

Место блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и статинов в терапии пациентов с сердечно-сосудистой патологией в эпоху COVID-19

Саютина Е. В.^{1,2}, Буторова Л. И.³, Туаева Е. М.¹, Осадчук М. А.¹, Шамуилова М. М.²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Минздрава России, Москва; ²ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва; ³Филиал ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России, Москва, Россия

Пациенты с высоким кардиоваскулярным риском, пожилые люди с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), а также лица с артериальной гипертензией и семейной гиперхолестеринемией более восприимчивы к развитию тяжелой формы новой коронавирусной инфекции (COVID-19, COroNaVirus Disease-2019). Такие пациенты, вероятно, будут подвержены повышенному долгосрочному атеротромботическому риску после перенесенного COVID-19. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) не только играет ключевую роль в развитии и прогрессировании ССЗ, но и ответственна за проникновение вируса SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2) в клетки органов-мишеней и развитие инфекции. Учитывая, что блокаторы РААС и статины повышают экспрессию рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 типа, первоначально высказывались опасения относительно их возможного неблагоприятного влияния на течение COVID-19. Однако в настоящее время мы располагаем данными крупных, в т.ч. рандомизированных клинических исследований и метаанализов, подтверждающих органопротективные эффекты блокаторов РААС и статинов за счет уменьшения выраженности воспалительного процесса и фибротических из-

менений в тканях. В рамках обзора предпринята попытка оценить потенциальную роль этих препаратов в ведении пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, и их влияние на развитие осложнений заболевания.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция (COVID-19), системное воспаление, сердечно-сосудистый риск, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, статины, блокаторы РААС.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 26/01-2022

Рецензия получена 12/02-2022

Принята к публикации 22/02-2022



Для цитирования: Саютина Е. В., Буторова Л. И., Туаева Е. М., Осадчук М. А., Шамуилова М. М. Место блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и статинов в терапии пациентов с сердечно-сосудистой патологией в эпоху COVID-19. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(3):3195. doi:10.15829/1728-8800-2022-3195

Place of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and statins in the treatment of cardiovascular patients in the context of COVID-19 pandemic

Sayutina E. V.^{1,2}, Butorova L. I.³, Tuaeve E. M.¹, Osadchuk M. A.¹, Shamuilova M. M.²

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ²A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow; ³S. M. Kirov Military Medical Academy, Moscow, Russia

Patients at high cardiovascular risk, older people with cardiovascular comorbidities, as well as those with hypertension and familial hypercholesterolemia are more susceptible to severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). Such patients are likely to be at increased long-term atherothrombotic risk after COVID-19. The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) not only plays a key role in the development and progression of cardiovascular diseases, but is also responsible for the penetration of the Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2 (SARS-CoV-2) into the cells of target organs and the development of infection. Given that RAAS inhibitors and statins increase the expression of angiotensin-converting enzyme type 2

receptors, concerns were initially raised about their possible adverse effect on COVID-19 course. However, at present, we have data from large-scale, including randomized clinical trials and meta-analyses, confirming the organ protective effects of RAAS inhibitors and statins by reducing the inflammation severity and fibrosis in tissues. The review attempted to assess the potential role of these drugs in the management of SARS-CoV-2-infected patients and their impact on the development of complications.

Keywords: coronavirus disease 2019 (COVID-19), systemic inflammation, cardiovascular risk, hypertension, hypercholesterolemia, statins, RAAS inhibitors.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: 493400@gmail.com

Тел.: 8 (963) 695-14-05

[Саютина Е. В.* — к.м.н., ассистент кафедры «Поликлиническая терапия» ИКМ им. Н. В. Склифосовского, доцент кафедры «Терапия, клиническая фармакология и скорая медицинская помощь», ORCID: 0000-0001-9611-5096, Буторова Л. И. — к.м.н., преподаватель кафедры терапии неотложных состояний, ORCID: 0000-0003-4689-2844, Туаева Е. М. — к.м.н., ассистент кафедры «Поликлиническая терапия» ИКМ им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-6542-2277, Осадчук М. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой «Поликлиническая терапия» ИКМ им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0003-0485-6802, Шамуилова М. М. — д.м.н., профессор кафедры «Терапия, клиническая фармакология и скорая медицинская помощь», ORCID: 0000-0003-3311-0962].

Relationships and Activities: none.

Sayutina E. V.* ORCID: 0000-0001-9611-5096, Butorova L. I. ORCID: 0000-0003-4689-2844, Tuaeва E. M. ORCID: 0000-0002-6542-2277, Osadchuk M. A. ORCID: 0000-0003-0485-6802, Shamuilova M. M. ORCID: 0000-0003-3311-0962.

*Corresponding author:
493400@gmail.com

Received: 26/01-2022

Revision Received: 12/02-2022

Accepted: 22/02-2022

For citation: Sayutina E. V., Butorova L. I., Tuaeва E. M., Osadchuk M. A., Shamuilova M. M. Place of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and statins in the treatment of cardiovascular patients in the context of COVID-19 pandemic. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(3):3195. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3195

АГ — артериальная гипертония, АII — ангиотензин II, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, АПФ2 — АПФ 2 типа, БРА II — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ГХТ — гидрохлоротиазид, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибиторы АПФ, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОР — отношение рисков, ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром, ОШ — отношение шансов, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СД — сахарный диабет, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистая система, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, COVID-19 — COronaVirus Disease-2019, SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Хорошо известно, что пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также с высоким кардиоваскулярным риском в большей степени подвержены тяжелому течению COVID-19 и последующему долгосрочному атеротромботическому риску с развитием фатальных осложнений. Применение блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и статинов в данной клинической ситуации обеспечивает контроль за состоянием больного за счет органопротективных, противовоспалительных и антифибротических эффектов препаратов данных групп.

Что добавляют результаты исследования?

- Авторы обзора делают попытку оценить потенциальную роль блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и статинов в ведении пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, а также влияние этих препаратов на течение COVID-19 и потенциальный риск развития осложнений данного заболевания.

Key messages

What is already known about the subject?

- It is well known that patients with cardiovascular diseases, as well as those with high cardiovascular risk, are more susceptible to severe COVID-19 and subsequent long-term atherothrombotic risk with fatal complications. The use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and statins in this clinical situation provides control over the patient's condition due to the organ protective, anti-inflammatory and antifibrotic effects of these groups of drugs.

What might this study add?

- The authors attempt to assess the potential role of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and statins in the management of SARS-CoV-2-infected patients, as well as the impact of these drugs on COVID-19 course and the potential risk of complications.

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19, COronaVirus Disease-2019), начавшаяся >2-х лет назад в китайской провинции Ухань, спровоцировала колоссальный по масштабам медицинский, экономический и общественно-социальный кризис. Согласно актуальным данным Университета Джонса Хопкинса (Балтимор, США) инфекцией, которую вызывает новый штамм коронавируса — SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2) заразилось >453 млн человек на планете, а умерли от ее последствий >6,0 млн человек [1].

