



# Association of Inpatient Use of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers with Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19

Peng Zhang<sup>1,4</sup>; Lihua Zhu<sup>1,3</sup>; Jingjing Cai<sup>5</sup>; Fang Lei<sup>3</sup>; Juan-Juan Qin<sup>1,3</sup>; Jing Xie<sup>1</sup>; Ye-Mao Liu<sup>1,3</sup>; Yan-Ci Zhao<sup>1,3</sup>; Xuwei Huang<sup>1,3</sup>; Lijin Lin<sup>3,4</sup>; Meng Xia<sup>3</sup>; Ming-Ming Chen<sup>1,3</sup>; Xu Cheng<sup>1,3</sup>; Xiao Zhang<sup>6</sup>; Deliang Guo<sup>7</sup>; Yuanyuan Peng<sup>8</sup>; Yan-Xiao Ji<sup>2,3</sup>; Jing Chen<sup>3</sup>; Zhi-Gang She<sup>1,3</sup>; Yibin Wang<sup>8</sup>; Qingbo Xu<sup>9</sup>; Renfu Tan<sup>10</sup>; Haitao Wang<sup>7</sup>; Jun Lin<sup>12</sup>; Pengcheng Luo<sup>13</sup>; Shouzhi Fu<sup>14</sup>; Hongbin Cai<sup>15</sup>; Ping Ye<sup>16</sup>; Bing Xiao<sup>17</sup>; Weiming Mao<sup>18</sup>; Liming Liu<sup>19</sup>; Youqin Yan<sup>20</sup>; Mingyu Liu<sup>15</sup>; Manhua Chen<sup>16</sup>; Xiao-Jing Zhang<sup>1,3</sup>; Xinghuan Wang<sup>21</sup>; Rhian M. Touyz<sup>22</sup>; Jiahong Xia<sup>23</sup>; Bing-Hong Zhang<sup>24</sup>; Xiaodong Huang<sup>25</sup>; Yufeng Yuan<sup>7</sup>; Loomba Rohit<sup>26</sup>; Peter P. Liu<sup>27</sup>; Hongliang Li<sup>1-4</sup>

<sup>1</sup>Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University; <sup>2</sup>Medical Science Research Center, Zhongnan Hospital of Wuhan University; <sup>3</sup>Institute of Model Animal of Wuhan University; <sup>4</sup>Basic Medical School, Wuhan University; <sup>5</sup>Cardiology, The Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, China; <sup>6</sup>Eye Center, Renmin Hospital of Wuhan University; <sup>7</sup>Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Zhongnan Hospital of Wuhan University; <sup>8</sup>Cardiology, Zhongnan Hospital, Wuhan University; <sup>9</sup>Anesthesiology, Cardiovascular Research Laboratories, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles, USA; <sup>10</sup>Centre for Clinic Pharmacology, The William Harvey Research Institute, Queen Mary University of London, UK; <sup>11</sup>Wuhan Kanghuashuhai Technology Company, Wuhan; <sup>12</sup>Gastroenterology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan; <sup>13</sup>Urology, Wuhan Third Hospital & Tongren Hospital of Wuhan University; <sup>14</sup>Intensive Care Unit, Wuhan Third Hospital & Tongren Hospital of Wuhan University; <sup>15</sup>Wuhan Ninth Hospital; <sup>16</sup>Cardiology, The Central Hospital of Wuhan, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology; <sup>17</sup>Stomatology, Xiantao First People's Hospital; <sup>18</sup>General Surgery, Huanggang Central Hospital, Wuhan, China; <sup>19</sup>General Surgery, Ezhou Central Hospital; <sup>20</sup>Infections Department, Wuhan Seventh Hospital; <sup>21</sup>Center for Evidence-Based and Translational Medicine, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan, China; <sup>22</sup>Urology, Zhongnan Hospital of Wuhan University; <sup>23</sup>Institute of Cardiovascular and Medical Sciences, BHF Glasgow Cardiovascular Research Centre, University of Glasgow,



Glasgow, UK; <sup>24</sup>Cardiovascular Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology; <sup>25</sup>Neonatology, Renmin Hospital of Wuhan University; <sup>26</sup>Gastroenterology, Wuhan Third Hospital & Tongren Hospital of Wuhan University; <sup>27</sup>NAFLD Research Center, Division of Gastroenterology and Epidemiology, University of California San Diego, San Diego, CA, USA, and; <sup>28</sup>Division of Cardiology, Department of Medicine, University of Ottawa Heart Institute, Ottawa, Ontario, Canada.

**Ассоциация стационарного использования ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II со смертностью среди пациентов с гипертонией, госпитализированных с COVID-19**

