

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-3861

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Ангиотензин II и COVID-19. Тайны взаимодействий

Конради А. О., Недошивин А. О.

Статья посвящена актуальным данным о связи ренин-ангиотензиновой системы и применения препаратов, влияющих на ее активность с риском заражения и рисками исходов при COVID-19 инфекции. Приведен анализ последних данных литературы и сделан вывод об отсутствии связи приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов к ангиотензину II с каким-либо риском негативного исхода и отсутствии показаний к отмене этих групп препаратов.

Ключевые слова: COVID-19, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензинпревращающий фермент 2 типа.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Конради А. О.* — д.м.н., профессор, член-корр. РАН; зам. генерального директора по научной работе; руководитель НИО артериальной гипертензии; директор Института трансляционной медицины, Университет ИТМО, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0001-8169-7812, ResearcherID: P-1547-2014, Недошивин А. О. — ученый секретарь, д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0001-8892-6411.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
konradi@almazovcentre.ru

АГ — артериальная гипертензия, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, БРА — блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Рукопись получена 23.04.2020

Рецензия получена 27.04.2020

Принята к публикации 27.04.2020



Для цитирования: Конради А. О., Недошивин А. О. Ангиотензин II и COVID-19. Тайны взаимодействий. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4):3861. doi:10.15829/1560-4071-2020-3861

Angiotensin II and COVID-19. Secrets of interactions

Konradi A. O., Nedoshivin A. O.

The article describes current data on the relationship of renin-angiotensin system and related drugs with the risk of COVID-19 infection and its outcomes. Analysis of the latest publications did not reveal association of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with any risk of an unfavorable outcome, and there was no data for withdrawal of these drugs.

Key words: COVID-19, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin converting enzyme 2.

Relationships and Activities: not.

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Konradi A. O.* ORCID: 0000-0001-8169-7812, Nedoshivin A. O. ORCID: 0000-0001-8892-6411.

Received: 23.04.2020 **Revision Received:** 27.04.2020 **Accepted:** 27.04.2020

For citation: Konradi A. O., Nedoshivin A. O. Angiotensin II and COVID-19. Secrets of interactions. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4):3861. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3861

Недавно вышло несколько рекомендаций, согласно которым пациенты, принимающие ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА II), не должны отменять эти препараты из-за вспышки коронавируса. Этой позиции придерживается официально Американская коллегия кардиологов, Европейское общество кардиологов, а также Российское кардиологическое общество [1-3].

Известно, что тканевая и циркулирующая компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) образуют сложную сеть регуляторных и контррегуляторных пептидов. Ангиотензинпревращающий фермент второго типа (АПФ2) — это ключевой фермент, который расщепляет ангиотензин II до ангиотензина-1-7, тем самым ослабляя его влия-

ние на вазоконстрикцию, задержку натрия и фиброз. Хотя основным субстратом АПФ2 является ангиотензин II, этот фермент также расщепляет ангиотензин I до ангиотензина-1-9 и участвует в гидролизе других пептидов [4]. АПФ2 экспрессируется в сердце, почках, а также значимо в клетках альвеолярного эпителия.

Столь активное внимание к вопросу блокады РААС при коронавирусной инфекции (COVID-19) не случайно. Напомним, что сам вирус SARS-CoV-2 использует АПФ2 в качестве посредника для входа внутрь клетки. Одно из опасений состояло в том, что использование антигипертензивных препаратов из упомянутых выше классов может вызвать увеличение экспрессии этого фермента, что, по-видимому, потенциально может привести к увеличению числа мишеней для вируса. Ferrario CM, et al. было ранее

показано, что как иАПФ, так и БРА II существенно повышают экспрессию данного фермента [5]. Предложение о возможном негативном влиянии этого факта было сделано в феврале 2020г [6], что в дальнейшем и стало поводом для бурного обсуждения проблемы на страницах журналов и на профильных сайтах [7].

Однако подробный анализ литературы показал, что доказательств собственно наличия этого эффекта практически нет, а его клиническая значимость вызывает большие сомнения. Первоначально подобные эффекты были продемонстрированы в исследованиях на животных, которые использовали модели острых повреждений и дозы препаратов, которые существенно превышают дозы, использующиеся у кардиологических пациентов, нет никаких убедительных доказательств того, что подобный эффект может наблюдаться у человека при использовании терапевтических доз [8]. Показано, что иАПФ при клиническом применении непосредственно не влияют на активность АПФ2 [9].