COVID-19 проявляется как системное воспалительное заболевание, характеризующееся вовлечением в патологический процесс макро- и микрососудистого русла с последующим запуском

каскада иммунных реакций и тромботических осложнений, что в значительной степени определяет драматические последствия для сердечно-сосудистой системы (ССС) [2].

В условиях пандемии пациенты с часто встречающейся в популяции кардиоваскулярной патологией представляют наиболее уязвимую группу риска как в отношении развития специфического поражения ССС, так и декомпенсации имеющихся хронических заболеваний, особенно при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции.

Быстро накапливающиеся знания о патофизиологических механизмах развития COVID-19 указывают на ряд потенциальных мишеней для лекарственной терапии [3, 4]. Множество рандомизированных исследований посвящены изучению возможных вариантов лечения, включающих ис-

пользование противовирусных, противовоспалительных и антитромботических агентов [5]. В сложившейся ситуации достаточно рациональной представляется возможность использования препаратов, которые широко применяются в повседневной клинической практике у пациентов с кардиоваскулярной патологией. Фактически существуют доказательства того, что блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и статины, так или иначе, контролируют ряд патофизиологических путей при развитии COVID-19 [6].

Материал и методы

Поиск проводился методом сплошной выборки с помощью баз Pubmed и Elibrary по ключевым словам: “COVID-19”, “systemic inflammation”, “cardiovascular risk”, “arterial hypertension”, “hypercholesterolemia”, “statins”, “RAAS blockers”, годы поиска — 2012-2021.

COVID-19 и полиморбидная кардиоваскулярная патология

Многочисленные клинические исследования последовательно демонстрируют тесную связь между наличием сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и традиционных кардиоваскулярных факторов риска, таких как, пожилой возраст, артериальная гипертензия (АГ), ожирение и сахарный диабет (СД), и тяжелым течением COVID-19 и высокой внутрибольничной летальностью [7].

Согласно данным, опубликованным федеральным агентством “Центр по контролю и профилактике заболеваний США” в июне 2020г, наличие ССЗ, хотя и не увеличивает вероятность заражения коронавирусной инфекцией нового типа, но определяет более тяжелое течение COVID-19 и увеличивает риск госпитализации и смерти в 6 и 12 раз, соответственно [8].

Полученные данные согласуются и с выводами отечественных исследователей, которые подтверждают, что наличие кардиоваскулярной патологии и/или факторов риска ее развития значительно повышают риски тяжелого течения COVID-19 и летального исхода [9].

В одном из первых российских ретроспективных исследований были проанализированы данные 1007 больных COVID-19, госпитализированных в стационары/отделения реанимации и интенсивной терапии с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС). Наиболее часто у пациентов отмечались АГ (56,3%), а также ожирение (26,1% пациентов) и СД 2 типа (25% больных). В 16,3% случаев у данной когорты пациентов фиксировались ишемическая болезнь сердца (ИБС) (16,3%), фибрилляция предсердий (9,3%) и инсульт в анамнезе (7,1%). В целом, ССЗ были выявлены в 61,4% случаев, причем их частота увеличивалась с возрастом, достигая 80% в группе >60 лет [10].

В апреле 2021г были опубликованы данные регистра АКТИВ (Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2) [11], в который было включено 5808 пациентов евразийского региона с COVID-19, 4751 (81,8%) из которых были госпитализированы, а 1057 (18,2%) получали амбулаторное лечение. В качестве сопутствующей коморбидной патологии наиболее часто были АГ — 55,41% и ожирение — 35,54% случаев. У 20,62% больных имелась ИБС, в 17,52% случаев — СД 2 типа. На долю хронической сердечной недостаточности (ХСН) и хронической болезни почек пришлось 16,3 и 7,53% случаев, соответственно.

Кроме того, было выявлено, что среди основных факторов риска статистически достоверным негативным влиянием на прогноз обладали АГ — отношение шансов (ОШ) 3,123; 95% доверительный интервал (ДИ): 2,324-4,198 ($p < 0,001$) и ожирение — ОШ 2,067; 95% ДИ: 1,558-2,743; это было особенно значимым в старшей возрастной когорте пациентов (>60 лет).

Особое внимание в регистре АКТИВ уделено наличию связи фактора полиморбидности и летального исхода у пациентов, инфицированных COVID-19. Было подчеркнуто, что всего 4,88% умерших пациентов не имели сопутствующих заболеваний, при этом в наибольшей степени с негативным прогнозом ассоциировались сочетания АГ, ИБС, ХСН и СД — ОШ 4,215; 95% ДИ: 2,784-6,382 ($p < 0,001$) [11].

Таким образом, наличие ССЗ и факторов риска их развития существенно потенцирует риск тяжелого течения и неблагоприятный прогноз при COVID-19 и требует оптимального контроля данных коморбидных состояний.

Патофизиологические механизмы сердечно-сосудистых осложнений при COVID-19. Влияние РААС

COVID-19, в патогенезе которого большую роль играет системное воспаление, ассоциируется с развитием тяжелой дыхательной недостаточности и смертельных исходов. Гипоксемия является предположительным механизмом, лежащим в основе повышенного риска развития осложнений со стороны ССС при COVID-19 [12]. Легочное воспаление и отек паренхимы, вызванные инфекцией SARS-CoV-2, нарушают альвеолярный газообмен, тем самым приводя к дисбалансу вентиляции/перфузии и развитию гипоксемии, что не только угнетает дыхательную функцию, но и нарушает системный метаболизм и функции других жизненно важных органов, включая сердце [12]. Кроме того, чрезмерная реактивность иммунитета может потенциально дестабилизировать атеросклеротические бляшки и обусловить развитие острых коронарных синдромов [13]. “Цитокиновый шторм”, вызванный SARS-CoV-2, активирует Т-клетки и макрофаги, которые могут

проникать в инфицированный миокард и приводить к развитию тяжелого миокардита и последующей сердечной недостаточности [13].

Пандемия COVID-19 заставила по-новому оценить роль РААС в развитии и прогрессировании острой респираторной вирусной инфекции. Хорошо известно, что ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) катализирует образование ангиотензина II (АII) — пептида, обладающего мощнейшим вазоконстрикторным, пролиферативным и провоспалительным потенциалом. АПФ 2 типа (АПФ2) ответственен за преобразование АII в ангиотензин 1-7, который, в свою очередь, характеризуется противовоспалительными, вазодилатирующим и вазопротективными свойствами [3].

