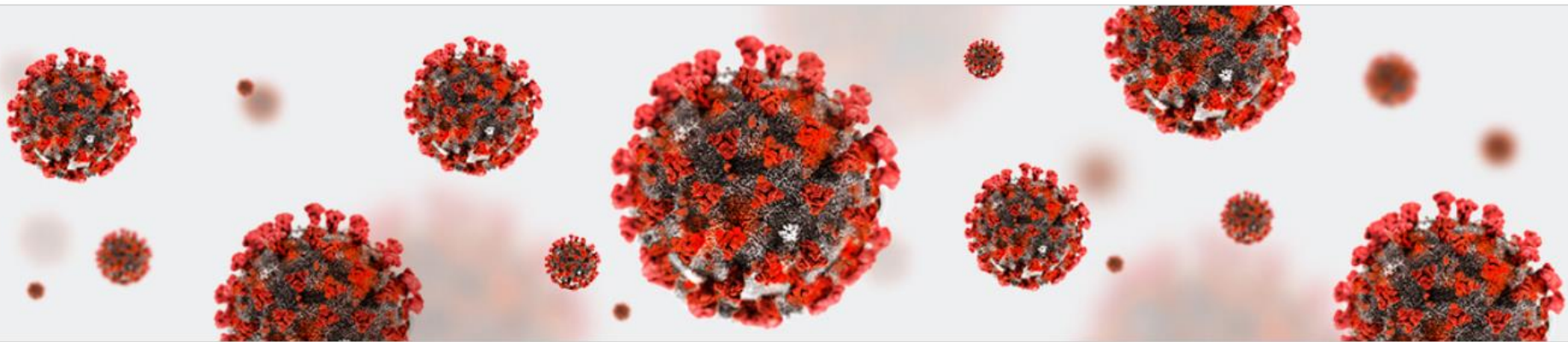


ACE-gátló és ARB szedés hatása a coronavírus fertőzés terjedésére

Tények és hipotézisek



Arányi Péter, Tomcsányi János
BIK Kardiológia

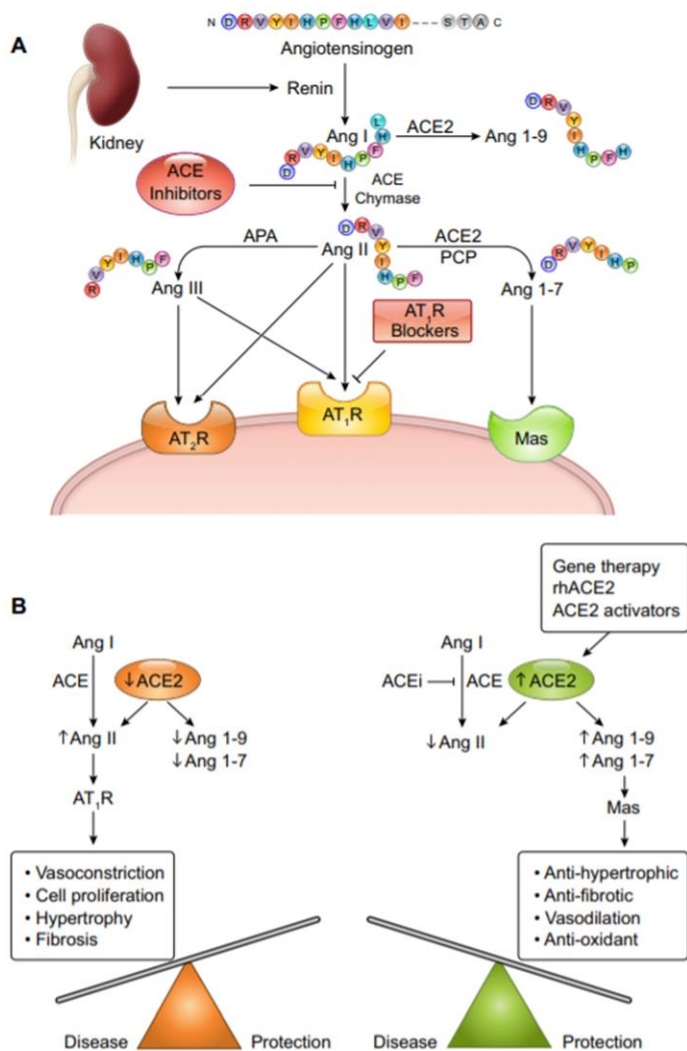
Szükséges-e az ACEI/ARB elhagyása a COVID-19 járvány megfékezése érdekében???