*Перевод А.А. Науменко*

*г. Южно-Сахалинск*

## АБСТРАКТ

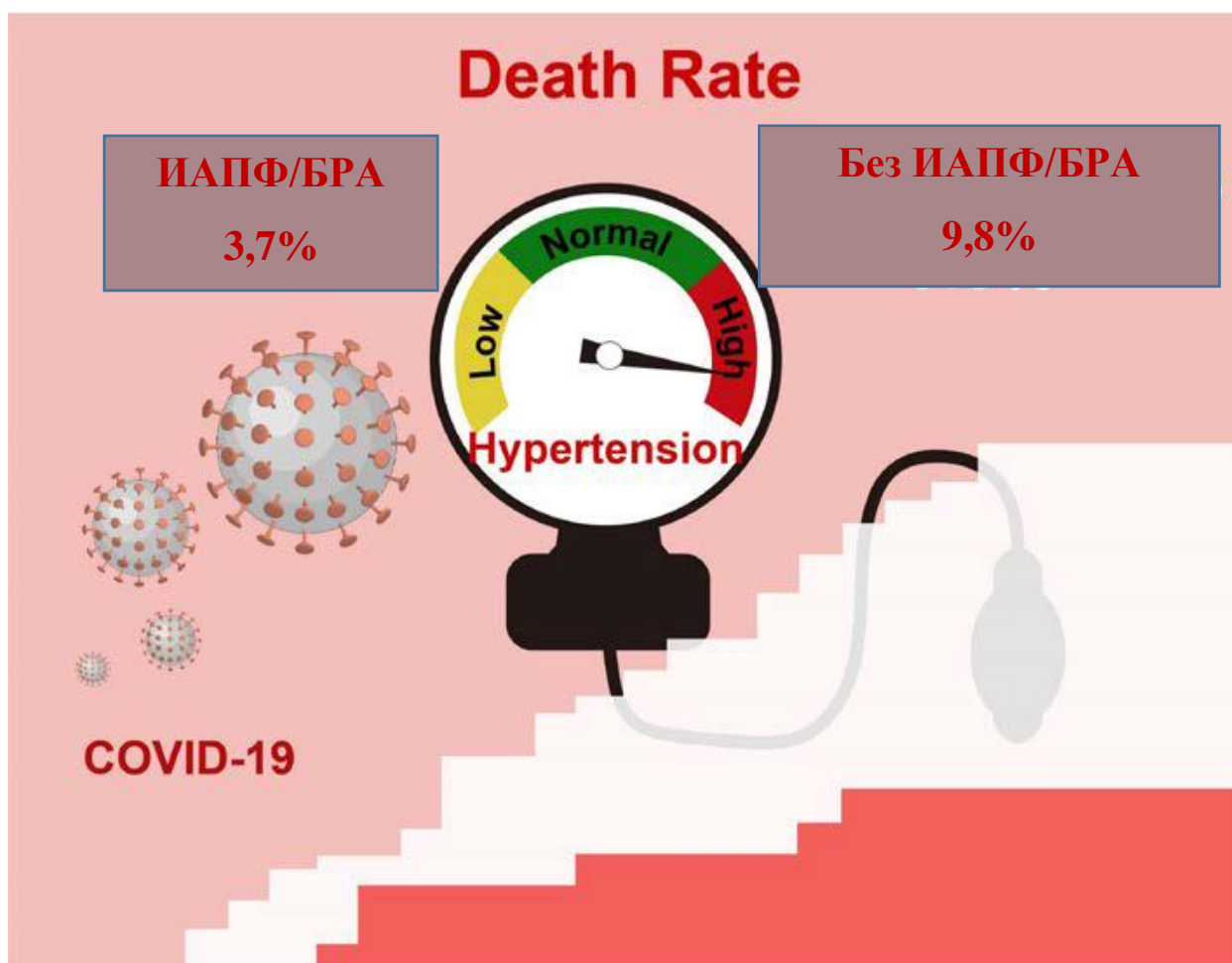
**Обоснование:** Использование ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) является серьезной проблемой для клиницистов, которые лечат коронавирусную болезнь 2019 (COVID-19) у пациентов с артериальной гипертензией.

**Цель:** определить взаимосвязь между внутрибольничным использованием ИАПФ/БРА и смертностью от всех причин у пациентов с COVID-19 с артериальной гипертензией.

**Методы и результаты:** В этом ретроспективном многоцентровом исследовании приняли участие 1128 взрослых пациентов с артериальной гипертензией с диагнозом COVID-19, в том числе 188, принимающих ИАПФ/БРА (группа ИАПФ/БРА; средний возраст 64 года [IQR 55-68]; мужчины 53,2%). и 940 без использования ИАПФ/БРА (средний возраст 64 [IQR 57-69]; 53,5% мужчин), которые были госпитализированы в девять больниц в провинции Хубэй, Китай, с 31 декабря 2019 года по 20 февраля, 2020. Коэффициент нескорректированной смертности был ниже в группе ИАПФ/БРА по сравнению с контрольной группой (3,7% против 9,8%;  $P = 0,01$ ). В модели смешанного эффекта Кокса, после корректировки по возрасту, полу, сопутствующим заболеваниям и внутрибольничным препаратам выявленный риск смертности от всех причин был ниже в группе ИАПФ/БРА по сравнению с контрольной группой (скорректированное отношение рисков HR 0,42; 95% ДИ 0,19-0,92;  $p=0,03$ ). В анализе, сопоставленном с оценкой предрасположенности, с последующей корректировкой несбалансированных переменных в модели смешанного эффекта Кокса, результаты последовательно продемонстрировали более низкий риск смертности от COVID-19 у пациентов, которые получали ИАПФ/БРА, по сравнению с контрольной группой (скорректированное HR, 0,37; 95% ДИ, 0,15-0,89;  $P=0,03$ ). Дальнейший анализ, сопоставленный с оценкой предрасположенности в подгруппах, показал, что по сравнению с использованием других гипотензивных препаратов, прием ИАПФ/БРА также

ассоциировался со снижением смертности (скорректированное HR 0,30; 95% ДИ 0,12-0,70; P=0,01) у пациентов с COVID-19 и сопутствующей гипертонией.

**Выводы:** среди госпитализированных пациентов с COVID-19 с сопутствующей артериальной гипертензией стационарное применение ИАПФ/БРА ассоциировалось с более низким риском смертности от всех причин по сравнению с пациентами, которые не принимали данные препараты. В то время как в интерпретации исследования необходимо учитывать потенциал остаточных факторов, маловероятно, что использование ИАПФ/БРА в стационаре было связано с повышенным риском смертности.