Высказывается предположение, что клинические проявления COVID-19, начиная с лихорадки и вплоть до развития полиорганной недостаточности, принципиально зависят от потери функциональной активности АПФ2 в альвеолярных клетках под воздействием SARS-CoV-2. Это приводит к нарушению гомеостатического баланса РААС, способствует повышению тканевой концентрации АII и снижению уровня его физиологического антагониста ангиотензина 1-7 [14]. В такой ситуации АII вызывает апоптоз альвеолярных клеток, инициацию воспалительного процесса с высвобождением провоспалительных медиаторов и запуск “циткинового каскада” [15] с последующим возможным развитием у пациентов высокого риска ОРДС [16]. При этом повышение уровня АII в других органах и тканях может способствовать прогрессированию системного воспаления с повреждением миокарда, почек, головного мозга и др.

Роль блокаторов РААС в лечении пациентов с COVID-19

Известно, что ингибиторы РААС повышают экспрессию рецепторов АПФ2, расположенных на поверхности мембран клеток-мишеней, посредством которого вирус SARS-CoV-2 проникает в организм [17-19]. В этой связи первоначально высказывались опасения относительно возможного неблагоприятного влияния данных препаратов на течение COVID-19 [20, 21]. Действительно, в ряде экспериментальных работ на животных моделях было отмечено увеличение активности АПФ2-рецепторов, в основном, в сердечной ткани при использовании ингибитора АПФ (иАПФ) лизиноприла и блокатора рецепторов АII (БРА II) лозартана [22].

Напротив, недавнее популяционное исследование, включающее 1139 случаев COVID-19 и 11 390 контрольных пациентов, показало, что ингибиторы РААС не повышают риск госпитализации пациентов с COVID-19 по сравнению с пациентами, принимающими другие антигипертензивные препараты — скорректированное ОШ 0,94; 95% ДИ: 0,77-1,15 [23].

В июне 2020г были опубликованы результаты ретроспективного многоцентрового исследования, в которое были включены 1128 взрослых пациентов с АГ, госпитализированных с COVID-19. В первую группу вошли 188 (17%) пациентов, которые принимали иАПФ или БРА II, во вторую — 940 пациентов, не получавших данную терапию (745 из них принимали другие антигипертензивные препараты). Оценка результатов исследования показала, что риск смерти был ниже в группе пациентов, принимавших иАПФ/БРА II, по сравнению с группой, где терапия не проводилась — 3,7 vs 9,8% ($p=0,01$). По данным многофакторного анализа (с учетом пола, возраста, сопутствующих заболеваний и терапии, проводимой в стационаре) риск смерти от всех причин был на 58% ниже в группе иАПФ/БРА II (95% ДИ: 0,19-0,92; $p=0,03$). Анализ подгрупп показал, что по сравнению с использованием других антигипертензивных препаратов, терапия блокаторами РААС ассоциировалась со снижением летальности на 70% — скорректированное отношение рисков (ОР) 0,30; 95% ДИ: 0,12-0,70 ($p=0,01$).

Таким образом, у пациентов, страдающих АГ и госпитализированных по поводу COVID-19, проводимая терапия иАПФ или БРА II ассоциировалась с более низкой смертностью по сравнению с больными, которые не принимали блокаторы РААС [24].

В последующем влияние терапии блокаторами РААС (иАПФ или БРА II) на течение и прогноз у пациентов, госпитализированных с COVID-19, оценивалось в ряде рандомизированных клинических исследований (РКИ). Так, в РКИ BRACE CORONA (Angiotensin Receptor Blockers and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Adverse Outcomes in Patients With COVID19) [25] и REPLACE COVID (Randomized Elimination and ProLongation of ACE inhibitors and ARBs in coronavirus 2019) [26] пациенты были рандомизированы (1:1) к продолжению приема блокаторов РААС или к их отмене. Результаты исследований продемонстрировали, что продолжение терапии иАПФ или БРА II не ухудшало течение и клинические исходы коронавирусной инфекции нового типа, что еще раз подтвердило безопасность использования данной группы препаратов у пациентов с COVID-19.

Таким образом, опасения, что суперэкспрессия АПФ2 может увеличить проникновение SARS-CoV-2 в клетки хозяина, на сегодняшний день являются необоснованными. Напротив, высказывается гипотеза, что такая патофизиологическая реакция может быть скорее полезной у инфицированных SARS-CoV-2 пациентов из-за повышения катаболизма “плохого” А II и выработки “хорошего” ангиотензина 1-7 [27].

Сартаны в терапии COVID-19

Учитывая вышеописанную этиопатогенетическую гипотезу развития системного воспаления

при COVID-19, можно полагать, что наиболее интересными фармакотерапевтическими стратегиями, которые могут быть использованы в лечении инфекции, являются: применение рекомбинантного АПФ2, либо использование препаратов, направленных на повышение его уровня (например, эстрадиол), а также прием препаратов, снижающих повышенную активность АП, включая ингибиторы ренина, иАПФ или БРА II типа [14].

Выбор в пользу БРА II является, по мнению ряда исследователей, наиболее оправданным, т.к. данные препараты широко используются для лечения больных АГ и другой сердечно-сосудистой патологией. Кроме того, на сегодня накоплен богатейший опыт их применения в клинической практике: все представители данного класса характеризуются отличной переносимостью, а их профиль побочных эффектов описывается как “плацебоподобный” [28, 29].

В 2020г Gurwitz D предложил использовать лозартан и телмисартан в качестве превентивного альтернативного варианта лечения пациентов с COVID-19 на ранних этапах заболевания и до развития ОРДС [30].

В современной кардиологической практике доступны 9 представителей БРА II, так или иначе отличающихся своими фармакологическими характеристиками и органопротективными эффектами. Возможно поэтому не все представители данного класса препаратов демонстрируют клинически значимую пользу у пациентов с COVID-19.

В марте 2021г были опубликованы результаты двойного слепого РКИ, выполненного с целью оценки эффективности лозартана у пациентов с COVID-19, обратившихся за медицинской помощью в лечебные учреждения штата Миннесота (США).

В исследовании принимали участие 117 амбулаторных пациентов с COVID-19, не получавших терапию иАПФ или БРА II, которые были рандомизированы (1:1) к приему лозартана (n=58) по 25 мг 2 раза/сут. (в случае снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации доза лозартана составляла 25 мг/сут.) и плацебо (n=59) в течение 10 дней. Первичная конечная точка, а именно госпитализация по всем причинам в течение 15 дней, не отличалась в обеих группах, и составляла 3 события для лозартана (5,2%, 95% ДИ: 1,1-14,4%) и 1 событие для плацебо (1,7%; 95% ДИ: 0,0-9,1%); разница в долях составила -3,5%; 95% ДИ: -13,2-4,8%; p=0,32). По вирусной нагрузке (одна из вторичных конечных точек исследования) и нежелательным явлениям статистических различий между группами лечения ни в одной временной точке не было. Результаты данного РКИ показали, что лозартан не повлиял на частоту госпитализаций и выраженность вирусной нагрузки у амбулаторных пациентов с легким течением COVID-19. Тем самым ис-

следователи не поддерживают инициацию терапии лозартаном у данной когорты пациентов [31].

