

# Влияние блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на инфекцию SARS-CoV-2 у взрослых: систематический обзор исследований и метаанализов

М.В. Леонова, ORCID: 0000-0001-8228-1114, anti23@mail.ru

Ассоциация клинических фармакологов; 400005, Россия, Волгоград, ул. Коммунистическая, д. 50

## Резюме

В статье обсуждается роль иммунной дисрегуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в патогенезе инфекции COVID-19, участие АПФ2 в проникновении коронавируса SARS-CoV-2 в клетки и возможная роль блокаторов РААС в развитии и тяжести заболевания. Отмечается, что благоприятные органопротективные эффекты ИАПФ/БРА могут защищать от инфекции SARS-CoV-2, их отмена может привести к клинической декомпенсации у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. В статье представлен обзор научных данных о связи между применением ИАПФ/БРА и инфекцией COVID-19. Проведен ряд когортных исследований, направленных на решение главных вопросов: увеличивает ли использование ИАПФ/БРА риск заражения коронавирусом SARS-CoV-2, связано ли применение ИАПФ/БРА с худшими исходами COVID-19. В нескольких когортных исследованиях и двух метаанализах не было выявлено связи между предшествующим использованием ИАПФ/БРА и риском инфицирования COVID-19 (ОР 0,96–0,99). В исследованиях по изучению клинико-лабораторных эффектов ИАПФ/БРА при COVID-19 отмечено достоверно большее количество субпопуляции Т-лимфоцитов CD3+/CD8+, более низкие концентрации биомаркеров (С-реактивного белка, ферритина, ИЛ-6, прокальцитонина), более низкая вирусная нагрузка. В клинических исходах на фоне применения ИАПФ/БРА отмечались меньшая частота тяжелых/критических форм, меньшая длительность госпитализации. В крупных когортных исследованиях с участием >1000 пациентов применение ИАПФ/БРА не сопровождалось увеличением риска смерти пациентов с COVID-19 (ОР < 1,0), а в некоторых исследованиях отмечалось снижение ОР на 37–67%. В метаанализах также подтверждено отсутствие влияния блокаторов РААС на риск смертности, а в популяции пациентов с АГ выявлено достоверное снижение риска смертности и тяжелого течения COVID-19. Большинство зарубежных и международных ассоциаций специалистов, а также Российским кардиологическим обществом рекомендовано продолжать применение блокаторов РААС у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и не отменять их при заболевании COVID-19. Дальнейшие рандомизированные клинические исследования необходимы для получения новых доказательств.

**Ключевые слова:** РААС, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов АТII, коронавирус, COVID-19, смертность

**Для цитирования:** Леонова М.В. Влияние блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на инфекцию SARS-CoV-2 у взрослых: систематический обзор исследований и метаанализов. *Медицинский совет.* 2021;(4):26–33. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-26-33.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## The effect of renin-angiotensin-aldosterone blockers on SARS-CoV-2 infection in adults: a systematic review of studies and meta-analyzes

Marina V. Leonova, ORCID: 0000-0001-8228-1114, anti23@mail.ru

Association of Clinical Pharmacologists; 50, Kommunisticheskaya St., Volgograd, 400005, Russia

## Abstract

The article discusses the role of immune dysregulation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in the pathogenesis of COVID-19 infection, the participation of ACE2 for the penetration of the SARS-CoV-2 coronavirus into cells and the possible role of RAAS blockers, which have a direct effect on the pathological activity of the RAAS, in the development of and the severity of the disease. It is noted that the beneficial organoprotective effects of ACE inhibitors and ARBs may protect against SARS-CoV-2 infection, and their withdrawal may lead to clinical decompensation in patients at high risk of cardiovascular risk. Since then, a number of observational cohort studies have been carried out to address the main questions: does the use of an ACE inhibitor or ARB increase the risk of contracting the novel SARS-CoV-2 coronavirus, and whether the use of RAAS blockers is associated with worse outcomes of COVID-19 disease. The article provides an overview of the scientific evidence on the relationship between the use of RAAS blockers and COVID-19 infection. Several cohort studies and two meta-analyzes found no association between prior use of an ACE inhibitor/ARB and the risk of COVID-19 infection (RR 0.96–0.99). In studies on the study of clinical and laboratory features of the action of RAAS blockers in COVID-19, a significantly larger number of subpopulations of T-lymphocytes CD3+ and CD8+, lower concentrations of biomarkers (C-reactive protein, ferritin, IL-6, procalcitonin), as well as a lower viral load. In clinical outcomes, with the use of an ACE inhibitor/ARB, there was a lower incidence of severe/critical forms, and a shorter duration of

hospitalization. In large cohort studies with >1000 patients, the use of an ACE inhibitor/ARB was not associated with an increase in the risk of death in patients with COVID-19 (RR < 1.0), and some studies showed a 37–67% decrease in RR. Meta-analyses also confirmed the absence of the effect of RAAS blockers on the risk of mortality, and in the population of patients with hypertension, a significant reduction in the risk of mortality and severe course of COVID-19 was revealed.

Most international associations of specialists, as well as the Russian Cardiological Society, are recommended to continue the use of RAAS blockers in patients with cardiovascular diseases and not to be canceled in case of COVID-19 disease. Further randomized clinical trials are needed to generate new evidence.

**Keywords:** RAAS, ACE inhibitors, ATII receptor blockers, coronavirus, COVID-19, mortality

**For citation:** Leonova M.V. The effect of renin-angiotensin-aldosterone blockers on SARS-CoV-2 infection in adults: a systematic review of studies and meta-analyses. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4):26–33. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-26-33.

