

Арутюнов Г. П.<sup>1,2</sup>, Тарловская Е. И.<sup>1,3</sup>, Арутюнов А. Г.<sup>1,2</sup>, Беленков Ю. Н.<sup>4</sup>, Конради А. О.<sup>5</sup>, Лопатин Ю. М.<sup>6</sup>, Ребров А. П.<sup>7</sup>, Терещенко С. Н.<sup>8</sup>, Чесникова А. И.<sup>9</sup>, Айрапетян Г. Г.<sup>10</sup>, Бабин А. П.<sup>11</sup>, Бакулин И. Г.<sup>12</sup>, Бакулина Н. В.<sup>12</sup>, Балыкова Л. А.<sup>13</sup>, Благоднравова А. С.<sup>3</sup>, Болдина М. В.<sup>3</sup>, Вайсберг А. Р.<sup>3</sup>, Галявич А. С.<sup>14,15</sup>, Гомонова В. В.<sup>12</sup>, Григорьева Н. Ю.<sup>16</sup>, Губарева И. В.<sup>17</sup>, Демко И. В.<sup>18</sup>, Евзерихина А. В.<sup>19</sup>, Жарков А. В.<sup>20</sup>, Камилова У. К.<sup>21</sup>, Ким З. Ф.<sup>22</sup>, Кузнецова Т. Ю.<sup>23</sup>, Ларева Н. В.<sup>24</sup>, Макарова Е. В.<sup>3</sup>, Мальчикова С. В.<sup>25</sup>, Недогода С. В.<sup>6</sup>, Петрова М. М.<sup>26</sup>, Починка И. Г.<sup>3,27</sup>, Протасов К. В.<sup>28</sup>, Проценко Д. Н.<sup>29</sup>, Рузанов Д. Ю.<sup>30</sup>, Сайганов С. А.<sup>12</sup>, Сарыбаев А. Ш.<sup>31</sup>, Селезнева Н. М.<sup>13</sup>, Сутралиев А. Б.<sup>32</sup>, Фомин И. В.<sup>3</sup>, Хлынова О. В.<sup>33</sup>, Чиждова О. Ю.<sup>12</sup>, Шапошник И. И.<sup>34</sup>, Щукарев Д. А.<sup>20</sup>, Абдрахманова А. К.<sup>35,36</sup>, Аветисян С. А.<sup>10</sup>, Авоян О. Г.<sup>10</sup>, Азарян К. К.<sup>10</sup>, Аймаханова Г. Т.<sup>32</sup>, Айыпова Д. А.<sup>31</sup>, Акунов А. Ч.<sup>31</sup>, Алиева М. К.<sup>12</sup>, Апаркина А. В.<sup>7</sup>, Арусланова О. Р.<sup>37</sup>, Ашина Е. Ю.<sup>3</sup>, Бадина О. Ю.<sup>38</sup>, Барышева О. Ю.<sup>23</sup>, Батчаева А. С.<sup>2</sup>, Битиева А. М.<sup>12</sup>, Бихтеев И. У.<sup>12</sup>, Бородулина Н. А.<sup>37</sup>, Брагин М. В.<sup>12</sup>, Буду А. М.<sup>39</sup>, Бурыгина Л. А.<sup>40</sup>, Быкова Г. А.<sup>33</sup>, Вагапова К. Р.<sup>41</sup>, Варламова Д. Д.<sup>23</sup>, Везикова Н. Н.<sup>23</sup>, Вербицкая Е. А.<sup>26</sup>, Вилкова О. Е.<sup>16</sup>, Винникова Е. А.<sup>12</sup>, Вустина В. В.<sup>42</sup>, Галова Е. А.<sup>3</sup>, Генкель В. В.<sup>34</sup>, Горшенина Е. И.<sup>13</sup>, Гостищев Р. В.<sup>29</sup>, Григорьева Е. В.<sup>7</sup>, Губарева Е. Ю.<sup>17</sup>, Дабылова Г. М.<sup>32</sup>, Демченко А. И.<sup>17</sup>, Долгих О. Ю.<sup>43</sup>, Дуйшобаев М. Ы.<sup>31</sup>, Евдокимов Д. С.<sup>12</sup>, Егорова К. Е.<sup>44</sup>, Ермилова А. Н.<sup>1,45</sup>, Желдыбаева А. Е.<sup>32</sup>, Заречнова Н. В.<sup>38</sup>, Зимина Ю. Д.<sup>46</sup>, Иванова С. Ю.<sup>47</sup>, Иванченко Е. Ю.<sup>3</sup>, Ильина М. В.<sup>48</sup>, Казаковцева М. В.<sup>25</sup>, Казымова Е. В.<sup>49</sup>, Калинина Ю. С.<sup>26</sup>, Камардина Н. А.<sup>38</sup>, Караченова А. М.<sup>50</sup>, Каретников И. А.<sup>51</sup>, Кароли Н. А.<sup>7</sup>, Карпов О. В.<sup>40</sup>, Карсиев М. Х.<sup>12</sup>, Каскаева Д. С.<sup>26</sup>, Касымова К. Ф.<sup>26</sup>, Керимбекова Ж. Б.<sup>31</sup>, Керимова А. Ш.<sup>29</sup>, Ким Е. С.<sup>15,22</sup>, Киселева Н. В.<sup>3</sup>, Клименко Д. А.<sup>17</sup>, Климова А. В.<sup>2,52</sup>, Ковалишена О. В.<sup>3</sup>, Колмакова Е. В.<sup>12</sup>, Колчинская Т. П.<sup>53</sup>, Колядич М. И.<sup>34,53</sup>, Коцдрякова О. В.<sup>17</sup>, Коновал М. П.<sup>12</sup>, Константинов Д. Ю.<sup>17</sup>, Константинова Е. А.<sup>17</sup>, Кордюкова В. А.<sup>3</sup>, Королева Е. В.<sup>54</sup>, Крапошина А. Ю.<sup>18,26</sup>, Крюкова Т. В.<sup>1</sup>, Кузнецова А. С.<sup>34</sup>, Кузьмина Т. Ю.<sup>26</sup>, Кузьмичев К. В.<sup>27</sup>, Кулчороева Ч. К.<sup>31</sup>, Куприна Т. В.<sup>23</sup>, Куранова И. М.<sup>55</sup>, Куренкова Л. В.<sup>56</sup>, Курчугина Н. Ю.<sup>17</sup>, Кушубакова Н. А.<sup>31</sup>, Леванкова В. И.<sup>57</sup>, Левин М. Е.<sup>40</sup>, Любавина Н. А.<sup>3</sup>, Магдеева Н. А.<sup>7</sup>, Мазалов К. В.<sup>38</sup>, Майсеенко В. И.<sup>30</sup>, Макарова А. С.<sup>28</sup>, Марипов А. М.<sup>31</sup>, Марусина А. А.<sup>48</sup>, Мельников Е. С.<sup>1,12</sup>, Моисеенко Н. Б.<sup>16</sup>, Мурадова Ф. Н.<sup>3</sup>, Мурадян Р. Г.<sup>58</sup>, Мышак А. О.<sup>59</sup>, Никитина Н. М.<sup>7</sup>, Огурлиева Б. Б.<sup>2,60</sup>, Одегова А. А.<sup>25</sup>, Омарова Ю. В.<sup>3</sup>, Омурзакова Н. А.<sup>31</sup>, Оспанова Ш. О.<sup>32</sup>, Пахомова Е. В.<sup>61</sup>, Петров Л. Д.<sup>62</sup>, Пластинина С. С.<sup>3</sup>, Погребецкая В. А.<sup>63</sup>, Поляков Д. С.<sup>3</sup>, Пономаренко Е. В.<sup>64</sup>, Попова Л. Л.<sup>17</sup>, Прокофьева Н. А.<sup>12</sup>, Пудова И. А.<sup>3,65</sup>, Раков Н. А.<sup>3</sup>, Рахимов А. Н.<sup>21</sup>, Розанова Н. А.<sup>19</sup>, Серикболкызы С.<sup>32</sup>, Симонов А. А.<sup>12</sup>, Скачкова В. В.<sup>42</sup>, Соловьева Д. В.<sup>3</sup>, Соловьева И. А.<sup>18,26</sup>, Сохова Ф. М.<sup>40</sup>, Субботин А. К.<sup>38</sup>, Сухомлинова И. М.<sup>66</sup>, Сушилова А. Г.<sup>12</sup>, Тагаева Д. Р.<sup>21</sup>, Титойкина Ю. В.<sup>13</sup>, Тихонова Е. П.<sup>26</sup>, Токмин Д. С.<sup>67</sup>, Толмачева А. А.<sup>68,69</sup>, Торгунакова М. С.<sup>26</sup>, Треногина К. В.<sup>42</sup>, Тростянецкая Н. А.<sup>12</sup>, Трофимов Д. А.<sup>15,22</sup>, Туличев А. А.<sup>3,70</sup>, Турсунова А. Т.<sup>32</sup>, Уланова Н. Д.<sup>27</sup>, Фатенков О. В.<sup>17</sup>, Федоришина О. В.<sup>28</sup>, Филь Т. С.<sup>12</sup>, Фомина И. Ю.<sup>3,71</sup>, Фоминова И. С.<sup>13</sup>, Фролова И. А.<sup>38</sup>, Цвингер С. М.<sup>50</sup>, Цома В. В.<sup>6</sup>, Чолпонбаева М. Б.<sup>31</sup>, Чудиновских Т. И.<sup>25</sup>, Шевченко О. А.<sup>72</sup>, Шешина Т. В.<sup>16</sup>, Шишкина Е. А.<sup>33</sup>, Шишков К. Ю.<sup>17</sup>, Щербаков С. Ю.<sup>73</sup>, Яушева Е. А.<sup>13</sup>, Мусаелян Ш. Н.<sup>74</sup>