Клинические данные, посвящённые изучению этого вопроса при инфекции, вызванной SARS-CoV-2, немногочисленны. Они ограничиваются многоцентровым исследованием в г.Ухань [10], где ретроспективно оценены всего 43 пациента с артериальной гипертензией (АГ), которые принимали блокаторы РААС в сравнении с 83 пациентами с АГ, которые лечились другими группами препаратов. 125 сопоставимых по возрасту и полу лиц составили контрольную группу без АГ. В этом исследовании было в очередной раз подтверждено, что гипертония сама по себе является фактором риска тяжелого течения COVID-19, госпитализированные пациенты имели более высокий уровень артериального давления, чем общая популяция, кроме того, наличие АГ было ассоциировано с более высоким уровнем смертности и более длительным пребыванием в больнице. После того, как были выделены пациенты, регулярно получавшие блокаторы РААС, выяснилось, что у них были сопоставимые показатели артериального давления с теми, кто принимал другие препараты, но среди них было меньше пациентов в критическом состоянии (9,3% vs 22,9%, на границе статистической значимости) и более низкий уровень смертности (4,7% vs 13,3%). Подгруппа больных на терапии иАПФ/БРА также имела более низкие маркеры воспаления (С-реактивный белок и кальцитонин). Таким образом, несмотря на то, что данные пока немногочисленные, есть основания полагать, что блокада РААС имеет скорее протективный эффект в отношении риска, чем негативный. Это исследование является еще одним аргументом в пользу рекомендации не отменять данные группы препаратов в условиях пандемии.

Важность проблемы была обозначена Vaduganathan M, et al. в марте 2020г [11]. Учитывая широкое

применение иАПФ и БРА во всем мире, позиция по применению этих препаратов у пациентов с COVID-19 крайне необходима. Данные, полученные на людях, слишком ограничены, чтобы подтвердить или опровергнуть имеющиеся гипотезы. Однако позиция экспертов сегодня однозначна: отмена ингибиторов РААС может нанести большой вред пациентам высокого риска с известным или предполагаемым COVID-19, чем какие-либо риски, связанные с их применением.

Недавно было высказано предположение о том, что связь между ангиотензином II и риском тяжелого течения инфекции может иметь двухфазный характер [12]. То есть повышение экспрессии белка может приводить изначально к повышению риска начала заболевания, тогда как при наличии текущей инфекции блокада РААС приводит к снижению рисков негативного прогноза. Однако на сегодняшний день бифазная концепция не имеет подтверждения для того, чтобы сказать, в какой степени применение блокады РААС может иметь как негативные, так и протективные свойства, необходимы дальнейшие исследования. Сегодня не исключается, что данные группы препаратов окажутся полезными в профилактике развития острого респираторного дистресс-синдрома [11].

Возможно, есть смысл даже использовать рекомбинантный белок АПФ2 для лечения дыхательных расстройств. Ранее было показано, что введение рекомбинантного АПФ2 уменьшало количество ангиотензина II и увеличивало количество более коротких продуктов метаболизма [12]. Циркулирующий в крови рекомбинантный АПФ2 может стать некоторой “приманкой” для вируса — он будет связываться с ним, но при этом находиться в плазме крови, а не на поверхности клетки, и потенциально может связать вирус и вывести его из строя. Группа ученых недавно продемонстрировали это в клеточной культуре: добавление рекомбинантного белка к вирусному тесту репликации, по-видимому, вызвало значительное снижение вирусной РНК, в то время как добавление мышинной версии ACE2 не обладало таким эффектом [13]. Данный препарат возвращается сегодня в клинические исследования в Китае, а также в Европе, чтобы оценить, может ли лечение уменьшить число пациентов, требующих искусственной вентиляции легких.

По опубликованным данным наличие ишемической болезни сердца (ИБС) повышает риск тяжелого течения коронавирусной инфекции в 2,5 раза, а АГ почти в 7 раз [14]. Крайне важно сохранить базовую эффективную терапию таких пациентов, включая все группы препаратов, которые улучшают отдаленный прогноз: иАПФ, бета-блокаторы, антиагреганты, статины. При выборе препаратов следует отдать предпочтение тем препаратам, которые доказали свою эффективность в отношении жёстких конечных

точек в зависимости от сопутствующей патологии, если говорить об иАПФ и риске ИБС, то это, прежде всего, периндоприл и рамиприл.