**Conflict of interest:** the author declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

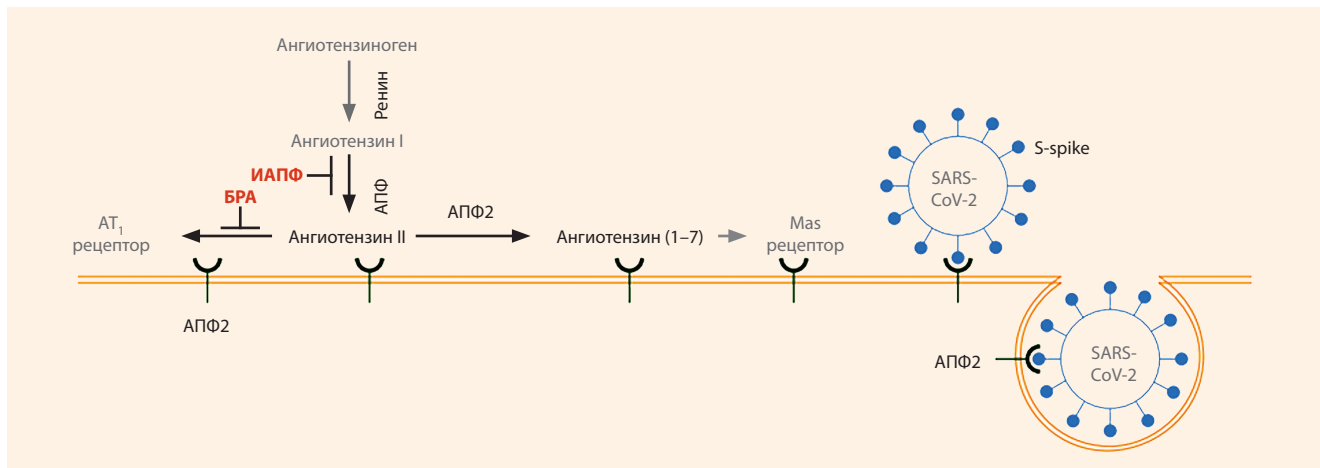
Коронавирусное заболевание 2019 г. (COVID-19), проявляющееся тяжелым острым респираторным синдромом, вызванным SARS-CoV-2, определяется как наихудшая пандемия современности. Опасность заболевания COVID-19 обусловлена немалой долей пациентов (~10–15% тяжелых и ~3–5% критических) с прогрессированием в тяжелую форму заболевания, характеризующегося интерстициальной пневмонией с риском развития острого респираторного дистресс-синдрома, синдрома системной воспалительной реакции и смертельным исходом.

С начала пандемии в профессиональном медицинском сообществе активно обсуждалась проблема применения блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в аспекте потенциального влияния на заболеваемость и неблагоприятные исходы у пациентов с COVID-19, основываясь на роли ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2) как функционального рецептора для входа коронавируса в клетки [1]. АПФ2 существует в основном как мембраносвязанная монокарбоксипептидаза с экспрессией в таких тканях, как легкие, сосудистая сеть, кишечник и почки. Этот рецептор расположен на поверхности альвеолярных клеток типа II, выделяющих сурфактант и имеющих решающее значение для газообменной функции легких.

Повреждение этих клеток коронавирусом сопровождается развитием тяжелого паренхиматозного легочного нарушения, вызываемого COVID-пневмонией. Установлено, что проникновение коронавируса SARS-CoV-2 в клетки-мишени зависит от связывания его белков S-spike с клеточными рецепторами, в частности через рецепторы АПФ2 [1–3] (рис. 1). Вместе с тем коронавирус SARS-CoV-2 после проникновения в организм хозяина способен снижать уровень АПФ2 на поверхности инфицированных клеток и тем самым изменять соотношение АПФ:АПФ2, приводя к иммунной дисрегуляции РААС. В результате отмечается преобладание АПФ и других провоспалительных медиаторов, играющих центральную роль в патогенезе COVID-19, развитии «цитокинового шторма» и индукции острого повреждения паренхимы легких [4]. Функционально АПФ2 представляет альтернативу классическому ферменту АПФ; он обеспечивает преобразование ангиотензин I (АТI) в продукт деградации АТ (1–7), обладающий противоположными свойствами ангиотензина II (АТII) – протективными, противовоспалительными, антипролиферативными. Нарушение баланса АПФ:АПФ2 в пользу преобладания провоспалительного АПФ способствует повышению уровня АТII и уменьшению уровня АТ (1–7), который связывается с Mas-рецепторами и опосредует многие полезные эффекты, включая вазодилатацию и противовоспалительное, антиоксидантное и антиапоптозное дей-

● **Рисунок 1.** Схема взаимодействия между вирусом SARS-CoV-2 и РААС. АПФ2 как функциональный рецептор может способствовать проникновению коронавируса в клетки. Показана роль АПФ и АПФ2 в РААС, место действия ИАПФ и БРА (адаптировано по [5])

● **Figure 1.** Scheme of the interaction between the SARS-CoV-2 virus and the RAAS. ACE2 as a functional receptor can facilitate the entry of coronavirus into cells. Shows the role of ACE and ACE2 in the RAAS, the site of action of ACEI and ARB (adapted from [5])



ствии [2, 6]. Было показано, что циркулирующая форма АПФ2 блокирует проникновение коронавируса в клетки [7].

При этом АПФ2 не имеет прямого отношения к действию ингибиторов АПФ (ИАПФ) или блокаторов рецепторов АТII (БРА) [5]. ИАПФ нацелены на ангиотензин-превращающий фермент 1 (АПФ), который ингибирует преобразование АТI в АТII, тем самым снижая уровень АТII, доступного для связывания с рецепторами АТ<sub>1</sub>, через которые опосредуются вазопрессорные и провоспалительные эффекты. БРА действуют непосредственно путем связывания с рецепторами АТ<sub>1</sub> и напрямую блокируют эффекты АТII.