Телмисартан: фармакологические особенности и возможности использования

В отличие от лозартана, телмисартан является представителем класса БРА II второго поколения и обладает бифункциональной активностью, осуществляя не только блокаду РААС, но и оказывая влияние на рецепторы активатора пролиферации пероксисом подтипа γ — PPAR γ (Peroxisome Proliferator Activated Receptor) [32].

Телмисартан демонстрирует стойкое неконкурентное связывание с рецептором АП I типа, а также высокое селективное сродство и выраженную аффинность к данному подтипу рецепторов к АП, подтвержденные в многочисленных экспериментальных исследованиях [33, 34].

Функциональные и биохимические исследования показали, что сартаны обладают медленной скоростью диссоциации связи с рецептором АП I типа, что характеризует их как псевдо-обратимые блокирующие агенты. В единственном сравнительном исследовании с использованием клонированных человеческих рецепторов АП I типа скорость диссоциации с рецептором составила: телмисартан — 213 мин; олмесартан — 166 мин; кандесартан — 133 мин; валсартан — 70 мин; лозартан — 67 мин [33]. Телмисартан демонстрирует длительную связь с рецептором АП I типа и практически не оставляет шансов вытеснить его эндогенному АП, обеспечивая длительную и надежную блокаду последнего. Одной из ценных фармакокинетических особенностей препарата является продолжительность его действия, связанная с наибольшим среди сартанов периодом полувыведения (24 ч), что обеспечивает возможность не только контролировать суточный профиль артериального давления при однократном приеме, но и стойкий противовоспалительный эффект [33, 34].

Высокая липофильность телмисартана способствует быстрому всасыванию препарата при пероральном приеме и легкому проникновению в клетки и ткани, блокируя как системную, так и тканевую РААС. Среди “одноклассников” препарат выделяется заметно большей липофильностью, что выражается как в его коэффициентах разделения (октанол/нейтральный pH-буфер), так и в коэффициентах и объемах распределения (Vd). Телмисартан имеет Vd ~500 л, ирбесартан — 93 л, валсартан и олмесартан — 17 л, а кандесартан и лозартан ~9 и 12 л, соответственно [33, 34].

Эта особенность лежит в основе уникальных плейотропных эффектов телмисартана, реализуемых посредством частичного агонизма PPAR γ , благодаря которым оказывается благотворное влияние на углеводный и липидный обмены и обеспечивается высокий уровень органопротекции [35].

Демографические (возраст, пол) и исходные клинические (сопутствующие заболевания, проводимая терапия) характеристики пациентов [36]

Характеристика	Группа стандартного лечения (n=80)	Группа телмисартана 160 мг/сут. + стандартное лечение (n=78)
Возраст, лет	66,9±17,2	63,7±17,0
Женщины, n (%)	45 (56,3)	29 (37,2)
АГ, n (%)	35 (43,8)	35 (44,9)
β-адреноблокаторы, n (%)	19 (23,8)	16 (20,5)
Блокаторы Ca ⁺⁺ каналов, n (%)	12 (15,0)	12 (15,4)
Диуретики, n (%)	6 (7,5)	6 (7,7)
ХОБЛ, n (%)	10 (12,5)	8 (10,3)
СД, n (%)	14 (17,5)	16 (20,5)
Пероральные сахароснижающие препараты, n (%)	8 (10,0)	6 (7,7)
Инсулин, n (%)	12 (15,0)	13 (16,7)
Ожирение, n (%)	8 (10,0)	16 (20,5)
Дислипидемия, n (%)	12 (15,0)	14 (18,0)
Инсульт, n (%)	4 (5,0)	7 (9,0)
Бронхиальная астма, n (%)	3 (3,8)	2 (2,6)
ХБП, n (%)	0	5 (6,4)

Примечание: АГ — артериальная гипертония, СД — сахарный диабет, ХОБЛ — обструктивная болезнь легких, ХБП — хроническая болезнь почек.

Было высказано предположение, что за счет своих привлекательных фармакологических особенностей, телмисартан может стать оптимальным противовоспалительным агентом, способным обеспечить клинический эффект у пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19 уже на раннем этапе заболевания [36].

Как отмечалось выше, дебют COVID-19 в большинстве случаев сопровождается лихорадкой и характеризуется повышением уровня ряда системных провоспалительных медиаторов [15], одним из которых является С-реактивный белок (СРБ). Уровень данного маркера в сыворотке крови может быть использован как независимый предиктор тяжелого течения заболевания и его прогрессирования [37, 38]. СРБ — это пентамерный белок, синтез которого индуцируется интерлейкином-6 в печени. Уровень экспрессии СРБ быстро и значительно повышается во время острой воспалительной реакции. У пациентов с COVID-19 сывороточные уровни СРБ повышаются в начальной фазе заболевания и остаются высокими на протяжении первой недели болезни, а затем резко снижаются до нормальных значений в случае наступления выздоровления. Значение СРБ четко коррелирует с клиническим течением инфекции и у тяжелобольных пациентов длительно остается высоким [37, 38].

В июне 2021г были опубликованы результаты первого многоцентрового проспективного РКИ, в котором оценивалось влияние БРА II на течение коронаривирусной инфекции нового типа, где в качестве исследуемого препарата был выбран телмисартан. В исследовании приняли участие

158 пациентов, которые были госпитализированы по поводу COVID-19 в первые 4 сут. от начала симптоматики. Контрольная группа (n=80) получала только стандартное лечение, а группа лечения (n=78) — телмисартан 80 мг 2 раза/сут., который был добавлен к стандартной терапии, в течение 14 сут. [36]. Следует отметить, что предшествующие клинические исследования по оценке безопасности суточной дозы телмисартана 160 мг у здоровых людей или у пациентов с АГ не выявили различий по частоте и выраженности побочных эффектов по сравнению с группой плацебо [28, 29, 39].

Демографические (возраст, пол) и исходные клинические (сопутствующие заболевания, проводимая терапия) характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Первичная конечная точка включала оценку уровня СРБ в плазме крови на 5 и 8 сут. после рандомизации. Вторичными конечными точками являлись: время до выписки в течение 15 сут., поступление в отделение интенсивной терапии и смерть в 15- и 30-суточные сроки.

Исходный абсолютный уровень СРБ в сыворотке крови составил 5,53±6,19 мг/дл (95% ДИ: 6,91-4,15, n=80) и 9,04±7,69 (95% ДИ: 9,04-10,82, n=74) в группах стандартного лечения и телмисартана, добавленного к стандартному лечению, соответственно.

