

## **ΕΠΙΚΑΙΡΟΠΟΙΗΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΓΙΑ ΤΗ ΣΧΕΣΗ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΡΕΝΙΝΗΣ-ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ-ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΗΣ ΚΑΙ ΛΟΙΜΩΞΗΣ COVID-19**

Από την έναρξη σχεδόν της πανδημίας COVID-19, γεννήθηκε η υπόθεση ότι κάποια φάρμακα που χρησιμοποιούνται συχνά για τη θεραπεία της υπέρτασης και άλλων καρδιαγγειακών παθήσεων, όπως οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (αΜΕΑ) και οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ΑΥΑ), ενδεχομένως να αυξάνουν την ευαισθησία για λοίμωξη από SARS-CoV-2 και να προδιαθέτουν σε βαρύτερη νόσηση. Η υπόθεση αυτή βασίστηκε στην παρατήρηση ότι οι αΜΕΑ και οι ΑΥΑ αυξάνουν τη συγκέντρωση του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης 2 (ΜΕΑ2) στις κυτταρικές μεμβράνες, το οποίο φαίνεται να αποτελεί και υποδοχέα του SARS-CoV-2 και να διευκολύνει την είσοδό του στο κύτταρο, τη λοίμωξη από SARS-CoV-2 και τη βαρύτερη νόσηση από COVID-19. Ωστόσο, πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες σε επιστημονικά περιοδικά υψηλού κύρους έδειξαν ότι η θεραπεία με αΜΕΑ/ΑΥΑ δεν αυξάνει τον κίνδυνο λοίμωξης από SARS-CoV-2, δεν επηρεάζει την βαρύτητα της νόσου και δεν αυξάνει τη θνητότητα από COVID-19. Επιπλέον, μία πρόσφατα δημοσιευμένη, επικαιροποιημένη ειδοποίηση που δημοσιεύτηκε στο έγκριτο περιοδικό *Annals of Internal Medicine* μας προσφέρει περισσότερα δεδομένα αναφορικά με τη σχέση των αναστολέων του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης και της λοίμωξης από SARS-CoV-2 σε ενήλικους ασθενείς. Οι Καθηγητές της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών **Ευστάθιος Μανιός** και **Θάνος Δημόπουλος** (Πρύτανης ΕΚΠΑ, <https://mdimop.gr/covid19/>), ανασκόπησαν τη βιβλιογραφία σχετικά με το θέμα αυτό.

Η αναζήτηση μελετών στη MEDLINE, που δημοσιεύτηκαν το Σεπτέμβριο του 2020 και εξέταζαν την συσχέτιση μεταξύ αΜΕΑ/ΑΥΑ και κινδύνου λοίμωξης, βαρύτητας νόσου και θνητότητας από SARS-CoV-2, ανέδειξε 8 μελέτες παρατήρησης, 6 συστηματικές ανασκοπήσεις με μετα-αναλύσεις και 1 πρωτόκολλο κλινικής μελέτης.

Μία αναδρομική μελέτη παρατήρησης από το Ισραήλ, σε 14.520 άτομα που ελέγχθηκαν για SARS-CoV-2, έδειξε ότι οι αΜΕΑ/ΑΥΑ δεν σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο νόσησης από SARS-CoV-2, μετά από προσαρμογή για κύριους συγχυτικούς παράγοντες<sup>2</sup>. Παρόμοια αποτελέσματα δημοσιεύθηκαν από μία επικαιροποιημένη αναδρομική μελέτη παρατήρησης που διεξήχθη στη Νότια Κορέα. Ανάμεσα σε 62.909 ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση και καρδιακή ανεπάρκεια που ελέγχθηκαν για SARS-CoV-2 (2.6% επιβεβαιωμένα κρούσματα) δεν διαπιστώθηκε σχέση μεταξύ λήψης αΜΕΑ/ΑΥΑ και κινδύνου λοίμωξης από SARS-CoV-2 καθώς και της βαρύτητας της νόσου<sup>3</sup>. Σε μία προοπτική μελέτη που συμμετείχαν 431 νοσηλεύόμενοι ασθενείς με λοίμωξη από SARS-CoV-2, η λήψη αΜΕΑ/ΑΥΑ δεν συσχετίστηκε με τη βαρύτητα και την έκβαση της λοίμωξης<sup>4</sup>. Ομοίως, σε άλλη νοσοκομειακή προοπτική μελέτη με 169 ασθενείς πάσχοντες από COVID-19, θεραπεία με αΜΕΑ/ΑΥΑ δεν είχε καμία επίδραση στη κλινική πορεία της νόσου και στη θνητότητα από COVID-19 στους υπερτασικούς ασθενείς<sup>5</sup>. Παρόμοια αποτελέσματα διαπιστώθηκαν και σε αναδρομική μελέτη που διενεργήθηκε σε 2 νοσοκομεία της Κίνας και στην οποία συμμετείχαν 210 ασθενείς με λοίμωξη COVID-19. Η λήψη αΜΕΑ/ΑΥΑ δεν συσχετίστηκε με την κλινική έκβαση των ασθενών<sup>6</sup>. Επιπλέον, μελέτη 545 υπερτασικών ασθενών που νοσηλεύθηκαν με λοίμωξη από SARS-CoV-2 έδειξε ότι η θεραπεία με αΜΕΑ/ΑΥΑ δεν συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης του συνδυασμένου τελικού σημείου της μελέτης (θανάτου και μηχανικής αναπνευστικής υποστήριξης), αλλά ελάττωσε σημαντικά τη θνητότητα των υπερτασικών ασθενών<sup>7</sup>. Σε