Парадоксально, но благоприятные органопротективные эффекты ИАПФ и БРА могут защищать от инфекции SARS-CoV-2 [8]. Инфекция COVID-19 может иметь особенно тяжелое течение у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и вызывать повреждение миокарда, дисфункцию эндотелия и коагулопатию. Блокаторы РААС имеют доказанную эффективность в защите миокарда, сосудов, почек, и их отмена может привести к клинической декомпенсации у пациентов с высоким риском. Поэтому позиция по необходимости продолжения терапии ингибиторами РААС у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые находятся в группе риска и болеют COVID-19, была поддержана многими специализированными медицинскими сообществами, включая Российское кардиологическое общество (табл. 1) [8].

За прошедшее время был проведен целый ряд наблюдательных когортных исследований, направленных на решение главных вопросов: увеличивает ли использование ИАПФ или БРА риск заражения новым коронавирусом SARS-CoV-2, связано ли применение блокаторов РААС с худшими исходами заболевания COVID-19.

В этой статье представлен обзор научных данных о связи между применением блокаторов РААС и инфекцией COVID-19.

## БЛОКАТОРЫ РААС И РИСК ИНФИЦИРОВАНИЯ КОРОНАВИРУСОМ SARS-COV-2

В первых наблюдательных исследованиях из Италии и США, которые включали в общей сложности 10 501 пациента с подтвержденным тестом на инфекцию COVID-19, были показаны согласованные результаты с умеренной степенью достоверности, что применение ИАПФ или БРА не связано с более высокой вероятностью инфицирования новой коронавирусной инфекцией и относительный риск не превышает 1,0 (ОР 0,95–0,98) [9–12]. В недавно опубликованном крупномасштабном международном когортном исследовании, использовавшем реестровые базы медицинских карт более 1,3 млн пациентов с артериальной гипертензией (АГ) из Испании и США, 26,8% получали монотерапию ИАПФ/БРА и 50,5% – комбинированную терапию с ИАПФ/БРА; не было выявлено никакой связи между диагностикой COVID-19 и воздействием ИАПФ/БРА в сравнении с другими антигипертензивными препаратами (для монотерапии ОР 0,98, ДИ 0,84–1,14; для комбинированной тера-

● **Таблица 1.** Рекомендации профессиональных медицинских сообществ по применению блокаторов РААС при инфекции COVID-19

● **Table 1.** Recommendations of professional medical associations on the use of RAAS blockers for COVID-19 infection

Специализированные медицинские сообщества	Решение *	Дата
Европейское общество по гипертонии	☑	12 марта 2020 г.
Европейское общество кардиологов (Совет по гипертонии)	☑	13 марта 2020 г.
Общество по гипертонии Канады	☑	13 марта 2020 г.
Кардиоваскулярное общество Канады	☑	15 марта 2020 г.
Почечная ассоциация (United Kingdom)	☑	15 марта 2020 г.
Международное общество по гипертонии	☑	16 марта 2020 г.
Американская коллегия врачей	☑	16 марта 2020 г.
Испанское общество по гипертонии	☑	16 марта 2020 г.
Американская ассоциация сердца	☑	17 марта 2020 г.
Американское общество по сердечной недостаточности	☑	17 марта 2020 г.
Американская коллегия кардиологов	☑	17 марта 2020 г.
Европейская почечная ассоциация, Европейская ассоциация диализа и трансплантологии	☑	17 марта 2020 г.
Совет по исследованиям высокого кровяного давления Австралии	☑	18 марта 2020 г.
Российское кардиологическое общество	☑	20 марта 2020 г.

Примечание: \* Все профессиональные сообщества рекомендовали продолжать прием ИАПФ и БРА во время пандемии COVID-19 (адаптировано по [8] с доп.).

пии ОР 1,01, ДИ 0,90–1,15) [13]. Дополнительным обоснованием служат результаты двух метаанализов, основанных на объединении 25 и 53 клинических исследований; в них не было выявлено связи между предшествующим использованием ИАПФ/БРА и риском инфицирования COVID-19 (ОР 0,99, ДИ 0,83–1,17 и ОР 0,96, ДИ 0,84–1,14 соответственно) [14, 15].

## БЛОКАТОРЫ РААС, ТЯЖЕСТЬ И ИСХОДЫ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Наиболее ранние исследования по изучению влияния приема блокаторов РААС на тяжесть течения COVID-19 и смертность были проведены в Китае; оценка проводилась ретроспективно за период с декабря 2019 по март 2020 г. у госпитализированных пациентов при выделении групп принимавших и не принимавших препараты ИАПФ/БРА.

В двух небольших исследованиях случай/контроль в Китае у госпитализированных пациентов с АГ было проведено детальное изучение клинико-лабораторных особенностей действия блокаторов РААС при COVID-19.

В первом исследовании ( $n = 42$ , средний возраст 64,5 года) меньшая доля пациентов с более тяжелым течением COVID-19 была отмечена в группе принимавших ИАПФ/БРА и составила 23,5% против 48% в группе не принимавших данные препараты [16]. Кроме того, у пациентов на фоне терапии ИАПФ/БРА наблюдалось достоверно большее количество субпопуляции Т-лимфоцитов CD3+ ( $p = 0,02$ ) и CD8+ ( $p = 0,01$ ) в периферической крови и достоверно меньший уровень пиковой вирусной нагрузки ( $p = 0,03$ ) по сравнению с группой пациентов, не принимавших данные препараты. Отмечалась тенденция к более низкому уровню ИЛ-6 в периферической крови в группе принимавших ИАПФ/БРА. В другом исследовании случай/контроль у 125 пациентов с АГ (средний возраст 66 лет) также в группе принимавших ИАПФ/БРА наблюдалась меньшая доля критически тяжелых форм (9,3% против 22,9%;  $p = 0,061$ ) и более низкий уровень смертности (4,7% против 13,3%;  $p = 0,216$ ), чем в группе не принимавших препараты, хотя эти различия не достигли статистической значимости [17]. При анализе лабораторных биомаркеров инфекции в группе принимавших ИАПФ/БРА отмечены достоверно более низкие концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (11,5 мг/л против 33,9 мг/л,  $p = 0,049$ ) и прокальцитонина (0,061 нг/л против 0,121 нг/мл,  $p = 0,008$ ), уровень ИЛ-6 также оказался меньшим, но без статистической значимости (10,1 пг/мл против 14,3 пг/мл,  $p = 0,52$ ).

