

Covid-19-fertőzés és RAAS-gátlók

Kékes Ede¹, Nagy Judit², Kovács Tibor²

¹ Pécsi Tudományegyetem Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Kardiológiai Tanszék, Pécs

² Pécsi Tudományegyetem Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, II. Sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai, Diabetológiai Centrum, Pécs

Az utóbbi hetekben a médiában és néhány tudományos közleményben megjelentek olyan hipotézisek, amelyek szerint a jelenlegi világvárányt okozó koronavírussal (Covid-19) fertőzött betegek kórlefolása egyidejű RAAS-gátló szeres terápia esetén – különösen hypertonia vagy diabetes jelenléte mellett – rosszabb. Az AHA, az ISH, az ESH és a fentiekben közölt Magyar Hypertonia Társaság közleménye határozottan kéri az orvosokat, hogy az ACEI- és ARB-kezelést ne hagyják abba betegeiknél, mert a jelzett hipotézist nem igazolták.

Mindezek ellenére – a felmerült probléma megértése érdekében – bemutatjuk az eddigi tudományos megfigyeléseket és a koronavírus okozta betegség egyes jellemzőit, valamint a vírus és a RAAS kapcsolatát.

A vírus és a betegség

A mostani koronavírus-járvány okozóját dél-koreai kutatók SARS-CoV-2-nek nevezték el, azonosítás és részletes leírás után (1), amely név a betegség fő tünete, a súlyos légzési elégtelenségre (severe acute respiratory syndrome – SARS) utal. Ezt követően a WHO a Covid-19 (corona virus disease – 19) elnevezést adta a betegségnek. Hat ismert koronavírus okoz fertőzést emberben: négy enyhe tüneteket idéz elő, de 2003-ban a SARS-CoV már megjelent és súlyos légúti tüneteket váltott ki, majd 2012-ben a Közép-Kelet országokban a MERS-CoV (middle east respiratory syndrome – MERS) már pneumóniával járó súlyos légúti betegséget okozott, amelynek halálos áldozatai is voltak (2). A Covid-19 vírus felépítését, morfológiáját teljes mértékben tisztázták. Fertőzött betegek torok- és orrváladékából vett mintákat összegyűjtötték és inokulálták Vero sejtekbe. A vírus izolációja sikerült és a replikálódás igazolódott. A vírus humán citopatológiai effektusát, a génstruktúráját tisztázták és elektronmikroszkópos vizsgálattal is kimutatták (1. ábra).

A betegség tüneteiről nem írunk részletesen, mert ezeket a sajtón keresztül már tüzetesen bemutatták, de a tünetek időrendjét – egy amerikai esetmegfigyelés alapján – a 2. ábrán mutatjuk be (3).

A gyógyult esetekben a tünetek megjelenése és megszűnése között általában körülbelül 15 nap telt el. A

sorozatban végzett AP röntgenfelvételek alapján a betegség 8-10. napja között alakul ki az atípusos pneumonia jellemző képe (3. ábra).

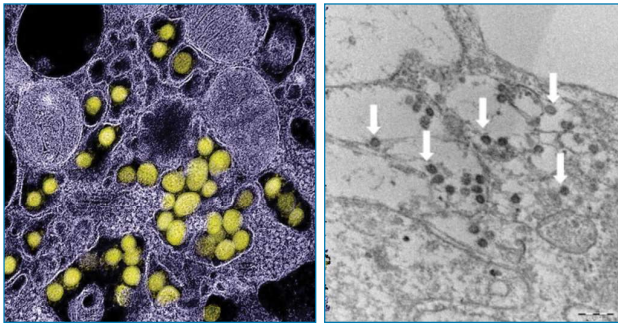
Milyen megfigyelések vezettek azon feltételezéshez, hogy az antihipertenzív RAS-gátlók gondot jelentenek a hypertonia kezelésében?

Fang és munkatársai ez évben a *Lancet Respiratory Medicine*-ben közöltek adatot arról (4), hogy a hypertóniában és/vagy diabetesben is szenvedő betegeknél nagyobb a súlyos, halálos kockázat Covid-19-fertőzés esetén. Ezt három kínai klinikai megfigyelésre alapozták, amelyek szerint a fertőzött betegek 24-30%-ában hypertonia, 12-22%-ában diabetes és 2-5%-ában coronariabetegség fordult elő. Ismert, hogy ARB-kezelés során megnő az ACE-2-produkció (5).

Mi a kapcsolat az ACE-2 enzim és a Covid-19 vírus között?

