

Я.А. Саєнко¹, Б.М. Маньковський²¹Державна наукова установа
«Центр інноваційних медичних
технологій Національної академії
наук України»²Національний університет
охорони здоров'я ім. П.Л. Шупика,
кафедра діабетології, м. Київ

БЛОКАТОРИ РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНУ II ТА СТАТИНИ В ПОПЕРЕДЖЕННІ ТЯЖКОГО ПЕРЕБІГУ, ГОСПІТАЛІЗАЦІЇ ТА УСКЛАДНЕНЬ SARS-COV-2

Резюме. В оглядовій статті узагальнено проведені у світі дослідження щодо впливу блокаторів рецепторів ангіотензину II та статинів на частоту виникнення тяжкого перебігу, госпіталізації, розвитку ускладнень і смертності від SARS-CoV-2 в пацієнтів із груп ризику за віком та супутніми захворюваннями. Враховуючи надзвичайно широкий спектр антигіпертензивних, антиішемічних та інших кардіологічних препаратів, які пацієнти приймають протягом довгого часу перед та під час захворювання на SARS-CoV-2, пошук оптимальних засобів залишається утрудненим, а кількості відповідних даних довгий час не вистачало для створення навіть попередніх висновків.

Одними з найпоширеніших антигіпертензивних препаратів є блокатори рецепторів ангіотензину II. Згідно із сучасними даними, рекомендується продовжувати прийом цих препаратів пацієнтами з COVID-19, які вже перебувають на такій терапії, до виникнення гострих протипоказань. Іншими поширеними препаратами, здатними попередити та уповільнити пошкодження ендотелію, є статини, що використовуються з гіполіпідемічною метою в пацієнтів з атеросклерозом. Окрім прямих протекторних впливів на ендотелій судин, статини мають низку характеристик, що дозволяють припустити їх здатність попереджати патологічні процеси, що характерні для тяжкого та дуже тяжкого перебігу COVID19, — цитокиновий шторм та мікротромбоз судин.

Ключові слова: COVID-19, пацієнти груп ризику, ендотелій, блокатори рецепторів ангіотензину II, статини.

Вступ. Поширення нової коронавірусної хвороби з тяжким гострим респіраторним синдромом (SARS-CoV-2) із грудня 2019 року набуло характеру світової пандемії [1]. Це інфекційне захворювання має дуже широкий спектр тяжкості клінічного перебігу від майже безсимптомного до загрозливого для життя пацієнта. Тяжкий та дуже тяжкий перебіг SARS-CoV-2 потребує госпіталізації пацієнта, включаючи й відділення інтенсивної терапії та реанімації, переведення його на кисневу терапію та штучну вентиляцію легень, використання кисневих концентраторів у побутових умовах тощо. Смертність від цього захворювання в Україні та світі значно перебільшує показники попередніх спалахів інфекційних респіраторних захворювань, викликаних іншими коронавірусами (SARS-CoV-1, MERS), вірусами грипу та іншими висококонтагіозними збудниками.

Поміж інших аспектів, особливе занепокоєння викликає висока ймовірність тяжкого перебігу SARS-CoV-2 в осіб похилого віку із супутніми захворюваннями, такими як серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, гіпертонія, ожиріння, хронічні захворювання легень тощо [2-5]. Саме

пацієнти з такими особливостями анамнезу найчастіше підлягають госпіталізації з приводу SARS-CoV-2. Серед таких груп пацієнтів спостерігається й найвища смертність. Через це пошук препаратів, здатних попередити тяжкий перебіг SARS-CoV-2 в пацієнтів із груп ризику, став не менш актуальним і важливим, ніж створення вакцини від збудника цього інфекційного захворювання. Одним із важливих питань, яке постає перед дослідниками та лікарями в процесі такого пошуку, є визначення того, що об'єднує в патогенетичному плані усіх пацієнтів із зазначеними хронічними супутніми захворюваннями. До таких спільних рис можуть належати індивідуальні особливості імунної системи, загальне ослаблення та виснаженість організму із станом, що межує із поліорганною недостатністю, певні спадкові фактори. Утім найбільш спільною характеристикою, що трапляється в пацієнтів із високою схильністю до тяжкого перебігу та розвитку ускладнень SARS-CoV-2, є те чи інше ураження судин із залученням у патологічний процес ендотелію та, як наслідок, дисфункція регуляції судинного тонуусу й мікроциркуляторного кровообігу [6].