<sup>1</sup> Ассоциация «Евразийская Ассоциация Терапевтов» Россия, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

<sup>4</sup> Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

<sup>5</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>6</sup> ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России, Волгоград, Россия

<sup>7</sup> ФГБОУ ВО «СГМУ им. В. И. Разумовского», Саратов, Россия

<sup>8</sup> ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>9</sup> ФГБОУ ВО «РостГМУ» Россия, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>10</sup> Медицинский центр Эребуни, Клиника кардиологии и кардиохирургии, Ереван, Республика Армения

<sup>11</sup> ГУМФ им. Н. Тестемицану, Кишинев, Республика Молдова

- 12 ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
- 13 ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева», Республика Мордовия, Саранск, Россия
- 14 ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», Республика Татарстан, Казань, Россия
- 15 ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, Республика Татарстан, Казань, Россия
- 16 ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского», Нижний Новгород, Россия
- 17 ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России, Самара, Россия
- 18 КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск, Россия
- 19 ГБУЗ МО «КГБ № 1», Московская область, Красногорск, Россия
- 20 ГБУЗ ЛО «Кировская МБ», Ленинградская область, Кировск, Россия
- 21 Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации, Ташкент, Республика Узбекистан
- 22 ГАУЗ «ГКБ № 7 г. Казани», Республика Татарстан, Казань, Россия
- 23 ФГБОУ ВО «ПетрГУ», Республика Карелия, Петрозаводск, Россия
- 24 ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», Чита, Россия
- 25 ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ», Киров, Россия
- 26 ФГБОУ ВО «КГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия
- 27 ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №13 Автозаводского района г. Нижнего Новгорода», Нижний Новгород, Россия
- 28 «ИГМАПО» – филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Иркутск, Россия
- 29 ГБУЗ «ГКБ №40 ДЗМ», Москва, Россия
- 30 УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Республика Беларусь
- 31 Национальный центр кардиологии и терапии им. М. М. Миррахимова, Бишкек, Кыргызская Республика
- 32 КазНМУ им. С. Д. Асфендиярова, Алма-Ата, Республика Казахстан
- 33 ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия
- 34 ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России, Челябинск, Россия
- 35 Казахский медицинский университет непрерывного образования, Алма-Ата, Республика Казахстан
- 36 Городская клиническая инфекционная больница имени И. Жекеновой, Алма-Ата, Республика Казахстан
- 37 ГБУЗ ПК «Клинический кардиологический диспансер», Пермь, Россия
- 38 ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород, Россия
- 39 Городская клиническая больница № 1, Кишинев, Республика Молдова
- 40 ГБУЗ «ПКБ № 4 им. П. Б. Ганнушкина ДЗМ», Москва, Россия
- 41 ФГБУ «Поликлиника №1» УДП РФ, Москва, Россия
- 42 ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница», Пермь, Россия
- 43 ГБУЗ СО «ЧЦГБ», Самарская область, Чапаевск, Россия
- 44 ГБУЗ РК «Республиканская больница им. В. А. Баранова», Республика Карелия, Петрозаводск, Россия
- 45 ФГБУ «НМИЦПН им. В. П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия
- 46 ГБУЗ НСО «ГКБ № 25», Новосибирск, Россия
- 47 ГБУЗ МЗ РК «Госпиталь для ветеранов войн», Республика Карелия, Петрозаводск, Россия
- 48 ГБУЗ ЛО «Кировская межрайонная больница», Ленинградская область, Кировск, Россия
- 49 ЧУЗ «Клиническая больница на ст. Самара «РЖД Медицина», Самара, Россия
- 50 ФГБОУ «ЧГМА» Минздрава России, Чита, Россия
- 51 ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почета» областная клиническая больница», Иркутск, Россия
- 52 ГБУЗ «ГП №134 ДЗМ», Москва, Россия
- 53 МАУЗ ОТКЗ «ГКБ № 1» г. Челябинска, Челябинск, Россия
- 54 Городская клиническая больница № 5 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода, Нижний Новгород, Россия
- 55 ГБУЗ НО «Городецкая ЦРБ», Нижегородская область, Городец, Россия
- 56 ГБУЗ РМ «РКБ им. С. В. Каткова», Республика Мордовия, Саранск, Россия
- 57 ГБУЗ «Городская поликлиника № 1» г. Петрозаводска, Республика Карелия, Петрозаводск, Россия
- 58 Global Medical System clinics and hospitals, Москва, Россия
- 59 ГК «МедИнвестГрупп», Москва, Россия
- 60 ГБУЗ «ГКБ № 4 ДЗМ», Москва, Россия

- <sup>61</sup> ГБУЗ РК «Республиканский противотуберкулезный диспансер», Республика Коми, Сыктывкар, Россия
- <sup>62</sup> ПБМСУ «Центр здоровья Бричень», Бричень, Республика Молдова
- <sup>63</sup> ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №38 Нижегородского района города Нижнего Новгорода», Нижний Новгород, Россия
- <sup>64</sup> МЦ «Зимамед», Краснодар, Россия
- <sup>65</sup> ГБУЗ НО «Городская поликлиника №4» Канавинского района Нижнего Новгорода, Нижний Новгород, Россия
- <sup>66</sup> СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», Санкт-Петербург, Россия
- <sup>67</sup> АО «Лаборатории будущего», Москва, Россия
- <sup>68</sup> ФГБОУ ВО «НГМУ» Минздрава России, Новосибирск, Россия
- <sup>69</sup> ГБУЗ НСО «ККДП №27», Новосибирск, Россия
- <sup>70</sup> ГБУЗ НО «ГКБ №3», Нижний Новгород, Россия
- <sup>71</sup> ГБУЗ НО «Городская поликлиника №1», Нижний Новгород, Россия
- <sup>72</sup> ГБУЗ СО «Самарская городская поликлиника №3», Самара, Россия
- <sup>73</sup> «КГМА» – филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Республика Татарстан, Казань, Россия
- <sup>74</sup> «ЕГМУ», Ереван, Республика Армения

## Анализ влияния препаратов базовой терапии, применявшихся для лечения сопутствующих заболеваний в период, предшествующий инфицированию, на риск летального исхода при новой коронавирусной инфекции. Данные международного регистра «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2)

<i>Цель</i>	Изучение влияния регулярного приема препаратов, назначенных пациенту с целью лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и других заболеваний в период, предшествующий инфицированию, на тяжесть течения и исход COVID-19 по данным регистра АКТИВ («Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2»)
<i>Материал и методы</i>	Регистр АКТИВ создан по инициативе Евразийской ассоциации терапевтов. В регистр включено 5 808 пациентов: мужчины и женщины с диагнозом COVID-19 с сохранением анонимности (данные анализа мазка из носо- и ротоглотки, титр антител, типичная картина по данным компьютерной томографии), находящиеся на лечении в стационаре или получающие лечение на дому. Территория выполнения регистра – 7 стран: Российская Федерация, Республика Армения, Республика Беларусь, Республика Казахстан и Кыргызская Республика, Республика Молдова, Республика Узбекистан. Дизайн регистра: закрытый, многоцентровой регистр с двумя непересекающимися ветвями (амбулаторная ветвь и госпитальная ветвь). В регистре предусмотрено 6 визитов: 3 очных во время острого периода и 3 заочных (телефонные звонки) через 3, 6, 12 мес. Начало набора пациентов 29 июня 2020 г., завершение набора 29 октября 2020 г. Завершение регистра 29 октября 2022 г. Регистрация регистра: идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT04492384. В настоящем фрагменте исследования данных регистра рабочая группа представляет результаты анализа влияния исходной терапии сопутствующих заболеваний на тяжесть течения и исходы новой коронавирусной инфекции. В популяцию вошли только те пациенты, которым был свойственен регулярный прием препарата, соответственно, популяцию сравнения составили пациенты, не приверженные лечению (нерегулярный прием или не принимавшие препарат вообще, несмотря на показания к его приему).
<i>Результаты</i>	Анализ данных регистра АКТИВ, включившего 5808 пациентов, показал, что подавляющее большинство пациентов с COVID-19 имеют сопутствующие заболевания, среди которых преобладают сердечно-сосудистые. Лекарственные препараты, применяющиеся для лечения сопутствующих заболеваний пациентов с коронавирусной инфекцией, по-разному влияют на течение инфекционного заболевания. Со снижением риска летального исхода ассоциируется прием статинов у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/блокаторов рецепторов ангиотензина, бета-адреноблокаторов у пациентов с ИБС, артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), у пациентов с фибрилляцией предсердий оральных антикоагулянтов (ОАК), преимущественно прямых ОАК, прием клопидогрела/прасургрела/тикагрелора у пациентов с ИБС, а также пероральная антигипергликемическая терапия у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, пролонгированные инсулины



