

Применение блокаторов ренин-ангиотензиновой системы у пациентов с COVID-19

А.В. Родионов✉

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Пандемия COVID-19 ставит перед врачами много вопросов, связанных с лечением как самого коронавирусного заболевания, так и сопутствующей патологии. Известно, что возбудитель SARS-CoV-2 проникает в организм через рецептор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)-2, в связи с чем возникает вопрос о допустимости применения блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС), в том числе ингибиторов АПФ у этих пациентов. Многочисленные когортные исследования, единичные рандомизированные контролируемые исследования и их метаанализы продемонстрировали безопасность применения блокаторов РАС у пациентов с COVID-19 в сочетании с сохранением их органопротективного действия. Остается неясным, оказывают ли эти препараты собственное благоприятное влияние на течение COVID-19. Выбор конкретного блокатора РАС у пациентов с коронавирусной инфекцией и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями должен основываться на фармакокинетических и фармакодинамических свойствах препаратов, анализе сочетанной патологии и оценке возможных лекарственных взаимодействий.

Ключевые слова: COVID-19, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, артериальная гипертензия

Для цитирования: Родионов А.В. Применение блокаторов ренин-ангиотензиновой системы у пациентов с COVID-19. Consilium Medicum. 2021; 23 (10): 760–764. DOI: 10.26442/20751753.2021.10.201139

REVIEW

The use of renin-angiotensin system blockers in patients with COVID-19

Anton V. Rodionov✉

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

The COVID-19 pandemic poses a lot of questions for doctors regarding the treatment of both the coronavirus disease itself and the comorbidities. It is known that SARS-CoV-2 enters the cells through the angiotensin-converting enzyme (ACE)-2 receptor, which raises the question about permissibility of the use of renin-angiotensin system (RAS) blockers, and specifically ACE inhibitors, in these patients. Numerous cohort studies, single randomized controlled trials and their meta-analyses have demonstrated the safety of the use of RAS blockers in COVID-19 patients, as well as their organoprotective effect. It remains unclear whether these drugs have their own beneficial effect on the course of COVID-19. The selection of a particular RAS blocker in patients with coronavirus infection and cardiovascular comorbidities should be based on the pharmacokinetic and pharmacodynamic features of the drugs, as well as the analysis of comorbidity and the assessment of possible drug interactions.

Keywords: COVID-19, angiotensin-converting enzyme inhibitors, arterial hypertension

For citation: Rodionov AV. The use of renin-angiotensin system blockers in patients with COVID-19. Consilium Medicum. 2021; 23 (10): 760–764. DOI:10.26442/20751753.2021.10.201139

Подходит к завершению 2-й год пандемии COVID-19; и сейчас уже очевидно, что SARS-CoV-2 поражает не только систему органов дыхания и что возбудитель заболевания нельзя рассматривать лишь как респираторный вирус. Коронавирусная инфекция, к сожалению, оказывает влияние и на сердечно-сосудистую систему, причем как у исходно здоровых пациентов, так и у тех, кто уже страдает сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Во-первых, возбудитель SARS-CoV-2, обладая мощным иммуновоспалительным потенциалом, усиливает эндотелиальную дисфункцию и повышает риск тромбообразования, приводя к повышению риска атеротромботических и тромбоэмболических катастроф. Кроме того, хотя и незначительно, но повышается риск иммунного воспаления миокарда. Во-вторых, большое значение приобретают организационные сложности ведения пациентов: в ковидных стационарах фоновые ССЗ становятся «сопутствующими заболеваниями», и врачи непрофильных специальностей не обладают достаточными знаниями для лечения таких

распространенных болезней, как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет и др. Пациенты не могут попасть на плановый прием к своему врачу, иногда самостоятельно прекращают прием кардиотропных препаратов, опасаясь полипрагмазии и лекарственных взаимодействий [1]. Эти обстоятельства служат поводом для обсуждения важности кардио- и ангиопротекции для пациентов как с факторами риска, так и с установленными ССЗ.