## ВВЕДЕНИЕ

Эпидемия COVID-19 вызвана инфекцией новым коронавирусом, официально названная тяжелым острым респираторным синдромом коронавирус 2 (SARS-COV-2). [1] Среди пациентов с COVID-19, поступивших в больницу, появляются новые данные позволяющие предположить, что гипертония может быть связана с повышенным риском смертности из-за COVID-19. [2-4]

Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) входят в состав препаратов, ингибирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РАС), и рассматриваются как одни из препаратов первой линии для ведения значительной части пациентов с артериальной гипертензией. [5,6] Однако, продолжающееся использование ИАПФ/БРА стало спорным в условиях COVID-19. Причина этого противоречия связана с тем фактом, что использование ИАПФ и БРА может увеличить экспрессию рецептора ACE2 в исследованиях на животных, [7,8] который, как уже известно, является клеточным рецептором и необходимой точкой входа для инфекции SARS-COV-2. [9] Наоборот, было указано, что экспрессия ACE2 снижается после инфицирования SARS, что приводит к чрезмерной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РАС) и обострению прогрессирования пневмонии. Следовательно, использование ИАПФ/БРА может, в свою очередь, быть полезным, блокируя гиперактивацию РАС, вызванную понижением регуляции ACE2, профилактируя, таким образом, острое повреждение легких и риск развития респираторного дистресс-синдрома у взрослых. Однако из-за отсутствия достаточных клинических данных, подтверждающих полезные или вредные эффекты применения ИАПФ/БРА у пациентов с COVID-19, оптимальная стратегия лечения гипертонии при COVID-19 является неопределенной и требует дальнейшего изучения. Целью этого ретроспективного когортного исследования было определить связь между внутрибольничным использованием ИАПФ/БРА и



смертностью от всех причин при COVID-19 среди пациентов с артериальной гипертензией.

## **МЕТОДЫ**

### ***Исследование дизайна и участников.***

В этом ретроспективном многоцентровом исследовании приняли участие 1128 пациентов с артериальной гипертензией и инфекцией COVID-19, которые были госпитализированы в девять больниц Хубэй, Китай. Протоколы исследования были одобрены центральным этическим комитетом, и все сотрудничающие больницы либо утвердили протокол исследования местными этическими комитетами, либо приняли центральное этическое утверждение. Информированное согласие пациента было отменено каждым комитетом по этике. Пациенты были госпитализированы в период с 31 декабря 2019 года по 20 февраля 2020 года. Окончательная дата наблюдения - 7 марта 2020 года.

COVID-19 был диагностирован путем соответствия одному или обоим критериям проявлений: (1) КТ грудной клетки и (2) обратная транскрипционно-полимеразная цепная реакция (RT-PCR) в соответствии с Программой профилактики и контроля новой коронавирусной пневмонии (5-е издание), опубликованной Национальной комиссией по здравоохранению Китая и временного руководства ВОЗ. [11,12] Мы использовали следующие критерии включения и исключения для определения группы исследования. Критерии включения: пациенты с COVID-19 в возрасте от 18 до 74 лет, которые были госпитализированы в вышеупомянутые больницы в Хубэй, с 31 декабря 2019 года по 20 февраля 2020 года. Критерии исключения: неполные медицинские записи (например, перевод в любую другую больницу), беременность, острое летальное повреждение органа (например, острый инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, острая легочная эмболия или острый инсульт), декомпенсированная или завершающая стадия хронической дисфункции органов (например, декомпенсированный цирроз, декомпенсированная хроническая почечная недостаточность или тяжелая



застойная сердечная недостаточность), синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) или лейкемия или злокачественная опухоль. Пациенты с артериальной гипертензией классифицировались на основании четко документированной истории болезни с систолическим артериальным давлением (САД)  $\geq 140$  мм рт. ст. или диастолическим артериальным давлением (ДАД)  $\geq 90$  мм рт. ст. [5]

### ***Сбор информации.***

Были собраны следующие данные, включая демографическую информацию о пациенте, историю болезни, клинические характеристики, лабораторные данные, рентгенологические данные, историю сопутствующих заболеваний, терапевтические вмешательства во время госпитализации и клинические результаты. Демографическая информация о пациенте (возраст и пол), клинические характеристики (лихорадка, кашель, усталость, одышка, частота сердечных сокращений, частота дыхания и артериальное давление), а также продолжительность от появления симптомов до поступления были получены из электронной медицинской системы. Данные рентгенологического отчета (односторонние и двусторонние поражения, диагностированные с помощью КТ) были получены из системы получения изображений и системы связи. Лабораторные данные (лейкоциты, С-реактивный белок, прокальцитонин, D-димер, маркеры функции органов, К<sup>+</sup>, LDL-с [липопротеины низкой плотности], SaO<sub>2</sub> и глюкоза крови) были получены из лабораторной информационной системы. Сопутствующие заболевания (гипертония, диабет, ишемическая болезнь сердца, хронические заболевания почек, цереброваскулярные заболевания, хронические заболевания печени и ХОБЛ) были извлечены из истории болезни. Больничные лекарства и вмешательства были собраны по советам врача. Личная информация, идентифицирующая здоровье (например, имя и идентификатор), была анонимна, и каждому участнику перед извлечением данных был предоставлен идентификатор исследования с использованием электронной системы кодирования для

сохранения конфиденциальности пациента. Данные были тщательно рассмотрены и подтверждены опытными врачами и дважды проверены, чтобы гарантировать точность процедур извлечения данных.

### ***Определение.***

Начало COVID-19 было определено как момент времени, когда впервые были замечены симптомы. Пациенты с артериальной гипертензией, получившие ИАПФ/БРА во время госпитализации, были классифицированы как группа ИАПФ/БРА. Пациенты с гипертонией, которые не получали ИАПФ/БРА во время госпитализации, были классифицированы как контрольная группа. В когортный анализ с сопоставимыми показателями склонности подгруппы были включены пациенты, принимающие гипотензивные препараты, участники, принимающие ИАПФ/БРА и другие гипотензивные препараты во время пребывания в стационаре. Пациенты, которые прекратили лечение гипертонии из-за невозможности принимать лекарства (например, гипотония, перевод на ИВЛ без назального кормления и неспособность перорально принимать лекарства, или повышение уровня креатинина) во время госпитализации все еще были включены в когорту. Первичная конечная точка была определена как 28-дневная смерть от всех причин. ОРДС и септический шок были определены в соответствии с временным руководством ВОЗ «Клиническое ведение тяжелой острой респираторной инфекции при подозрении на COVID-19». [13] Острое повреждение почек определяли, как повышение уровня креатинина в сыворотке крови, равное или превышающее 26,5 мкмоль/л в течение 48 часов. [14] Повреждение сердца определяли, как сывороточный уровень тропонина I (сТNI), сердечного тропонина T (сТNT) или высоко чувствительного сердечного тропонина I (hs-сТNI) выше верхнего предела нормы. ДВС определялось в соответствии с критериями, определенными Международным обществом по тромбозу и гемостазу (ISTH). [15]



