

Лечение больных с COVID-19 и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями: не забывать о принципах доказательной медицины

Сергей Юрьевич Марцевич*

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский переулок, 10

В статье анализируется возникшая в последнее время дискуссия по поводу опасности применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА) у больных с COVID-19. Отмечается спорность самой гипотезы о том, что эти препараты могут быть факторами, способствующими неблагоприятным исходам вирусного заболевания, а также отсутствие у этой гипотезы каких-либо клинических доказательств. Высказывается мнение, что отмена ИАПФ и АРА у больных с COVID-19 может увеличить риск неблагоприятного исхода.

Ключевые слова: COVID-19, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина.

Для цитирования: Марцевич С.Ю. Лечение больных с COVID-19 и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями: не забывать о принципах доказательной медицины. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(2):273-276. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-11

Treatment of Patients with COVID-19 and Concomitant Cardiovascular Diseases: Do not Forget About the Principles of Evidence-based Medicine

Sergey Yu. Martsevich*

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

The recent discussion about the dangers of using angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin II receptor antagonists (ARA) in patients with COVID-19 is analyzed in the article. There is controversy over the hypothesis that these drugs can be factors contributing to an unfavorable outcome of a viral disease, as well as the absence of any clinical evidence for this hypothesis. The opinion that withdrawal of ACE inhibitors and ARA in patients with COVID-19 may increase the risk of adverse outcomes is presented.

Keywords: COVID-19, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor antagonists.

For citation: Martsevich S.Y. Treatment of Patients with COVID-19 and Concomitant Cardiovascular Diseases: Do not Forget About the Principles of Evidence-based Medicine. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(2):273-276. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-11

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): sergeymartsevich@mail.ru

Пандемия коронавирусной инфекции

Недавно возникшая и продолжающаяся пандемия коронавирусной инфекции (COVID-19) охватила практически весь мир. На сегодняшний день пандемия уже унесла почти 90000 жизней. В России на 8 апреля 2020 г. от COVID-19 скончалось 76 человек.

Не следует забывать, однако, что при всей остроте проблемы COVID-19 показатели смертности от этого заболевания не идут ни в какое сравнение с показателями смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), остающихся основной причиной смертности населения. Так, в 2018 г. от заболеваний системы кровообращения в России скончалось 856127 человек [1].

Как известно, COVID-19 особенно тяжело протекает у пожилых людей, скорее всего потому, что именно они, как правило, страдают различными ССЗ: артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью

сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Поэтому есть основания предполагать, что пандемия COVID-19 может еще более увеличить смертность от ССЗ.

Коронавирусная инфекция и сердечно-сосудистые заболевания

В настоящее время стало очевидным, что так называемый тяжелый острый респираторный синдром (SARS – severe acute respiratory syndrome) и сопутствующая ему пневмония являются основным осложнением COVID-19, именно они, как считается, являются причиной смерти таких больных. Это особенность была отмечена и для других вирусных заболеваний. Известно также, что пневмония сама по себе может вызвать ряд сердечно-сосудистых осложнений даже у лиц без ССЗ [2], понятно, что у больных с уже имеющимися ССЗ этот риск будет значительно выше. К сожалению, на сегодняшний день нет четких статистических данных, от каких именно причин умирают больные с COVID-19, но отдельные клинические на-

Received/Поступила: 14.04.2020

Accepted/Принята в печать: 16.04.2020

блюдения свидетельствуют о том, что непосредственной причиной смерти может быть не только острая дыхательная недостаточность, но и сердечно-сосудистые осложнения.

Ранее было показано, что вирусные заболевания могут дестабилизировать течение ССЗ, в частности, у больных ИБС и ХСН наблюдаются разрывы атеросклеротических бляшек под влиянием системного воспаления, вызванного вирусом [3]. Именно поэтому уже достаточно давно препараты, способные стабилизировать атеросклеротические бляшки, предлагалось включать в состав комплексного лечения больных с вирусной инфекцией, осложнившейся SARS. К таким препаратам относили аспирин, статины, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) [3]. Системное воспаление, вызываемое вирусной инфекцией, дает также прокоагулянтный эффект, увеличивая вероятность возникновения тромбозов, поэтому лечение антиагрегантами также считалось необходимым, особенно у тех больных ИБС, которым ранее проводилась ангиопластика со стентированием [4]. Все сказанное выше теоретически создает предпосылки для активного назначения сердечно-сосудистых препаратов у больных с SARS, вызванным вирусной инфекцией.

Однако научные данные об эффективности такого лечения, крайне ограничены. Тем не менее, нельзя не упомянуть, что в 2014 г., во время вспышки лихорадки Эбола в Африке, была предпринята попытка лечения SARS антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА) и статинами. Для этого в очаг эпидемии, находившийся в Сьерра-Леоне, направлялись дженерики упомянутых выше препаратов. Комбинацию этих препаратов получали около 100 больных с лихорадкой Эбола, после чего врачи отмечали значительное улучшение в их состоянии. Несмотря на то, что строгого контролируемого исследования проведено не было, эти данные были опубликованы как клинические наблюдения [5]. Высказывались предположения о том, что препараты, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), могут быть весьма перспективными при лечении нынешней пандемии COVID-19 [6].