Уровень СРБ на 5 сут. в контрольной группе составил 6,06±6,95 мг/дл (95% ДИ: 7,79-4,35, n=66), в то время как в группе телмисартана — 3,83±5,08 мг/дл (95% ДИ: 5,08-2,59, n=66, p=0,038).

Уровни СРБ на 8 сут. были 6,30±8,19 мг/дл (95% ДИ: 8,79-3,81, n=44) и 2,37±3,47 мг/дл (95%

Динамика уровня СРБ в группах лечения [36]

Сутки	Группа стандартного лечения (n=80)				Группа телмисартана 160 мг/сут. + стандартное лечение (n=78)				
	Mean (мг/дл)	SD	95% ДИ	n	Mean (мг/дл)	SD	95% ДИ	n	p
Исходные	5,53	6,19	6,91-4,15	80	9,04	7,69	9,04-10,82	74	
5-е	6,06	6,95	7,79-4,35	66	3,83	5,08	5,08-2,59	66	0,038
8-е	6,30	8,19	8,79-3,81	44	2,37	3,47	3,44-1,30	43	0,0098

Примечание: Mean — среднее, SD — стандартное отклонение, ДИ — доверительный интервал.

ДИ: 3,44-1,30, n=43, p=0,0098) в контрольной группе и группе телмисартана, соответственно (все значения выражены как среднее \pm SD).

Согласно полученным данным, уровень СРБ в группе телмисартана снизился на 58% и 74% на 5 и 8 сут. лечения, соответственно (таблица 2).

Смертельные исходы к 30 сут. наблюдения в группе, получавшей лечение телмисартаном, отмечались в 5 раз реже и составили для группы телмисартана 4,29% (3/70 участников), а в группе стандартной терапии — 22,54% (16/71 участников) (p=0,0023).

Суммарная вторичная точка (продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии, число случаев проведения искусственной вентиляции легких или смерти) на 15 и 30 сут. лечения была значительно ниже в группе телмисартана по сравнению с контролем (рисунок 1). Анализ по Каплану-Майеру показал, что у пациентов, получавших телмисартан, медиана времени до выписки была ниже и составила 9 сут., а в группе контроля — 15 сут. Терапия телмисартаном хорошо переносилась.

Исследование Duartea M, et al. [36] показало, что телмисартан, широко используемый как эффективный антигипертензивный агент, безопасен и может снизить заболеваемость и смертность среди госпитализированных пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, за счет выраженного противовоспалительного эффекта.

Результаты исследования демонстрируют несомненную клиническую выгоду от применения препарата у полиморбидных пациентов с COVID-19 на раннем этапе заболевания и требуют дальнейшего подтверждения в РКИ.

Роль статинов в развитии инфекционного воспаления

Развитие острых и обострение хронических заболеваний ССС при любом инфекционном процессе во многом напрямую связано с дестабилизацией атеросклеротической бляшки.

Хорошо известно, что статины, наряду с антиатеросклеротическими и антитромботическими свойствами, обладают выраженным противовоспалительным действием; их применение в эксперименте ассоциируется с улучшением эндотелиаль-

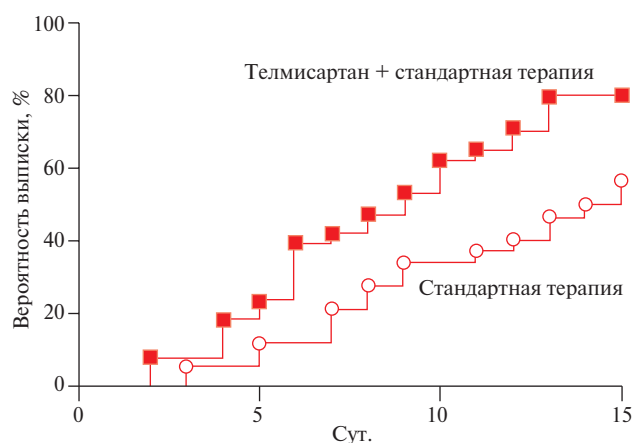


Рис. 1 Вероятность выписки на 15-е сут. (в %) после рандомизации участников, получавших стандартное лечение (черные кружки) и телмисартан, добавленный к стандартному лечению (красные квадраты) [36].

ной функции, снижением окислительного стресса, уменьшением адгезии тромбоцитов и стабилизацией атеросклеротических бляшек [40, 41].

Авторы ряда научно-клинических исследований справедливо полагают, что терапия статинами может обеспечить снижение риска различных сердечно-сосудистых событий и, возможно, смерти у пациентов с гриппом и/или пневмонией. Результаты обсервационных исследований подтверждают эффективность терапии статинами в снижении числа госпитализаций и смертельных исходов на фоне таких инфекционных заболеваний, как грипп и лихорадка Эбола [42, 43]. В ретроспективном исследовании случай-контроль у 1520 пациентов с лабораторно подтвержденным гриппом (H1N1) предшествующая терапия статинами сопровождалась снижением риска развития тяжелого течения заболевания на 28% (скорректированное ОШ: 0,72, 95% ДИ: 0,38-1,33) [44]. Аналогичным образом, другое многоцентровое обсервационное исследование показало, что прием статинов до или во время госпитализации снижает риск смерти у пациентов, инфицированных гриппом (скорректированное ОШ: 0,59, 95% ДИ: 0,38-0,92) [45].

Кроме того, в ряде других крупных РКИ был подтвержден положительный эффект статинов на

частоту возникновения пневмонии и септических осложнений [46-48]. Среди 17 802 участников исследования, включенных в исследование JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) и наблюдавшихся в течение 1,9 лет, развитие пневмонии, как неблагоприятного события, было зафиксировано у 214 участников, принимавших розувастатин, и у 257, принимавших плацебо (отношение рисков, ОР: 0,83, 95% ДИ: 0,69-1,00). Иными словами, розувастатин обеспечил снижение частоты возникновения пневмоний на 17% по сравнению с группой плацебо [49].

Важно подчеркнуть, что в этих исследованиях не было выявлено токсического поражения органов на фоне сочетанного применения статинов и противовирусной терапии.

Роль статинов в патогенезе и терапии COVID-19

На сегодняшний день известно, что статины могут одновременно воздействовать на несколько патофизиологических звеньев новой коронавирусной инфекции [50, 51]. Прежде всего, они оказывают прямое противовирусное действие на SARS-CoV-2 путем ингибирования его основной протеазы, которая играет важную роль в протеолитическом созревании и репликации вируса [52]. Помимо этого, снижение уровня холестерина может обеспечить значительное подавление активности SARS-CoV-2, блокируя его вход в клетку-хозяина посредством разрушения липидных рафтов. Данные мембранные микродомены, одним из важнейших компонентов которых является холестерин, активно вовлечены в инфекционный процесс [53] и играют важную роль в различных аспектах жизненного цикла вирусов [54]. В частности, успешное проникновение оболочечных вирусов, включая многие коронавирусы, внутрь клетки-хозяина требует присутствия холестерина в вирусной или клеточной мембранах, либо в обеих одновременно [54].