С самого начала изучения возбудителя COVID-19 стало известно, что точкой входа коронавируса является рецептор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)-2 – мембранного белка, катализирующего превращение ангиотензина I в ангиотензин 1–9 и ангиотензина II в ангиотензин 1–7. Роль АПФ-2 не до конца понятна, считается, что ангиотензин 1–7 обладает функцией вазодилатора [2].

С учетом отсутствия реальной возможности повлиять на эту мишень в клинической практике вопросы, связанные с воздействием на АПФ-2, практически не обсуждаются. Однако информация о связывании коронавирусов

Информация об авторе / Information about the author

✉ **Родионов Антон Владимирович** – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: rodionov_a_v_1@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0003-1565-5440

✉ **Anton V. Rodionov** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: rodionov_a_v_1@staff.sechenov.ru;
ORCID: 0000-0003-1565-5440

с рецептором АПФ-2 поставила перед специалистами вопрос о том, безопасно ли продолжение терапии или назначение ингибиторов АПФ (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) пациентам, имеющим риск заражения COVID-19, а также тем, кто уже инфицирован. Первоначально встречались попытки объяснить более высокую смертность пожилых людей именно тем, что они чаще принимают блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС) [3]. Конечно, причинная связь, как теперь понятно, совершенно иная: пожилые пациенты относятся к группе наибольшего риска при COVID-19 и одновременно имеют множество сопутствующих заболеваний, в том числе гипертензию и ССЗ. Однако в феврале – апреле 2020 г. ряд экспертов высказывали позицию о необходимости отмены блокаторов РАС и замены их на другие классы препаратов, но очевидно, что в этом случае терялось бы органопротективное действие ИАПФ и БРА, обладающих доказанным влиянием на прогноз у пациентов с АГ, сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца, сердечной и почечной недостаточностью.

В фундаментальных исследованиях показано, что некоторые БРА (олмесартан, телмисартан, лозартан и азилсартан), а также ИАПФ каптоприл и лизиноприл увеличивают концентрацию матричной РНК или белка АПФ-2 у крыс и в клеточных линиях Saco-2, однако дозы БРА и ИАПФ в доклинических исследованиях были намного выше доз, используемых в клинической практике, поэтому показанное влияние препаратов на экспрессию и активность АПФ-2 нельзя экстраполировать на клиническую практику. Клинические данные о влиянии БРА или ИАПФ на экспрессию или активность АПФ-2 в тканях человека *in vivo* отсутствуют [4, 5].

Уже в апреле 2020 г. опубликовано 1-е когортное исследование, выполненное с участием 1128 пациентов, в котором показано, что среди госпитализированных с COVID-19 и сопутствующей АГ назначение ИАПФ/БРА было связано с более низкой общей смертностью (3,7%) по сравнению с пациентами, не принимавшими ИАПФ/БРА (9,8%) [6]. Очевидно, что когортное нерандомизированное исследование имеет определенные ограничения, однако оно стало отправной точкой для дальнейшего изучения вопроса.

В августе 2020 г. на Европейском конгрессе кардиологов представлено бразильское исследование BRACE-Corona, в котором рандомизировали 659 стационарных пациентов с COVID-19 легкой и умеренной степени тяжести, которые принимали ИАПФ или БРА до госпитализации. Целью исследования была оценка внутрибольничной и 30-дневной выживаемости в зависимости от продолжения ($n=325$) или прекращения ($n=334$) приема ИАПФ или БРА. По результатам исследования статистически значимых различий между группами не было. Смертность составила 2,7% для группы отмены против 2,8% для группы продолжения; отношение шансов (ОШ) 0,97, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,38–2,52. Таким образом, авторы пришли к выводу, что если у пациентов есть показания к продолжению лечения блокаторами РАС, то терапию прекращать не следует [7].

G. Mancía и соавт. провели исследование «случай-контроль» с участием пациентов с подтвержденным COVID-19 в регионе Ломбардия (Италия), который серьезно пострадал от пандемии. В этом исследовании 6272 пациентов с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2, которая была диагностирована в период с 21 февраля по 11 марта 2020 г., сравнивали с 30 759 пациентами из контрольной группы. В многомерном регрессионном анализе ни ИАПФ, ни БРА не были связаны с вероятностью инфекции SARS-CoV-2. Дополнительный анализ, в котором сравнивали пациентов с тяжелым и смертельным течением инфекции с пациентами подобранной контрольной группы, также не показал связи между этими препаратами и тяжелым течением COVID-19 [8].