<b>Заключение</b>	у пациентов с СД 1-го типа. С повышением риска летального исхода был связан прием спиронолактона у пациентов с ХСН и ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).
<b>Ключевые слова</b>	COVID-19; регистр АКТИВ; сердечно-сосудистые заболевания; сахарный диабет
<b>Для цитирования</b>	Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Belenkov Yu.N., Konradi A.O., Lopatin Yu.M. et al. Analysis of influence of background therapy for comorbidities in the period before infection on the risk of the lethal COVID outcome. Data from the international ACTIV SARS-CoV-2 registry («Analysis of chronic non-infectious diseases dynamics after COVID-19 infection in adult patients SARS-CoV-2»). <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(9):20–32. [Russian: Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М. и др. Анализ влияния препаратов базовой терапии, применявшихся для лечения сопутствующих заболеваний в период, предшествующий инфицированию, на риск летального исхода при новой коронавирусной инфекции. Данные международного регистра «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2). <i>Кардиология</i> . 2021;61(9):20–32]
<b>Автор для переписки</b>	Тарловская Екатерина Иосифовна. E-mail: etarlovskaya@mail.ru

**П**олиморбидность, среди которой преобладают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), отмечена у большинства пациентов с новой коронавирусной инфекцией, что делает актуальным вопрос, влияет ли регулярный прием препаратов, принимаемых пациентом с целью лечения ССЗ и других заболеваний, в период, предшествующий инфицированию, на тяжесть течения и исход COVID-19.

Для оценки особенностей течения COVID-19 в Евразийском регионе был создан международный регистр «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ) [1], в котором приняли участие специалисты 7 стран: Российской Федерации, Республики Армения, Республики Беларусь, Республики Казахстан, Кыргызской Республики, Республики Молдова, Республики Узбекистан. В регистр включены 5808 пациентов.

Основная цель регистра – анализ влияния инфицирования вирусом SARS-CoV-2 на последующее течение основных хронических неинфекционных и онкологических заболеваний. Кроме того, оценивается влияние полиморбидности в целом и различных сочетаний сопутствующих заболеваний, а также факторов риска: ожирения, курения, артериальной гипертензии (АГ), возраста старше 60 лет, на риск развития тяжелого течения заболевания и летального исхода.

Дизайн регистра, методы статистического анализа и первые данные (1000 пациентов) подробно представлены в предшествующих публикациях [2–4]. Всего запланировано 9 фрагментарных анализов данных регистра.

## Цель

Изучение влияния регулярного приема препаратов, назначенных пациенту с целью лечения ССЗ и других за-

болеваний в период, предшествующий инфицированию, на тяжесть течения и исход COVID-19 по данным регистра АКТИВ.

В настоящем фрагменте исследования данных регистра рабочая группа представляет результаты анализа влияния исходной терапии сопутствующих заболеваний на тяжесть течения и исходы новой коронавирусной инфекции. В популяцию пациентов, принимающих препараты, включались только те пациенты, которым был свойственен регулярный прием препарата, соответственно популяцию сравнения составили пациенты, не приверженные лечению (нерегулярный прием или отказ от приема препаратов, несмотря на показания к его приему).

## Результаты

В регистр включены 5808 пациентов с COVID-19: 4751 (81,8%) госпитализированный и 1057 (18,2%), получавших амбулаторное лечение (табл. 1).

Диагноз COVID-19 был подтвержден тестом с полимеразной цепной реакцией (ПЦР) у 67,6% больных, в 32,4% случаев диагноз был поставлен на основании данных клинического обследования и компьютерной томографии (КТ) легких. Средний возраст пациентов составил 58 [48; 68] лет, среди них 53,6% женщин (средний возраст 59 [49; 68] лет) и 46,4% мужчин (средний возраст 57 [46; 66] лет). Преобладание женщин старшей возрастной группы статистически значимо ( $p < 0,0001$ ). Распределение пациентов по степени поражения легких (по данным КТ) было следующим: КТ 0 – 5,2%, КТ 1 – 29,6%, КТ 2 – 34,7%, КТ 3 – 18,8% и КТ 4 – 11,6%. У 79,8% пациентов имелись сопутствующие заболевания (см. табл. 1); чаще всего среди сочетанной патологии встречались АГ – 55,41%, ожирение –

Таблица 1. Характеристика госпитализированных и амбулаторных пациентов, включенных в регистр АКТИВ

Параметр	Госпитализированные пациенты (1)	Амбулаторные пациенты (2)	P <sub>1-2</sub>	Общая когорта (% состояния/исхода по всей выборке)
Абс. число	4751	1057	–	5808
Возраст, годы	59,00 [50; 69]	49,90 [38; 60]	0,000	58 [48; 68]
Женщины, %	53,61	58,09	0,01	54,42
Умершие, %	7,56	0,30	0,00	6,17
АГ, %	60,85	30,84	0,00	55,41
Ожирение (ИМТ $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup> ), %	38,11	24,84	0,00	35,54
Курение, %	4,61	7,76	0,00	5,18
ИБС, %	23,10	9,43	0,00	20,62
ИМ в анамнезе, %	6,57	1,96	0,00	5,73
НМК в анамнезе, %	4,85	1,67	0,00	4,27
СД 2-го типа, %	19,20	9,92	0,00	17,52
ХСН, %	19,10	3,80	0,00	16,30
ХСН I–II ФК, %	12,2	3,40	0,00	10,60
ХСН III–IV ФК, %	6,80	0,40	0,00	5,60
ФП, %	7,83	2,06	0,00	6,78
ХБП, %	8,11	4,91	0,00	7,53
ХОБЛ, %	5,39	1,28	0,00	4,65
Бронхиальная астма, %	3,33	3,05	0,65	3,28
Рак в настоящее время, %	2,20	1,77	0,39	2,12

АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; НМК – нарушение мозгового кровообращения; СД – сахарный диабет; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; ФП – фибрилляция предсердий; ХБП – хроническая болезнь почек; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

35,54%, ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 20,62%, сахарный диабет (СД) 2-го типа – 17,52%, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – 16,3%, в том числе ХСН I–II функционального класса (ФК) – 10,6%, ХСН III–IV ФК – 5,7%, хроническая болезнь почек (ХБП) – 7,53%, фибрилляция предсердий (ФП) – 6,78%, инфаркт миокарда (ИМ) – 5,73% и инсульт в анамнезе – 4,27%, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – 4,65%, бронхиальная астма – 3,28%, активное онкологическое заболевание – 2,12%.

Одно сопутствующее заболевание имелось у 25,28% больных, 2–3 заболевания – у 33,87%, 4 сопутствующих заболевания и больше – у 20,63% пациентов. Среди сочетаний 2 заболеваний чаще всего встречалась комбинация АГ и ожирения (26,94%), среди сочетаний 3 заболеваний – комбинация АГ, ИБС и ХСН (12,42%), и среди сочетаний 4 заболеваний – комбинация АГ, ИБС, ХСН и ожирения (4,71%).

#### Частота приема базовых препаратов в популяции госпитализированных и амбулаторных пациентов

Пациенты с ИБС в 42,78% случаев принимали статины, причем госпитализированные пациенты принимали статины несколько чаще, чем амбулаторные (43,81 против 31,91%:  $p=0,03$ ; табл. 2). Пациенты с ИБС, АГ, ХСН получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в 37,15% и блокато-

ры рецепторов ангиотензина (БРА) в 23,51% случаев. Частота приема ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) не различалась у госпитализированных и амбулаторных пациентов. В целом частота приема ингибиторов РАС пациентами с АГ, ИБС, ХСН составила 60,66%.

Бета-адреноблокаторы (БАБ) получали 42,43% пациентов с АГ, ИБС и ХСН; госпитализированные пациенты принимали БАБ чаще, чем амбулаторные (43,20% против 35,87%;  $p=0,01$ ). Блокаторы кальциевых каналов (БКК) получали 19,02% пациентов с АГ, ИБС и ХСН; госпитализированные пациенты реже, чем амбулаторные (18,32% против 25,08%;  $p<0,001$ ).

Среди больных ИБС ацетилсалициловую кислоту (АСК) принимали 36,94%, а тикагрелор, клопидогрел, прасутрел – 13,98% больных, частота приема антитромбоцитарных препаратов не различалась у госпитализированных и амбулаторных пациентов.