В эксперименте было показано, что “медикаментозное истощение” липидов, встроенных в клеточные мембраны, снижает экспрессию вирусных структурных белков и, следовательно, ухудшает прикрепление коронавируса к клеточной поверхности органов-мишеней [55]. Эффективное снижение уровня холестерина с помощью статинов может потенциально подавлять инфекцию SARS-CoV-2, блокируя его проникновение в клетки хозяина, либо ингибируя его репликацию.

Относительно недавно Nagele MP, et al. высказали предположение, что внелегочные осложнения при COVID-19 могут быть следствием тяжелой дисфункции и повреждения эндотелия [56]. В свою очередь, дисфункция эндотелия, при которой нарушается баланс между прессорными и депрессорными механизмами, усиливает воспаление, повышает тромбогенный потенциал макро- и микрососудис-

того русла за счет выработки тканевого фактора и активации тромбоцитов, способствует ухудшению перфузии тканей и органов, развитию тяжелых кардиоваскулярных и тромбоэмболических осложнений [6].

Данная гипотеза находит подтверждение и в клинической практике: в частности, у пациентов на фоне COVID-19 выявлялись электрокардиографические признаки ишемии миокарда без сопутствующего обструктивного поражения коронарного русла [57].

В такой ситуации статины могут быть крайне полезны, поскольку снижают уровень окисленных липопротеинов низкой плотности, повышают активность эндотелиальной NO-синтазы и предотвращают экспрессию тканевого фактора в эндотелиальных клетках, обеспечивая контроль гиперкоагуляции [58].

Способность статинов эффективно предотвращать тромбоэмболические события ранее продемонстрирована в *post-hoc* анализе исследования JUPITER, где было показано, что розувастатин снижал частоту возникновения симптомных эпизодов венозной тромбоэмболии на 43% по сравнению с плацебо (ОР: 0,57, 95% ДИ: 0,37-0,86) [59].

Кроме того, иммуномодулирующий потенциал статинов, способствующий усилению врожденного противовирусного иммунного ответа, вероятно, позволит защищать пациентов с COVID-19 от таких серьезных осложнений, как ОРДС и “цитокиновый шторм”. В настоящее время активно пополняются клинические данные о возможном положительном влиянии статинов на течение новой коронавирусной инфекции. Метаанализ 4 исследований, включивший 8990 пациентов с COVID-19, выявил значительное снижение риска развития тяжелого течения заболевания и смертельного исхода на фоне превентивной терапии статинами на 30% (ОР: 0,70, 95% ДИ: 0,53-0,94) по сравнению с когортой больных, в которой не использовалась данная терапия [60].

В будущем необходимы крупномасштабные РКИ, результаты которых позволят говорить о дополнительной пользе противовоспалительного эффекта статинов и их возможном рутинном использовании в терапии COVID-19.

Безопасность статинотерапии у больных с COVID-19

В условиях текущей пандемии важным и актуальным представляется аспект безопасности применения статинов при COVID-19.

Следует помнить, что большинство статинов подвергаются печеночному метаболизму через систему цитохрома P 450 CYP3A4, и одновременное применение ингибиторов CYP3A4, используемых в настоящее время в качестве этиотропной противовирусной терапии COVID-19, может увеличить риск потенциально опасных лекарственных взаи-

модействий с развитием нежелательных побочных эффектов. В отличие от аторвастатина, розувастатин не является пролекарством, метаболизируется цитохромом CYP2C9 (в меньшей степени CYP2C19) и имеет минимальное количество активных метаболитов, риск лекарственных взаимодействий на фоне приема препарата крайне низок [61, 62] что имеет решающее значение при его использовании у коморбидных пациентов с COVID-19, нуждающихся в приеме большого числа лекарственных препаратов.

Также известно, что у части пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, отмечается некоторое повышение уровней креатининкиназы (13,7%) и амиготрансфераз (32-46%), наблюдается острое повреждение почек (16,0-36,6%) [63-65]. В подобных ситуациях липид-модифицирующая терапия требует коррекции и тщательного мониторинга клинических и лабораторных показателей [66]. Продолжение терапии статинами, с учетом их выраженных противовоспалительных и плейотропных эффектов, может оказаться крайне полезным и обеспечить позитивный прогноз заболевания [67, 68].

Заключение

В настоящее время лечение сердечно-сосудистой патологии у пациентов с COVID-19, включая коррекцию артериального давления и дислипотеинемии, а также терапию ИБС и ХСН, проводится согласно актуальным клиническим рекомендациям. Мнение экспертов ведущих мировых медицинских сообществ едино: рекомендуется

продолжать терапию блокаторами РААС и статинами у пациентов, уже получающих их по кардиологическим показаниям. Имеются неоспоримые доказательства того, что отказ от этих препаратов существенно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых катастроф (инфаркт миокарда, мозговой инсульт). В этом контексте следует отметить, что терапия блокаторами РААС и липид-снижающими препаратами не должна прерываться у пациентов с COVID-19 и высоким сердечно-сосудистым риском. С учетом отдаленных последствий COVID-19 лечение с использованием данных препаратов должно проводиться постоянно и в течение длительного времени.