### ***Анализ исходно уравненный по степени риска.***

Когорты с сопоставимыми показателями склонности были созданы на основе переменных, которые, как ожидается, будут потенциальными препятствиями, связанными с воздействием ИАПФ/БРА, включая возраст, пол, лихорадку, кашель, одышку, сопутствующие заболевания (сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца и хроническая почечная недостаточность), двусторонние поражения легких, частота повышения СРБ и креатинина. Мы учли несбалансированные переменные (D-димер, прокальцитонин и одностороннее поражение) и назначенные препараты (противовирусные и гиполипидемические препараты) между группами в модели смешанного эффекта Кокса. Мы использовали непараметрическое вычисление пропущенных значений, основанное на алгоритме Фореста, чтобы учесть пропущенные данные о лабораторных переменных повышенного уровня креатинина, уровней СРБ, прокальцитонина, D-димера и одностороннего поражения. [16] Также были оценены внутренние перекрестно проверенные ошибки. Участники обеих групп исследования были спарены в соответствии с оценками склонности с использованием точного соответствия со значением 0,05. Баланс ковариат оценивали путем оценки стандартизированных различий (SD) до и после сопоставления, и небольшое абсолютное значение менее 0,1 считалось успешным балансом между двумя группами. Для когортного анализа у всех пациентов с артериальной гипертензией и у пациентов, получавших гипотензивную терапию, соотношения ИАПФ/БРА и не-ИАПФ/БРА были спарены 1: 2 и 1: 1 соответственно.

### ***Статистический анализ.***

Непрерывные переменные были выражены как средний и межквартильный размах (IQR), а категориальные переменные были выражены как число и процент (%). Статистические различия между двумя группами анализировались с использованием U-критерия Манна-Уитни для непрерывных переменных, а категориальные переменные сравнивались с

использованием точного критерия Фишера или критерия  $\chi^2$ . Риск составных конечных точек и соответствующее отношение рисков (HR) были рассчитаны с использованием пропорциональной модели риска Кокса. Была проведена коррекция с использованием нескольких переменных, включая возраст, пол, сопутствующие заболевания (диабет, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания и хронические заболевания почек) и используемые препараты (противовирусные препараты и препараты, снижающие уровень липидов). Мы смоделировали сайт как случайный эффект в модели Кокса со смешанным эффектом. Пропорциональные риски были проверены с использованием корреляционного тестирования на основе остатков Шенфельда. Различия в показателях заболеваемости (IRD) были рассчитаны для обеспечения различия в уровне заболеваемости при абсолютном изменении. Накопленные показатели смертности сравнивались с использованием метода Каплана-Мейера. Двухстороннее  $\alpha$  менее 0,05 считалось статистически различным. Из-за возможной ошибки типа 1 из-за множественных сравнений результаты анализа вторичных конечных точек следует интерпретировать как исследовательские. Данные были проанализированы в R-3.6.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) and SPSS Statistics (version 23.0, IBM, Armonk, NY, USA).

#### ***Анализ чувствительности.***

Был проведен анализ E-значения, чтобы оценить надежность связи между использованием ИАПФ/БРА и смертностью от всех причин в модели Кокса со смешанным эффектом для решения проблемы неизмеримых смешиваний с использованием методологии VanderWeele и Ding. [17-19] Значение E является альтернативным подходом к анализу чувствительности к неизмеримым путаницам в наших исследованиях, которое позволяет избежать предположений, которые, в свою очередь, требуют субъективного назначения входных данных для некоторых формул. Если сила неизмеренного смешения слабее, чем указано в E-value, то основной результат исследования не может



быть отменен одним из неизмеренных факторов. Таким образом, значения E могут помочь оценить надежность основного результата исследования, учитывая, является ли немерным неоправданное смещение этой величины. Мы провели два анализа чувствительности, чтобы оценить надежность когортного анализа, сопоставимого с оценкой предрасположенности, среди всех пациентов с артериальной гипертензией, используя пары 1: 2. В первом анализе чувствительности сопутствующий диабет не был включен в сопоставление, в то время как второй анализ чувствительности был проведен с добавлением цереброваскулярного заболевания в качестве сопоставимой переменной. Мы провели анализ поднабора, ограниченный для пациентов, которые принимали гипотензивных препараты, применяя сопоставляемые переменные как выше с соотношением спаривания в 1: 1.

## **ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ**

### ***Участники.***

В это исследование вошли 3611 пациентов с COVID-19, которые были госпитализированы в девять больниц в Хубэй, Китай. После исключения 181 участника в соответствии с нашими критериями исключения, 3430 участников были включены в последующий анализ: 1128 случаев гипертонической болезни и 2302 случая нормотензивных пациентов. Среди 1128 участников с артериальной гипертензией и COVID-19, 188 были рандомизированы в группу ИАПФ/БРА (средний возраст 64 [IQR 55-68] лет; 53,2% мужчин), а остальные 940 в контрольную группу (средний возраст 64 [IQR 57-69]; 53,5% мужчин). Динамические изменения артериального давления в течение 28-дневного периода наблюдения после госпитализации были одинаковыми в обеих группах. Что касается внутрибольничного лечения, в группе ИАПФ/БРА был более высокий процент пациентов, получавших противовирусную терапию (88,8% против 81,7%;  $P=0,02$ ) и гиполипидемическую терапию (22,9% против 10,0%;  $P=1,51 \text{ E-}6$ ).