Среди пациентов с ФП оральные антикоагулянты (ОАК) получали всего 26,06%, но госпитализированные пациенты принимали их значительно реже, чем амбулаторные (23,49% против 66,67%;  $p<0,001$ ). Варфарин получали только 6,63% госпитализированных пациентов, амбулаторные пациенты не получали варфарин. Прямые оральные антикоагулянты – ПОАК (ривароксабан, апиксабан, дабигатран) принимали 20,11% больных, причем госпитализированные пациенты принима-

**Таблица 2.** Характеристика госпитализированных и амбулаторных пациентов, включенных в регистр АКТИВ в зависимости от исходной терапии сопутствующих заболеваний

Параметр	Госпитализированные пациенты (1)	Амбулаторные пациенты (2)	p <sub>1-2</sub>	Общая когорта (% состояния/исхода по всей выборке)
Абс. число	4751	1057	–	5808
Статины (аторвастатин, розувастатин, симвастатин) у больных ИБС, %	43,81	31,91	0,03	42,78
Ингибиторы АПФ у больных ИБС, АГ, ХСН, %	37,23	36,51	0,80	37,15
БРА у больных ИБС, АГ, ХСН, %	23,10	26,98	0,12	23,51
БАБ у больных ИБС, АГ, ХСН, %	43,20	35,87	0,01	42,43
БКК у больных ИБС, АГ, ХСН, %	18,32	25,08	0,00	19,02
АСК у больных ИБС, %	36,41	42,55	0,24	36,94
Тикагрелор, прасутгрел, клопидогрел у больных ИБС, %	14,30	10,64	0,33	13,98
ОАК у больных с ФП, %	23,49	66,67	0,00	26,06
Варфарин у больных с ФП, %	6,63	0,00	0,22	6,23
ПОАК (ривароксабан, аписабан, дабигатран) у больных с ФП, %	17,17	66,67	0,00	20,11
Ингаляционные ГКС у больных бронхиальной астмой, %	44,53	3,23	0,00	36,90
Ингаляционные ГКС у больных ХОБЛ, %	35,27	0,00	0,02	33,62
Инсулины короткого действия у больных СД 1-го типа, %	70,59	60,00	0,65	68,18
Инсулины короткого действия у больных СД 2-го типа, %	36,63	5,05	0,00	33,19
Пролонгированные инсулины у больных СД 1-го типа, %	58,82	40,00	0,46	54,55
Пролонгированные инсулины у больных СД 2-го типа, %	21,66	25,25	0,42	22,05
Пероральные сахароснижающие препараты (метформин, препараты сульфонилмочевины, ингибиторы НГЛТ2, АГПП1, ингибиторы ДПП4) у больных СД 2-го типа, %	29,70	69,70	0,00	34,07

АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФП – фибрилляция предсердий; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина; БАБ – бета-адреноблокаторы; БКК – блокаторы кальциевых каналов; АСК – ацетилсалициловая кислота; ОАК – оральные антикоагулянты; ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты; ГКС – глюкокортикостероиды; НГЛТ2 – натрий-глюкозный ко-транспортер 2-го типа; АГПП1 – агонисты глюкагоноподобного пептида 1-го типа; ДПП4 – дипептидилпептидаза 4.

ли ПОАК значительно реже, чем амбулаторные (17,17% против 66,67%;  $p < 0,001$ ).

Среди пациентов с СД 1-го типа инсулины короткого действия получали 68,18%, пролонгированные инсулины – 54,55%, частота применения этих препаратов не различалась у госпитализированных и амбулаторных пациентов. Среди пациентов с СД 2-го типа пероральную антигипергликемическую терапию получали 34,07%, госпитализированные пациенты получали ее значительно реже, чем амбулаторные (29,70% против 69,70%;  $p < 0,001$ ). Обращало внимание, что пациенты с СД 2-го типа часто получали инсулинотерапию: инсулины короткого действия – 33,19%, пролонгированные инсулины – 22,05% больных. Причем инсулины короткого действия чаще получали госпитализированные пациенты (36,63% против 5,05%;  $p < 0,001$ ).

Среди пациентов с бронхиальной астмой ингаляционные глюкокортикостероиды (ГКС) получали 36,90%; госпитализированные пациенты получали ингаляционные ГКС чаще, чем амбулаторные (44,53% против 3,23%;  $p < 0,001$ ). Среди пациентов с ХОБЛ получали ингаляционные ГКС 33,62% больных, и это были только госпитализированные пациенты ( $p = 0,02$ ).

Неоднозначность и сложность интерпретации данных о приеме лекарственных препаратов госпитализированными и амбулаторными пациентами во многом обусловлены особенностями госпитализации пациентов в первый период пандемии. Хорошо известно, что в первые месяцы госпитализировали практически всех пациентов как с легким, так и с тяжелым течением инфекции. С целью уточнения данных о связи базисной терапии с госпитализацией пациентов в настоящее время проводится регистр АКТИВ 2, и в дальнейшем будет проведено сравнение данных первой и второй волны пандемии. Таким образом, по данным регистра АКТИВ, пациенты, которые были госпитализированы, реже получали ОАК и, в частности ПОАК, таблетированную антигипергликемическую терапию и БКК. Чаще, чем амбулаторные больные, получали статины, бета-адреноблокаторы, а также инсулины короткого действия при СД 2-го типа и ГКС при бронхиальной астме и ХОБЛ.

Такие препараты, как ингибиторы РАС, при АГ, ИБС и ХСН, антитромбоцитарные препараты при ИБС и инсулины при СД 1-го типа с одинаковой частотой получали амбулаторные и госпитализированные больные.

Таблица 3. Характеристика выживших и умерших пациентов, включенных в госпитальную ветвь регистра АКТИВ в зависимости от исходной терапии сопутствующих заболеваний

Параметр	Выжившие пациенты (n=3938)	Умершие пациенты (n=322)	p	ОШ (95% ДИ)
Статины (аторвастатин, розувастатин, симвастатин) у больных ИБС, %	47,50	28,97	0,00	0,451 (0,307–0,663)
Ингибиторы АПФ у больных ИБС, АГ, ХСН, %	37,68	31,25	0,04	0,752 (0,57–0,992)
БРА у больных ИБС, АГ, ХСН, %	23,63	17,19	0,02	0,671 (0,478–0,941)
БАБ у больных ИБС, АГ, ХСН, %	43,69	35,55	0,01	0,711 (0,543–0,93)
БКК у больных ИБС, АГ, ХСН, %	18,28	15,23	0,23	0,804 (0,562–1,148)
Спиринолактон у больных с ХСН, %	1,95	8,15	0,00	4,465 (1,926–10,349)
АСК у больных ИБС, %	36,71	32,41	0,32	0,827 (0,567–1,205)
Тикагрелор или прасургел, или клопидогрел у больных ИБС, %	15,40	6,21	0,00	0,363 (0,18–0,733)
ОАК у больных с ФП, %	26,94	10,00	0,00	0,301 (0,131–0,691)
Варфарин у больных с ФП, %	7,76	2,86	0,15	0,35 (0,079–1,54)
ПОАК (ривароксабан, аписабан, дабигатран) у больных с ФП, %	19,18	7,14	0,02	0,324 (0,124–0,849)
Ингаляционные ГКС у больных бронхиальной астмой, %	42,15	70,00	0,09	3,203 (0,79–12,985)
Ингаляционные ГКС у больных ХОБЛ, %	31,94	62,50	0,00	3,552 (1,472–8,568)
НПВС, %	12,42	9,31	0,12	0,724 (0,481–1,089)
Инсулины короткого действия у больных СД 1-го типа, %	66,67	75,00	0,76	1,5 (0,116–19,437)
Инсулины короткого действия у больных СД 2-го типа, %	36,47	38,53	0,68	1,092 (0,72–1,656)
Пролонгированные инсулины у больных СД 1-го типа, %	75,00	0,00	0,01	–
Пролонгированные инсулины у больных СД 2-го типа, %	22,27	16,51	0,17	0,69 (0,403–1,182)
Пероральные сахароснижающие препараты (метформин, препараты сульфаниламочевин, ингибиторы НГЛТ2, АГПП1, ингибиторы ДПП4) у больных СД 2-го типа, %	31,24	18,35	0,01	0,495 (0,296–0,825)

АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФП – фибрилляция предсердий; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина; БКК – блокаторы кальциевых каналов; БАБ – бета-адреноблокаторы; АСК – ацетилсалициловая кислота; ОАК – оральные антикоагулянты; ПОАК – прямые оральные антикоагулянты; ГКС – глюкокортикостероиды; НГЛТ2 – натрий-глюкозный ко-транспортер 2-го типа; АГПП1 – агонисты глюкагоноподобного пептида 1-го типа; ДПП4-дипептидилпептидаза-4; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

### Сравнительный анализ выживших и умерших пациентов

При анализе выживших и умерших пациентов в зависимости от исходной терапии сопутствующих заболеваний найдено, что выжившие пациенты с ИБС чаще, чем умершие, принимали статины (47,50% против 28,97%;  $p < 0,001$ ), что ассоциировалось со снижением риска летального исхода на 55% (отношение шансов – ОШ 0,451; 95% доверительный интервал – ДИ 0,307–0,663;  $p < 0,001$ ; табл. 3; рис. 1).

### Со снижением риска летального исхода ассоциировался прием препаратов следующих групп

- статинов больными с ИБС;
- ингибиторов АПФ/БРА, бета-адреноблокаторы пациентами с ИБС, АГ и ХСН;
- ОАК, преимущественно ПОАК, пациентами с ФП;
- клопидогрела, прасургрела, тикагрелора пациентами с ИБС;
- пероральной сахароснижающей терапии у пациентов с СД 2-го типа.