В настоящее время на Российском фармацевтическом рынке доступны препараты Телпрес (телмисартан), Телпрес Плюс (комбинация телмисартана и гидрохлоротиазида) с широким ассортиментом доз и форм выпуска: 20 мг, 40 мг и 80 мг, Телпрес плюс — 40 мг телмисартана + 12,5 ГХТ, 80 мг телмисартана + 12,5 ГХТ, 80 мг телмисартана + 25 ГХТ; а также Кардиолип (розувастатин) 5 мг, 10 мг, 20 мг и 40 мг. Данные лекарственные средства имеют доказанную биоэквивалентность оригинальным препаратам и очевидные преимущества в виде доступной стоимости лечения, что делает возможным их назначение широкому кругу пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
2. Task Force for the management of COVID-19 of the European Society of Cardiology. ESC guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 1—epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Eur Heart J.* 2022;43(11):1033-1058. doi:10.1093/eurheartj/ehab696.
3. Mareev YuV, Mareev VYu. Role of age, comorbidity and renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19. Effects of ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Kardiologiya.* 2020;60(4):4-9. (In Russ.) Мареев Ю. В. Мареев В. Ю. Роль возраста, сопутствующих заболеваний и активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в проявлениях COVID-19. Эффекты ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов. *Кардиология.* 2020;60(4):4-9. doi:10.18087/cardio.2020.4.n1122.
4. Nishiga M, Wang DW, Han Y, et al. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(9):543-58. doi:10.1038/s41569-020-0413-9.
5. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, et al. Pharmacologic treatments for coronavirus disease (COVID-19): a review. *JAMA.* 2019;323(2020):1824-36. doi:10.1001/jama.2020.6019.
6. Barkas F, Milionis H, Anastasiou G, et al. Statins and PCSK9 inhibitors: What is their role in coronavirus disease 2019? *Med Hypotheses.* 2021;146:110452. doi:10.1016/j.mehy.2020.
7. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Koziolova NA, et al. Harmonized position of Eurasian Therapeutic Association experts on management tactics of patients with comorbid pathology infected with SARS-Cov-2. *Therapeutic Archive.* 2020;92(9). (In Russ.) Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Козиолова Н. А. и др. Согласованная позиция экспертов Евразийской ассоциации терапевтов по вопросам тактики ведения пациентов с коморбидной патологией, инфицированных SARS-CoV-2. *Терапевтический архив.* 2020;92(9). doi:10.26442/00403660.2020.09.000703.
8. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22 — May 30, 2020. *MMWR.* 2020;69(24):759-65. doi: 10.15585/mmwr.mm6924e2.
9. Drapkina OM, Karpov OE, Lukyanov MM, et al. Prospective in-hospital registry of patients with suspected or documented COVID-19 infection and community-acquired pneumonia (TARGET-VIP): characteristics of patients and assessment of in-hospital outcomes. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(6):2727. (In Russ.) Драпкина О. М., Карпов О. Э., Лукьянов М. М. и др. Проспективный госпитальный регистр больных с предполагаемыми или подтвержденными коронавирусной инфекцией COVID-19 и внебольничной пневмонией (TARGET-VIP): характеристика включенных больных и оценка исходов стационарного этапа лечения. *Кардиоваскулярная*

- терапия и профилактика. 2020;19(6):2727. doi:10.15829/1728-8800-2020-2727.
10. Glybochko PV, Fomin VV, Avdeev SN, et al. Clinical characteristics of 1007 intensive care unit patients with SARS-CoV-2 pneumonia. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2020;29(2):21-9. (In Russ.) Глыбочко П. В., Фомин В. В., Авдеев С. Н., и др. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020;29(2):21-9. doi:10.32756/0869-5490-2020-2-21-29.
 11. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of predictors of short-term adverse outcomes in COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4470. (In Russ.) Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г. и др. Международный регистр "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2" (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4470. doi:10.15829/1560-4071-2021-4470.
 12. Duan J, Wu Y, Liu C, et al. Deleterious effects of viral pneumonia on cardiovascular system. *Eur Heart J*. 2020;41:1833-8. doi:10.1093/eurheartj/ehaa325.
 13. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2020;116:1666-87 doi:10.1093/cvr/cvaa106.
 14. Rothlin RP, Vetulli HM, Duarte M, et al. Telmisartan as tentative angiotensin receptor blocker therapeutic for COVID-19. *Drug Dev Res*. 2020;81:768-70. doi:10.1002/ddr.21679.
 15. Cardoso VG, Gonçalves GL, Costa-Pessoa JM, et al. Angiotensin II-induced podocyte apoptosis is mediated by endoplasmic reticulum stress/PKC- δ /p38 MAPK pathway activation and through increased Na⁺/H⁺ exchanger isoform 1 activity. *BMC Nephrol*. 2018;19:179. doi:10.1186/s12882-018-0968-4.
 16. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342:1334-49. doi:10.1056/NEJM200005043421806.
 17. Chen Y, Guo Y, Pan Y, et al. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;525:135-40. doi:10.1016/j.bbrc.2020.02.071.
 18. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203:631-7. doi:10.1002/path.1570.
 19. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181:271-80, e278. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
 20. Sommerstein R, Gräni C. Rapid response: re: preventing a COVID-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal COVID-19. *BMJ*. 2020;368. doi:10.1136/bmj.m810.
 21. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, et al. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:259-60. doi:10.1038/s41569-020-0360-5.
 22. Ferrario CM, Jessup J, Gallagher PE, et al. Effects of renin-angiotensin system blockage on renal angiotensin-(1-7) forming enzymes and receptors. *Kidney Int*. 2005;68:2189-96. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00675.
 23. de Abajo FJ, Rodríguez-Martín S, Lerma V, et al. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. *Lancet*. 2020;395(10238):1705-14. doi:10.1016/S0140-6736(20)31030-8.
 24. Zhang P, Zhu L, Cai J. 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;126:1671-81. doi:10.1161/circresaha.120.317134.
 25. Lopes RD, Macedo AVS, de Barros E, et al. BRACE CORONA Investigators. 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;325:254-64. doi:10.1001/jama.2020.25864.
 26. Cohen JB, Hanff TC, William P, et al. Continuation versus discontinuation of renin-angiotensin system inhibitors in patients admitted to hospital with COVID-19: a prospective, randomised, open-label trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9:275-84. doi:10.1016/S2213-2600(20)30558-0.
 27. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:1653-9. doi:10.1056/nejmsr2005760.
 28. Schumacher H, Mancía G. The safety profile of telmisartan as monotherapy or combined with hydrochlorothiazide: A retrospective analysis of 50 studies. *Blood Pressure*. 2008;17(Suppl. 1):32-40. doi:10.1080/08038020802144383.
 29. Sharpe M, Jarvis B, Goa KL. Telmisartan: A review of its use in hypertension. *Drugs*. 2001;61(10):1501-29. doi:10.2165/00003495-200161100-00009.
 30. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res*. 2020;81(5):537-40. doi:10.1002/ddr.21656.
 31. Puskaricha MA, Cummins NW, Ingraham NE, et al. A multi-center phase II randomized clinical trial of losartan on symptomatic outpatients with COVID-19. *EClinical Medicine*. 2021;37:100957. doi:10.1016/j.eclinm.2021.100957.
 32. Galzerano D, Capogrosso C, Di Michele S, et al. New standards in hypertension and cardiovascular risk management: focus on telmisartan. *Vasc Health Risk Manag*. 2010;6:113-33. doi:10.2147/VHRM.S7857.
 33. Kakuta H, Sudoh K, Sasamata M. et al. Telmisartan has the strongest binding affinity to angiotensin II type 1 receptor: Comparison with other angiotensin II type 1 receptor blockers. *Intern J Clin Pharmacol Res*. 2005;25(1):41-6.
 34. Michel MC, Foster C, Brunner HR, et al. A systematic comparison of the properties of clinically used angiotensin II type 1 receptor antagonists. *Pharmacol Rev*. 2013;65:809-48. doi:10.1124/pr.112.007278.
 35. Imayama I, Ichiki T, Inanaga K, et al. Telmisartan downregulates angiotensin II type 1 receptor through activation of peroxisome proliferator-activated receptor γ . *Cardiovasc Res*. 2006;72(1):184-90. doi:10.1016/j.cardiores.2006.07.014.
 36. Duartea M, Pelorossoc F, Nicolosie LN. Telmisartan for treatment of Covid-19 patients: An open multicenter randomized clinical trial. *EClinical Medicine*. 2021;37:100962. doi:10.1016/j.eclinm.2021.100962.
 37. Liu F, Li L, Xu M, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol*. 2020;127:104370. doi:10.1016/j.jcv.2020.104370.
 38. Tan C, Huang Y, Shi F, et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virol*. 2020;927:856-62. doi:10.1002/jmv.25871.
 39. Stangier J, Su CA, Roth W. Pharmacokinetics of orally and intravenously administered telmisartan in healthy young and