αναδρομική ανάλυση που συμμετείχαν 636 νοσηλευόμενοι Ιρανοί ασθενείς με επιβεβαιωμένη ή υψηλή κλινική υποψία για λοίμωξη από SARS-CoV-2 διαπιστώθηκε ότι η λήψη ΑΥΑ δεν σχετίστηκε με δυσμενή ενδο-νοσοκομειακή έκβαση. Αντιθέτως η διακοπή των ΑΥΑ κατά τη νοσηλεία συσχετίστηκε με αυξημένη θνητότητα, αυξημένη ανάγκη μηχανικής αναπνευστικής υποστήριξης και οξεία νεφρική βλάβη<sup>8</sup>. Τέλος, σε μία αναδρομική μελέτη από τις ΗΠΑ, στην οποία συμμετείχαν 469 ασθενείς με COVID-19 από εθνικές μειονότητες (κυρίως Λατίνοι και Αφρο-Αμερικάνοι) διαπιστώθηκε ότι η λήψη αΜΕΑ/ΑΥΑ κατά τη διάρκεια της θεραπείας ήταν ασφαλής και συσχετίστηκε με υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης<sup>9</sup>.

Τα αποτελέσματα των μελετών παρατήρησης επιβεβαιώνονται και από δημοσιευμένες μετα-αναλύσεις. Δύο μετα-αναλύσεις έδειξαν ότι η λήψη αΜΕΑ/ΑΥΑ δεν σχετίζεται με τη βαρύτητα της νόσου και τη θνητότητα από COVID-19<sup>10,11</sup>. Μετα-ανάλυση 27 μελετών έδειξε ότι η προηγούμενη θεραπεία με αΜΕΑ/ΑΥΑ δεν αυξάνει τον κίνδυνο λοίμωξης από COVID-19, δεν αυξάνει την ολική θνητότητα και δεν επηρεάζει τη βαρύτητα της νόσου σε πάσχοντες από COVID-19. Αντιθέτως, η θεραπεία με αΜΕΑ/ΑΥΑ σε υπερτασικούς ασθενείς φαίνεται να ελαττώνει σημαντικά τη θνητότητα<sup>12</sup>. Ο Chan και συνεργάτες σε πρόσφατα δημοσιευμένη μετα-ανάλυση έδειξαν ότι οι αΜΕΑ/ΑΥΑ δεν επηρεάζουν τη βαρύτητα της νόσου και τη θνητότητα από COVID-19. Ωστόσο, αντίθετα με τους αΜΕΑ, οι ΑΥΑ αυξάνουν τον κίνδυνο λοίμωξης από SARS-CoV-2 σε άτομα κάτω των 60 ετών<sup>13</sup>. Μία άλλη μετα-ανάλυση 24 μελετών παρουσίασε ότι η λήψη αΜΕΑ/ΑΥΑ σε ασθενείς με COVID-19 συσχετίζεται με χαμηλότερη θνητότητα και παρόμοιας βαρύτητας νόσο συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν ελάμβαναν αΜΕΑ/ΑΥΑ<sup>14</sup>. Τέλος, μετα-ανάλυση 25 μελετών έδειξε ότι η λήψη αΜΕΑ/ΑΥΑ δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης από SARS-CoV-2, νοσηλείας σε κοινή πτέρυγα ή μονάδα εντατικής θεραπείας, βαριάς νόσησης και θανάτου. Ωστόσο, αν λάβουμε υπόψη τη γεωγραφική κατανομή

του πληθυσμού των μελετών προκύπτουν ενδιαφέροντα αποτελέσματα. Η λήψη αΜΕΑ/ΑΥΑ στις Ασιατικές χώρες ελάττωσε τον κίνδυνο βαριάς νόσησης και θανάτου, στη Βόρεια Αμερική αύξησε τον κίνδυνο νοσηλείας σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας ενώ στην Ευρώπη αύξησε τον κίνδυνο θανάτου σχετιζόμενο με COVID-19. Επιπλέον, οι αΜΕΑ φαίνεται να έχουν οριακά σημαντική προστατευτική δράση όσο αφορά στη θνητότητα σχετιζόμενης με τον COVID-19 συγκριτικά με τους ΑΥΑ<sup>15</sup>.