Az ACE-2 enzim egy membránglikoprotein, amely kimutatható és aktív a legtöbb emberi szövetben. Az enzim expressziója legnagyobb a pulmonalis alveolusok epithelialis sejtjeinek felületén, a vesében, szívben és az erek endotheliumában, valamint az intestinalis enterocytákban (6). Az ACE-2 katalizálja az angiotenzin-I (Ang-I) lebontását nonapeptid angiotenzinné (Ang-1-9), illetve dominánsan az Ang-II konvertálását angiotenzin-1-7-re (7-9), amely peptidek vasodilatációs, antiproliferációs stb. hatásúak (4. ábra).

A 4. ábra világosan mutatja, hogy két átalakulási folyamatot befolyásol az ACE-2 enzim: az Ang-I Ang-1-9-katabolizálást és az Ang-II Ang-1-7-lebontást. Az ACE az Ang-I-Ang-II, valamint az Ang-1-9-Ang-1-7 utat stimulálja. Az Ang-1-7 elsősorban a Mas octogén receptoron keresztül fejti ki kedvező hatását (9). A másik fontos tény, hogy az ACEI gátolja az ACE-hatást és ez három helyen is érvényesül (4. ábra). Az ARB az AT-1-receptoron gátolja az Ang-II hatását, de visszahat és növeli az Ang-II hatását az AT-2-receptorra. Ezek a hatások fennmaradnak és nem



1. ábra. A Covid-19 kimutatása fertőzött beteg torokváladékából. Az elektronmikroszkópos felvételek a SARS-CoV-2-vel fertőzött Vero sejtek vékony metszeteit mutatják. A sejteket a fertőzés után 48 órával gyűjtötték össze, elektronmikroszkópos vizsgálat céljából. A fehér nyilak mutatják az összeszerelt intracelluláris virionok aggregátumait (1)

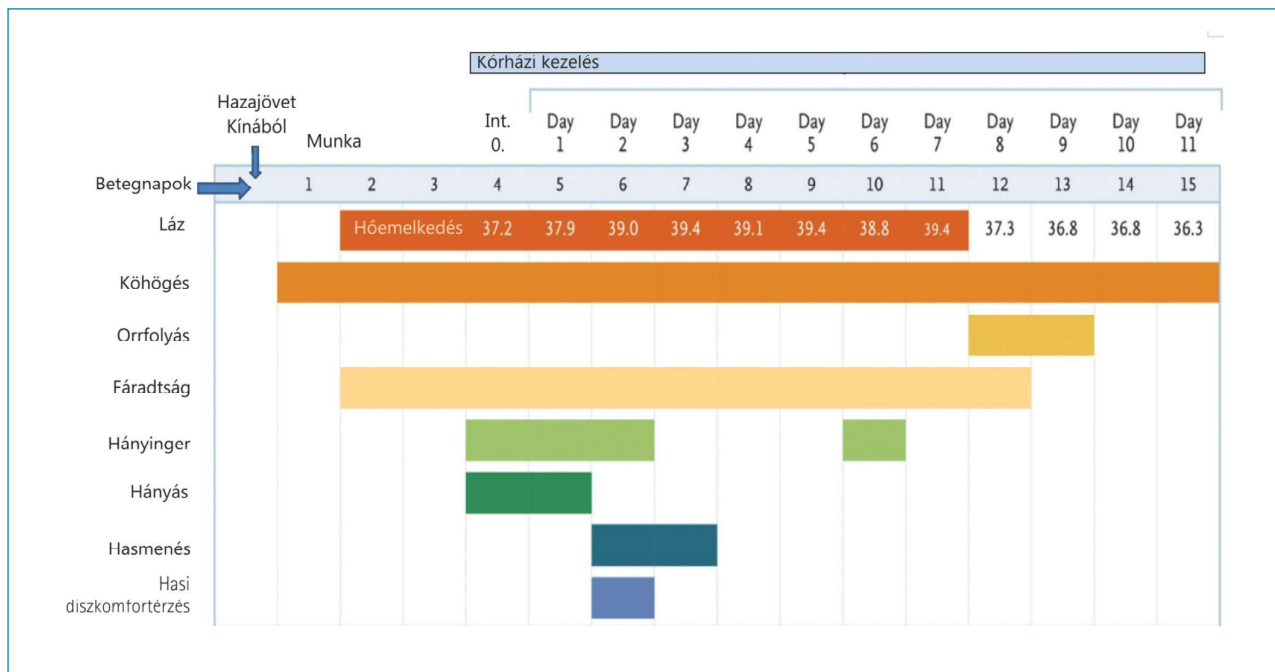
befolyásolja őket az ACE-2. Másrészt ismert, hogy az ACE-2 nem érzékeny az ACE-inhibitorokra (10).