Az aggodalom alapja:

- Krónikus kardiovaszkuláris betegségekben, HT-ban (ACEI-vel, ARB-vel kezelt betegek) magasabb a SARS-CoV-2 infectio valószínűsége, súlyossága, mortalitása.
- A coronavirus receptora a ACE-2 sejt felszíni enzim!



Élettani háttér: ACE-2 funkciója

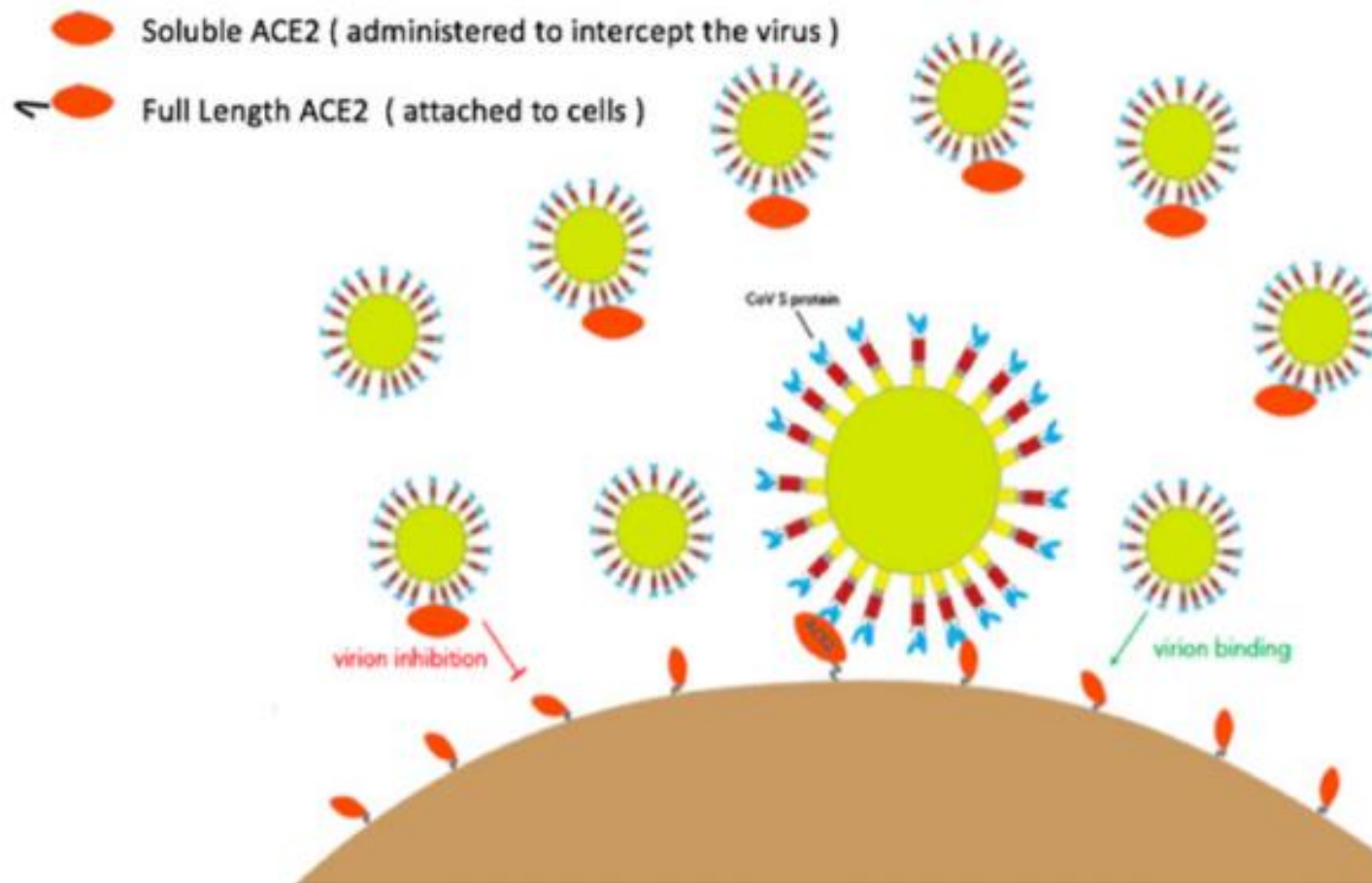


ACE-2

- Hol?: coronariák, renalis erek, cardiomyocyták, 2-es típusú alveoláris hámsejt
- RAAS antagonizálása
- Membránfehérje
- De egyben receptor is: CORONAVIRUS!!!
- Létezik szolubilis formája: élettani szerep nem ismert!
- Mit csinál?: monocarboxypeptidáz
- Ang I → angiotenzin (1-9)
- Ang II → angiotenzin (1-7)
- Miért antagonista hatás?
 - Ang I fogy
 - Ang II fogy (AT1R felszabadul)
 - Angiotenzin (1-9): AT2R
 - Angiotenzin (1-7): Mas receptor
- Vazodilatáció
- Myocardialis remodellinget, hypertrophiát, gyulladásos reakciót gátol

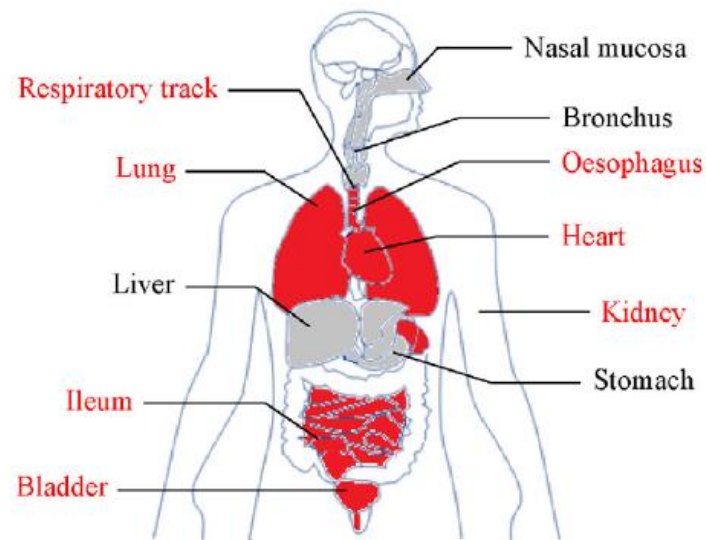
ACE-2 és a koronavírus

Coronavírus: felszíni S-proteinek („spike”) segítségével kapcsolódik



Hol található ACE-2?

- Ezek a SARS-CoV-2 vulnerábilis szervek?