Поэтому достаточно неожиданной оказалась публикация в *British Medical Journal*, появившаяся в конце февраля 2020 г., авторы которой, обращая внимания на очевидные данные о повышенной смертности больных с COVID-19 у больных с сопутствующими ССЗ, сделали вывод, что одной из причин этого может быть прием ИАПФ и АРА [7]. Причиной называлось использование коронавируса ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) для проникновения в клетку. Поскольку было показано, что применение как ИАПФ, так и АРА может существенно увеличить выработку

АПФ2, был сделан вывод, что эти лекарства могут способствовать более тяжелому течению COVID-19.

Авторы, правда, были достаточно осторожны в выводах и признали, что высказанное ими предположение о связи коронавирусной инфекции с приемом ИАПФ и АРА является лишь гипотезой и нуждается в подтверждении специально спланированных исследований, и что лишь после этого можно рекомендовать ограничить ИАПФ и АРА на период заболевания COVID-19 и заменять их препаратами другого механизма действия [7].

Вскоре появилась еще одна публикация J. Diaz [8], в которой автор, основываясь на результатах небольшого исследования 1099 больных, проведенного в Китае [9], указывает, что наиболее тяжелые исходы COVID-19 наблюдались у больных с АГ, ИБС, сахарным диабетом и хроническими заболеваниями почек. Именно эти больные, как указывает J. Diaz, имеют показания к назначению ИАПФ и АРА. Отметим, что в оригинальной публикации отсутствуют данные о реально получаемой терапии ИАПФ и АРА. Тем не менее, J. Diaz делает вывод о том, прием ИАПФ и АРА является одним из факторов риска тяжелых исходов COVID-19 [8].

К сожалению, указанные выше публикации получили широкий резонанс как в средствах массовой информации, так и среди практических врачей. Мы уже имеем отдельные (пока, правда, документально не подтвержденные) сообщения об отмене ИАПФ и АРА у пожилых больных, страдающих ССЗ.

Достоинно удивления, что некоторые сообщества по доказательной медицине, в частности, Центр доказательной медицины при Оксфордском университете поспешили принять весьма неоднозначные документы, с одной стороны, признающие, что реальных доказательств вреда от применения ИАПФ и АРА у больных с риском заболеть COVID-19 нет, а с другой – призывающие отменять эти препараты там, где ССЗ протекают не очень тяжело [10]. Предложен даже специальный алгоритм, определяющий, когда и каким больным следует отменять ИАПФ или АРА при COVID-19. От себя добавим, что если объективно оценить степень доказанности предлагаемого алгоритма с позиций доказательной медицины, то его следовало бы отнести к классу рекомендаций III (предложенный алгоритм может принести больше вреда, чем пользы), а его уровень доказательств расценить как «С» (мнение экспертов).

Как ни странно, позиция, высказанная Центром доказательной медицины при Оксфордском университете, была только что поддержана в редакционной статье, появившейся в *British Medical Journal* [11]. В этой статье был вновь опубликован алгоритм применения или отмены ИАПФ и АРА при COVID-19. Здесь

же было отмечено, что согласно названному алгоритму большинству больных во время заболевания COVID-19 ИАПФ и АРА целесообразно отменить. Необходимо отметить, что изложенная выше позиция только что была подвергнута критике известным специалистом по доказательной медицине G. FitzGerald в беседе с президентом Европейского общества кардиологов B. Casadei, где эти рекомендации были названы противоречивыми.

Нельзя не упомянуть также, что упомянутые выше публикации и позиции их авторов подверглись серьезной критике в целом ряде недавно опубликованных работ. Например, R. Sarzani высказал мнение, что «поспешные спекуляции могут быть опасными» [12], считая, что связывание вируса с АПФ2 приведет в итоге к гиперактивации РААС и усилению повреждающего действия коронавируса на легкие. Соответственно, препараты, уменьшающие активность РААС, будут ослаблять это действие. Поэтому, по мнению R. Sarzani, нет никаких оснований ограничивать применение названных выше препаратов у больных с COVID-19. D. Gurwitz считает, что конкуренция за рецепторы между коронавирусом и АРА вообще не имеет клинической значимости и отстаивает тактику применения АРА при COVID-19 как одну из попыток улучшить состояние больных [13].

Европейский кардиологический журнал только что посвятил специальную публикацию теме, нужно ли отменять ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы при COVID-19 [14]. Основной вывод статьи: основываясь на существующих данных, а также на доказанном влиянии ИАПФ и АРА у больных с ССЗ, в том числе, с коморбидной патологией, на показатели смертности, терапия этими препаратами должна продолжаться при ХСН, АГ, инфаркте миокарда в соответствии с современными клиническими рекомендациями независимо от наличия COVID-19. Отмена препаратов, блокирующих РААС или перевод больных на препараты других групп нежелательны, так как это может увеличить сердечно-сосудистую смертность у больных с тяжелым течением COVID-19.