Аналогичные результаты были получены в исследовании из Турции у пациентов с АГ ( $n = 249$ , средний возраст 63 года), в котором проводилась оценка влияния ИАПФ/БРА на тяжесть течения COVID-19 [18]. Для оценки степени тяжести течения COVID-19 учитывали длительность госпитализации  $\geq 14$  дней, помещение в ОРИТ и смерть; кроме того, изучались лабораторные провоспалительные маркеры. Сравнение проводили между группами принимавших ИАПФ, БРА (раздельно) или принимавших другие антигипертензивные препараты (антагонисты кальция,  $\beta$ -блокаторы, тиазиды и др.). Результаты анализа показали меньшее количество исходов, связанных с тяжестью течения COVID-19, только для пациентов, принимавших ИАПФ, но не для пациентов, принимавших БРА. Так, меньшая доля пациентов с ИАПФ в сравнении с другими препаратами имела тяжелое течение (21% против 42%,  $p = 0,081$ ), помещение в ОРИТ (6% против 21%,  $p = 0,069$ ) и меньшую длительность госпитализации (19% против 42%,  $p = 0,042$ ). При анализе лабораторных показателей было выявлено, что у пациентов, принимавших ИАПФ, уровень лимфоцитов был существенно выше (1205 клеток/мкл против 915 клеток/мкл,  $p = 0,054$ ), уровень моноцитов был достоверно выше (600 клеток/мкл против 430 клеток/мкл,  $p = 0,017$ ), а также оказались достоверно меньшие концентрации двух провоспалительных биомаркеров инфекции COVID-19 – С-реактивного белка (28 мг/л против 52 мг/л,  $p = 0,009$ ) и ферритина (188 нг/л против 334 нг/л,  $p = 0,025$ ).

В исследовании из США проводилось изучение влияния ИАПФ/БРА у 149 амбулаторных пациентов на риск госпитализации при инфекции COVID-19 [19]. Госпитализация в связи с заболеванием COVID-19 была

первичным исходом, вторичными исходами учитывали тяжесть течения (помещение в ОРИТ, потребность ИВЛ, смертность), дополнительно изучались лабораторные данные и биомаркеры. Группы пациентов, принимавших ИАПФ/БРА, были скорректированы по влияющим факторам с группой не принимавших данные препараты. Риск госпитализации в группе пациентов, принимавших ИАПФ/БРА, составил 1,2 (ДИ 0,5–2,7), а вторичные исходы при госпитализации существенно не различались между двумя исследуемыми группами. Вместе с тем в группе принимавших ИАПФ/БРА отмечались существенно более низкие значения провоспалительных биомаркеров – ИЛ-6 (13,2 пг/мл против 28,5 пг/мл,  $p = 0,061$ ) и прокальцитонина (0,11 нг/мл против 0,41 нг/мл,  $p = 0,02$ ), а также более низкое значение СОЭ (35,5 мм/ч против 81 мм/ч,  $p = 0,041$ ).

Таким образом, терапия ИАПФ/БРА демонстрирует участие в регуляции иммунной функции на фоне инфекции COVID-19, предотвращая истощение периферических Т-лимфоцитов и моноцитов, подавляя воспалительные реакции. Неудивительно, что лечение пациентов с АГ блокаторами РААС может приводить к снижению продукции АП II и увеличению экспрессии АП II, что в результате эффективно подавляет продукцию воспалительных цитокинов и других провоспалительных биомаркеров.

В серии других небольших ретроспективных исследований не было выявлено достоверной разницы в доле пациентов, принимавших или не принимавших ИАПФ/БРА среди критических больных, больных на ИВЛ, умерших больных с COVID-19, что может свидетельствовать об отсутствии неблагоприятного влияния блокаторов РААС на исходы заболевания [20–23]. Еще в одном многоцентровом исследовании из Китая при анализе факторов тяжести у 476 госпитализированных пациентов с COVID-19, несмотря на большое количество сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с критической тяжестью течения инфекции, достоверно большая доля пациентов на ИАПФ/БРА имела среднюю степень тяжести заболевания (87,9% против 6,1% при критической тяжести,  $p = 0,004$ ) [24].

Продолжением изучения влияния ингибиторов РААС на течение и исходы COVID-19 являются результаты более крупных ретроспективных когортных исследований, охватывающих более 1 000 пациентов из общей популяции.

В большинстве крупных когортных исследований главным образом изучалась смертность пациентов с COVID-19 (табл. 2).