H. Reynolds и соавт. провели исследование, основанное на данных электронных медицинских карт 12 594 пациентов системы здравоохранения Нью-Йоркского университета, прошедших тестирование на COVID-19 в период с 1 марта по 15 апреля 2020 г. Из 5894 пациентов с положительным тестом у 1002 констатировано тяжелое течение болезни (поступление в отделение интенсивной терапии, искусственная вентиляция легких или смерть). При помощи метода псевдорандомизации авторы оценили, связана ли вероятность положительного результата теста с каждым из нескольких классов антигипертензивных препаратов, а также есть ли корреляция между тяжестью заболевания COVID-19 у лиц и теми же классами препаратов. Байесовский анализ не продемонстрировал взаимосвязи между положительным результатом теста и тяжестью заболевания ни с одним из проанализированных классов препаратов, включая ИАПФ и БРА [9].

Авторы нескольких других исследований, проведенных в Китае и Великобритании, пришли к такому же выводу [10–13]. Среди небольших когортных исследований примечательна работа J. Meng и соавт. ($n=42$). Помимо оценки тяжести клинического течения у пациентов с COVID-19 авторы проанализировали уровень интерлейкина-6 и отдельные показатели клеточного иммунитета. Показано, что у пациентов, получавших терапию ИАПФ или БРА, не только была более низкой частота тяжелого течения болезни, но и имелась тенденция к более низкому уровню интерлейкина-6 в периферической крови. Кроме того, терапия блокаторами РАС увеличивала количество CD3 и CD8 Т-клеток в периферической крови и снижала пиковую вирусную нагрузку по сравнению с другими гипотензивными препаратами. Эти данные подтверждают пользу ИАПФ или БРА для потенциального улучшения клинических исходов у пациентов с COVID-19, имеющих АГ [10].

Эти исследования не поддерживают гипотезу о том, что назначение ИАПФ или БРА повышает риск заражения SARS-CoV-2, развития тяжелой формы COVID-19 среди уже инфицированных или повышает летальность у COVID-положительных пациентов. Безусловно, наблюдательные исследования имеют очевидные недостатки, связанные с пассивным набором больных и относительной несопоставимостью основной группы и группы контроля. Тем не менее тот факт, что несколько исследований в разных популяциях и с разным дизайном пришли к одинаковому выводу, позволяет заключить, что продолжение использования ИАПФ и БРА не наносит вреда пациентам с COVID-19.

В марте 2021 г. выполнен метаанализ 52 исследований (40 когортных исследований, 6 серий случаев, 4 исследования «случай-контроль», 1 рандомизированное клиническое исследование и 1 перекрестное), в которых приняли участие 101 949 пациентов: из них 26 545 (26%) получали ИАПФ или БРА. С поправкой на ковариаты у пациентов, получавших блокаторы РАС, отмечено достоверное снижение риска смерти [скорректированное отношение рисков (ОР) 0,57, 95% ДИ 0,43–0,76; $p<0,001$] и тяжелых нежелательных явлений (ОР 0,68, 95% ДИ 0,53–0,88; $p<0,001$). По заключению авторов, прием блокаторов РАС у пациентов с COVID-19, страдающих АГ или множественными сопутствующими заболеваниями, не связан с более высокой смертностью и риском тяжелых нежелательных явлений. Напротив, ИАПФ и БРА могут обладать протективным действием, особенно у пациентов с АГ [14].

В метаанализ N. Jia и соавт. включено 28 исследований с 73 465 пациентами, в 22 исследованиях с 19 871 пациентом оценивали смертность от всех причин. Результаты показали отсутствие связи между использованием ИАПФ/БРА и смертностью: ОШ 1,02, 95% ДИ 0,71–1,46; $p=0,90$, индекс гетерогенности – I^2 88%; скорректированное ОШ у 6260 пациентов из 0,96, 95% ДИ 0,77–1,18; $p=0,68$, I^2 0%.

