

TOMASZ PLECH

Wpływ stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny na ryzyko infekcji wirusem SARS-CoV-2 i przebieg choroby COVID-19

The impact of ACE inhibitors on the risk of SARS-CoV-2 virus infection and the course of COVID-19 disease

Streszczenie

Proces wnikania wirusa SARS-CoV-2 do organizmu człowieka jest uwarunkowany połączeniem się cząstek wirusowych ze specyficznym białkiem enzymatycznym – konwertazą angiotensyny typu II (ACE-2). W związku z zaangażowaniem tego enzymu również w proces regulacji ciśnienia krwi, pojawiły się doniesienia o możliwych negatywnych skutkach stosowania w trakcie pandemii koronawirusa leków kardiologicznych, których mechanizm działania związany jest z blokowaniem efektów działania angiotensyny. Stawiane hipotezy sugerowały zwiększone ryzyko infekcji wirusem SARS-CoV-2 oraz cięższy przebieg choroby COVID-19 u pacjentów stosujących leki z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz antagonistów receptora angiotensyny II. W obliczu sprzecznych informacji pojawiających się w mediach i dotyczących bezpieczeństwa stosowania tych leków w dobie pandemii koronawirusa SARS-CoV-2 wiele towarzystw kardiologicznych i hipertensjologicznych wydało rekomendacje dla pacjentów leczonych przy pomocy wspomnianych leków. Rekomendacje te są zbieżne co do konkluzji, że obecnie brak jest jednoznacznych danych, które potwierdzałyby hipotezę o szkodliwych następstwach stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz inhibitorów receptora angiotensyny II u pacjentów zainfekowanych wirusem SARS-CoV-2. Wysoce niezalecane jest więc przerywanie leczenia u pacjentów, u których wspomniane leki prowadziły do polepszenia stanu klinicznego.

Słowa kluczowe: choroby sercowo-naczyniowe, konwertaza angiotensyny, infekcja SARS-CoV-2, rekomendacje kardiologiczne.

DOI: 10.2478/pjph-2019-0034

WSTĘP

Wraz z rozprzestrzenianiem się epidemii spowodowanej koronawirusem SARS-CoV-2, w mediach zaczęły pojawiać się informacje dotyczące możliwości wystąpienia zaostrzenia przebiegu choroby COVID-19, jak również zwiększonego ryzyka infekcji koronawirusem u pacjentów stosujących leki z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny. Doniesienia te mają swoją genezę w fakcie częściowego zażębiania się mechanizmów molekularnych warunkujących proces wnikania

Abstract

Invasion of SARS-CoV-2 virus into human cells is mediated by the interaction of viral particles with a specific protein – angiotensin-converting enzyme 2 (ACE-2). Due to the involvement of ACE-2 in blood pressure regulation, there have appeared reports of possible negative effects of taking some cardiological drugs during coronavirus pandemic. Some hypotheses suggest an increased risk of SARS-CoV-2 infection and more severe clinical course of COVID-19 in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers. In the face of contradictory information regarding this question, several societies of cardiology and hypertension have issued clinical recommendations for patients treated with the above-mentioned drugs. These recommendations conclude that there are no unambiguous data that would support the hypothesis about the negative effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on patients infected with SARS-CoV-2 virus. Therefore, it is highly recommended not to discontinue treatment in patients in whom these drugs lead to improvement in their clinical condition.

Keywords: cardiovascular diseases, angiotensin converting enzyme, SARS-CoV-2 infection, cardiological recommendations.

wirusa SARS-CoV-2 do organizmu człowieka z procesami przemiany angiotensyny i mechanizmem działania leków wpływających na te procesy. Zaniepokojenie wśród osób stosujących wspomniane leki było i jest w pełni usprawiedliwione, gdyż informacje o możliwych zagrożeniach pojawiły się w bardzo prestiżowych czasopismach naukowych, między innymi w *The Lancet Respiratory Medicine* [1]. Mając na uwadze fakt, iż inhibitory konwertazy angiotensyny są jednymi z podstawowych leków stosowanych u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi [2], te zaś stanowią najczęstszą

przyczynę zgonów w Polsce [3], istotne wydaje się przybliżenie obiektywnego stanowiska środowiska naukowego w kwestii zaleceń dotyczących terapii prowadzonej przy pomocy wspomnianych leków.