Результаты трех когортных исследований из Италии не выявили повышенного риска смерти пациентов с COVID-19, имевших предшествующую терапию блокаторами РААС: 1) в первом локальном исследовании ( $n = 2 653$ ) относительный риск смерти составил для группы ИАПФ ОР 0,97 и для группы БРА ОР 1,16 [25]; 2) во втором исследовании ( $n = 4 069$ ) – ОР 0,96 и ОР 0,88 соответственно [26]; 3) в третьем наиболее крупном исследовании ( $n = 42 926$ ) – ОР 0,97 и ОР 0,98 соответственно [27]. В еще одном когортном исследовании из Италии

**Таблица 2.** Влияния блокаторов РААС на смертность пациентов с COVID-19 в когортных исследованиях  
**Table 2.** Effects of RAAS Blockers on Mortality in COVID-19 Patients in Cohort Studies

Дизайн, страна	Число пациентов	Средний возраст (лет)	Относительный риск смерти (ОР, ДИ или р)
Ретроспективное когортное (Италия) [25]	n = 2 653	63,2	ИАПФ ОР 0,97 (ДИ 0,64–1,34) БРА ОР 1,16 (ДИ 0,81–1,16)
Ретроспективное национальное когортное (Италия) [26]	n = 4 069	67	ИАПФ/БРА ОР 0,91 (ДИ 0,76–1,08) ИАПФ ОР 0,96 (ДИ 0,77–1,26) БРА ОР 0,88 (ДИ 0,65–1,20)
	n = 2 057 с АГ	74	ИАПФ/БРА ОР 0,93 (ДИ 0,77–1,12)
Ретроспективное национальное когортное (Италия) [27]	n = 42 926	69	ИАПФ ОР 0,97 (ДИ 0,89–1,06) БРА ОР 0,98 (ДИ 0,89–1,06)
Ретроспективное случай/контроль (Италия) [9]	n = 6 015	68	ИАПФ 0,91* (ДИ 0,69–1,21) БРА 0,85* (ДИ 0,63–1,10)
Ретроспективное национальное когортное (Дания) [28]	n = 4 480	54,7	ИАПФ/БРА ОРскОР 0,83 (ДИ 0,67–1,03) ИАПФ/БРА ОРскОР 1,04* (ДИ 0,89–1,23)
Ретроспективное когортное (Китай) [29]	n = 1 128	64	ИАПФ/БРА ОРскОР 0,42 (ДИ 0,19–0,92; p = 0,03)
	n = 745 с АГ	64	ИАПФ/БРА ОРскОР 0,37 (ДИ 0,15–0,89; p = 0,03)
Ретроспективное когортное (Великобритания) [30]	n = 1 200	68	ИАПФ/БРА ОРскОР 0,63 (ДИ 0,47–0,84; p < 0,01)
Международное когортное (Азия, Европа, США) [31]	n = 8 910	49	ИАПФ ОР 0,33 (ДИ 0,20–0,54) БРА ОР 1,23 (ДИ 0,87–1,74)

Примечание: ОР – относительный риск, ОРскОР – скорректированный ОР по влияющим факторам (пол, возраст, сопутствующие заболевания и пр.); ДИ – доверительный интервал; \* – комбинированный исход – тяжелая форма/смерть.

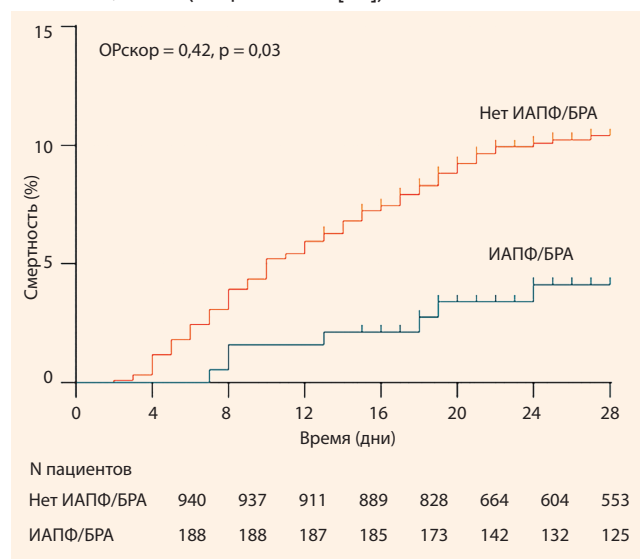
оценивали комбинированный исход в виде тяжелой формы/смерти у пациентов, принимавших блокаторы РААС, и относительный риск для группы ИАПФ составил 0,91 и для БРА 0,85 [9]. В когортном исследовании из Дании (n = 4 480) также не было выявлено повышенного риска смертности и комбинированного исхода в виде тяжелой формы/смерти у пациентов, принимавших ИАПФ/БРА (ОР 0,83 и ОР 1,04 соответственно) [28].

В двух других когортных исследованиях у пациентов, принимавших ИАПФ/БРА, было выявлено снижение риска смерти от COVID-19. Так, в когортном исследовании из Китая (n = 1 128), в котором 16% пациентов применяли ИАПФ/БРА, было получено достоверное снижение относительного риска смертности, скорректированного по основным влияющим факторам, на 58% (рис. 2), еще более убедительное в групп пациентов с АГ – на 63% [29]. А в когортном исследовании из Великобритании (n = 1 200), в котором 33% пациентов применяли ИАПФ/БРА, снижение скорректированного риска составило 37% [30]. Кроме того, в международном когортном исследовании, основанном на реестрах Азии, Европы и США (n = 8 910), при изучении факторов смертности у госпитализированных пациентов с COVID-19 также было выявлено снижение риска смертности на фоне применения ИАПФ на 67% (ОР 0,33, ДИ 0,20–0,54), тогда как на фоне применения БРА влияния на смертность не было (ОР 1,23, ДИ 0,87–1,74) [31].

