

Блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи і COVID-19: міфи та реальність

В умовах пандемії COVID-19 у багатьох ЗМІ почали ширитися гіпотези щодо можливого погіршення стану таких пацієнтів на тлі тривалого приймання блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) – інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) та блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА). За фаховою думкою наша редакція звернулася до завідувача відділення симптоматичних гіпертензій ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, професора кафедри кардіології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (м. Київ), д. мед. н. Юрія Миколайовича Сіренка. Він дав професійну оцінку зазначеній проблемі з огляду на позиції міжнародних рекомендацій щодо лікування серцево-судинних захворювань (ССЗ).

? Юрію Миколайовичу, розкажіть, будь ласка, що стало передумовою для висловлення припущень, що блокатори РААС можуть ускладнювати перебіг COVID-19 у пацієнтів із ССЗ?

Безперечно, сьогодні провідне місце в лікуванні низки ССЗ у міжнародних рекомендаціях посідають саме блокатори РААС, ефективність яких доведено в численних клінічних рандомізованих дослідженнях. Ця система є ключовим фактором підтримання серцево-судинного (СС) гомеостазу за рахунок взаємодії гормонів, які регулюють судинний тонус, обмін речовин, електролітів та води, проліферацію, запалення тощо. Під дією реніну ангіотензиноген, який переважно синтезується в печінці, перетворюється на ангіотензин I. Останній під дією АПФ трансформується в ангіотензин II – потужний вазоконстриктор, стимулятор проліферації клітин та активатор інших нейрогуморальних систем (альдостерон і катехоламіни).

Крім того, ангіотензин II є первинним субстратом мембранного білка АПФ 2-го типу (АПФ-2), під впливом якого ангіотензин II розщеплюється до ангіотензину-(1-7), що з'єднується із MasR-рецептором, та біологічно неактивного ангіотензину-(1-9). За рахунок зменшення кількості ангіотензину II, який активує рецептори першого типу, можливої активації рецепторів 2-го типу й MasR, послаблюються такі основні патогенні ефекти ангіотензину II, як вазоконстрикція, затримання натрію та води в організмі, ремоделювання та запалення, що своєю чергою попереджає значне підвищення артеріального тиску та ураження органів-мішеней. Слід нагадати, що є два типи РААС: органна й циркулююча, та всі вказані компоненти можуть бути наявними як у крові, так і в органах.

Нещодавно було з'ясовано, що новий коронавірус SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus), який викликає тяжку атипову пневмонію, інфікує епітеліальні клітини альвеол легень людини шляхом зв'язування з рецепторами АПФ-2. Варто зауважити, що цей білок виступає своєрідним «транспортним» SARS-CoV-2 у клітини легень.

Окремі експериментальні доклінічні дослідження дозволили припустити, що оскільки блокатори РААС здатні збільшувати експресію АПФ-2, існує ймовірність зростання ризику ураження легеневої тканини вірусом COVID-19 на тлі хронічного приймання даних препаратів. Це і стало приводом до ініціювання дискусії щодо безпеки їхнього застосування у пацієнтів в умовах пандемії COVID-19. Додаткова інформація з епіцентрів захворюваності стосовно тяжкого перебігу COVID-19 в осіб похилого віку з наявними ССЗ тільки підлила у вогонь олії.

? Пане професоре, чи існує на сьогодні наукове підґрунтя для продовження цієї дискусії?

Важливо відмітити, що іАПФ та БРА мають різні механізми попередження реалізації ефектів ангіотензину II. Незважаючи на подібність хімічної структури, АПФ та АПФ-2 значно різняться саме активними ферментними ділянками. З огляду на це іАПФ не впливають безпосередньо на активність АПФ-2 (Rice et al., 2004). Так, в експериментальних дослідженнях на тваринах не було отримано достовірного підтвердження будь-якого впливу як іАПФ, так і БРА на активність АПФ-2 (Hamming et al., 2008; Ferrario et al., 2005; Ocaranza et al., 2006; Eurcchill et al., 2012).