Зміни мікроциркуляції є класичними ознаками та патогенетичними ланками запалення будь-якого генезу [7]. Протягом останніх років спостерігається зміна парадигми, у якій запалення розглядалося винятково як стан, характерний захворюванням із гострим перебігом. Роль довготривалого запалення із низькою активністю, пригніченими реакціями та малопомітними клінічними ознаками визнається тепер суттєвою та принциповою в патогенезі таких хронічних захворювань, які раніше вважалися зовсім не пов'язаними із запаленням: ожиріння, цукровий діабет, атеросклероз, гіпертонія, ішемічна хвороба серця тощо. Враховуючи вищесказане, цілком логічним видається перехід хронічного запального стану в неконтрольований і гострий стан, характерний для тяжкого перебігу SARS-CoV-2. Крім того, пошкодження судин і ендотелію зокрема є невід'ємною рисою запальних процесів, і навпаки, може стимулювати та підтримувати запальний процес саме по собі, як і будь-яке інше ушкодження клітин [7, 8].

Висновок про ураження судин і ендотелію як одну з найбільш характерних і спільних рис супутніх хворобливих станів, що найчастіше призводять до тяжкого перебігу SARS-CoV-2, а також поширеність цих станів, а отже, і високий відсоток пацієнтів із SARS-CoV-2, що попередньо тривало приймали препарати від цих супутніх захворювань, стимулювало появу та перевірку гіпотези про зв'язок між застосуванням деяких антигіпертензивних і гіполіпідемічних препаратів та тяжкістю перебігу SARS-CoV-2. Результати деяких досліджень у цьому напрямку узагальнено нижче.

Блокатори ангіотензинових рецепторів. Вальсартан — блокатор рецепторів ангіотензину II — один із найбільш досліджених та найчастіше рекомендованих антигіпертензивних препаратів. Механізм його дії полягає в блокаді рецепторів до основного компонента ренін-ангіотензин-альдостеронової системи ангіотензину II, що має виражені властивості підвищувати тиск за рахунок впливу як на тонус гладенько-м'язових клітин судинної стінки, так і на об'єм циркулюючої крові. Останній ефект опосередкований вивільненням альдостерону у відповідь на дію ангіотензину II корою надниркових залоз. Кількість пацієнтів із гіпертонічною хворобою, що приймають вальсартан, вимірюється мільйонами людей в усьому світі. Окрім гіпертонічної хвороби, вальсартан показаний для лікування серцевої недостатності та діабетичної хвороби нирок.

Окрім своєї широкої аудиторії, цей препарат зацікавив дослідників SARS-CoV-2 своєю залученістю в ренін-ангіотензин-альдостеронову систему. Ангіотензин II може руйнуватися в організмі двома шляхами: під дією ангіотензінази

(знаходиться переважно на поверхні еритроцитів), що розщеплює його до ангіотензину III, який вже не справляє гіпертензивних впливів, проте продовжує стимуляцію виділення альдостерону, а також під дією ангіотензинперетворюючого ферменту 2. Останній розташований у мембранах багатьох клітин і розщеплює ангіотензин II до ангіотензину 1-7, що, навпаки, має вазодилатуючі властивості. Ангіотензинперетворюючий фермент 2 здатен також до розщеплення деяких інших функціональних пептидів крові, серед яких нейротензин, грелін, а також такий активний учасник SARS-CoV-2 індукованого цитокінового шторму, як брадикінін [9]. При цьому сам ангіотензинперетворюючий фермент 2 є рецептором для входу в клітини вірусу SARS-CoV-2. Цей факт призвів до низки протиріч у використанні вальсартану при SARS-CoV-2, оскільки існувала гіпотеза про збільшення кількості молекул ангіотензинперетворюючого ферменту 2 на поверхні клітин у відповідь на блокування рецепторів ангіотензину II, а отже, і до теоретичного збільшення схильності до інфекції та полегшення проникнення вірусу в середину клітин. Ця гіпотеза, однак, не була підтверджена у низці досліджень. Використання інгібіторів ренін-ангіотензинової системи не асоціювалося з вищим ризиком зараження SARS-CoV-2 або несприятливим результатом в останніх спостережних дослідженнях [10, 11].