### С повышением риска летального исхода ассоциировались

- прием спиринолактона больными с ХСН;
- применение ингаляционных ГКС у пациентов с ХОБЛ.

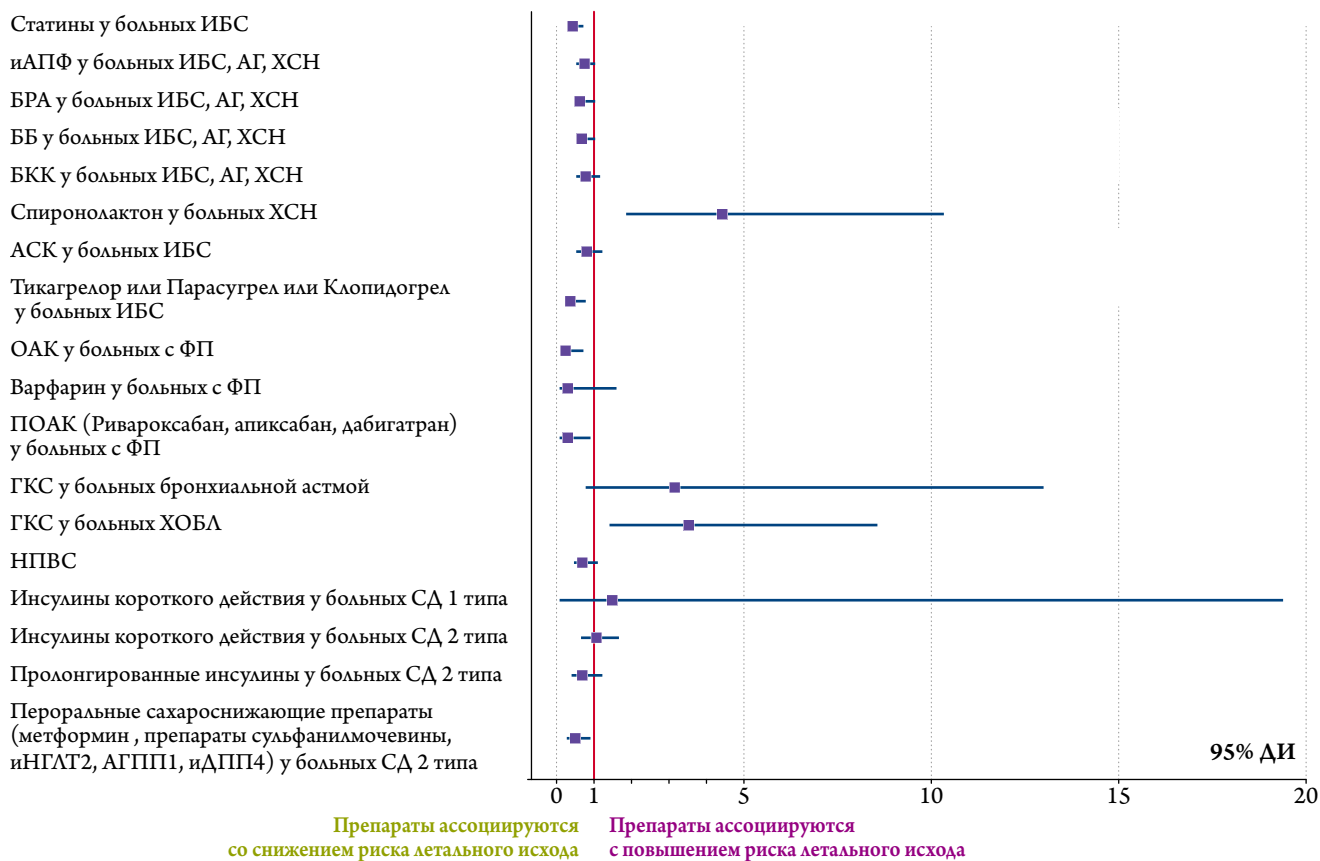
Прием АСК пациентами с ИБС, прием варфарина пациентами с ФП и НПВС всеми пациентами не были ассоциированы с риском летального исхода.

Выжившие пациенты с ИБС, АГ и ХСН чаще, чем умершие, принимали иАПФ (37,68% против 31,25%;  $p = 0,04$ ), что ассоциировалось со снижением риска летального исхода на 25% (ОШ 0,752; 95% ДИ 0,57–0,992;  $p = 0,04$ ). Выжившие пациенты с ИБС, АГ и ХСН принимали БРА чаще, чем умершие (23,63% против 17,19%;  $p = 0,02$ ). Прием БРА снижал риск летального исхода на 32% (ОШ 0,671; 95% ДИ 0,478–0,941;  $p = 0,02$ ).

Выжившие пациенты с ИБС, АГ и ХСН принимали бета-адреноблокаторы чаще, чем умершие (43,69% против 35,55%;  $p = 0,01$ ). Прием бета-адреноблокаторов пациентами с ИБС, АГ и ХСН ассоциировался со снижением риска смерти (ОШ 0,711; 95% ДИ 0,543–0,93;  $p = 0,01$ ).



Рисунок 1. Риск летального исхода у пациентов с COVID-19 в зависимости от базисной терапии сопутствующих заболеваний



По вертикальной оси перечисление лекарственных препаратов, по горизонтальной оси – значения отношения шансов с доверительными интервалами, демонстрирующие риски летального исхода.

АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФП – фибрилляция предсердий; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина; БАБ – бета-адреноблокаторы; БКК – блокаторы кальциевых каналов; АСК – ацетилсалициловая кислота; ОАК – оральные антикоагулянты; ПОАК – прямые оральные антикоагулянты; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; иНГЛТ2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа; АГПП1 – агонисты глюкагон подобного пептида 1; иДПП4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Умершие пациенты с ХСН принимали спиронолактон чаще, чем выжившие (8,15% против 1,95%;  $p < 0,001$ ), что было связано с повышением риска летального исхода (ОШ 4,465; 95% ДИ 1,926–10,349;  $p < 0,001$ ).

Выжившие пациенты с ИБС принимали тикагрелор, клопидогрел, прасугрел чаще, чем умершие (15,40% против 6,21%;  $p < 0,001$ ), что ассоциировалось со снижением риска летального исхода (ОШ 0,363; 95% ДИ 0,18–0,733;  $p < 0,001$ ). Прием АСК не влиял на выживаемость пациентов с COVID-19.

При анализе исходов у пациентов с ФП в зависимости от приема ОАК выявлено, что выжившие пациенты чаще принимали ОАК (26,94% против 10,00%;  $p < 0,001$ ), что было связано со снижением риска смерти (ОШ 0,301; 95% ДИ 0,131–0,691;  $p < 0,001$ ). При дифференцированном анализе влияния ОАК выявлено, что варфарин не влиял на выживаемость пациентов, тогда как ПОАК чаще получали выжившие паци-

енты (19,18% против 7,14%;  $p < 0,02$ ), что было связано со снижением риска летального исхода (ОШ 0,324; 95% ДИ 0,124–0,849;  $p < 0,02$ ).

Выжившие пациенты с СД 1-го типа чаще получали пролонгированные инсулины (75% против 0%;  $p < 0,001$ ), тогда как выжившие пациенты с СД 2-го типа получали пероральную терапию (метформин, препараты сульфаниламочевины, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа – НГЛТ2, агонисты глюкагоноподобного пептида 1-го типа – АГПП1, ингибиторов дипептидилпептидазы-4 – ДПП4) чаще, чем умершие (31,24% против 18,35%;  $p < 0,01$ ), что ассоциировалось со снижением риска смерти (ОШ 0,495; 95% ДИ 0,296–0,825;  $p < 0,01$ ).

У пациентов с бронхиальной астмой прием ингаляционных ГКС не был связан с прогнозом для жизни, тогда как умершие пациенты с ХОБЛ чаще, чем выжившие, получали ингаляционные ГКС (62,50% против 31,94%;



$p < 0,001$ ), что ассоциировалось с повышением риска смерти (ОШ 3,552; 95% ДИ 1,472–8,568;  $p < 0,001$ ).

В регистр АКТИВ были включены 2,12% пациентов с активным онкологическим заболеванием, которые получали терапию к моменту заболевания COVID-19. В связи с небольшим числом пациентов мы не анализировали локализацию рака и варианты терапии, но наличие активного онкологического заболевания ассоциировалось с повышением риска летального исхода (ОШ 2,517; 95% ДИ 1,453–4,36;  $p < 0,001$ ), что было наиболее значимо для пациентов старше 60 лет.

Таким образом, со снижением риска смерти ассоциировался прием статинов и тикагрелора/клопидогрела/прасугрела пациентами с ИБС, прием ингибиторов АПФ/БРА и бета-адреноблокаторов пациентами с ИБС, АГ и ХСН, прием ОАК, в частности прием ПОАК пациентами с ФП, получение пролонгированных инсулинов пациентами с СД 1-го типа и пероральной сахароснижающей терапии пациентами с СД 2-го типа. С повышением риска смертельного исхода ассоциировался прием спиронолактона пациентами с ХСН и прием ингаляционных ГКС пациентами с ХОБЛ (табл. 3; рис. 1).