В 6 исследованиях с участием 10 030 пациентов показано снижение смертности при лечении ИАПФ/БРА: ОШ 0,53, 95% ДИ 0,34–0,84; $p=0,007$, I^2 68%. На основании полученных данных авторы пришли к выводу, что ИАПФ/БРА не повышают госпитальную смертность от всех причин у пациентов с COVID-19, но могут быть связаны со снижением риска 30-дневной смертности от всех причин [15].

Наконец, в последний метаанализ М. Fernando и соавт. включено 26 исследований, в которых участвовали 8389 человек, получавших ИАПФ и БРА, и 20 989 человек, не получавших блокаторы РАС. Обращало на себя внимание то, что у пациентов, которым назначали ИАПФ или БРА, было больше факторов риска сердечно-сосудистых осложнений. В метаанализе продемонстрирована связь между назначением ИАПФ/БРА и тяжелым течением или фатальным исходом заболевания (ОР 1,23, 95% ДИ 1,06–1,42; $p=0,006$, $I^2=88\%$), но при анализе чувствительности эта связь исчезла. Не выявлено связи между назначением блокаторов РАС и смертностью (ОР 1,18, 95% ДИ 0,92–1,50; $p=0,19$, $I^2=82\%$). Полученные результаты авторы связывают с большей распространенностью факторов риска у пациентов, получавших ИАПФ и БРА, а не с собственным влиянием блокаторов РАС на течение болезни [16].

В контексте обсуждаемой темы представляют интерес данные международного регистра HOPE COVID-19 (Health Outcome Predictive Evaluation for COVID-19), в который включены данные 6503 пациентов из Испании и Италии. Из них до госпитализации 36,8% получали какой-либо блокатор РАС. Пациенты, получавшие блокаторы РАС, были старше, чаще мужского пола, с большим числом сопутствующих заболеваний – соответственно, смертность и частота перевода в отделение реанимации были выше, однако после статистической коррекции данных эти различия исчезли. Среди тех, кому лечение блокаторами РАС в стационаре было продолжено, были более молодые пациенты с менее тяжелым течением COVID-19. Пациенты, получавшие блокаторы РАС, демонстрировали значительно лучшие результаты с меньшими показателями смертности, госпитализации в отделение интенсивной терапии, респираторной недостаточности, потребности в искусственной вентиляции легких, сепсиса и почечной недостаточности ($p<0,05$ для всех). По мнению авторов, ни догоспитальное, ни стационарное назначение блокаторов РАС при COVID-19 не ухудшает прогноз, хотя указывает на группу высокого риска. При этом продолжение терапии улучшает выживаемость и уменьшает риск краткосрочных осложнений [17].

В настоящее время в Индии и Австралии продолжается набор в рандомизированное исследование CLARITY, целью которого будет изучить влияние БРА на тяжесть течения COVID-19 у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. В этом исследовании максимально переносимую суточную дозу БРА будут сравнивать со стандартным лечением [18].

Таким образом, на сегодняшний день не вызывает сомнений то, что блокаторы РАС (ИАПФ и БРА) не увеличивают риск инфицирования коронавирусом и безопасны для инфицированных и заболевших пациентов. Отдельные данные о более тяжелом течении болезни связаны лишь с тем, что пациенты, нуждающиеся в терапии блокаторами РАС, как правило, имеют более тяжелые соматический статус и коморбидность (АГ, ишемическую болезнь сердца, сахарный диабет, сердечную недостаточность).

В настоящее время в литературе нет доказательной базы по поводу преимущества одного блокатора РАС перед другим в условиях COVID-19. Имеющиеся когортные, рандомизированные исследования и их метаанализы, как правило, рассматривают оба класса препаратов в целом. Соответственно, в реальной клинической практике врачу остается ориентироваться на традиционные соображения, основанные на особенностях фармакокинетики и фар-

макодинамики препаратов, а также анализе сочетанной патологии и возможных лекарственных взаимодействий. Особенностью течения COVID-19 во многих ситуациях является комплексное повреждающее воздействие на печень, обусловленное как прямым вирусным повреждением, микротромбозами и цитокиновой реакцией, так и токсическим действием противовирусных и иммуносупрессивных препаратов. Так, в разной степени гепатотоксичностью обладают как «старые» антиковидные препараты, такие как гидроксихлорохин и лопинавир/ритонавир, так и те молекулы, которые применяют в сегодняшней практике (фавипиравир, ремдесивир, ивермектин). Описаны также поражения печени при использовании антиинтерлейкиновых препаратов (тоцилизумаб, анакинра) и ингибиторов янус-киназ (барицитиниб и т.д.) [19].