Wielokierunkowe działanie ochronne inhibitorów konwertazy angiotensyny

Wprowadzone do praktyki klinicznej na początku lat 80. XX wieku inhibitory konwertazy angiotensyny (*angiotensin converting enzyme inhibitors, ACE-I*) stanowią dziś grupę leków często i chętnie stosowanych w leczeniu chorób układu krążenia. Działanie tych leków jest związane z hamowaniem aktywności enzymu – konwertazy angiotensyny (ACE), który przekształca nieaktywną fizjologicznie angiotensynę I w angiotensynę II – peptyd o bardzo silnych właściwościach wazokonstrykcyjnych (powodujących obkurczenie ścian naczyń krwionośnych). Proces przekształcania angiotensyny I w angiotensynę II zachodzi z największą intensywnością w obrębie płuc, gdyż to tam, na powierzchni komórek nabłonka oddechowego, zlokalizowana jest największa pula białka enzymatycznego ACE [4]. Najważniejsze, z punktu widzenia patofizjologii chorób układu krążenia, efekty działania angiotensyny II na ludzki organizm to: wzrost ciśnienia krwi, nasilenie agregacji płytek krwi, zmniejszenie wydzielania tlenu azotu (powodującego rozszerzenie światła naczyń krwionośnych), reabsorpcja jonów sodu w nerkach oraz pobudzenie układu współczulnego, którego mediatorzy również powodują wzrost ciśnienia krwi [5]. Zahamowanie aktywności enzymu konwertującego angiotensynę prowadzi do obniżenia poziomu angiotensyny II, co wywiera szereg korzystnych efektów w zakresie regulacji ciśnienia krwi, gospodarki wodno-elektrolitowej i agregacji płytek krwi. Leki należące do grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny charakteryzują się wielokierunkowym działaniem [5]. Oprócz aktywności hipotensyjnej wykazują również działanie ochronne na mięsień sercowy, śródbłonek naczyniowy i nerki. Korzystny wpływ na funkcjonowanie tych ostatnich wynika głównie z powodowania rozszerzenia światła tętniczek odprowadzających, co skutkuje zmniejszeniem ciśnienia w obrębie kłębuszków nerkowych i zahamowaniem procesu ich degeneracji. Z kolei ochronny wpływ tej grupy leków na mięsień sercowy przejawia się przede wszystkim w zapobieganiu przerostowi lewej komory. Proces ten jest bardzo częstym następstwem nielezonego lub źle lezonego nadciśnienia tętniczego. Im bardziej zaawansowany jest przerost lewej komory serca, tym większe ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego lub nagłego zgonu sercowego. Dane dostępne w literaturze naukowej potwierdzają, że inhibitory ACE istotnie statystycznie obniżają śmiertelność ogólną, ryzyko zawału serca i nagłego zgonu sercowego [6]. Dodatkowo, wpływają korzystnie na funkcje śródbłonna naczyniowego, hamują zmiany miażdżycowe i patologiczną przebudowę ścian naczyń krwionośnych (remodeling), powodują wzrost insulinowrażliwości komórek i wykazują lokalny efekt przeciwwzapalny [6].

Głównymi wskazaniami do stosowania inhibitorów ACE są:

- nadciśnienie tętnicze;
- niewydolność serca;
- zawał mięśnia sercowego;
- choroba wieńcowa;
- nefropatia cukrzycowa;
- prewencja pierwotnego udaru mózgu u pacjentów z nadciśnieniem.

Inhibitory konwertazy angiotensyny a proces wnikania wirusa SARS-CoV-2 do komórek ludzkich

Cechą charakterystyczną wszystkich wirusów jest ich całkowita zależność od komórek żywych. Tylko po wnikięciu do ich wnętrza cząstki wirusa są zdolne, przy wykorzystaniu komórkowych mechanizmów powielania materiału genetycznego, do namnażania się czyli zwiększania liczby swych kopii. Proces wnikania wirusa SARS-CoV-2 do komórek ludzkich jest uzależniony od możliwości połączenia się specjalnych, glikoproteinowych wypustek (*spike proteins*) obecnych na powierzchni wirusa ze specyficznym białkiem receptorowym obecnym na powierzchni komórek ludzkich – konwertazą angiotensyny typu II (ACE-2). Białko to, podobnie jak ACE, występuje w największej ilości w obrębie płuc (głównie w pneumocytach typu II i makrofagach), i dlatego infekcje wirusowe SARS-CoV-2 dotyczą głównie układu oddechowego [7]. Centra aktywne enzymów ACE i ACE-2 wykazują stopień podobieństwa na poziomie około 41%, stąd domniemanie, że w trakcie infekcji spowodowanej przez koronawirusa SARS-CoV-2 u osób stosujących leki z grupy inhibitorów ACE może dochodzić do niekorzystnej modyfikacji przebiegu procesu chorobowego COVID-19. Hipoteza ta związana jest również z faktem, że enzym ACE-2 przekształca angiotensynę II w angiotensynę 1-7, która z kolei wywołuje efekty podobne do tych, jakie obserwowane są po zastosowaniu inhibitorów ACE (rozszerzenie naczyń krwionośnych, hipotensja, zwiększenie wydalania sodu, itp.). W związku z tym zablokowanie białek ACE-2, poprzez ich połączenie z wirusem SARS-CoV-2, może skutkować spowolnieniem przekształcania podnoszącej ciśnienie krwi angiotensyny II do działającej hipotensyjnie angiotensyny 1-7 [8].