Ендотеліопротекторні властивості вальсартану були відомі й до початку пандемії SARS-CoV-2. Підвищена концентрація ангіотензину II в крові сама по собі здатна призвести до васкулопатії, а інгібітори рецепторів до ангіотензину II справляють захисний вплив на ендотелій судин, серед іншого покращуючи мікроциркуляцію та запобігаючи тромбозу, оскільки зменшують кількість тканинного фактора згортання крові [12-14]. При цьому логічно припустити, що опосередковано через описані вище ефекти інгібітори рецепторів до ангіотензину II справляють і протизапальний вплив, що було підтверджено в деяких дослідженнях [15, 16].

В іспанському популяційному дослідженні було виявлено гранично значущий знижений ризик госпіталізації COVID-19 з інгібіторами АПФ та навіть менший ризик для пацієнтів із діабетом, які лікувались інгібіторами ренін-ангіотензинової системи, порівняно з контролем. У британському когортному дослідженні інгібітори ренін-ангіотензинової системи також асоціювались із меншим ризиком розвитку COVID-19. Нещодавно були представлені результати першого рандомізованого дослідження на цю тему (BRACE-CORONA). У цьому дослідженні припинення прийому інгібіторів ренін-ангіотензинової системи в госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 не мало сприятливого ефекту порівняно

з продовженням терапії. Тому рекомендується продовжувати інгібітори ренін-ангіотензинової системи в пацієнтів із COVID-19, які вже перебувають на такій терапії, доки немає гострих протипоказань [17-23]. В Україні клас інгібіторів рецепторів до ангіотензину II представлений препаратами Тіара Дуо та Тіара Тріо, які широко застосовуються в практичній медицині та показують хороші результати в досягненні цільових показників артеріального тиску. Вищевказані переваги дозволять практичним лікарям більш впевнено застосовувати терапію препаратами Тіара Дуо та Тіара Тріо.

Статини. Іншою групою препаратів, що справляють захисний вплив на судинну стінку, є статини. Статини використовуються з метою зниження рівня ліпідів низької щільності в крові для профілактики та лікування атеросклерозу. Оскільки атеросклероз супроводжується стимуляцією макрофагів судинної стінки, а продукти метаболізму жирів мають прозапальну дію, то певною мірою можна розглядати гіполіпідемічні засоби і як протизапальні агенти. Статини зменшують рівень окисленого холестерину, ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності в крові, підвищують експресію та покращують зв'язування із субстратами ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS), пригнічують прооксидантні ферменти, такі як NADPH-оксидаза, та опосередковано інгібують ядерний фактор каппа В (NF-κB) — один з основних транскрипційних факторів запуску запалення, під контролем якого перебувають гени цитокінів, що можуть слугувати індукторами ускладнень COVID-19 (цитокіновий шторм), прозапальних медіаторів та компонентів інфламасоми (внутрішньоклітинного прозапального сигнального комплексу). Незалежно від оксиду азоту, статини перешкоджають експресії тканинного фактора в ендотеліальних клітинах, що може

сприятливо впливати на згортання крові та активацію тромбоцитів [24-29]. Остання особливість фармакологічного ефекту статинів передбачає їх потенційну здатність попереджати мікротромбоз судин мікроциркуляторного русла — ще одне важливе та надзвичайно небезпечне ускладнення COVID-19. Отже, окрім прямих протекторних впливів на ендотелій судин, статини мають низку характеристик, що дозволяють припустити їх здатність попереджати патологічні процеси, що характерні для тяжкого та дуже тяжкого перебігу COVID-19, — цитокіновий шторм та мікротромбоз судин.

Повноцінних досліджень впливу статинів на перебіг COVID-19 поки що бракує. Проте гайдлайн Європейського товариства кардіології вказує на сприятливий ефект статинів під час гострих пневмоній іншого генезу. Терапія статинами була асоційована із більш сприятливими наслідками в пацієнтів із грипом. До того ж терапія статинами та блокаторами рецепторів до ангіотензину II (так само, як і інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту) віднесена до незалежних протекторних факторів щодо COVID-19 [30-32].