- AT-2 (2-es típusú alveoláris sejtek): belépési kapu a légzőfelületen - ARDS
- Cardiomyocyták 17%-án: szerep a véráramba került vírusok, viraemia esetén? Myocarditis?
Myocardialis infarctus után nőhet az ACE-2 expresszió!!!
- oesophagus (kb. 1%), ileum (30%!!! ACE-2 pozitív)
- Vese prox. tubularis sejtek (4%), húgyhólyag (2,4%): szintén viraemiában
- Ezek felelősek a SARS-CoV-2 pneumonia non-respiratorikus tüneteieért?
- Szöveti macrophagokon is feltételezik expresszióját
- Nasalis és bronchialis nyálkahártya: NEM ACE-2 poz.!!!



Dilemma: ACEI-k, ARB-k rontják a prognózist?

Eur Heart J 2020(0);1–3.

Drug Dev Res 2020;1–4.

J Biol Chem 2000;275:33238–33243

Eur Heart J 2005;26(4):369–375.

Eur Heart J 2005;26(11):1141.

Hypertension 2004;43(5):970-976.

Am J Hypertens 2015;28:15–21.

- ACE2: receptora a vírusnak

- Az ACEI gyógyszereink nem gátolják!!!

- De adatok utalnak arra, hogy mind az ACEI-k, mind az ARB-k hatására megnőhet az ACE-2 expressziója (mechanizmus, magyarázat nem ismert)
- Ha nő az expresszió, akkor vajon a vírus is könnyebben jut be a sejtbe? A prognózis rosszabb?