### **Основные результаты.**

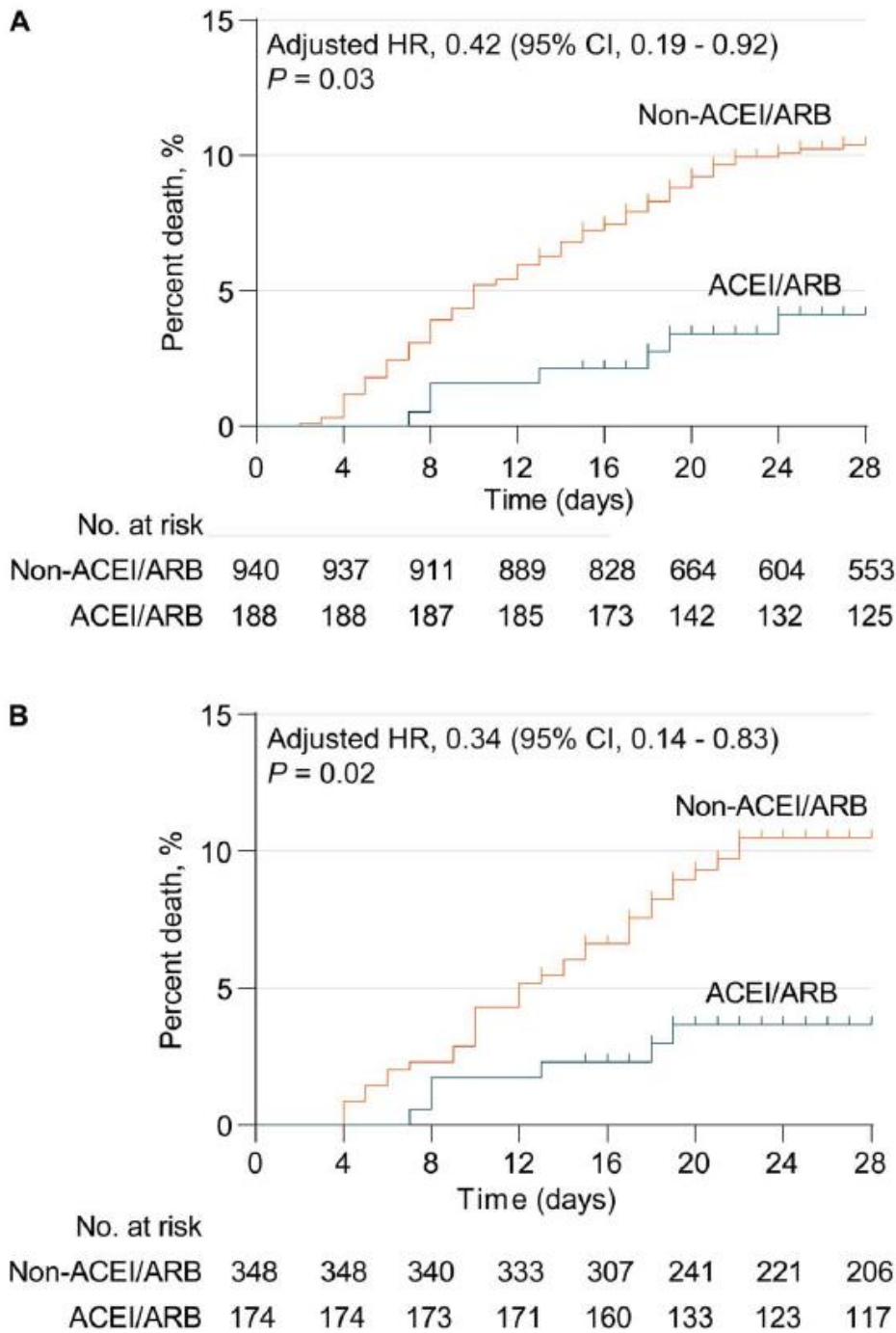
В течение 28-дневного периода наблюдения зарегистрировано 99 смертей из 1128 пациентов с гипертонией и COVID-19. Риск 28-дневной смертности от всех причин был значительно ниже в группе ИАПФ/БРА (3,7% [7/188] против 9,8% [92/940];  $P=0,01$ ). В модели смешанного эффекта Кокса после поправки на возраст, пол, сопутствующие заболевания и внутрибольничные препараты (противовирусные препараты и статины) использование ИАПФ/БРА ассоциировалось с более низкой смертностью от всех причин (скорректированное HR 0,42; 95% ДИ 0,19-0,92;  $P=0,03$ ) (**рис. 1А**). Значение E для точечной оценки первичной конечной точки составило 4,22 с верхним пределом ДИ 1,41. В нашем исследовании скорректированные коэффициенты риска (HR) для ассоциации известных переменных при смертности от всех причин в связи с COVID-19 были 1,08 (95% ДИ, 1,04-1,11;  $P=3,30 \text{ E-}6$ ) для возраста, 2,23 (95 % ДИ 1,45-3,43;  $P=2,78 \text{ E-}4$ ) для пола, 1,47 (95% ДИ, 0,86-2,52;  $P=0,16$ ) для ишемической болезни сердца и 1,35 (95% ДИ, 0,58-3,16;  $P=0,49$ ) для цереброваскулярных заболеваний.