Már az előző SARS-Cov járványt követően tisztázták, hogy a koronavírus receptora a sejteken a sejtfelszínen lévő ACE-2 (11). Az új Covid-19 emberi sejtekbe történő belépése szintén az ACE-2-n keresztül történik (12). Régóta ismert, hogy az ACE-2 védőhatást fejt ki a vírus okozta tüdőszérüléssel szemben, mert növeli a vasodilatátor hatású Ang-1–7-termelést. Feltételezik, hogy a vírus-protein és ACE-2 között interakció alakul ki a fertőzés során, csökken az ACE-2-szint a sejtekben és így alakulhat ki tüdőszérülés (13).

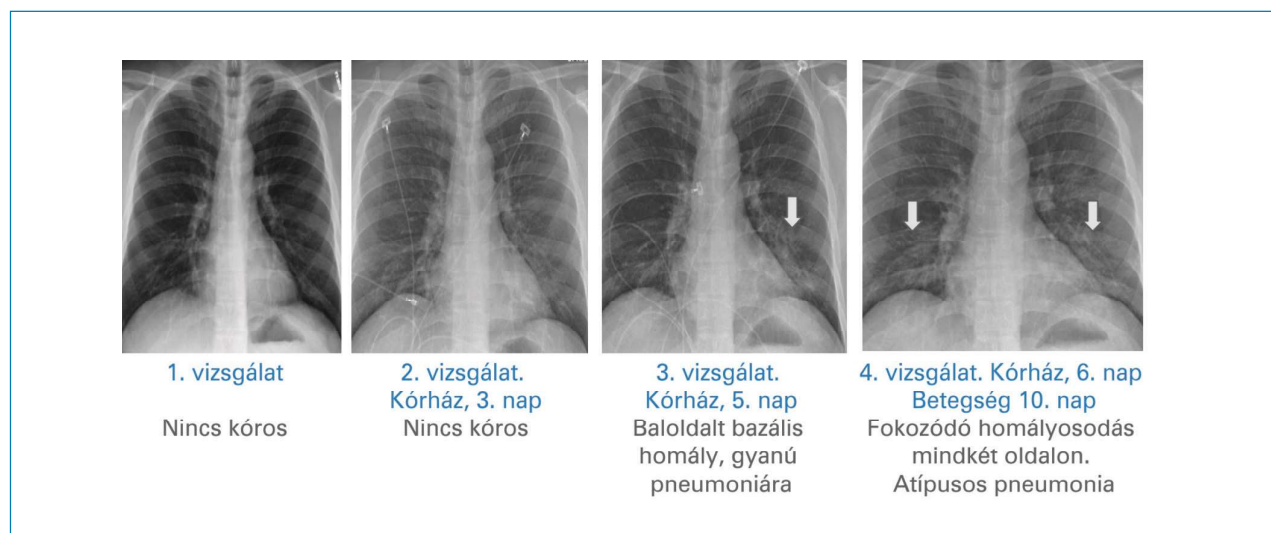
Mi a helyzet az angiotenzinreceptor-blokkoló adásával Covid-19-fertőzés esetén?

Két hipotézis jelent meg az irodalomban. Az egyik onnan indul ki, hogy az ACE-2-szintet emelni érdemes, hiszen az a Covid-19-fertőzés során szignifikánsan csökken. Ezt olvashatjuk *Gurwitz* (14) kommentárjában, amelyben kifejti, hogy Kínában az ARB folyamatos adása során kedvezőbb kimenetelűnek tartották a pneumonia lefolyását (15). Ugyancsak erről szól a *British Medical Journal*-ben megjelent *Phadke* és *Saunik* rövid reagálása (16) a problémafelvetésre. Ebben ugyancsak vuhani tapasztalatokra hivatkoznak, amely szerint a lozartannal és telmizartannal kezelt fertőzött hipertóniás betegeknél a betegség lefolyása enyhébb volt. A gyógyszereket az orális adagoláson túl orrspray formájában is adták a betegeknek. Azt is felvetik, hogy az ARB adása még a fertőzéskivédésben is szerepet játszhat. A kedvező hatás magyarázata az lenne, hogy az ACE-2-upreguláció miatt csökken az Ang-II és megnő a vasodilatatív Ang-1–7-termelés (4. ábra). Kétségtelen tény, hogy az ACE-2-hatás fokozza az ARB-k kedvező hatását, és a szívre, vesére, valamint a vasculáris endotheliumra a védőhatása bizonyított (6). Az ACE-2-gátlás ugyanakkor csökkenti a RAAS-blokkolás eredményességét (17).