- ACE2 expresszióinak valójában nem ismert az összefüggése a SARS-CoV fertőzéssel
 - Sem a COVID-19 mortalitásával

- Krónikus cardiovascularis betegségekben, DM-ben, HT-ban súlyos lefolyással számolhatunk SARS-CoV fertőzés esetén
- A súlyos SARS-CoV fertőzésben 3-4x a CVD, HT, DM gyakorisága

- De az ACEI-t, ARB-t szedő betegek többsége idős, eleve magasabb a mortalitásuk.

- ACE2: receptora a vírusnak, és néhány kísérletes adat szerint ARB és ACEI szedése mellett ACE2 expressziója upregulálódik – több vírus jut be a sejtbe így?

- Viszont a vírust kimutatták ACE2-t nem expresszáló sejtekben – egyéb bejutási mód?
 - Sőt: ellentétes eredményű állatkísérletek: rekombináns ACE2, ARB, ACEI-k protektív szerepe is lehetséges.
 - A vírus kötődésével az ACE2 expressziója downregulálódik, AngII szintje így nő, súlyosbítva a kórképet – ezért ARB pont protektív lehet?

Túl sok teória!



Mi az, amit biztosan tudunk?

ACEI/ARB a guideline-okban

2016.: ESC szívelégtelenség irányelv

| Recommendations | Class ^a | Level ^b | Ref ^c |
|---|--------------------|--------------------|------------------|
| An ACE-I ^d is recommended, in addition to a beta-blocker, for symptomatic patients with <u>HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.</u> | I | A | 2, 163–165 |

2017.: ESC STEMI irányelv

| ACE inhibitors/ARBs | | |
|--|-----|---|
| ACE inhibitors are recommended, starting <u>within the first 24 h of STEMI in patients with evidence of heart failure, LV systolic dysfunction, diabetes, or an anterior infarct.</u> ³⁸³ | I | A |
| An ARB, preferably valsartan, is an alternative to ACE inhibitors in patients with heart failure and/or LV systolic dysfunction, particularly those who are intolerant of ACE inhibitors. ^{396,407} | I | B |
| ACE inhibitors should be considered in all patients in the absence of contraindications. ^{394,395} | IIa | A |

2019.: ESC stabil coronaria syndroma irányelv

Recommendations for event prevention

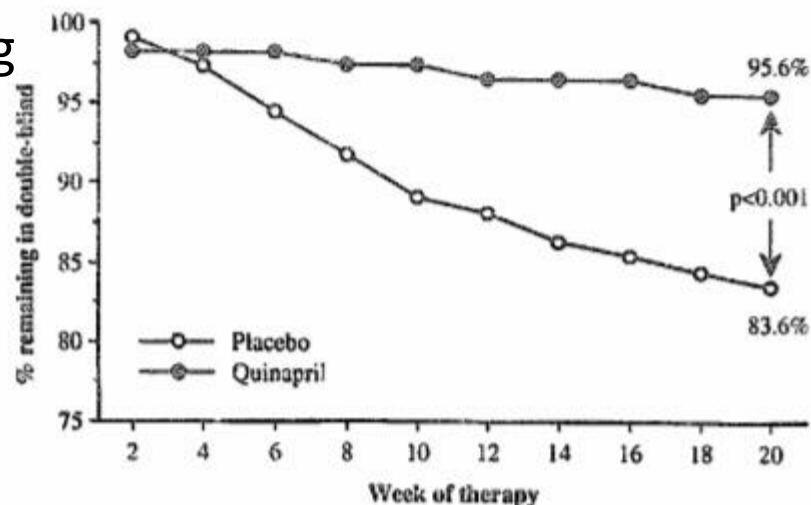
| | | |
|---|-----|---|
| ACE inhibitors | | |
| ACE inhibitors (or ARBs) are recommended <u>if a patient has other conditions (e.g. heart failure, hypertension, or diabetes).</u> ^{328–330} | I | A |
| ACE inhibitors should be considered in CCS patients at very high risk of cardiovascular events. ^{331,332,335,336} | IIa | A |

Mivel jár az ACE-gátló megvonása?

SZÍVELÉGTELENSÉGBEN:

J Am Coll Cardiol 1993;22:1557-63.