Мы также провели анализ, сопоставленный с оценкой предрасположенности, чтобы учесть смешивание, которое могло привести к защитной связи между использованием ИАПФ/БРА и смертностью от всех причин. Мы успешно сопоставили 174 пациента с артериальной гипертензией в группе ИАПФ/БРА с группой без ИАПФ/БРА в соотношении 1: 2, и 522 человека были включены в выборки, сопоставленные по показателю склонности. Несбалансированные внутрибольничные препараты (противовирусный препарат и препараты, снижающие уровень липидов), увеличение D-димера и одностороннее поражение легких после сопоставления были скорректированы в модели смешанного эффекта Кокса в качестве случайного эффекта. Результаты оставались последовательными и статистически значимыми, демонстрируя более низкий риск смертности от всех причин у пациентов, которые получили ИАПФ/БРА (скорректированное HR, 0,37; 95% CI, 0,15-0,89;  $P=0,03$ ) (**рис. 2В**). Для дальнейшей оценки



надежности связи между использованием ИАПФ/БРА и смертностью, мы провели дополнительный анализ чувствительности с использованием различных соответствующих переменных. Результаты оставались последовательными и статистически значимыми в этих анализах чувствительности с HR 0,34 (95% ДИ, 0,14-0,82; P=0,02) в первом анализе чувствительности и 0,33 (95% ДИ, 0,13-0,80; P=0,01) при втором анализе.

Поскольку 34,0% пациентов с артериальной гипертензией не получали гипотензивные препараты во время госпитализации, мы провели анализ соответствия показателей подгруппы у оставшихся 745 пациентов, которые получали по крайней мере один гипотензивный препарат во время госпитализации, чтобы дополнительно минимизировать потенциальное смещение. 181 пациент, принимающий ИАПФ/БРА, по сравнению с пациентами, принимавшими другие гипотензивные препараты, находился в паре 1: 1. Результаты показали, что использование ИАПФ/БРА в стационаре ассоциировалось с более низким риском смертности от всех причин (скорректированное HR, 0,29; 95% ДИ, 0,12-0,69; P=0,005) из-за COVID-19. Эта связь была дополнительно подтверждена анализами чувствительности с откорректированным HR 0,29 (95% ДИ 0,12-0,70; P=0,01) в первом анализе чувствительности, не включающем диабет в качестве соответствующей переменной, и 0,30 (95% ДИ 0,13-0,71; P=0,01) во втором анализе чувствительности с добавлением цереброваскулярного заболевания в качестве соответствующей переменной.



**Рисунок 1.** Кривые Каплана-Мейера кумулятивной вероятности смертности от COVID-19 в течение 28-дневного периода наблюдения в когорте ИАПФ/БРА и контрольной группе среди 1128 пациентов с артериальной гипертензией в непарной модели. Среднее время наблюдения (IQR) было 28 дней (20-28) в когорте ИАПФ/БРА и 28 (19-28) в контрольной когорте (A). Модель соответствия с оценкой предрасположенности и среднее время наблюдения (IQR) составили 28 (20,5-28) в когорте ИАПФ/БРА и 28 (18-28) в контрольной когорте(B).



### ***Вторичные результаты.***

Частота септического шока составила 3,2% у пациентов в группе ИАПФ/БРА против 8,0% в контрольной группе [P=0,03]; IRD - 0,19 [95% ДИ, -0,36 - -0,01], частота ДВС (0,0% против 2,3%, P=0,04; IRD, -0,23 (95% ДИ, -0,52-0,07)). В модели смешанного эффекта Кокса использование ИАПФ/БРА было связано с более низким риском развития септического шока (скорректированное HR, 0,36; 95% CI, 0,16-0,84; P=0,01).

В когортном анализе, исходно уравненном по степени риска, риск септического шока был ниже в группе ИАПФ/БРА (скорректированное HR, 0,32 [95% ДИ, 0,13–0,80; P=0,01]; IRD, -0,20 [95% ДИ, -0,39 - -0,01]), среди всех лиц с артериальной гипертензией. В подгруппе пациентов, которые получали по крайней мере один гипотензивный препарат во время госпитализации, результаты оставались согласованными (скорректированное HR, 0,24 [95% ДИ, 0,10-0,63; P=0,003]; IRD, -0,31 [95% ДИ, -0,54 -0,09]).

### ***Сравнение пациентов с артериальной гипертензией и без артериальной гипертензии.***

По сравнению с нормотензивными пациентами, в группе гипертоников был более высокий процент одышки, сопутствующих заболеваний и аномальных лабораторных показателей при поступлении, и они получали более интенсивные внутрибольничные вмешательства. В течение 28-дневного периода наблюдения сопутствующая артериальная гипертензия была в значительной степени связана с более высоким риском смертности от всех причин (скорректированное HR 1,41; 95% ДИ 1,03-1,94; P=0,03), а также с риском развития полиорганной недостаточности.

## **ОБСУЖДЕНИЕ**

В этом многоцентровом ретроспективном исследовании использование ИАПФ/БРА в стационаре ассоциировалось с более низким риском смертности от всех причин из-за COVID-19 по сравнению с неиспользованием ИАПФ/БРА

или использованием другого гипотензивного препарата среди пациентов с гипертонией. Хотя вполне вероятно, что неизмеримое смешение могло способствовать наблюдаемой защитной ассоциации, эти данные свидетельствуют о том, что использование ИАПФ/БРА в стационаре не было связано с повышенной смертностью при COVID-19. Эти результаты предоставляют клинические данные в поддержку недавно опубликованных рекомендаций нескольких международных обществ о продолжении приема ИАПФ/БРА у пациентов с COVID-19. [20,21] Учитывая ретроспективный характер этого исследования, эти данные требуют дальнейшей проверки в географически разнообразных, проспективных, когортных исследованиях. Рандомизированные контролируемые исследования необходимы для изучения эффективности применения ИАПФ/БРА у пациентов с артериальной гипертензией и COVID-19.