A másik hipotézis *Esler M.* és *Esler D.* nevéhez fűződik, akik a *Journal of Hypertension*-ben fejtették ki véleményüket (18). Ők onnan indultak ki, hogy a hipertóniás betegekre nem jellemző, hogy fertőzés esetén nagyobb veszélynek lennének kitéve. Diabetes esetében természetesen jól ismertem más a helyzet, itt sokkal nagyobb a kockázat mindenfajta fertőzéssel szemben. Ugyanakkor



2. ábra. A betegség típusos lefolyási időszaka a tünetekkel



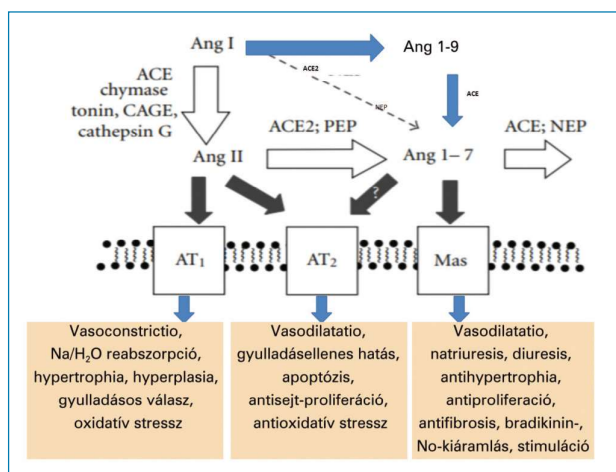
3. ábra. Sorozatban végzett mellkas-röntgenfelvételek egy típusos, gyógyult esetben

tény, hogy az ARB-kezelés során az ACE-2 enzim szintje megduplázódik vagy akár háromszorosára nő (19). Ezt – logikusan – kedvező hatásnak is nyilvánították. Azonban a Covid-19-fertőzésnél észlelt megnövekedett ACE-2-expresszió semmiképpen nem nevezhető kedvezőnek. A fentiek alapján úgy gondolják, hogy az ARB – mivel növeli az Ang-II-szintet, az ACE-2-expressziót – nem igazán ideális szer a jelenlegi vírusjárványban, hiszen a vakcina-fejlesztés terén is inkább olyan anyagot kell keresni, amely antagonizálja a vírus és az ACE-2 kapcsolódását. Így az ACE-2-expresszió csökkentése lehet a cél. Ennek alapján úgy gondolják, hogy az ACEI-szerek hasznosak lehetnek, mert csökkentik az ang-II-szintet, és kisebb lesz az ACE-2-szint is. Szintén hasonló hatás lehetséges a diuretikumok esetében, viszont az ACEI, a béta-blokkolók és a kalciumantagonistáknál ezen tényező nem merül fel. Végül hangoztatják, hogy nem az ARB-szerek ellen szólnak, csak a vírusfertőzés során, az akut szakaszban inkább érdemes más antihipertenzív szert alkalmazni.

Mivel a két – fentiekben említett – hipotézis gyakorlatilag teljesen ellentétes egymással, még további klinikai vizsgálatokra van szükség a valós helyzet tisztázása érdekében. Ugyanakkor a gyakorlatban eddig nem hagyták abba a RAAS-gátlók adását vírusfertőzések során, csak az általános irányelvek alapján súlyos fertőzések esetében merült fel a dóziscsökkentés. Így nem meglepők az alábbiakban felsorolt állásfoglalások.

Az ISH, az ESC/ESH 2020. márciusi álláspontjának fő elemei (20):

- Jelenleg nincs világos bizonyíték arra, hogy önmagában a hypertonia megnövekedett kockázatot jelentene a Covid-19-vírusfertőzéssel szemben.
- Minden hypertóniás beteg esetében ugyanolyan óvintézkedéseket kell alkalmazni – különösen idős emberek esetében –, mint más komorbiditásban szenvedőknél.