На додаток, було проведено декілька клінічних випробувань щодо впливу блокаторів РААС на експресію АПФ-2. В одному з них було показано, що внутрішньовенне введення іАПФ у пацієнтів з ішемічною хворобою серця не впливає на утворення ангіотензину-(1-7). Своєю чергою це ставить під сумнів дію іАПФ на АПФ-2-опосередкований метаболізм ангіотензину II (Campbell et al., 2004).

Ще в одному дослідженні були отримані подібні результати щодо незмінного рівня ангіотензину-(1-7) на тлі монотерапії артеріальної гіпертензії (АГ) каптоприлом. При цьому спостерігалось збільшення вмісту ангіотензину-(1-7) у пацієнтів з АГ після шести місяців регулярного приймання даного препарату (Luque et al., 1996).

Також у декількох клінічних дослідженнях вивчали активність АПФ-2 у плазмі крові або рівень цього ферменту в сечі пацієнтів, які протягом тривалого часу отримували блокатори РААС. Було доведено, що у хворих активність АПФ-2 в сироватці крові на тлі застосування будь-якого препарату із груп іАПФ чи БРА була аналогічною порівняно з тими, кому не призначали подібні лікарські засоби (Erelman et al., 2009; Walters et al., 2017; Ramchand et al., 2020). Окрім того, при прийманні БРА у людей збільшується експресія АПФ-2 лише у тканинах СС-системи, нирок, а не легень, що є механізмом СС-протекторного ефекту цих препаратів.

Отже, на сьогодні немає переконливих даних стосовно підвищення експресії АПФ-2 у клітинах легень під час лікування ССЗ блокаторами РААС. Тому необхідно продовжувати клінічні дослідження для детального вивчення особливостей взаємодії SARS-CoV-2 та РААС в людському організмі (Vaduganathan et al., 2020).

? Чи можна виділити певні категорії пацієнтів із ССЗ, в яких ураження дихальної системи, спричинене SARS-CoV-2, спостерігається частіше порівняно з іншими?

Зрозуміло, що особи похилого віку загалом є більш сприйнятливими не лише до коронавірусної інфекції, але й будь-яких інших гострих респіраторних захворювань. Так, під час госпіталізації пацієнтів із декомпенсованою хронічною серцевою недостатністю (ХСН) майже в половині з них діагностують бронхіти або вогнищеві пневмонії. Це пов'язано насамперед із віковими змінами анатомічно-фізіологічних особливостей дихальної системи, дисбалансом імунного статусу, збільшенням активності РААС та коморбідністю. Слід відмітити, що активація РААС є одним з основних патогенетичних механізмів переважної більшості ССЗ (здебільшого АГ та ХСН).

Також варто згадати про результати нещодавнього дослідження, за якими виявлений значно вищий рівень ангіотензину II у пацієнтів із пневмонією, спричиноюю SARS-CoV-2, порівняно зі здоровими людьми, що асоційовано з тяжчим ураженням легень (Liu et al., 2020). Крім того, наявні дані про те, що розчинна циркулююча форма АПФ-2 може виступати в ролі пастки для зв'язування з рецепторами SARS-CoV-2. Це зумовлює сповільнення проникнення вірусу до клітин легень і полегшує перебіг інфекційного процесу (Battle et al., 2020).

? Якою є позиція провідних світових кардіологічних товариств стосовно застосування блокаторів РААС у пацієнтів із ССЗ та COVID-19?

Цілком зрозуміло, що відміна антигіпертензивної терапії у хворих на ССЗ, особливо після перенесеної СС-катастрофи, однозначно призведе до зростання смертності. При цьому із впевненістю можна стверджувати, що рівень СС-летальності за відміни базових препаратів для лікування ССЗ буде однозначно вищим, ніж серед хворих у разі можливого інфікування COVID-19.