Еще в двух крупных когортных исследованиях были оценены другие исходы у пациентов с COVID-19, принимавших блокаторы РААС. В когортном исследовании в США

**Рисунок 2.** Кривые Каплана – Мейера для совокупной вероятности смертности пациентов с COVID-19 в течение 28 дней наблюдения в когорте принимавших ИАПФ/БРА и не принимавших ИАПФ/БРА (адаптировано по [29])

**Figure 2.** Kaplan-Meier curves for the cumulative probability of mortality in patients with COVID-19 within 28 days of observation in a cohort of ACE inhibitors / ARBs and no ACE inhibitors / ARBs (adapted from [29])



среди тестированных 3 789 пациентов (средний возраст 65,7 года) не было выявлено влияния фактора применения ИАПФ/БРА на риск госпитализации (ОРскор 1,15, ДИ 0,71–1,87) или риск помещения в ОРИТ (ОРскор 1,66,

ДИ 0,94–2,93) [11]. В международном когортном исследовании, включавшем более 1,3 млн пациентов с АГ из Испании и США, оценивали исходы – риск госпитализация с COVID-19 и госпитализации с осложненным течением (пневмонией, острым респираторным дистресс-синдромом, острым повреждением почек или сепсисом) в группе ИАПФ/БРА в сравнении с другими антигипертензивными препаратами (антагонисты кальция, тиазиды) [13]. Результаты анализа не выявили значимых различий между классами лекарств в отношении риска госпитализации и госпитализации с осложнениями (ОР 1,15, ДИ 0,90–1,47 и ОР 1,14, ДИ 0,99–1,31).

Таким образом, в когортных исследованиях не было установлено, что блокаторы РААС увеличивают риск каких-либо изученных исходов у пациентов с COVID-19.

К настоящему времени завершено пока единственное многоцентровое рандомизированное клиническое исследование BRACE CORONA (фаза IV), целью которого было изучение исходов у пациентов, принимавших блокаторы РААС [32]. Исследование было проведено в 34 центрах Бразилии. Пациенты с подтвержденным диагнозом «COVID-19» (n = 659, средний возраст 55 лет) были рандомизированы на две группы по стратегии продолжения лечения ИАПФ/БРА по сравнению с временным прекращением лечения в течение 30 дней. Первичный исход оценивал среднее количество дней жизни и выхода из больницы через 30 дней; вторичные исходы включали прогрессирование заболевания COVID-19, смертность. Предварительные результаты РКИ не выявили значимых различий по первичному исходу между группами (21,9 дня против 22,9 дня, ОР 0,95, ДИ 0,90–1,01, p = 0,09), а также по уровню смертности (2,8% против 2,7% соответственно).

Наибольшую значимость представляют результаты метаанализов исследований, которые относятся к самому

высокому уровню доказательности. В ряде метаанализов не было выявлено неблагоприятного влияния блокаторов РААС на тяжесть и смертность пациентов с COVID-19 и отмечена даже тенденция к снижению риска неблагоприятных исходов (табл. 3).

В двух метаанализах D. Patoulias et al. и A. Kurdi et al. было показано отсутствие влияния применения ИАПФ/БРА на смертность (ОР 1,06 и 0,97 соответственно) и тяжесть течения COVID-19 [14, 33]. В остальных метаанализах, напротив, было выявлено снижение риска смертности и тяжести течения COVID-19 на фоне применения ИАПФ/БРА, особенно в популяции пациентов с АГ. Так, в двух метаанализах M. Megaly et al. и CORIST Collaboration (Италия), несмотря на отсутствие значимого влияния ИАПФ/БРА на смертность пациентов с COVID-19, при выделении популяции пациентов с АГ показано достоверное снижение риска смерти на 43% (ОР 0,57, ДИ 0,32–0,98, p = 0,04) и 10% (ОР 0,90, ДИ 0,80–1,01, p = 0,08) соответственно [26, 34].

В двух метаанализах оценка исходов проводилась специально на популяции пациентов с АГ и заболеванием COVID-19 и выявлено достоверное снижение риска смертности. В метаанализе H.M. Salah et al. снижение относительного риска смерти при использовании ИАПФ/БРА составило 30% (ОР 0,70, p < 0,007); не было различий в риске смерти между применением ИАПФ и БРА (ОР 1,09) [35]. В метаанализе C.J. Pirola et al. при оценке комбинированного исхода смерть и/или тяжелое течение заболевания у пациентов с АГ был выявлен защитный эффект ИАПФ/БРА с достоверным снижением относительного риска около 23% (ОР 0,768, p = 0,0018). Причем была отмечена разница между классами препаратов ИАПФ и БРА в виде достоверного снижения риска на фоне ИАПФ (ОР 0,652, ДИ 0,478–0,891, p = 0,0072) и отсутствия достоверного эффекта на БРА (ОР 0,810, ДИ 0,629–1,044) [36].

**Таблица 3.** Влияния блокаторов РААС на тяжесть и смертность пациентов с COVID-19 в метаанализах  
**Table 3.** Effects of RAAS blockers on severity and mortality of COVID-19 patients in meta-analyses

Автор	Число КИ, число пациентов	Исходы (относительный риск)	
		смертность	другие исходы
D. Patoulias [16]	25 КИ n = 71 497	ОР 1,06 (ДИ 0,77–1,47)	Тяжелая форма ОР 0,86 (ДИ 0,64–1,16) Помещение в ОРИТ ОР 1,40 (ДИ 0,8–2,43)
A. Kurdi [33]	27 КИ n = 72 372	ОР 0,97 (ДИ 0,75–1,27)	Тяжелая форма ОР 0,78 (ДИ 0,53–1,15) Помещение в ОРИТ ОР 1,09 (ДИ 0,65–1,81)
M. Megaly [34]	4 КИ n = 3 267	ОР 0,75 (ДИ 0,36–1,57)	
CORIST Collaboration [26]	19 КИ n = 29 057	ОР 1,18 (ДИ 0,96–1,46) ОР 0,90* (ДИ 0,80–1,01)	
L. Ren [15]	53 КИ n = 2 100 587	ОР 0,92 (ДИ 0,74–1,13)	Тяжелая форма ОР 0,92 (ДИ 0,77–1,11) Помещение в ОРИТ ОР 1,19 (ДИ 0,85–1,66)
H.M. Salah [35]	12 КИ n = 16 101	ОР 0,70 (ДИ 0,53–0,91)	
C.J. Pirola [36]	16 КИ n = 24 676	ОР 0,768* (ДИ 0,651–0,907)	

Примечание: \* - комбинированный исход – тяжелая форма/смерть.