Hipotezy o wpływie na przebieg infekcji COVID-19 leków stosowanych w terapii chorób układu krążenia dotyczą również innej grupy leków, których działanie jest związane z blokowaniem efektów angiotensyny II. Leki te, zwane inhibitorami receptora angiotensyny II (*angiotensin II receptor blockers, ARB*) lub potocznie – sartanami, hamują dostęp angiotensyny II do specyficznych dla niej receptorów i powodują przez to istotne obniżenie ciśnienia krwi. W przeciwieństwie do inhibitorów ACE, sartany nie zmniejszają jednak ryzyka wystąpienia zawału mięśnia sercowego i nie posiadają tak wielokierunkowego działania jak inhibitory ACE. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach i modelach komórkowych, zarówno inhibitory ACE, jak i inhibitory receptora angiotensyny II (sartany) powodowały nasilenie ekspresji białka ACE-2 czyli zwiększenie jego puli na powierzchni komórek [9]. Mając na uwadze fakt, że to właśnie białko ACE-2 jest „wrotami”, przez które do wnętrza komórek może wnikać koronawirus SARS-CoV-2, zaczęto spekulować, że stosowanie inhibitorów ACE oraz sartanów może zwiększać ryzyko zakażenia i powodować cięższy jego przebieg wskutek wnikięcia do organizmu większej liczby cząstek wirusa. Należy jednak podkreślić, że wyniki wspomnianych badań nigdy nie zostały potwierdzone u ludzi, a tym bardziej u osób zainfekowanych wirusem SARS-CoV-2.

Rekomendacje towarzystw naukowych dla pacjentów stosujących leki z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz inhibitorów receptora angiotensyny II

W odpowiedzi na pojawiające się informacje medialne, w tym materiały publikowane w prestiżowych czasopismach naukowych, dotyczące ryzyka związanego z kontynuacją

leczenia inhibitorami ACE oraz inhibitorami receptora dla angiotensyny II, szereg towarzystw naukowych z całego świata wydało rekomendacje dotyczące zalecanego sposobu postępowania. Począwszy od 12 marca 2020 r., kiedy Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (*European Society of Hypertension, ESH*) wydało pierwsze stanowisko w tym zakresie, do grupy wspomnianych towarzystw dołączyły, między innymi, amerykańskie towarzystwa kardiologiczne - American College of Cardiology (ACC), Heart Failure Society of America (HFSA), American Heart Association (AHA), jak również Międzynarodowe Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ISH), Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) oraz Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK) i Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT). Wydane przez wspomniane towarzystwa naukowe rekomendacje są w zasadniczej części zbieżne i prowadzą do następujących wniosków (aktualnych na dzień ich sformułowania) [10-13]:

- brak jest jednoznacznych danych, które potwierdzałyby hipotezę o szkodliwych następstwach stosowania inhibitorów ACE oraz inhibitorów receptora angiotensyny II u pacjentów zainfekowanych wirusem SARS-CoV-2;
- brak jest dowodów naukowych pozwalających powiązać nadciśnienie tętnicze samo w sobie ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na COVID-19;
- brak jest uzasadnienia dla odmiennego stosowania inhibitorów ACE oraz inhibitorów receptora angiotensyny II u pacjentów w stanie stabilnym, chorych na COVID-19 lub znajdujących się w grupie podwyższonego ryzyka zachorowania na tę chorobę;
- zalecane jest kontynuowanie leczenia przy użyciu inhibitorów ACE oraz inhibitorów receptora angiotensyny II w przypadku chorych cierpiących na choroby, w których wymienione leki posiadają udowodnione korzyści kliniczne (nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, niewydolność mięśnia sercowego, itp.)
- u pacjentów z COVID-19, cierpiących jednocześnie na choroby sercowo-naczyniowe, decyzje dotyczące zmiany sposobu leczenia powinny być podejmowane indywidualnie, przy uwzględnieniu obrazu klinicznego choroby (w tym stanu hemodynamicznego) i obowiązujących standardów leczenia
- wymagana jest stała analiza danych dotyczących wpływu stosowania leków z grupy inhibitorów ACE oraz inhibitorów receptora angiotensyny II na kliniczny przebieg COVID-19.