Таким чином, усі світові професійні кардіологічні спільноти дійшли висновку про необхідність продовження приймання блокаторів РААС у таких пацієнтів. Відповідну колегіальну заяву 17 березня зробили Американська кардіологічна асоціація (АНА), Американський коледж кардіологів (АСС) та Американське товариство з серцевої недостатності (HFSA). Вони акцентували увагу клініцистів



Ю.М. Сіренко

на тому, що на сьогодні відсутні будь-які експериментальні або клінічні дані стосовно негативних наслідків застосування іАПФ чи БРА в осіб із ССЗ та COVID-19. Також аналогічну позицію зайняли Європейське товариство кардіологів (ESC), Європейське товариство гіпертензії (ESH), Британське товариство гіпертензії (BHS), Британське серцево-судинне товариство (BSC), Канадське товариство Hypertension Canada, Канадське серцево-судинне товариство (CCVS), Міжнародне товариство гіпертензії (ISH) та ін.

До того ж було зазначено, що блокатори РААС не слід відміняти у хворих із підозрою або підтвердженням COVID-19, якщо їхній загальний стан не тяжкий. Окрім професійних медичних організацій таку думку підтримала провідна регуляторна установа – Європейське агентство лікарських засобів (EMA).

? Чи існують якісь особливості антигіпертензивної терапії у пацієнтів із ССЗ та підтвердженням COVID-19?

Ні, у таких пацієнтів застосовують традиційну антигіпертензивну терапію відповідно до рекомендацій ESC та ESH від 2018 р. При цьому стратегія медикаментозного лікування АГ передбачає покроковий підхід із призначенням фіксованих комбінацій антигіпертензивних препаратів:

- I крок: початкова терапія у вигляді подвійної комбінації іАПФ або БРА та блокатора кальцієвих каналів (БКК) чи діуретика;
- II крок: потрібна комбінація іАПФ або БРА, БКК та діуретика;
- III крок: до потрібної комбінації додають спіронолактон у дозі 25-50 мг/добу або інший діуретик, або α -/ β -блокатор.

Використання фіксованих комбінацій гіпотензивних засобів дає можливість одночасного впливу на декілька ланок патогенезу, збільшення тривалості дії ліків та забезпечення оптимального комплаєнсу пацієнта. Зокрема, у дослідженні ACCOMPLISH було доведено підвищення ефективності лікування вдвічі на тлі застосування комбінації гіпотензивних препаратів в одній таблетці (Jamerson et al., 2007). Серед найкраще вивчених подвійних комбінацій у світі варто відзначити такі на основі периндоприлу з індапамідом або амлодипіном, які завдяки синергізму своєї дії здатні суттєво мінімізувати СС-ризик. Окрім того, в межах досліджень достеменно проаналізовано потрібну фіксовану комбінацію антигіпертензивних препаратів, як-то периндоприл, індапамід та амлодипін. Також вискоєфективними у лікуванні неускладненої АГ є подвійні фіксовані комбінації периндоприлу з індапамідом або амлодипіном.

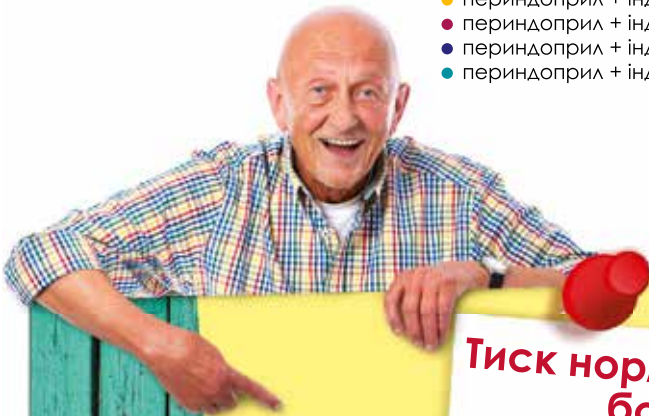
На сучасному українському фармацевтичному ринку представлені наступні вітчизняні комбіновані антигіпертензивні препарати виробництва компанії «Мікрохім»: подвійні **Ін-Алігер** (периндоприл + індапамід), **Ам-Алігер** (периндоприл + амлодипін) та потрібний **Три-Алігер** (периндоприл + індапамід + амлодипін). Усі вони пройшли відкриті рандомізовані клінічні випробування та підтвердили свою біоеквівалентність оригінальним препаратам. На додачу, зазначені лікарські засоби мають широкий спектр доз, що дозволяє підібрати оптимальну терапію та забезпечує їхню хорошу переносимість, а доступна ціна – можливість ефективного лікування.