В одном из самых крупных метаанализов L. Ren et al. не было установлено никакой связи с тяжестью заболевания (ОР 0,92), помещением в ОРИТ (ОР 1,19) или смертностью (ОР 0,92) [15]. Однако при выделении популяции пациентов с АГ было выявлено снижение риска смертности на 23% (ОР 0,77, ДИ 0,66–0,91,  $p < 0,01$ ) и тяжелого течения заболевания – на 19% (ОР 0,81, ДИ 0,66–0,99,  $p < 0,05$ ).

Опубликован еще один метаанализ китайских авторов (Y. Liu et al., 31 КИ), в котором оценивали заболеваемость и смертность пациентов с COVID-пневмонией на фоне применения ИАПФ и БРА [37]. Результаты метаанализа показали, что применение ИАПФ и БРА ассоциируется со снижением риска развития COVID-пневмонии: для ИАПФ ОР 0,81 (ДИ 0,73–0,89,  $p < 0,0001$ ), для БРА ОР 0,55 (ДИ 0,43–0,70,  $p < 0,0001$ ) и со снижением риска смертности при COVID-пневмонии: для ИАПФ ОР 0,67 (ДИ 0,56–0,81,  $p < 0,0001$ ), для БРА ОР 0,55 (ДИ 0,44–0,69,  $p < 0,0001$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему времени получены достоверные данные по вопросу применения блокаторов РААС в период пандемии COVID-19. Опасения, что ИАПФ и БРА могут повышать восприимчивость к коронавирусу SARS-CoV-2 и вероятность заражения, а также ухудшать течение и прогноз заболевания COVID-19 вследствие опосредованного влияния на АПФ2, не получили подтверждения в наблюдательных когортных исследованиях и метаанализах. По результатам исследований и метаанализов, блокаторы РААС на оказывают влияние на инфицированность и заболеваемость COVID-19, не приводят к тяжело-

му течению и смертности. Кроме того, по некоторым данным высказано предположение о защитном эффекте ИАПФ и БРА для заболевших пациентов, принимающих постоянную терапию данными препаратами. Известно, что ИАПФ и БРА, благодаря подавлению патологической активности АПФ и АП II, оказывают органопротективное действие и улучшают прогноз пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и не имеют различий по эффективности. Также предполагается коррекция нарушений и дисрегуляции РААС, вызванной инфекцией COVID-19, при использовании ИАПФ и БРА и не выявлено различий между данными классами препаратов по влиянию на течение заболевания COVID-19.

Хотя доказательная база получена в ретроспективных наблюдательных исследованиях, включая локальные одноцентровые, крупные многоцентровые и общенациональные когортные исследования, для дальнейшего изучения требуются клинические исследования. Пока завершено только одно рандомизированное клиническое исследование, в котором не показано негативного влияния блокаторов РААС, но иницированы и продолжаются еще несколько рандомизированных клинических исследований.

В соответствии с действующими руководящими принципами пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями должны продолжать терапию блокаторами РААС в соответствии с показаниями (АГ, ИБС, сердечная недостаточность) и не следует отменять препараты при заболевании COVID-19 [38].

Поступила / Received 18.01.2021  
Поступила после рецензирования / Revised 15.02.2021  
Принята в печать / Accepted 22.02.2021



## Список литературы / References

- Wan Y, Shang J, Graham R, Baric R.S., Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol.* 2020;94(7):e00127-20. doi: 10.1128/JVI.00127-20.
- Sanchis-Gomar F, Lavie C.J., Perez-Quilis C., Henry B.M., Lippi G. Angiotensin-converting enzyme 2 and antihypertensives (angiotensin receptor blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors) in coronavirus disease 2019. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(6):1222–1230. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.03.026.
- Walls A.C., Park Y.J., Tortorici M.A., Wall A., McGuire A.T., Veesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell.* 2020;181(2):281–292.e6. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058.
- Zhang H., Penninger J.M., Li Y., Zhong N., Slutsky A.S. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intens Care Med.* 2020;46:586–590. doi: 10.1007/s00134-020-05985-9.
- Mackey K., King V.J., Gurley S., Kiefer M., Liederbauer E., Vela K. et al. Risks and impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin-receptor blockers on SARS-CoV-2 infection in adults: a living systematic review. *Ann Intern Med.* 2020;173(3):195–203. doi: 10.7326/M20-1515.
- Tikellis C., Thomas M.C. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin-angiotensin system in health and disease. *Int J Pept.* 2012;2012:256294. doi: 10.1155/2012/256294.
- Battle D., Wysocki J., Satchell K. Soluble angiotensin-converting enzyme 2: a potential approach for coronavirus infection therapy? *Clin Sci (Lond).* 2020;134(5):543–545. doi: 10.1042/CS20200163.
- 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;382:1653–1659. doi: 10.1056/NEJMs2005760.
- Mancia G., Rea F., Ludergnani 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., Ilturrate 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.
- Rentsch C.T., Kidwai-Khan F., Tate J.P., Park L.S., King J.T., Skanderson M. et al. Covid-19 testing, hospital admission, and intensive care among 2,026,227 United States veterans aged 54–75 years. *medRxiv.* 2020:2020. doi: 10.1101/2020.04.09.20059964.
- Mehta N., Kalra A., Nowacki A.S., Anjewierden S., Han Z., Bhat P. et al. Association of use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(9):1020–1026. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1855.
- Morales D.R., Conover M.M., You S.C., Pratt N., Kostka K., Duarte-Salles T. et al. Renin-angiotensin system blockers and susceptibility to COVID-19: an international, open science, cohort analysis. *Lancet Digital Health.* 2021;3(2):e98–e114. doi: 10.1016/S2589-7500(20)30289-2.
- Patoulias D., Katsimardou A., Stavropoulos K., Imprialos K., Kalogirou M.S., Doumas M. Renin-angiotensin system inhibitors and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Evidence for significant geographical disparities. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22(11):90. doi: 10.1007/s11906-020-01101-w.
- Ren L., Yu S., Xu W., Overton J.L., Chiamvimonvat N., Thai P.N. Lack of association of antihypertensive drugs with the risk and severity of COVID-19: a meta-analysis. *J Cardiol.* 2020. doi: 10.1016/j.jcc.2020.10.015.
- 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: 10.1080/2221751.2020.1746200.