Преыдушие клинические исследования показали, что артериальная гипертензия является фактором риска для более высокой смертности у пациентов, страдающих SARS и MERS. [22-24] Аналогично ассоциации между гипертонией и другими предыдущими вспышками новых коронавирусных инфекций, недавние исследования на пациентах с COVID-19 также показали, что гипертония связана с более высокой смертностью при COVID-19 по сравнению с нормотензивными пациентами. [3,4] Основной патогенный механизм, связывающий гипертонию и тяжесть инфекции COVID-19, еще предстоит выяснить. Было выдвинуто предположение, что чрезмерная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РАС) может способствовать прогрессированию повреждения легких, связанного с COVID-19, путем стимулирования воспалительного ответа и цитокинового шторма, [25] стимулируя оксидазную систему NADH/NADPH [26], вызывая при этом сморщивание клеток и вазоконстрикцию. [27] Необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше понять основные биологические механизмы, вовлеченные в связь между гипертонией и неблагоприятными исходами при COVID-19.



При лечении артериальной гипертензии у пациентов с COVID-19 использование ИАПФ и БРА было спорным вопросом. Эти терапевтические эффекты включают вовлечение рецептора ACE2, известного клеточного рецептора, который необходим для проникновения вируса SARS-COV-2 и размножения в клетках-хозяевах. Применение ИАПФ и БРА может увеличить экспрессию ACE2 в исследованиях на животных. [7,8] Потенциально, ИАПФ/БРА могут увеличить экспрессию ACE2, способствуя тем самым восприимчивости к SARS-COV-2 и утяжелению заболевания COVID-19. И наоборот, ACE2 отрицательно регулирует PAC и служит противовесом функции ангиотензин-превращающего фермента. Его экспрессия значительно снижается после заражения SARS-COV, способствуя гиперактивированным каскадам PAC. [28] Как следствие, уменьшение клеточных рецепторов ACE2 у мышей придает устойчивость к инфекции SARS-COV, но также приводит к усилению проницаемости сосудов, отеку легких, накоплению нейтрофилов и легочной дисфункции. [10,29] Рекомбинантный белок ACE2 защищает от острого повреждения легких на мышинной модели ОРДС и SARS. Ретроспективный обзор 539 последовательно госпитализированных пациентов с вирусной пневмонией указывает на то, что продолжающееся применение ИАПФ или БРА в стационаре может снизить риск пневмонии и смерти (ИАПФ, OR, 0,64 для риска пневмонии; OR, 0,25 для внутригоспитальной летальности; БРА, OR, 0,48 для риска пневмонии; OR, 0,75 для внутригоспитальной летальности). [30]

Более недавнее исследование Liu et al. показывает, что концентрация ангиотензина II в плазме значительно повышается после инфицирования SARS-COV-2. [31] Влияние ИАПФ/БРА на исходы, связанные с COVID-19, не было полностью изучено. Кроме того, было высказано предположение, что среди пациентов с ХОБЛ БРА может быть более эффективным, чем ИАПФ для снижения тяжести и смертности от ХОБЛ. [32] Это исследование не было разработано для оценки различий полезных эффектов ИАПФ по сравнению с БРА по сравнению с комбинацией ИАПФ/БРА в улучшении результатов у



пациентов с COVID-19. Дифференциальная эффективность использования ИАПФ и БРА для улучшения результатов, связанных с COVID, также должна быть изучена в дальнейших исследованиях.

Заявление, совместно опубликованное Американской кардиологической ассоциацией (АНА), Американским обществом по сердечной недостаточности (HFSA) и Американским колледжем кардиологов (ACC), [20], а также заявление Международного общества гипертонии (ISH) по COVID-19 [21] настоятельно рекомендовало продолжение приема ИАПФ или БРА пациентам с сопутствующей гипертензией и COVID-19. Главный аргумент в пользу продолжения приема этих препаратов заключается в том, что нет клинических данных, показывающих, улучшит или ухудшит течение COVID-19 прием ИАПФ/БРА. Поэтому не рекомендуется модифицировать или менять гипотензивную терапию до полной оценки возможного влияния ИАПФ/БРА среди пациентов с COVID-19. Наши результаты в этой статье предоставляют доказательства, подтверждающие непрерывное использование ИАПФ/БРА у пациентов с гипертензией, инфицированных SARS-COV-2. Сопутствующие заболевания и прием других препаратов могут привести к путанице в связи между применением ИАПФ/БРА и смертностью от COVID-19. Предыдущие исследования показали, что гипокалиемия может быть маркером свободного ангиотензина II, [33,34] и, следовательно, гипокалиемия может модифицировать взаимосвязь между гипотензивной терапией и исходами при инфекции COVID-19. Необходимы дальнейшие исследования для изучения роли гипокалиемии и гипертензии, а также использования ИАПФ/БРА и влияния на тяжесть COVID-19. Защитный эффект ИАПФ/БРА также может быть обусловлен благоприятным воздействием на микрососудистые осложнения, что снижает сердечно-сосудистую и почечную заболеваемость. [35,36]

В целом, эти результаты предполагают потенциальные положительные эффекты, наблюдаемые при продолжении использования ИАПФ/БРА, и возможный вклад активации РАС в патогенез тяжести ХОБЛ-19 у пациентов

с артериальной гипертензией. Учитывая влияние неизмеряемых потенциальных факторов, мы провели анализ E-значения и обнаружили, что значение E было значительно больше, чем принятые факторы риска для смертности при COVID-19. Таким образом, маловероятно, чтобы существовал неизмеренный спутник, который мог бы изменить вывод о том, что использование ИАПФ/БРА не связано с увеличением смертности от COVID-19, как было показано в этом исследовании.