Наиболее полно и объективно, с нашей точки зрения, обсуждаемая проблема оценена в публикации M. Vaduganathan и др. [15]. В статье отмечается, что высказанная гипотеза о связи активации РААС ИАПФ и АРА и увеличением риска заболевания COVID-19 и

его осложненного течения не имеет клинических доказательств. В работе говорится также, что в настоящее время проводятся клинические исследования для оценки эффективности и безопасности препаратов, влияющих на РААС у больных с COVID-19. Отмена ИАПФ и АРА у больных с ССЗ, заболевшими COVID-19, по мнению авторов, может дестабилизировать их клиническое состояние и привести к неблагоприятному исходу. До получения надежных клинических данных, считают авторы, нет никаких оснований изменять терапию ССЗ у больных, заболевших COVID-19, и тем более в запятых у больных, имеющих риск этого заболевания.

Не остались в стороне от обсуждаемой проблемы и некоторые профессиональные медицинские сообщества. Так, Совет Европейского общества кардиологов по АГ выпустил специальное заявление, в котором отметил, что больным АГ настойчиво рекомендуется продолжать принимать их обычную антигипертензивную терапию, поскольку нет никаких клинических доказательств, что лечение ИАПФ или АРА должно быть прекращено из-за инфекции COVID-19 [16].

Заключение

В заключение отметим, что медицина уже не раз сталкивалась с тем, что гипотезы, основанные на патофизиологических данных, спекулирующие на отдельных, не всегда четко изученных механизмах действия и не имеющих строгих клинических подтверждений, приводят к ошибочным выводам. Попытки внедрить недоказанные гипотезы в практическую медицину могут иметь непредсказуемые последствия. Все это в полной мере может иметь отношение к призывам отменить ИАПФ и АРА при появлении у них признаков COVID-19, препаратам, спасшим жизнь миллионам людей с ССЗ. Отмена этих препаратов у больных с тяжелыми ССЗ в условиях повышенной нагрузки на сердце, вызванной инфекционным заболеванием, с нашей точки зрения, может привести к катастрофическим последствиям.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. Author has not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Russian statistical yearbook. Moscow: Rosstat; 2019 (In Russ.) [Российский статистический ежегодник. М.: Росстат; 2019].
2. Yu C.M. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome. *Postgrad Med J.* 2006;82:140-4. DOI:10.1136/pgmj.2005.037515.
3. Xiong T.Y., Redwood S., Prendergast B., Chen M. Coronaviruses and cardiovascular system: acute and long-term complications. *Eur Heart J.* 2020; DOI:10.1093/eurheartj/ehaa231.
4. Libby P., Simon D.L. Inflammation and thrombosis: the clot thickens. *Circulation.* 2001;103:1718-20. DOI:10.1161/01.cir.103.13.1718.
5. Fedson D.S., Rordam O.M. Testing Ebola patients: a "bottom up" approach using generic statins and angiotensin receptor blockers. *Int J Infect Dis.* 2015;36:80-4.
6. Fedson D.S., Opal S., Rordam O.M. Hiding in plain sight: an approach to treating patients with severe COVID-10 infection. *mBio.* 11:e00398-20. DOI:10.1128/mBio.00398-20.
7. Sommerstein R., Grani C. Rapid response: re: preventing a covid-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal Covid-19. *BMJ.* 2020;368:m810.
8. Diaz J.H. Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19. *J Travel Med.* 2020 Mar 18. pii: taaa041. DOI:10.1093/jtm/taaa041.
9. Guan W., Ni Z., Liang W., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease in China. *N Engl J Med.* 2020, February 28. DOI:10.1056/NEJMoa2002032.
10. Aronson J.K., Ferner R.E. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in COVID-19 [cited by April 14, 2020]. Available from: <https://www.cebm.net/covid-19/angiotensin-converting-enzyme-inhibitors-and-angiotensin-receptor-blockers-in-covid-19/>.
11. Aronson J.A., Ferner R.E. Drugs and the renin-angiotensin system in covid-19. *BMJ.* 2020;369:m1313. DOI:10.1136/bmj.m1313.
12. Sarzani R. Relationship between COVID-19 and rennin-angiotensin-aldosterone-system blockers: hasty speculations may be dangerous. *BMJ.* 2020;368:m810.
13. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Disc Res.* 2020. DOI:10.1002/ddr.21656.
14. Kuster G., Pfister O., Burkard T., et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur Heart J.* 2020 Mar 20. pii: ehaa235. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa235.
15. Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T., et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Mar 30. DOI:10.1056/NEJMsr2005760.
16. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers [cited by April 14, 2020]. Available from: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang).

About the Authors

Sergey Yu. Martsevich – MD, PhD, Professor, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Марцевич Сергей Юрьевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, НМИЦ ТПМ