## Обсуждение

Согласно данным регистра АКТИВ, включившего 5808 пациентов, большинство пациентов с COVID-19 имеют сопутствующие заболевания, среди которых преобладают болезни системы кровообращения. В связи с этим вопрос о влиянии регулярного приема препаратов, получаемых пациентом с целью лечения сопутствующих заболеваний, в период, предшествующий инфицированию, на тяжесть течения и исход COVID-19 становится актуальным. В представленном фрагменте исследования данных регистра АКТИВ приведены результаты анализа влияния исходной терапии сопутствующих заболеваний на исход новой коронавирусной инфекции. Установлено, что у больных ИБС прием статинов благотворно влиял на прогноз COVID-19, ассоциируясь со снижением риска летального исхода. Аналогичные данные приводят и другие авторы. По данным мета-анализа C.S. Know и соавт. [5], прием статинов был связан со снижением на 30% риска тяжелого течения и/или смертельного исхода у пациентов с COVID-19. Одно из самых больших наблюдательных исследований по оценке влияния статинов на тяжесть течения COVID-19 включало 13981 пациента, среди которых 1219 получали статины [6]. Сравнение двух популяций показало, что у пациентов, получавших статинотерапию, отмечена более низкая общая 28-дневная смертность (ОШ 0,78; 95% ДИ 0,61–0,996;  $p = 0,046$ ). Использование статинов было связано с более низкой частотой перевода пациентов на искусственную вентиляцию легких (ОШ 0,37; 95% ДИ 0,26–0,53;  $p < 0,001$ ) и потребностью в перево-

де в реанимационное отделение (ОШ 0,69; 95% ДИ 0,56–0,85;  $p = 0,001$ ). У пациентов, получавших статины, отмечен достоверно более низкий уровень С-реактивного белка (СРБ) в плазме крови, интерлейкина-6 и количества нейтрофилов в периферической крови. Анализ данных первых 1000 пациентов нашего регистра позволил обнаружить прямую связь приема статинов в период, предшествующий инфицированию, и в период пребывания больных в стационаре с более быстрым и выраженным снижением уровня СРБ [4]. Среди возможных механизмов положительного влияния статинов на течение коронавирусной инфекции обсуждается способность препаратов ингибировать проникновение SARS-CoV-2 в клетки за счет связывания основной протеазы коронавируса и вызывать активацию аутофагии, что регулирует процессы репликации и деградации вируса [6, 7]. Кроме того, существенное влияние на течение COVID-19 оказывают противовоспалительный эффект статинов и их умеренное воздействие на коагуляционный и тромбоцитарный гемостаз [8]. Известно также, что липидные и холестеринные мембранные микродомены необходимы для проникновения коронавируса в клетку человека. В связи с этим гиполипидемическая терапия приобретает особую роль, влияя как на гиперхолестеринемию, снижая риск развития сердечно-сосудистых осложнений, так и воздействуя на процессы репликации вируса [9, 10].

Регулярный прием пациентами с ИБС, АГ, ХСН ингибиторов АПФ и БРА, по данным нашего регистра, ассоциировался со снижением риска летального исхода при коронавирусной инфекции. Важно отметить, что и в других исследованиях отмечен аналогичный результат. Так, в мета-анализе С. Gao и соавт. [11] показано, что пациенты, принимающие ингибиторы РАС, имеют меньший риск смерти (ОШ 0,65; 95% ДИ 0,45–0,94;  $p = 0,02$ ); в мета-анализе, включившем 52 исследования и 101 949 пациентов с COVID-19, сравнивались две популяции, получавшие и не получавшие ингибиторы АПФ или БРА: достоверно более низкий риск скорректированной смертности и развития тяжелых нежелательных явлений зарегистрирован у пациентов, получавших ингибиторы АПФ или БРА [12]; анализ базы данных (1,4 млн пациентов), выполненный в Швеции, позволил отметить, что риск госпитализации/смерти из-за COVID-19 после коррективки на 45 переменных в общей популяции был ниже у пациентов, получающих ингибиторы АПФ/БРА (ОШ 0,85; 95% ДИ 0,81–0,89) [13]. В настоящее время опубликованы два рандомизированных контролируемых исследования, посвященных влиянию ингибиторов РАС на течение и прогноз COVID-19: BRACE-CORONA [14] и REPLACE COVID [15]. Результаты исследований подтверждают общепринятое предположение о благотворном влиянии сохраненного приема ингибиторов АПФ/БРА в период пребывания в стационаре на прогноз COVID-19 у паци-

ентов с АГ. Механизм положительного влияния ингибиторов РАС на тяжесть течения коронавирусной инфекции эксперты связывают с уменьшением активности ангиотензина II и увеличением выработки ангиотензина 1–7 под воздействием АПФ2, а также активацию рецептора Mas, что может играть роль в уменьшении воспаления и фиброза легочной ткани [16, 17].

По данным регистра АКТИВ, прием бета-адреноблокаторов пациентами с ИБС, АГ и ХСН ассоциировался со снижением риска смерти при COVID-19. В доступной литературе мы обнаружили единичные сообщения о влиянии бета-адреноблокаторов на тяжесть течения COVID-19. Так, в исследовании, выполненном в Массачусетском университете, изучалось влияние гипотензивных препаратов 5 групп, в том числе БАБ, на тяжесть течения новой коронавирусной инфекции. Установлено, что эти препараты не увеличивают, но и не снижают риск тяжелого течения болезни [18]. Можно предполагать, что накопившиеся к настоящему времени данные позволят выполнить мета-анализ для формирования окончательного мнения по вопросу о влиянии бета-адреноблокаторов на течение COVID-19.

Сложной оказалась интерпретация результатов анализа влияния спиронолактона на исходы болезни. Данные регистра АКТИВ позволяют отметить, что умершие пациенты чаще, чем выжившие, получали спиронолактон. Очевидное противоречие с общепринятым мнением, вероятно, обусловлено тем, что в клинической практике этот препарат обычно назначается пациентам с более тяжелой ХСН. Этот довод подтверждает анализ связи наличия клинической картины ХСН с риском летального исхода у больных COVID-19. По данным нашего регистра, наличие у пациента клинической картины ХСН любого ФК ассоциировалось с неблагоприятным прогнозом, повышая риск летального исхода более чем в 4 раза (ОШ 4,614; 95% ДИ 3,633–5,859;  $p < 0,001$ ). При ХСН I–II ФК риск возрастал почти в 2,5 раза (ОШ 2,446; 95% ДИ 1,831–3,267;  $p < 0,001$ ), а при ХСН III–IV ФК риск возрастал в 6 раз (ОШ 6,124; 95% ДИ 4,538–8,266;  $p < 0,001$ ).

Регулярный прием антитромбоцитарных препаратов – тикагрелора, прасугрела, клопидогрела – по данным нашего регистра, ассоциировался со снижением риска летального исхода у пациентов с ИБС. Однако регулярный прием АСК не продемонстрировал такого влияния. В доступных нам опубликованных работах данные о влиянии антитромбоцитарных препаратов на тяжесть течения COVID-19 носят противоречивый характер. Так, в мета-анализе С. S. Kow и соавт. [19] показано, что в целом антитромбоцитарные препараты не влияли на тяжесть течения инфекции, тогда как применение АСК было связано со снижением риска смерти. Это, по мнению авторов, обусловлено как противовоспалительным, так и антитромбоцитарным эффек-

тами АСК. В настоящее время потенциальный защитный эффект антиагрегантов у госпитализированных пациентов с COVID-19 оценивается в 11 РКИ [20].

Прием ОАК и, в частности, ПОАК, пациентами с ФП, по данным регистра АКТИВ, был связан со снижением риска летального исхода при коронавирусной инфекции. В исследовании R. F. Harrison и соавт. [21] обнаружено, что у пациентов, получавших ПОАК ( $n=104$ ), 21-дневная госпитальная смертность от всех причин значительно ниже, чем у пациентов в контрольной группе ( $n=894$ ) – 14,4% против 23,8% (ОШ 0,57; 95% ДИ 0,29–0,92;  $p=0,03$ ), а после учета возраста, пола и сопутствующих заболеваний ОШ составило 0,44 (95% ДИ 0,20–0,90;  $p=0,033$ ). В исследовании G. M. Fröhlich и соавт. [22], включившем 6637 пациентов из 853 больниц Германии, показано, что ранее существовавшая пероральная антикоагулянтная терапия либо варфарином (ОШ 0,57; 95% ДИ 0,40–0,83,  $p=0,003$ ), либо ПОАК (ОШ 0,71; 95% ДИ 0,56–0,91;  $p=0,007$ ) была связана со снижением риска тяжелого течения и летального исхода. Однако есть и другие данные, которые не подтверждают положительное влияние приема ОАК на течение COVID-19. По данным когортного исследования на основе регистров в Швеции, прием ПОАК пациентами с ФП ( $n=103703$ ) не был связан со снижением риска госпитализации и летального исхода в сравнении с пациентами с ФП, которые не принимали ПОАК ( $n=36875$ ) [23]. В настоящее время полноразмерная терапия ПОАК, включая ривароксабан (20 мг 1 раз в сутки), апиксабан (5 мг 2 раза в сутки) и эдоксабан (60 мг 1 раз в сутки), исследуется среди 7992 пациентов в 4 РКИ (COVID-PREVENT, ACTIV-4b, HERO-19 и CONVINCЕ [20]).