- elderly volunteers and in hypertensive patients. *J Intern Med Res.* 2000;28(4):149-67. doi:10.1177/147323000002800401.
40. Norata GD, Tavori H, Pirillo A, et al. Biology of proprotein convertase subtilisin kexin 9: beyond low-density lipoprotein cholesterol lowering. *Cardiovasc Res.* 2016;112:429-42. doi:10.1093/cvr/cvw194.
 41. Ludman A, Venugopal V, Yellon DM, et al. Statins and cardioprotection—more than just lipid lowering? *Pharmacol Ther.* 2009;122:30-43. doi:10.1016/j.pharmthera.2009.01.002.
 42. Fedson DS. Treating influenza with statins and other immunomodulatory agents. *Antiviral Res.* 2013;99:417-35. doi:10.1016/j.antiviral.2013.06.018.
 43. Fedson DS. A practical treatment for patients with Ebola virus disease. *J Infect Dis.* 2015;211:661-2. doi:10.1093/infdis/jiu474.
 44. Brett SJ, Myles P, Lim WS, et al. Pre-admission statin use and in-hospital severity of 2009 pandemic influenza A(H1N1) disease. *PLoS One.* 2011;6:e18120. doi:10.1371/journal.pone.0018120.
 45. Vandermeer ML, Thomas AR, Kamimoto L, et al. Association between use of statins and mortality among patients hospitalized with laboratory-confirmed influenza virus infections: a multistate study. *J Infect Dis.* 2012;205:13-9. doi:10.1093/infdis/jir695.
 46. Filippas-Ntekouan S, Liberopoulos E, Elisaf M. Lipid testing in infectious diseases: possible role in diagnosis and prognosis. *Infection.* 2017;45:575-88. doi:10.1007/s15010-017-1022-3.
 47. Khan AR, Riaz M, Bin Abdulhak AA, et al. The role of statins in prevention and treatment of community acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8:e52929. doi:10.1371/journal.pone.0052929.
 48. Yende S, Milbrandt EB, Kellum JA, et al. Understanding the potential role of statins in pneumonia and sepsis. *Crit Care Med.* 2011;39:1871-8. doi:10.1097/CCM.0b013e31821b8290.
 49. Novack V, MacFadyen J, Malhotra A, et al. The effect of rosuvastatin on incident pneumonia: results from the JUPITER trial. *CMAJ.* 2012;184(7). doi:10.1503/maj.111017.
 50. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, et al. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol.* 2020;5:831-40. doi:10.1001/jamacardio.2020.1286.
 51. Tikoo K, Patel G, Kumar S, et al. Tissue specific up regulation of ACE2 in rabbit model of atherosclerosis by atorvastatin: role of epigenetic histone modifications. *Biochem Pharmacol.* 2015;93:343 doi:10.1016/j.bcp.2014.11.013.
 52. Reiner Z, Hatamipour M, Banach M, et al. Statins and the COVID-19 main protease: in silico evidence on direct interaction. *Arch Med Sci.* 2020;16:490-6. doi:10.5114/aoms.2020.94655.
 53. Barman S, Nayak DP. Lipid raft disruption by cholesterol depletion enhances influenza A virus budding from MDCK cells. *J Virol.* 2007;81:12169-78. doi:10.1128/JVI.00835-07.
 54. Jeon JH, Lee C. Cellular cholesterol is required for porcine nidovirus infection. *Arch Virol.* 2017;162:3753-67. doi:10.1007/s00705-017-3545-4.
 55. Guo H, Huang M, Yuan Q, et al. The important role of lipid raft-mediated attachment in the infection of cultured cells by coronavirus infectious bronchitis virus beaudette strain. *PLoS One.* 2017;12:e0170123. doi:10.1371/journal.pone.0170123.
 56. Nagele MP, Haubner B, Tanner FC, et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: current findings and therapeutic implications. *Atherosclerosis.* 2020;314:58-62. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.014.
 57. Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, et al. ST-segment elevation in patients with covid-19 — a case series. *N Engl J Med.* 2020;382:2478-80. doi:10.1056/NEJMc2009020.
 58. Margaritis M, Channon KM, Antoniades C. Statins as regulators of redox state in the vascular endothelium: beyond lipid lowering. *Antioxid Redox Signal.* 2014;20:1198-215. doi:10.1089/ars.2013.5430.
 59. Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA, et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;360:1851-61. doi:10.1056/NEJMoa0900241.
 60. Kow C, Hasan S. Meta-analysis of effect of statins in patients with COVID-19. *Am J Cardiol.* 2020;134:153-155. doi:10.1016/j.amjcard.2020.08.004.
 61. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol.* 2004;19:117-25. doi:10.1111/j.1472-8206.2004.00299.
 62. Stein B, Ward T, Hale G, et al. Safety of High-Intensity Statins in the Veteran Population: Atorvastatin 40 to 80 mg Compared With Rosuvastatin 20 to 40 mg. *Ann Pharmacother.* 2020;54(5):405-13. doi:10.1177/1060028019888487.
 63. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708-20. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
 64. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical characteristics of covid-19 in New York City. *N Engl J Med.* 2020;382:2372-4. doi:10.1056/NEJMc2010419.
 65. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;98:209-18. doi:10.1016/j.kint.2020.05.006.
 66. Task Force for the management of COVID-19 of the European Society of Cardiology. ESC guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 2—care pathways, treatment, and follow-up. *Eur Heart J.* 2022;43(11):1059-1103. doi:10.1093/eurheartj/ehab697.
 67. Kostapanos MS, Liberopoulos EN, Elisaf MS. Statin pleiotropy against renal injury. *J Cardimetab Syndr.* 2009;4:E4-9. doi:10.1111/j.1559-4572.2008.00052.
 68. Barkas F, Elisaf M, Liberopoulos E, et al. Uric acid and incident chronic kidney disease in dyslipidemic individuals. *Curr Med Res Opin.* 2018;34:1193-9. doi:10.1080/03007995.2017.1372157.