17. Yang G., Tan Z., Zhou L., Yang M., Peng L., Liu J. et al. Effects of angiotensin II receptor blockers and ACE (angiotensin-converting enzyme) inhibitors on virus infection, inflammatory status, and clinical outcomes in patients with COVID-19 and hypertension: a single-center retrospective study. *Hypertension*. 2020;76(1):51–58. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15143.
18. Şenkal N., Meral R., Medetalibeyoğlu A., Konyaoglu H., Kose M., Tukek T. Association between chronic ACE inhibitor exposure and decreased odds of severe disease in patients with COVID-19. *Anatol J Cardiol*. 2020;24(1):21–29. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2020.57431.
19. Bae D.J., Tehrani D.M., Rabadia S.V., Frost M., Parikh R.V., Calfon-Press M. et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor and angiotensin II receptor blocker use among outpatients diagnosed with COVID-19. *Am J Cardiol*. 2020;132:150–157. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.07.007.
20. Zeng Z., Sha T., Zhang Y., Wu F., Hu H., Li H. et al. Hypertension in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a single-center retrospective observational study. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.04.06.20054825.
21. 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.
22. Xu J., Huang C., Fan G., Liu Z., Shang L., Zhou F. et al. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers in context of COVID-19 outbreak: a retrospective analysis. *Front Med*. 2020;14(5):601–612. doi: 10.1007/s11684-020-0800-y.
23. Zhou X., Zhu J., Xu T. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients with hypertension on renin-angiotensin system inhibitors. *Clin Exp Hypertens*. 2020;42(7):656–660. doi: 10.1080/10641963.2020.1764018.
24. 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.
25. Rossi P.G., Marino M., Formisano D., Venturelli F., Vicentini M., Grilli R. Characteristics and outcomes of a cohort of SARS-CoV-2 patients in the Province of Reggio Emilia, Italy. *PLoS One*. 2020;15(8):e0238281. doi: 10.1371/journal.pone.0238281.
26. COVID-19 RISK and Treatments (CORIST) Collaboration. RAAS inhibitors are not associated with mortality in COVID-19 patients: findings from an observational multicenter study in Italy and a meta-analysis of 19 studies. *Vascul Pharmacol*. 2020;135:106805. doi: 10.1016/j.vph.2020.106805.
27. Trifirò G., Massari M., Da Cas R., Menniti Ippolito F., Sultana J., Crisafulli S. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of death in patients hospitalized with COVID-19: a retrospective Italian cohort study of 43,000 patients. *Drug Saf*. 2020;43:1297–1308. doi: 10.1007/s40264-020-00994-5.
28. 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.
29. 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;126(12):1671–1681. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317134.
30. Bean D.M., Kraljevic Z., Searle T., Bendayan R., Kevin O., Pickles A. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers are not associated with severe COVID-19 infection in a multi-site UK acute hospital trust. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(6):967–974. doi: 10.1002/ejhf.1924.
31. Mehra M.R., Desai S.S., Kuy S.R., Henry T.D., Patel A.N. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25):e102. doi: 10.1056/NEJMc2021225.
32. Lopes R.D., Macedo A.V.S., de Barrose Silva P.G.M., Moll-Bernardes R.J., Feldman A., D'Andréa Saba Arruda G. et al. Continuing versus suspending angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: Impact on adverse outcomes in hospitalized patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) – The BRACE CORONA Trial. *Am Heart J*. 2020;226:49–59. doi: 10.1016/j.ahj.2020.05.002.
33. Kurdi A., Abutheraa N., Akil L., Godman B. A systematic review and meta-analysis of the use of renin-angiotensin system drugs and COVID-19 clinical outcomes: What is the evidence so far? *Pharmacol Res Perspect*. 2020;8(6):e00666. doi: 10.1002/prp2.666.
34. Megaly M., Glogoza M. Renin-angiotensin system antagonists are associated with lower mortality in hypertensive patients with COVID-19. *Scott Med J*. 2020;65(4):123–126. doi: 10.1177/0036933020949219.
35. Salah H.M., Calcaterra G., Mehta J.L. Renin-angiotensin system blockade and mortality in patients with hypertension and COVID-19 infection. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2020;25(6):503–507. doi: 10.1177/1074248420947628.
36. Pirola C.J., Sookoian S. Estimation of renin-angiotensin-aldosterone-system (RAAS)-inhibitor effect on COVID-19 outcome: a meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(2):276–281. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.052.
37. Liu Y., Huang F., Xu J., Yang P., Qin Y., Cao M. et 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.
38. Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П., Арутюнов А.Г., Баутин А.Е., Бойцов С.А. 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.

### Информация об авторе:

**Леонова Марина Васильевна**, чл.-корр. РАЕН, д.м.н., профессор, клинический фармаколог, Ассоциация клинических фармакологов; 400005, Россия, Волгоград, ул. Коммунистическая, д. 50; Scopus ID: 7004151126; anti23@mail.ru

### Information about the author:

**Marina V. Leonova**, Corresponding Member of RANS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Clinical Pharmacologist, Association of Clinical Pharmacologists; 50, Kommunisticheskaya St., Volgograd, 400005, Russia; Scopus ID: 7004151126; anti23@mail.ru