По данным регистра АКТИВ, прием пролонгированных инсулинов пациентами с СД 1-го типа был связан со снижением риска летального исхода, указаний на подобную закономерность в доступной нам литературе не найдено.

Для пациентов с СД 2-го типа прием пероральных сахароснижающих препаратов (метформин, препараты сульфонилмочевины, ингибиторы НГЛТ2, АГПП1, ингибиторы ДПП4) способствовал снижению риска летального исхода, а применение инсулинов не влияло на исход. По данным других исследований, положительное влияние на тяжесть течения коронавирусной инфекции среди сахароснижающих препаратов оказывает, прежде всего, метформин. В многоцентровом обсервационном исследовании CORONADO пациентов с СД 2-го типа, госпитализированных по поводу COVID-19 в 53 французских медицинских центрах, показано, что использование метформина связано со снижением риска перевода пациента на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) или развития летального исхода на 7-е сутки [24]. В наблюдательном

когортном исследовании, проведенном с использованием данных Национального аудита диабета для людей с СД 2-го типа [25], включившем 2851465 человек, выявлено положительное влияние метформина на выживаемость пациентов (ОШ 0,77; 95% ДИ 0,73–0,81) и отрицательное влияние инсулина (ОШ 1,42; 95% ДИ 1,35–1,49).

В мета-анализе 4 наблюдательных исследований A.J. Scheen [26] продемонстрировано снижение смертности на 25% ( $p < 0,00001$ ) у пациентов с СД 2-го типа, получающих метформин. Автор мета-анализа обсуждает следующие возможные механизмы влияния метформина на течение COVID-19: активация АМФ-активированной протеинкиназы, что приводит к фосфорилированию АПФ2, тем самым подавляя проникновение вируса в клетку; ингибирование пути mTOR (mammalian target of rapamycin) и предотвращение гиперактивации иммунитета; воздействие на обменник  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ , что увеличивает внутриклеточный pH и влияет на вирусный эндоцитарный цикл; ингибирование митохондриального комплекса I-го типа, подавление передачи сигналов митохондриальных активных форм кислорода.

Изучение препаратов сульфаниламочевин (ретроспективные исследования) либо не выявило влияния препаратов на тяжесть течения коронавирусной инфекции [24, 27], либо продемонстрировало небольшой положительный эффект [25].

Результаты изучения ингибиторов ДПП4 носят крайне противоречивый характер. По данным одних исследователей, препараты не влияют на тяжесть течения COVID-19 [28], по данным других, повышают риск неблагоприятных исходов [24, 25, 27] и, наконец, есть данные о благоприятном влиянии ингибиторов ДПП4 на течение коронавирусной инфекции [29, 30]. В настоящее время высказаться определенно не представляется возможным.

Регулярный прием ингибиторов НГЛТ2, по данным R. Dalan и соавт., снижал риск перевода на ИВЛ (ОШ 0,03; 95% ДИ 0,00–0,70;  $p=0,03$ ) [27]. В наблюдательном когортном исследовании, проведенном с использованием данных Национального аудита диабета для людей с СД 2-го типа, включившем 2851465 человек, было выявлено положительное влияние ингибиторов НГЛТ2 на выживаемость пациентов (ОШ 0,82; 95% ДИ 0,74–0,91) [25]. Однако, по данным других исследований, ингибиторы НГЛТ2 не влияли на тяжесть течения COVID-19 [31, 32].

В отношении АПП1 в исследовании CORONADO не обнаружено негативного или положительного влияния ни на частоту выписки из больницы (ОШ 1,11; 95% ДИ 0,85–1,45;  $p=0,45$ ), ни на смертность в течение 28 дней (ОШ 0,78; 95% ДИ 0,53–1,15;  $p=0,21$ ) [33].

По данным регистра АКТИВ, у пациентов с ХОБЛ, получающих ингаляционные ГКС, риск летального ис-

хода больше, чем у пациентов, не получающих эти препараты.

Это может быть обусловлено более тяжелым исходным состоянием пациентов с ХОБЛ, нуждающихся в ингаляционных ГКС. В то же время Кокрановский систематический обзор 43 РКИ по изучению клинической эффективности ингаляционного флутиказона ( $n=21247$ ) и будесонида ( $n=10150$ ) у пациентов с ХОБЛ установил, что ингаляционные ГКС могут повышать риск развития пневмонии, при которой требуется госпитализация (ОШ 1,62; 95% ДИ 1,00–2,62) по сравнению с контролем [34]. В доступной нам литературе мы не обнаружили данные о влиянии ингаляционных ГКС на течение коронавирусной инфекции, хотя в экспериментальных исследованиях показан профилактический эффект в отношении риска заражения вирусом SARS-CoV-2 [35, 36].

Анализ влияния факторов риска развития основных неинфекционных заболеваний и регулярного приема базовых препаратов для лечения сопутствующих заболеваний на тяжесть течения и исходы новой коронавирусной инфекции, выполненный в рамках регистра АКТИВ, дал парадоксальные результаты: все основные факторы риска развития ССЗ ухудшали течение коронавирусной инфекции, а регулярный прием основных препаратов для лечения ССЗ улучшал прогноз. Эту закономерность нельзя считать случайной. Не вдаваясь в обсуждение особенностей патогенеза коронавирусной инфекции и тропности вируса к сердечно-сосудистой системе (что, бесспорно, является прерогативой вирусологов), отметим, что для клиницистов важнее осознать, что у перенесших инфицирование SARS-CoV-2 можно предполагать и следует ожидать совершенно иное, по-видимому, более тяжелое течение сердечно-сосудистого континуума. В регистре АКТИВ запланирован анализ влияния инфицирования вирусом SARS-CoV-2 на последующее течение основных хронических неинфекционных и онкологических заболеваний, который будет представлен в следующих публикациях.

## Ограничения исследования

В регистре АКТИВ преобладали госпитализированные пациенты, и полученные результаты касаются в большей степени именно этой категории больных. Однако это не позволяет считать, что в регистре преобладали пациенты с тяжелым течением COVID-19, так как в начальном периоде пандемии – весной и летом 2020 г. – госпитализировали пациентов, в том числе с легким течением инфекции, в связи с чем можно с определенным допущением считать, что в регистре представлены пациенты с различной степенью тяжести COVID-19.

При формировании когорт пациентов, принимающих и не принимающих лекарственные препараты, в популя-



цию принимающих препараты включались только те пациенты, которым был свойственен регулярный прием препарата, соответственно популяцию сравнения составили пациенты, не приверженные к лечению, куда включались как пациенты с нерегулярным приемом препаратов, так и пациенты, не принимавшие препарат, несмотря на показания к его приему.

В нашем исследовании не учитывалась локализация рака у онкологических пациентов и не анализировалась проводимая им базовая терапия, оценивался только факт проведения комплексного лечения онкологического заболевания.

В связи с крайне малым числом пациентов с пороками сердца они не учитывались отдельно.

### Выводы

1. Анализ данных регистра АКТИВ, включившего 5 808 пациентов, показал, что у большинства пациентов с COVID-19 имеются сопутствующие заболевания, среди которых преобладают болезни системы кровообращения.
2. Пациенты, получавшие базовую терапию в соответствии с текущими клиническими рекомендациями и осуществляющие регулярный прием препаратов, имеют лучший прогноз, чем пациенты, не приверженные к лечению либо не получающие препараты, но име-

ющие показания к их приему. Так, со снижением риска летального исхода ассоциировались прием статинов больными ишемической болезнью сердца; ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/блокаторов рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторов пациентами с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью; прием пероральных антикоагулянтов (преимущественно прямых пероральных антикоагулянтов) пациентами с фибрилляцией предсердий; прием клопидогрела, прасутрела, тикагрелора пациентами с ишемической болезнью сердца; пероральная сахароснижающая терапия у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, пролонгированные инсулины у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа.

3. В эпоху пандемии COVID-19 для пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями, прежде всего сердечно-сосудистыми и сахарным диабетом, снижение риска тяжелого течения коронавирусной инфекции отмечено на фоне высокой приверженности пациентов базовому лечению сопутствующей патологии.