Совсем недавно, 23 апреля 2020г было опубликовано еще одно исследование, выполненное в Китае [15]. Среди 1178 больных COVID-19, средний возраст 55,5 лет, доля мужчин 46,3%, госпитальная летальность составила 11,0%. Имели АГ 362 пациента и 115 из них принимали иАПФ или БРА II (31,8%). Смертность пациентов с АГ была очень высока и составила 21,3%. при этом доля больных, получающих блокаторы РААС не различалась среди больных с тяжёлым и легким течением (32,9% vs 30,7%; P=0,65) равно как и между умершими и выжившими (27,3% vs 33,0%; P=0,34). Различий между иАПФ и БРА II выявлено не было. Это исследование еще раз показывает безопасность применения обеих групп препаратов. Одновременно на новостном портале Medscape были опубликованы данные исследования, которое показало, что применение иАПФ может на 68% снизить частоту сепсиса у больных с COVID-19 [16].

Следует иметь в виду, что во время эпидемии пациенты начинают меньше уделять внимания терапии своих хронических заболеваний, что очень опасно с точки зрения рисков снижения приверженности и увеличения частоты фатальных осложнений. Это усугубляется относительным снижением доступности помощи в такой период. Потому приобретает значение использование фиксированных комбинаций препаратов, которые повышают приверженность к терапии. Это справедливо для всех комбинирован-

ных антигипертензивных препаратов, а также для препаратов, содержащих в своем составе иАПФ и бета-блокатор, комбинации антигипертензивных препаратов со статинами и др.

Заключение. Ключевые положения

1. АПФ2 — фермент, который физиологически противодействует активации РААС, является функциональным рецептором к вирусу SARS-CoV-2.

2. Некоторые доклинические исследования показали, что ингибиторы РААС могут повышать экспрессию АПФ2, что не подтвердилось в исследованиях на человеке.

3. В настоящее время проводятся клинические испытания для оценки безопасности и эффективности блокады РААС при COVID-19, включая рекомбинантный человеческий АПФ2 и БРА II лозартан [17].

4. Резкая отмена ингибиторов РААС у пациентов высокого риска, включая пациентов с АГ, сердечной недостаточностью или с сопутствующей ИБС и перенесших инфаркт миокарда, может привести к клинической нестабильности и неблагоприятным исходам для здоровья.

5. Терапия иАПФ и БРА II должна быть продолжена у пациентов группы риска, а также у тех пациентов, у кого имеется подозрение или обнаружено COVID-19.

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

Литература/References

1. 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>.
2. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. last updated on 21 April 2020, <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>.
3. Shlyakho EV, Konradi AO, Arutyunov GP, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the 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.
4. 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.
5. 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. Epub 2005 May 16.
6. Sommerstein R, Gräni C. Rapid response: re: preventing a covid-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal Covid-19. BMJ 2020; 368. doi:10.1136/bmj.m810.
7. Esler M, Esler D. Can angiotensin receptor-blocking drugs perhaps be harmful in the COVID-19 pandemic? J Hypertens. 2020;38(5):781-2. doi:10.1097/HJH.0000000000002450.
8. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. J Pathol. 2004;203(2):631-7. doi:10.1002/path.1570.
9. Wu Y. Compensation of ACE2 Function for Possible Clinical Management of 2019-nCoV-Induced Acute Lung Injury. Virol Sin. 2020. doi:10.1007/s12250-020-00205-6. Online ahead of print.
10. Guang Ya, Zihu T, Ling Z, et al. Angiotensin II Receptor Blockers and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Usage is Associated with Improved Inflammatory Status and Clinical Outcomes in COVID-19 Patients With Hypertension. doi:10.1101/2020.03.31.20038935.
11. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. NEJM. 2020;382(17):1653-9. doi:10.1056/NEJMs2005760.
12. Sommerstein R, Kochen MM, Messerli FH, Gräni Ch. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Do Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers Have a Biphasic Effect? J Am Heart Assoc. 2020;9(7):e016509. doi:10.1161/JAHA.120.016509.
13. Khan A, Benthin C, Zeno B, et al. A pilot clinical trial of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. Crit Care. 2017;21(1):234. doi:10.1186/s13054-017-1823-x.
14. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020;395(10229):1054-62. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
15. Juyi Li, Wang X, Chen J, et 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. doi:10.1001/jamacardio.2020.1624.
16. Zoler ML. ACEI/ARBs Linked With Survival in Hypertensive, Chinese COVID-19 Patients Medscape. Medical News April 22. 2020.
17. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. Drug Dev Res. 2020. doi:10.1002/ddr.21656. Online ahead of print.