## REFERENCES

1. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of V. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;doi:10.1038/s41564-020-0695-z
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;doi:10.1056/NEJMoa2002032
3. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama.* 2020;doi:10.1001/jama.2020.1585
4. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study.
5. Flack JM and Adekola B. Blood pressure and the new ACC/AHA hypertension guidelines. *Trends Cardiovasc Med.* 2020;30:160-164. doi:10.1016/j.tcm.2019.05.003
6. Kovell LC, Ahmed HM, Misra S, Whelton SP, Prokopowicz GP, Blumenthal RS and McEvoy JW. US Hypertension Management Guidelines: A Review of the Recent Past and Recommendations for the Future. *J Am Heart Assoc.* 2015;4doi:10.1161/JAHA.115.002315
7. Igase M, Kohara K, Nagai T, Miki T and Ferrario CM. Increased expression of angiotensin converting enzyme 2 in conjunction with reduction of neointima by angiotensin II type 1 receptor blockade. *Hypertens Res.* 2008;31:553-9. doi:10.1291/hypres.31.553
8. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, Diz DI and Gallagher PE. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation.* 2005;111:2605-10. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461



9. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G, Hu Y, Tao Z-W, Tian J-H, Pei Y-Y, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;doi:10.1038/s41586-020-2008-3
10. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, Huan Y, Yang P, Zhang Y, Deng W, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005;11:875-9. doi:10.1038/nm1267
11. National Health Commission of China. New Coronavirus Pneumonia Prevention and Control Program. 2020.
12. World Health Organization. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases Interim guidance. 2020. <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>
13. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. 2020. [https://www.who.int/publications-detail/clinicalmanagement-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinicalmanagement-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
14. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, Herzog CA, Joannidis M, Kribben A, Levey AS, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney International Supplements*.
15. Gando S, Wada H, Thachil J, Scientific, Standardization Committee on DICotISoT and Haemostasis. Differentiating disseminated intravascular coagulation (DIC) with the fibrinolytic phenotype from coagulopathy of trauma and acute coagulopathy of trauma-shock (COT/ACOTS). *J Thromb Haemost*. 2013;11:826-35. doi:10.1111/jth.12190
16. Waljee AK, Mukherjee A, Singal AG, Zhang Y, Warren J, Balis U, Marrero J, Zhu J and Higgins PD. Comparison of imputation methods for missing laboratory data in medicine. *BMJ Open*. 2013;3doi:10.1136/bmjopen-2013-002847
17. VanderWeele TJ and Ding P. Sensitivity Analysis in Observational Research: Introducing the E-Value. *Ann Intern Med*. 2017;167:268-274. doi:10.7326/M16-2607
18. Mathur MB, Ding P, Riddell CA and VanderWeele TJ. Web Site and R Package for Computing Evalues. *Epidemiology*. 2018;29:e45-e47. doi:10.1097/EDE.0000000000000864
19. Haneuse S, VanderWeele TJ and Arterburn D. Using the E-Value to Assess the Potential Effect of Unmeasured Confounding in Observational Studies. *Jama*. 2019;321:602-603. doi:10.1001/jama.2018.21554
20. American Heart Association (AHA), Heart Failure Society of America (HFSA) and American College of Cardiology (ACC). Patients taking ACE-i and ARBs who contract COVID-19 should continue treatment, unless otherwise advised by their physician. 2020.



21. International Society of Hypertension. A statement from the International Society of Hypertension on COVID-19. 2020.
22. Morra ME, Van Thanh L, Kamel MG, Ghazy AA, Altibi AMA, Dat LM, Thy TNX, Vuong NL, Mostafa MR, Ahmed SI, et al. Clinical outcomes of current medical approaches for Middle East respiratory syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2018;28:e1977. doi:10.1002/rmv.1977
23. Matsuyama R, Nishiura H, Kutsuna S, Hayakawa K and Ohmagari N. Clinical determinants of the severity of Middle East respiratory syndrome (MERS): a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2016;16:1203. doi:10.1186/s12889-016-3881-4
24. Chen M, Yang ZD, Smith KM, Carter JD and Nadler JL. Activation of 12-lipoxygenase in proinflammatory cytokine-mediated beta cell toxicity. *Diabetologia*. 2005;48:486-95. doi:10.1007/s00125-005-1673-y
25. Rodriguez-Iturbe B, Pons H and Johnson RJ. Role of the Immune System in Hypertension. *Physiol Rev*. 2017;97:1127-1164. doi:10.1152/physrev.00031.2016
26. Zhang Y, Murugesan P, Huang K and Cai H. NADPH oxidases and oxidase crosstalk in cardiovascular diseases: novel therapeutic targets. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:170-194. doi:10.1038/s41569-019-0260-8
27. Dhaun N and Webb DJ. Endothelins in cardiovascular biology and therapeutics. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16:491-502. doi:10.1038/s41569-019-0176-3
28. Kuba K, Imai Y and Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 in lung diseases. *Curr Opin Pharmacol*. 2006;6:271-6. doi:10.1016/j.coph.2006.03.001
29. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, Yang P, Sarao R, Wada T, Leong-Poi H, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005;436:112-6. doi:10.1038/nature03712
30. Henry C, Zaizafoun M, Stock E, Ghamande S, Arroliga AC and White HD. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins on viral pneumonia. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2018;31:419-423. doi:10.1080/08998280.2018.1499293
31. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, Wang Z, Li J, Li J, Feng C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci*. 2020;doi:10.1007/s11427-020-1643-8
32. Lai CC, Wang YH, Wang CY, Wang HC, Yu CJ and Chen L. Comparative effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on the risk of pneumonia and severe exacerbations in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:867-874. doi:10.2147/COPD.S158634
33. Te Riet L, van Esch JH, Roks AJ, van den Meiracker AH and Danser AH. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations. *Circ Res*. 2015;116:960-75.



doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.303587

34. Kozhuharov N, Goudev A, Flores D, Maeder MT, Walter J, Shrestha S, Gualandro DM, de Oliveira Junior MT, Sabti Z, Muller B, et al. Effect of a Strategy of Comprehensive Vasodilation vs Usual Care on Mortality and Heart Failure Rehospitalization Among Patients With Acute Heart Failure: The GALACTIC Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2019;322:2292-2302. doi:10.1001/jama.2019.18598

35. Paulus WJ and Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:263-71. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.092

36. Wang TZ, Kodiyanplakkal RPL and Calfee DP. Antimicrobial resistance in nephrology. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15:463-481. doi:10.1038/s41581-019-0150-7