4. ábra. Az ACE-2 enzim helye a RAAS-ban. Az AT-receptorok hatása (9)

- Covid-19-fertőzésre gyanús esetekben, valamint stabil állapotú fertőzött betegekben az ACEI- és ARB-kezelést a 2018. évi ESC/ESH irányelvek alapján kell alkalmazni.
- Súlyos tünetekkel vagy szepszissel járó esetekben a RAAS-gátlók és más antihipertenzív szerek dózísát csökkenteni szükséges vagy el kell hagyni.
- A folyamatosan növekvő adatok birtokában a hypertonia, az antihipertenzív – kiemelten a RAAS-gátló – szereknek a Covid-19-fertőzések klinikai lefolyására gyakorolt hatásáról további elemzésekre van szükség.

Az AHA 2020. évi állásfoglalása hasonló (21) az ESH-állásfoglaláshoz, ezért külön nem szükséges bemutatni.

IRODALOM

1. Kim JM, Chung YS, Jo HJ, et al. Identification of coronavirus isolated from a patient in Korea with Covid-19. *Osong Public Health Res Perspect* 2020;11(1):3-7. <https://doi.org/10.24171/j.phrp.2020.11.1.02>
2. De Wit E, Van Doremalen N, Falzarano D, et al. SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2016;14(8):523-4.
3. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020;382:929-36. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191>
4. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for Covid-19 infection? *The Lancet Respiratory Medicine* 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8). PMID 32171062.
5. Igase M, Kohara K, Nagai T, et al. Increased expression of angiotensin converting enzyme 2 in conjunction with reduction of neointima by angiotensin II type 1 receptor blockade. *Hypertens Res* 2008;31:553-9.
6. Tikellis C, Thomas MC. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease. *International Journal of Peptides* 2012, Article ID 256294, pp. 2-8. <https://doi.org/10.1155/2012/256294>
7. Wang W, McKinnie SM, Farhan M, Paul M, McDonald T, McLean B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 metabolizes and partially inactivates pycro-apelin-13 and apelin-17: physiological effects in the cardiovascular system. *Hypertension* 2016;68(2):365-77. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06892>.
8. Boehm M, Nabel EG. Angiotensin-converting enzyme 2 – a new cardiac regulator. *The New England Journal of Medicine* 2002;347(22):1795-7. <https://doi.org/10.1056/NEJMcibr022472>.
9. Iwai M, Horiuchi M. Devil and angel in the renin-angiotensin system: ACE–angiotensin II–AT1 receptor axis vs. ACE2–angiotensin-(1–7)–Mas receptor axis. *Hypertension Research* 2009;32:533-6. <https://doi.org/10.1038/hr.2009.74>
10. Turner AJ, Tipnis SR, Guy JJ, Rice G, Hooper NM. ACEH/ACE2 is a novel mammalian metalloprotease and a homologue of angiotensin-converting enzyme insensitive to ACE inhibitors. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 2002;80(4):346-53. <https://doi.org/10.1139/y02-021>.
11. Ji W, Moore MJ, Vasileva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426:450-4.
12. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang J, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579(7798):270-3. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.
13. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nature Medicine* 2005;11(8):875-9. <https://doi.org/10.1038/nm1267>. PMID 16007097
14. Gurwitz M. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res* 2020;1-4. <https://doi.org/10.1002/ddr.21656>
15. Sun ML, Yang JM, Sun YP, Su GH. Inhibitors of RAS might be a good choice for the therapy of Covid-19 pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020;43:E014. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0014> [Epub ahead of print]. (Chinese).
16. Phadke M, Saunik S. Rapid response: Use of angiotensin receptor blockers such as telmisartan, losartan in CoV Wuhan Corona Virus infections. Novel mode of treatment. Response to the emerging novel coronavirus outbreak. *BMJ* 2020;368:406. <https://doi.org/10.1136/bmj.m406>
17. Tikellis C, Bialkowski K, Pete J, et al. ACE2 deficiency modifies renoprotection afforded by ACE inhibition in experimental diabetes. *Diabetes* 2008;57(4):1018-25. <https://doi.org/10.2337/db07-1212>
18. Esler M, Esler D. Can angiotensin receptor-blocking drugs perhaps be harmful in the Covid-19 pandemic? *Journal of Hypertension* 2020;38:781-2. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002450>
19. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation* 2005;111:2605-10. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461>
20. Statement by the ESC: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CIHT\)/News/position-statement-of-the-csc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-an](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CIHT)/News/position-statement-of-the-csc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-an) Statement by the ESH: <https://www.eshonline.org/spotlights/esh-statement-on-covid-19/>
21. HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in Covid-19 Mar 17, 2020. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>