Підготувала Людмила Оніщук



ТРИ-АЛІТЕР TRI-Aliter

- периндоприл + індапамід + амлодипін 4 мг/1,25 мг/5 мг
- периндоприл + індапамід + амлодипін 4 мг/1,25 мг/10 мг
- периндоприл + індапамід + амлодипін 8 мг/2,5 мг/5 мг
- периндоприл + індапамід + амлодипін 8 мг/2,5 мг/10 мг



**Тиск нормальний відтепер,
бо приймаю Алітер!**

ОГОЛОШЕННЯ

*Віддали тонометр безкоштовно
— бо мені вже не потрібний.*

Селена Маркова 095 286 90 02

095 286 90 02

095 286 90 02

095 286 90 02

095 286 90 02

095 286 90 02

095 286 90 02

095 286 90 02



АЛІТЕР – ПЕРШИЙ ВІТЧИЗНЯНИЙ ПЕРИНДОПРИЛ У СУЧАСНИХ КОМБІНАЦІЯХ ДЛЯ ЕФЕКТИВНОГО ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ТРИ-АЛІТЕР®

Склад. Діючі речовини: perindopril, indapamide, amlodipine. **Показання.** ТРИ-АЛІТЕР® показаний для лікування артеріальної гіпертензії пацієнтам, які потребують лікування периндоприлом, індапамідом та амлодипіном у дозах, наявних у фіксованій комбінації. **Противопоказання.** Застосування у пацієнтів, які знаходяться на гемодіалізі; застосування у пацієнтів із нелікованою декомпенсованою серцевою недостатністю; ниркова недостатність тяжкого ступеня (кліренс креатиніну <30 мл/хв); ниркова недостатність помірного ступеня (кліренс креатиніну <60 мл/хв) при прийомі препарату ТРИ-АЛІТЕР®, що містить комбінацію діючих речовин у дозах 8/2,5/5 мг або 8/2,5/10 мг; підвищена чутливість до діючих речовин, інших сульфонамідних препаратів, похідних дигідропіридину, будь-якого іншого інгібітора АПФ або до будь-яких допоміжних речовин; вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»); період годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»); ангіоневротичний набряк (набряк Квінке) в анамнезі, пов'язаний із попереднім лікуванням інгібіторами АПФ; уроджений або ідіопатичний ангіоневротичний набряк; печінкова енцефалопатія; тяжке порушення функції печінки; гіпокаліємія; тяжка артеріальна гіпотензія; шок, зокрема кардіогенний; обструкція виходу з лівого шлуночка (наприклад, стеноз аорти тяжкого ступеня); серцева недостатність з нестабільною гемодинамікою після гострого інфаркту міокарда; одночасне застосування з препаратами, що містять діючу речовину аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом або нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації <60 мл/хв/1,73 м²) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»); одночасне застосування з сакубітрілом/васартаном (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»); екстракорпоральні методи лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»); значний двобічний стеноз ниркових артерій або стеноз артерії єдиної функціонуючої нирки (див. розділ «Особливості застосування»). **Спосіб застосування та дози.** Для перорального застосування. 1 таблетка препарату ТРИ-АЛІТЕР® на добу одноразово, бажано вранці перед їдою. Застосування фіксованої комбінації не передбачене для початкової терапії. За потреби дозу фіксованої комбінації ТРИ-АЛІТЕР® можна змінити, або може бути рекомендований індивідуальний підбір доз окремо за кожним компонентом. **Упаковка.** По 30 таблеток (10×3) у білостраху паціє з картоно. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ТОВ НВФ «МІКРОХІМ».

РП № UA/17632/01/01, UA/17632/01/02, UA/17632/01/03, UA/17632/01/04, наказ МОЗ України № 1925 від 30.08.2019 р. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Інформацію надано скорочено. Перед призначенням треба ознайомитися з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.