**Συμπερασματικά μπορούμε να πούμε ότι οι μελέτες και μετα-αναλύσεις που προαναφέραμε επιβεβαιώνουν παλαιότερες δημοσιεύσεις αλλά και τις συστάσεις διεθνών ιατρικών κοινοτήτων ότι η θεραπεία με αΜΕΑ/ΑΥΑ δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης από SARS-CoV-2, βαρύτερη νόσο ή αυξημένη θνητότητα από COVID-19. Τα μέχρι στιγμής αποτελέσματα υποστηρίζουν ότι σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση ή καρδιαγγειακά νοσήματα ή νεφρική νόσο, η θεραπεία με αΜΕΑ ή ΑΥΑ πρέπει να συνεχίζεται εκτός και αν υπάρχουν σοβαρές αντενδείξεις όπως σήψη ή αιμοδυναμική αστάθεια. Τα αποτελέσματα προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών, όπως η REPLACE-COVID<sup>16</sup>, θα συμβάλουν σημαντικά στη λήψη αποφάσεων σχετικά με τη θεραπευτική χρήση των αΜΕΑ/ΑΥΑ σε ασθενείς με COVID-19.**

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Mackey K, Kansagara D, Vela K. Update alert 5: Risks and impact of angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers on SARS-CoV-2 infection in adults. *Ann Intern Med* 2020, Oct 27. doi: 10.7326/L20-1293
2. Chodick G, Nutman A, Yiekutiel N, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin-receptor blockers are not associated with increased risk of SARS-CoV-2 infection [Letter]. *J Travel Med.* 2020;27. [PMID: 32406512] doi:10.1093/jtm/taaa069
3. Seo J, Son M. Update on association between exposure to renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and coronavirus disease 2019 in South Korea. *Korean J Intern Med.* 2020. [PMID: 32872736] doi:10.3904/kjim.2020.380
4. Anzola GP, Bartolaminelli C, Gregorini GA, et al. Neither ACEIs nor ARBs are associated with respiratory distress or mortality in COVID-19 results of a prospective study on a hospital-based cohort. *Intern Emerg Med.* 2020. [PMID: 32965603] doi:10.1007/s11739-020-02500-2
5. Kocayigit I, Kocayigit H, Yaylaci S, et al. Impact of antihypertensive agents on clinical course and in-hospital mortality: analysis of 169 hypertensive patients hospitalized for COVID-19. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2020;66Suppl 2:71-76. [PMID: 32965360] doi:10.1590/1806-9282.66.S2.71
6. Wang Z, Zhang D, Wang S, et al. A retrospective study from 2 centers in China on the effects of continued use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers in patients with hypertension and COVID-19. *Med Sci Monit.* 2020;26:e926651. [PMID: 32969367] doi:10.12659/MSM.926651

7. Negreira-Caamaño M, Piqueras-Flores J, Martínez-DelRio J, et al. Impact of treatment with renin-angiotensin system inhibitors on clinical outcomes in hypertensive patients hospitalized with COVID-19. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2020. [PMID: 32949380] doi:10.1007/s40292-020-00409-7
8. Soleimani A, Kazemian S, Karbalai Saleh S, et al. Effects of angiotensin receptor blockers (ARBs) on in-hospital outcomes of patients with hypertension and confirmed or clinically suspected COVID-19. *Am J Hypertens.* 2020. [PMID: 32920644] doi:10.1093/ajh/hpaa149
9. Adrish M, Chilimuri S, Sun H, et al. The association of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors with outcomes among a predominantly ethnic minority patient population hospitalized with COVID-19: the Bronx experience. *Cureus.* 2020;12:e10217. [PMID: 32905551] doi:10.7759/cureus.10217
10. Greco A, Buccheri S, D'Arrigo P, et al. Outcomes of renin-angiotensin-aldosterone system blockers in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis [Letter]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020;6:335-337. [PMID: 32671399] doi:10.1093/ehjcvp/pvaa074
11. Lo KB, Bhargav R, Salacup G, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers and outcomes in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2020;1-12. [PMID: 32945216] doi:10.1080/14779072.2020.1826308
12. Caldeira D, Alves M, Gouveia E Melo R, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin-receptor blockers and the risk of COVID-19 infection or severe disease:

systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2020;31:100627. [PMID: 32875060] doi:10.1016/j.ijcha.2020.100627

13. Chan CK, Huang YS, Liao HW, et al; National Taiwan University Hospital Study Group of ARF, the Taiwan Primary Aldosteronism Investigators and the Taiwan Consortium for Acute Kidney Injury and Renal Diseases. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risks of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension.* 2020;76:1563-1571. [PMID: 32869673] doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15989
14. Hasan SS, Kow CS, Hadi MA, et al. Mortality and disease severity among COVID-19 patients receiving renin-angiotensin system inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2020. [PMID: 32918209] doi:10.1007/s40256-020-00439-5
15. Patoulias D, Katsimardou A, Stavropoulos K, et al. Renin-angiotensin system inhibitors and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Evidence for significant geographical disparities. *Curr Hypertens Rep.* 2020; 22:90. [PMID: 32910274] doi:10.1007/s11906-020-01101-w
16. Cohen JB, Hanff TC, Corrales-Medina V, et al. Randomized elimination and prolongation of ACE inhibitors and ARBs in coronavirus 2019 (REPLACE COVID) trial protocol. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2020. [PMID: 32937008] doi:10.1111/jch.14011