В этой ситуации для лечения сердечно-сосудистой патологии уместно вспомнить о лизиноприле – ИАПФ, который не подвергается печеночной трансформации, не является пролекарством и не связывается с белками плазмы крови [20, 21]. Последнее обстоятельство определяет возможность применения препарата в условиях множественных сложно прогнозируемых лекарственных взаимодействий.

В клинических исследованиях О.М. Михеевой и соавт., Л.Б. Лазебника и соавт. показаны эффективность и безопасность лизиноприла у пациентов с различными заболеваниями печени, в том числе неалкогольной жировой болезнью и циррозом, при этом по антигипертензивной эффективности лизиноприл превосходил эналаприл, а фармакокинетические кривые на фоне приема лизиноприла не различались у пациентов с циррозом печени и в контрольной группе [22, 23]. У пациентов после трансплантации печени сравнивали гипотензивную эффективность и влияние на состояние сосудистой стенки препаратов различных групп: антагониста кальция амлодипина, β -адреноблокатора биспролола и ИАПФ лизиноприла. Показано, что лизиноприл снижал артериальное давление эффективнее других препаратов и в большей степени улучшал податливость сосудистой стенки, чем биспролол и амлодипин [24].

С позиции современных клинических рекомендаций по лечению АГ большинству пациентов с данным заболеванием на старте показано назначение фиксированной комбинации лекарственных препаратов, что позволяет не только быстрее достичь целевого артериального давления, но и повысить приверженность лечению [25]. В настоящее время в России имеется целая линейка 2- и 3-компонентных фиксированных комбинаций на основе лизиноприла, в том числе новая комбинация с тиазидоподобным диуретиком индапамидом в замедленной форме высвобождения (Диротон® Плюс, «Гедеон Рихтер»).

Заключение

Подводя итоги, следует еще раз отметить, что блокаторы РАС вполне безопасны при лечении пациентов с COVID-19, при этом их органопротективные преимущества сохраняются и у пациентов, инфицированных коронавирусом. Выбор конкретного препарата должен основываться на клинико-фармакологических свойствах и доказательной базе.

Конфликт интересов. Статья подготовлена при поддержке компании «Гедеон Рихтер».

Conflict of interests. The article was prepared with the support of Gedeon Richter Ltd.

Литература/References

1. The European Society for Cardiology. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. Available at: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>. Accessed: 17.09.2021.
2. Davidson AM, Wysocki J, Battie D. Interaction of SARS-CoV-2 and Other Coronavirus With ACE (Angiotensin-Converting Enzyme)-2 as Their Main Receptor: Therapeutic Implications. *Hypertension*. 2020;76(5):1339-49. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15256