Отже, на сьогодні вважається розумним продовжувати приймати статини в пацієнтів із COVID-19, які вже отримували ліки до інфікування, та призначати статини згідно з існуючими показаннями. Цей клас препаратів представлений в Україні, зокрема, препаратом Превентор, що відноситься до групи вискоєфективних статинів і має доведену біоеквівалентність порівняно з оригінальним розувастатином, а також є більш доступним для загальної популяції наших пацієнтів. Таким чином, використання цього препарату, а також Тіара Дуо та Тіара Тріо не протипоказано при виникненні в пацієнтів інфекції COVID-19, і припиняти таку антигіпертензивну та протиліпідемічну терапію не слід.

Список використаної літератури

1. [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))
2. Cdc, COVID-response team: preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019 — United States, february 12-march 28, 2020, MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. 69 (2020). — P. 382-386.
3. Wu C., Chen X., Cai Y., et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in wuhan, China // JAMA Intern. Med. — 2020. — Vol. 180. — P. 934-943.
4. 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. — Vol. 395. — P. 1054-1062.
5. Guo T., Fan Y., Chen M., et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // JAMA Cardiol. — 2020. — Vol. 5. — P. 811-818.
6. Brunner H., Cockcroft J.R., Deanfield J., et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: association with cardiovascular risk factors and diseases. a statement by the working group on endothelins and endothelial factors of the European society of hypertension // J. Hypertens. — 2005. — Vol. 23. — P. 233-246.
7. Vascular consequences of inflammation: a position statement from the ESH Working Group on Vascular Structure and Function and the ARTERY Society // Journal of Hypertension. — 2020. — Vol. 38 (9). — P. 1682-1698. doi: 10.1097/HJH.0000000000002508.

