875-9. doi:10.1038/nm1267.
 40. Tan WSD, Liao W, Zhou S, et al. Targeting the renin-angiotensin system as novel therapeutic strategy for pulmonary diseases. *Curr Opin Pharmacol*. 2018;40:9-17. doi:10.1016/j.coph.2017.12.002.
 41. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;e200950. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950.
 42. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest*. 2009;39(7):618-25. doi:10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x.
 43. Basu R, Poglitsch M, Yogasundaram H, et al. Roles of angiotensin peptides and recombinant human ACE2 in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(7):805-19. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.064.
 44. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020;323(16):1612-4. doi:10.1001/jama.2020.4326.
 45. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1653-9. doi:10.1056/NEJMs2005760.
 46. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomized trial. *Lancet*. 2019;393(10166):61-73. doi:10.1016/S0140-6736(18)32484-X.
 47. Thomas MC, Pickering RJ, Tsorotes D, et al. Genetic Ace2 deficiency accentuates vascular inflammation and atherosclerosis in the ApoE knockout mouse. *Circ Res*. 2010;107(7):888-97. doi:10.1161/CIRCRESAHA.110.219279.
 48. Furuhashi M, Moniwa N, Mita T, 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.
 49. Vuille-dit-Bille RN, Camargo SM, Emmenegger L, et al. Human intestine luminal ACE2 and amino acid transporter expression increased by ACE-inhibitors. *Amino Acids*. 2015;47(4):693-705. doi:10.1007/s00726-014-1889-6.
 50. Danser AHJ, Epstein M, Battle D. Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic: At Present There Is No Evidence to Abandon Renin-Angiotensin System Blockers. *Hypertension*. 2020;75:00-00. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082.