3. Sommerstein R, Grani C. Rapid response: preventing a Covid-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal Covid-19. *BMJ*. 2020;368:m810. DOI:10.1136/bmj.m810
4. Kai H, Kai M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors – lessons from available evidence and insights into COVID-19. *Hypertens Res*. 2020;43(7):648-54. DOI:10.1038/s41440-020-0455-8
5. Reus P, Schneider A-K, Ulshöfer T, et al. Characterization of ACE Inhibitors and AT1R Antagonists with Regard to Their Effect on ACE2 Expression and Infection with SARS-CoV-2 Using a Caco-2 Cell Model. *Life*. 2021;11(8):810. DOI:10.3390/life11080810
6. Zhang P, Zhu L, Cai J, et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. *Circ Res*. 2020;126(12):1671-81. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.120.317134
7. Lopes RD, Macedo AVS, de Barros E Silva PGM, et al. Effect of Discontinuing vs Continuing Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on Days Alive and Out of the Hospital in Patients Admitted With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(3):254-64. DOI:10.1001/jama.2020.25864
8. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:2431-40.
9. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:2441-8.
10. Meng J, Xiao G, Zhang J, et al. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):757-60. DOI:10.1080/22221751.2020.1746200
11. Li J, 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;5(7):825-30. DOI:10.1001/jamacardio.2020.1624
12. Wang Z, Zhang D, Wang S, et al. A Retrospective Study from 2 Centers in China on the Effects of Continued Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers in Patients with Hypertension and COVID-19. *Med Sci Monit*. 2020;26:e926651. DOI:10.12659/MSM.926651
13. Bean DM, Kraljevic Z, Searle T, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers are not associated with severe COVID-19 infection in a multi-site UK acute hospital trust. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(6):967-74. DOI:10.1002/ehf.1924
14. Baral R, Tsampasian V, Debski M, et al. Association Between Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Clinical Outcomes in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2021;4(3):e213594. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2021.3594
15. Jia N, Zhang G, Sun X, et al. Influence of angiotensin converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers on the risk of all-cause mortality and other clinical outcomes in patients with confirmed COVID-19: A systemic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021;10.1111/jch.14329. DOI:10.1111/jch.14329
16. Fernando ME, Drovandi A, Golledge J. Meta-analysis of the association between angiotensin pathway inhibitors and COVID-19 severity and mortality. *Syst Rev*. 2021;10(1):243. DOI:10.1186/s13643-021-01802-6
17. Núñez-Gil JJ, Olier I, Feltes G, et al. HOPE COVID-19 Investigators (Cols Appendix). Renin-angiotensin system inhibitors effect before and during hospitalization in COVID-19 outcomes: Final analysis of the international HOPE COVID-19 (Health Outcome Predictive Evaluation for COVID-19) registry. *Am Heart J*. 2021;237:104-15. DOI:10.1016/j.ahj.2021.04.001
18. Hockham C, Kotwal S, Wilcox A, et al. CLARITY Investigators. Protocol for the Controlled evaluation of Angiotensin Receptor blockers for COVID-19 respiratory disease (CLARITY): a randomised controlled trial. *Trials*. 2021;22(1):573. DOI:10.1186/s13063-021-05521-0
19. Satsangi S, Gupta N, Kodan P. Current and New Drugs for COVID-19 Treatment and Its Effects on the Liver. *J Clin Transl Hepatol*. 2021;9(3):436-46. DOI:10.14218/JCTH.2020.00174
20. Song JC, White CM. Clinical pharmacokinetics and selective pharmacodynamics of new angiotensin converting enzyme inhibitors: an update. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(3):207-24. DOI:10.2165/00003088-200241030-00005
21. Hayes PC, Plevris JN, Bouchier IA. Pharmacokinetics of enalapril and lisinopril in subjects with normal and impaired hepatic function. *J Hum Hypertens*. 1989;3(Suppl. 1):153-8.
22. Михеева О.М., Дроздов В.Н., Комиссаренко И.А. Фармакокинетические и фармакодинамические особенности антигипертензивных препаратов при лечении больных артериальной гипертензией в сочетании с хроническими заболеваниями печени. *Терапевтический архив*. 2011;83(12):49-55 [Mikheeva OM, Drozdov VN, Komissarenko IA. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of antihypertensive drugs in the treatment of hypertensive patients with chronic diseases of the liver. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2011;83(12):49-55 (in Russian)].
23. Лазебник Л.Б., Комиссаренко И.А., Михеева О.М., и др. Комбинированная терапия артериальной гипертензии в сочетании с патологией печени. Место ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. *Кардиология*. 2009;49(3):28-33 [Lazebnik LB, Komissarenko IA, Mikheeva OM, et al. Combination therapy of arterial hypertension combined with liver pathology. The place of angiotensin converting enzyme inhibitors. *Kardiologiya*. 2009;49(3):28-33 (in Russian)].
24. Neal DA, Brown MJ, Wilkinson IB, et al. Hemodynamic effects of amlodipine, bisoprolol, and lisinopril in hypertensive patients after liver transplantation. *Transplantation*. 2004;77(5):748-50. DOI:10.1097/01.tp.0000116418.78963.dc
25. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.10.2021



OMNIDOCTOR.RU