8. N'agele M.P., Barthelmes J., Ludovici V., et al. Retinal microvascular dysfunction in heart failure // *Eur. Heart J.* — 2018. — Vol. 39. — P. 47-56.
9. Santos R.A.S., Sampaio W.O., Alzamora A.C., et al. The ACE2/angiotensin-(1-7)/ MAS Axis of the renin-angiotensin system: focus on angiotensin-(1-7) // *Physiol. Rev.* — 2018. — Vol. 98. — P. 505-553.
10. Verdecchia P., Cavallini C., Spanevello A., et al. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection // *Eur. J. Intern. Med.* — 2020. — Vol. 76. — P. 14-20.
11. Reynolds H.R., Adhikari S., Pulgarin C., et al. Renin-angiotensin-Aldosterone system inhibitors and risk of covid-19 // *N. Engl. J. Med.* — 2020. — Vol. 382. — P. 2441-2448.
12. Shahin Y., Khan J.A., Samuel N., et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on endothelial dysfunction: a meta-analysis of randomised controlled trials // *Atherosclerosis.* — 2011. — Vol. 216. — P. 7-16.
13. Li S., Wu Y., Yu G., et al. Angiotensin II receptor blockers improve peripheral endothelial function: a meta-analysis of randomized controlled trials // *PLoS One.* — 2014. — Vol. 9. — P. e90217.
14. Muller D.N., Mervaala E.M., Dechend R., et al. Angiotensin II (AT1) receptor blockade reduces vascular tissue factor in angiotensin II-induced cardiac vasculopathy // *Am. J. Pathol.* — 2000. — Vol. 157. — P. 111-122.
15. Sodhi C.P., Nguyen J., Yamaguchi Y., et al. A dynamic variation of pulmonary ACE2 is required to modulate neutrophilic inflammation in response to *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in mice // *J. Immunol.* — 2019. — Vol. 203. — P. 3000-3012.
16. Flammer A.J., Anderson T., Celermajer D.S., et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice // *Circulation.* — 2012. — Vol. 126. — P. 753-767.
17. Fosbol E.L., Butt J.H., Ostergaard L., et al. Association of angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use with COVID-19 diagnosis and mortality // *J. Am. Med. Assoc.* — 2020. — Vol. 324. — P. 168-177.
18. Flacco M.E., Acuti Martellucci C., Bravi F., et al. Treatment with ACE inhibitors or ARBs and risk of severe/lethal COVID-19: a meta-analysis // *Heart.* — 2020. — Vol. 106. — P. 1519-1524.
19. De Spiegeleer A., Bronselaer A., Teo J.T., et al. The effects of ARBs, ACEis, and statins on clinical outcomes of COVID-19 infection among nursing home residents // *J. Am. Med. Dir. Assoc.* — 2020. — Vol. 21. — P. 909-914 e902.
20. de Abajo F.J., Rodriguez-Martin S., Lerma V., et al. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study // *Lancet.* — 2020. — Vol. 395. — P. 1705-1714.
21. Gao C., Cai Y., Zhang K., et al. Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: a retrospective observational study // *Eur. Heart J.* — 2020. — Vol. 41. — P. 2058-2066.
22. Hippisley-Cox J., Young D., Coupland C., et al. Risk of severe COVID-19 disease with ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers: cohort study including 8.3 million people // *Heart.* — 2020. — Vol. 106. — P. 1503-1511.
23. Lopes R. Brace corona: continuing vs. Suspending ACE inhibitors and ARBs in COVID-19 in, European society of cardiology congress 2020 (online congress), Source, <https://programme.escardio.org/ESC2020/Live-Sessions/31202-hot-lin-e-brace-corona>
24. Reriani M.K., Dunlay S.M., Gupta B., et al. Effects of statins on coronary and peripheral endothelial function in humans: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* — 2011. — Vol. 18. — P. 704-716.
25. Penny W.F., Ben-Yehuda O., Kuroe K., et al. Improvement of coronary artery endothelial dysfunction with lipid-lowering therapy: heterogeneity of segmental response and correlation with plasma-oxidized low density lipoprotein // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2001. — Vol. 37. — P. 766-774.
26. Margaritis M., Channon K.M., Antoniadou C. Statins as regulators of redox state in the vascular endothelium: beyond lipid lowering // *Antioxidants Redox Signal.* — 2014. — Vol. 20. — P. 1198-1215.
27. Ramasubbu K., Estep J., White D.L., et al. Experimental and clinical basis for the use of statins in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2008. — Vol. 51. — P. 415-426.
28. Eto M., Kozai T., Cosentino F., et al. Statin prevents tissue factor expression in human endothelial cells: role of Rho/Rho-kinase and Akt pathways // *Circulation.* — 2002. — Vol. 105. — P. 1756-1759.
29. Mortensen, E.M. et al. Population-based study of statins, angiotensin II receptor blockers, and angiotensin-converting enzyme inhibitors on pneumonia-related outcomes // *Clin. Infect. Dis.* — 2012. — Vol. 55. — P. 1466-1473.
30. Douglas I., Evans S., Smeeth L. Effect of statin treatment on short term mortality after pneumonia episode: cohort study // *BMJ.* — 2011. — Vol. 342: d1642. <https://doi.org/10.1136/bmj.d1642>
31. Fleming D.M., Verlander N.Q., Elliot A.J., Zhao H., Gelb D., Jehring D., Nguyen-Van-Tam J.S. An assessment of the effect of statin use on the incidence of acute respiratory infections in England during winters 1998-1999 to 2005-2006 // *Epidemiol. Infect.* — 2010. — Vol. 138 (9). — P. 1281-8. <https://doi.org/10.1017/S0950268810000105>
32. Xu L., Liu J., Lu M., Yang D., Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections // *Liver. Int.* — 2020. — Vol. 40 (5). — P. 998-1004. <https://doi.org/10.1111/liv.14435>

ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKERS AND STATINS IN THE PREVENTION OF SEVERE, HOSPITALIZATION AND COMPLICATIONS OF SARS-COV-2

Ya.A. Sayenko, B.M. Mankovskiy

Abstract

The review article summarizes the world's research on the effect of angiotensin II receptor blockers and statins on the frequency of severe course, hospitalization, development of complications and mortality from SARS-CoV-2 in patients at risk by age and concomitant diseases. Given the extremely wide range of antihypertensive, anti-ischemic, and other cardiac medications that patients take for a long time before and during SARS-CoV-2, the search for optimal remedies remains difficult, and the amount of relevant data has long been insufficient to draw even preliminary conclusions.

Some of the most common antihypertensive medications are angiotensin II receptor blockers. According to current data, it is recommended to continue taking these drugs in patients with COVID-19 who are already on such therapy, until acute contraindications occur. Other common medications that can prevent and slow endothelial damage are statins used for lipid-lowering purposes in patients with atherosclerosis. In addition to direct protective effects on the vascular endothelium, statins have a number of characteristics that suggest their ability to prevent pathological processes characteristic of severe and very severe COVID-19: cytokine storm and vascular microthrombosis.

Keywords: COVID-19, patients at risk, endothelium, angiotensin II receptor blockers, statins.