- 275 beteg (NYHA II-III, LVEF < 35%) ACE-gátlón (quinapril)
- Quinapril folytatása vs. Placebo
- Placebo csoportban NYHA stádium romlott, ACEI csoportban javult
- ACEI csoportban QoL javult
- Placebo csoportban szívelégtelenség tünetek rosszabbodtak
- A placebo a kezelték 20%-ánál leállításra került hatástalanság miatt(ábra)

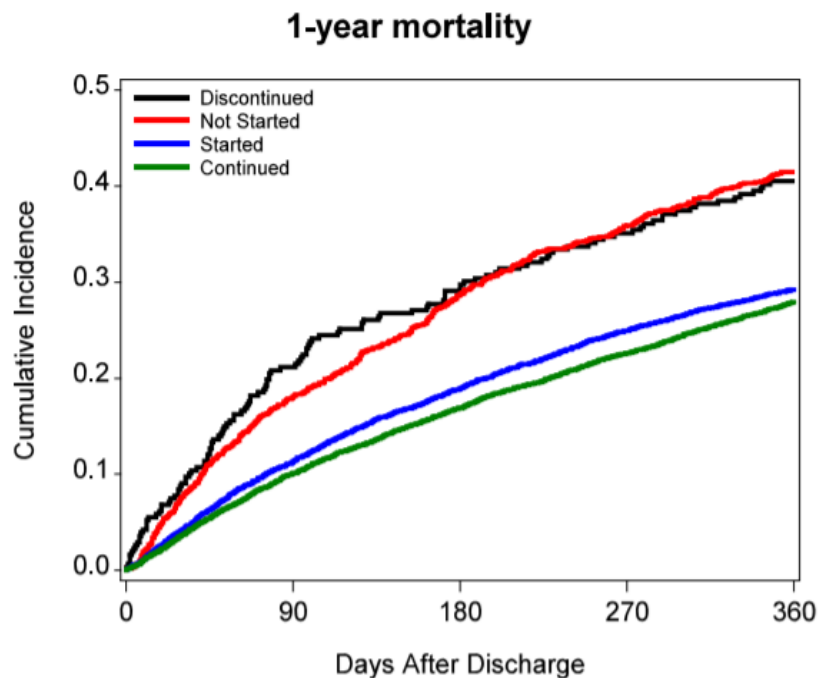


Mivel jár az ACE-gátló megvonása?

SZÍVELÉGTELENSÉGBEN:

J Am Heart Assoc. 2017;6: e004675

- GWTG-HF regiszter (2005-2013, USA): 16.000 beteg, EF<40%, ACEI/ARB nem kontraindikált
- ACEI/ARB-t kapó (hospitalizációkor indult, vagy folytatva volt) vs. ACEI/ARB nem indult, vagy megvonásra került
- Mortalitás nagyobb volt, ha az ACEI/ARB nem indult (HR:30 napos 1.5, 1 éves 1.28) vagy megvonásra került (HR:30 napos 1.92, 1 éves 1.35)
- 30 napon belüli rehospitalizációs ráta is magasabb



Mivel jár az ACE-gátló megvonása?

KEZELT (tünetmentes) DCM-BEN:

Lancet 2019; 393: 61–73

- több centrum UK-ban: olyan korábbi LVEF<40% DCM betegek, akiknél OMT mellett LVEF>50%, norm. bal kamra méret (CMR), NT-proBNP<250 ng/L.
- 51 beteg
- OMT elhagyása vs. folytatása
- Fél év gyógyszerelhagyás
- OMT része volt ACEI/ARB, de nem volt különválasztva, mindent elhagytak, vagy dózist csökkentettek
- Elhagyás után szign.: EF↓, HR↑, DBP↑

Mivel jár az ACE-gátló megvonása?

ATHEROSCLEROTICUS SZÍVBETEGSÉGBEN, SZEKUNDER
PREVENCIÓKÉNT:

Am J Med 2013;126(8): 693-700.e1.

- REACH regiszter betegein: >45 éves, legalább 3 rizikófaktor, vagy igazolt CAD / CVD / PAD, kb. 37.000 beteg (2003-2008)
- Adherenciát vizsgálták
- Egymástól nem elválasztva: Aspirin, statin, β -blokkoló, ACEI/ARB
- Adherencia 48% volt egy év után
- A gyógyszert elhagyók között 4 év alatt a CV mortalitás / AMI / stroke előfordulás szign., 19%-kal magasabb: HR 1,19



maradjotton

szeddtovabbagyogyszered