*Конфликт интересов не заявлен.*

**Статья поступила 12.05.2021**

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Eurasian Association of Therapists. Analysis of Chronic Non-infectious Diseases Dynamics After COVID-19 Infection in Adult Patients. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04492384. [Av. at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04492384>]
2. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Belenkov Yu.N., Konradi A.O., Lopatin Yu.M. et al. International register “Analysis of Chronic Non-infectious Diseases Dynamics After COVID-19 Infection in Adult Patients (ACTIV SARS-CoV-2)”. *Kardiologiya*. 2020;60(11):30–4. [Russian: Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М. и др. Международный регистр “Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)”. *Кардиология*. 2020;60(11):30–4]. DOI: 10.18087/cardio.2020.11.n1398
3. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Belenkov Yu.N., Konradi A.O., Lopatin Yu.M. et al. International register “Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors” (ACTIV) and the register “Analysis of hospitalizations of comorbid patients infected during the second wave of SARS-CoV-2 outbreak” (ACTIV 2). *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):103–13. [Russian: Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М. и др. Международный регистр “Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ) и регистр “Анализ госпитализаций Коморбидных пациентов Инфицированных в период второй волны SARS-CoV-2” (АКТИВ 2). *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):103–13]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4358
4. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Belenkov Yu.N., Konradi A.O., Lopatin Yu.M. et al. International register “Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors” (ACTIV SARS-CoV-2): analysis of 1,000 patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):98–107. [Russian: Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М. и др. Международный регистр “Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)”: анализ 1000 пациентов. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):98–107]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4165
5. Kow CS, Hasan SS. Meta-analysis of Effect of Statins in Patients with COVID-19. *The American Journal of Cardiology*. 2020;134:153–5. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.08.004
6. Zhang X-J, Qin J-J, Cheng X, Shen L, Zhao Y-C, Yuan Y et al. In-Hospital Use of Statins Is Associated with a Reduced Risk of Mortality among Individuals with COVID-19. *Cell Metabolism*. 2020;32(2):176–187.e4. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.06.015
7. Reiner Ž, Hatamipour M, Banach M, Pirro M, Al-Rasadi K, Jami-olahmadi T et al. Statins and the COVID-19 main protease: in silico evidence on direct interaction. *Archives of Medical Science*. 2020;16(3):490–6. DOI: 10.5114/aoms.2020.94655
8. Rodrigues-Diez RR, Tejera-Muñoz A, Marquez-Exposito L, Rayego-Mateos S, Santos Sanchez L, Marchant V et al. Statins: Could an old friend help in the fight against COVID-19? *British Journal of Pharmacology*. 2020;177(21):4873–86. DOI: 10.1111/bph.15166
9. Scicali R, Di Pino A, Piro S, Rabuazzo AM, Purrello F. May statins and PCSK9 inhibitors be protective from COVID-19 in familial hypercholesterolemia subjects? *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2020;30(7):1068–9. DOI: 10.1016/j.numecd.2020.05.003
10. Barkas F, Milionis H, Anastasiou G, Liberopoulos E. Statins and PCSK9 inhibitors: What is their role in coronavirus disease 2019? *Medical Hypotheses*. 2021;146:110452. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110452
11. Gao C, Cai Y, Zhang K, Zhou L, Zhang Y, Zhang X et al. Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mor-



- tality: a retrospective observational study. *European Heart Journal*. 2020;41(22):2058–66. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa433
12. Baral R, Tsampasian V, Debski M, Moran B, Garg P, Clark A et al. Association Between Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Clinical Outcomes in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*. 2021;4(3):e213594. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.3594
  13. Savarese G, Benson L, Sundström J, Lund LH. Association between renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor use and COVID-19 hospitalization and death: a 1.4 million patient nationwide registry analysis. *European Journal of Heart Failure*. 2021;23(3):476–85. DOI: 10.1002/ehf.2060
  14. Lopes RD, Macedo AVS, de Barros E Silva PGM, Moll-Bernardes RJ, dos Santos TM, Mazza L 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
  15. Cohen JB, Hanff TC, William P, Sweitzer N, Rosado-Santander NR, Medina C et al. Continuation versus discontinuation of renin-angiotensin system inhibitors in patients admitted to hospital with COVID-19: a prospective, randomised, open-label trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021;9(3):275–84. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30558-0
  16. van Kimmenade RRJ, Belfroid E, Hoogervorst-Schilp J, Siebelink HJ, Janssen CW, Pinto Y. The effects of ACE2 expression mediating pharmacotherapy in COVID-19 patients. *Netherlands Heart Journal*. 2021;29(Suppl 1):20–34. DOI: 10.1007/s12471-021-01573-8
  17. South AM, Tomlinson L, Edmonston D, Hiremath S, Sparks MA. Controversies of renin-angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic. *Nature Reviews Nephrology*. 2020;16(6):305–7. DOI: 10.1038/s41581-020-0279-4
  18. Bauer AZ, Gore R, Sama SR, Rosiello R, Garber L, Sundaresan D et al. Hypertension, medications, and risk of severe COVID-19: A Massachusetts community-based observational study. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2021;23(1):21–7. DOI: 10.1111/jch.14101
  19. Kow CS, Hasan SS. Use of antiplatelet drugs and the risk of mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2021;1–6. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s11239-021-02436-0
  20. Talasaz AH, Sadeghipour P, Kakavand H, Aghakouchakzadeh M, Kordzadeh-Kermani E, Van Tassel BW et al. Recent Randomized Trials of Antithrombotic Therapy for Patients With COVID-19: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(15):1903–21. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.02.035
  21. Harrison RF, Forte K, Buscher MG, Chess A, Patel A, Moylan T et al. The Association of Preinfection Daily Oral Anticoagulation Use and All-Cause in Hospital Mortality From Novel Coronavirus 2019 at 21 Days: A Retrospective Cohort Study. *Critical Care Explorations*. 2021;3(1):e0324. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000324
  22. Fröhlich GM, Jeschke E, Eichler U, Thiele H, Alhariri L, Reinthaler M et al. Impact of oral anticoagulation on clinical outcomes of COVID-19: a nationwide cohort study of hospitalized patients in Germany. *Clinical Research in Cardiology*. 2021;1–10. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s00392-020-01783-x
  23. Flam B, Wintzell V, Ludvigsson JF, Mårtensson J, Pasternak B. Direct oral anticoagulant use and risk of severe COVID-19. *Journal of Internal Medicine*. 2021;289(3):411–9. DOI: 10.1111/joim.13205
  24. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia*. 2020;63(8):1500–15. DOI: 10.1007/s00125-020-05180-x
  25. Khunti K, Knighton P, Zaccardi F, Bakhai C, Barron E, Holman N et al. Prescription of glucose-lowering therapies and risk of COVID-19 mortality in people with type 2 diabetes: a nationwide observational study in England. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2021;9(5):293–303. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00050-4
  26. Scheen AJ. Metformin and COVID-19: From cellular mechanisms to reduced mortality. *Diabetes & Metabolism*. 2020;46(6):423–6. DOI: 10.1016/j.diabet.2020.07.006
  27. Dalan R, Ang LW, Tan WYT, Fong S-W, Tay WC, Chan Y-H et al. The association of hypertension and diabetes pharmacotherapy with COVID-19 severity and immune signatures: an observational study. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2021;7(3):e48–51. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvaa098
  28. Chen Y, Yang D, Cheng B, Chen J, Peng A, Yang C et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With Diabetes and COVID-19 in Association With Glucose-Lowering Medication. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1399–407. DOI: 10.2337/dc20-0660
  29. Rhee SY, Lee J, Nam H, Kyoung D-S, Shin DW, Kim DJ. Effects of a DPP-4 Inhibitor and RAS Blockade on Clinical Outcomes of Patients with Diabetes and COVID-19. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2021;45(2):251–9. DOI: 10.4093/dmj.2020.0206
  30. Solerte SB, D'Addio F, Trevisan R, Lovati E, Rossi A, Pastore I et al. Sitagliptin Treatment at the Time of Hospitalization Was Associated With Reduced Mortality in Patients With Type 2 Diabetes and COVID-19: A Multicenter, Case-Control, Retrospective, Observational Study. *Diabetes Care*. 2020;43(12):2999–3006. DOI: 10.2337/dc20-1521
  31. Kim MK, Jeon J-H, Kim S-W, Moon JS, Cho NH, Han E et al. The Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Moderate-to-Severe Coronavirus Disease 2019 Infection and Diabetes in Daegu, South Korea. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2020;44(4):602. DOI: 10.4093/dmj.2020.0146
  32. Izzi-Engbeaya C, Distaso W, Amin A, Yang W, Idowu O, Kenkre JS et al. Adverse outcomes in COVID-19 and diabetes: a retrospective cohort study from three London teaching hospitals. *BMJ Open Diabetes Research & Care*. 2021;9(1):e001858. DOI: 10.1136/bmj-drc-2020-001858
  33. Wargny M, Potier L, Gourdy P, Pichelin M, Amadou C, Benhamou P-Y et al. Predictors of hospital discharge and mortality in patients with diabetes and COVID-19: updated results from the nationwide CORONADO study. *Diabetologia*. 2021;64(4):778–94. DOI: 10.1007/s00125-020-05351-w
  34. Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;3:CD010115. DOI: 10.1002/14651858.CD010115.pub2
  35. Matsuyama S, Kawase M, Nao N, Shirato K, Ujike M, Kamitani W et al. The inhaled corticosteroid ciclesonide blocks coronavirus RNA replication by targeting viral NSP15. DOI: 10.1101/2020.03.11.987016. Av. at: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.11.987016>. 2020.
  36. Yamaya M, Nishimura H, Deng X, Sugawara M, Watanabe O, Nomura K et al. Inhibitory effects of glycopyrronium, formoterol, and budesonide on coronavirus HCoV-229E replication and cytokine production by primary cultures of human nasal and tracheal epithelial cells. *Respiratory Investigation*. 2020;58(3):155–68. DOI: 10.1016/j.resinv.2019.12.005