Nowe spojrzenie na możliwe efekty stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny u pacjentów z COVID-19

Na początku maja 2020 r. w prestiżowym czasopiśmie medycznym *The New England Journal of Medicine* ukazał się artykuł opisujący wyniki międzynarodowego badania obserwacyjnego przeprowadzonego na grupie 8910 pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 między 20 grudnia 2019 r. a 28 marca 2020 r. w 169 placówkach szpitalnych w Europie, Azji i Ameryce Północnej [14]. W badaniu oceniano wpływ chorób sercowo-naczyniowych oraz zastosowanego leczenia farmakologicznego na śmiertelność wśród pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19. Uzyskane przez badaczy wyniki potwierdziły, że zwiększone ryzyko zgonu nie zależy od rodzaju zastosowanych leków lecz od współistniejących chorób sercowo-naczyniowych, takich jak

choroba wieńcowa, arytmia czy zastoinowa niewydolność serca. Zwiększone ryzyko śmierci obserwowano również u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP) oraz u palaczy. Co równie istotne, nie dość, że we wspomnianym badaniu nie stwierdzono aby inhibitory ACE lub sartany zwiększały ryzyko śmierci u pacjentów z COVID-19, to właśnie przyjmowanie inhibitorów ACE było w największym stopniu skorelowane z przeżywalnością pacjentów. W udzieleniu jednoznacznej odpowiedzi odnośnie potencjalnych korzyści lub ewentualnego ryzyka związanego ze stosowaniem inhibitorów ACE i sartanów u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pomoże realizowane właśnie (od 30 marca 2020 r.) badanie kliniczne o akronimie CORONACION [15]. W badaniu tym, na grupie 2414 uczestników określony zostanie wpływ wybranych inhibitorów ACE (kaptopril, enalapril, benazepril, lizinopril, perindopril, chinapril, ramipril, trandolapril, benazepril, fosinopril) oraz inhibitorów receptorów dla angiotensyny II (valsartan, kandesartan, losartan, olmesartan, telmisartan, irbesartan, eprosartan) na poziom śmiertelności pacjentów chorych na COVID-19. Zakończenie badań planowane jest na marzec 2021.

Pomimo pierwotnie artykułowanych obaw co do stosowania inhibitorów ACE u pacjentów z COVID-19, obecnie prowadzone są także badania kliniczne mające określić skuteczność jednego z tych leków – kaptoprilu, podanego drogą wziewną, w zapobieganiu ostrej niewydolności oddechowej i uszkodzeniu płuc w następstwie choroby COVID-19 [16]. Badanie to bazuje na udowodnionym naukowo fizjologicznym antagonizmie i ujemnie skorelowanej ekspresji konwertazy angiotensyny (ACE) oraz konwertazy angiotensyny typu II (ACE-2). Zablokowanie ACE przez kaptopril miałyby więc powodować zwiększenie ekspresji enzymu ACE-2, z którego aktywnością związany jest szereg korzystnych efektów w obrębie płuc (m.in. działanie przeciwzapalne, antyoksydacyjne, hamujące procesy włóknienia). Randomizowane badanie kliniczne na grupie 230 uczestników rozpoczęto 5 maja 2020 r. a jego zakończenie spodziewane jest w sierpniu 2020 r.

PODSUMOWANIE

Mimo medialnych doniesień o możliwym ryzyku związanym ze stosowaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny u pacjentów z chorobą COVID-19 lub będących w grupie podwyższonego ryzyka infekcji koronawirusem SARS-CoV-2, na dzień dzisiejszy brak jest naukowych dowodów potwierdzających to zagrożenie. Dużo większym ryzykiem obarczone jest natomiast odstawienie leków lub zmiana reżimu terapeutycznego. Z tego powodu szereg renomowanych towarzystw kardiologicznych i hipertensjologicznych wydało rekomendacje, zgodnie z którymi zalecane jest kontynuowanie dotychczasowego sposobu leczenia przy pomocy leków wpływających na poziom angiotensyny II. Dodatkowo, w prasie naukowej pojawiają się pierwsze doniesienia potwierdzające korzystny wpływ inhibitorów konwertazy angiotensyny na efekty leczenia choroby COVID-19 u pacjentów z problemami sercowo-naczyniowymi.

PIŚMIENNICTWO

1. Fang L, Karakioulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 2020;8:e21.
2. Ives CW, Oparil S. What is the first choice for blood pressure treatment? *Lancet*. 2019;394:1782-4.
3. Timmis A, Townsend N, Gale CP, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J*. 2020;41:12-85.
4. Herman LL, Bashir K. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEI). In: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2019.
5. Chaszczewska-Markowska M, Sagan M, Bogunia-Kubik K. Układ renina angiotensyna aldosteron (RAA) fizjologia i molekularne mechanizmy funkcjonowania. *Postepy Hig Med Dośw*. 2016;70:917-27
6. Knypl K. Farmakoterapia nadciśnienia tętniczego: inhibitory konwertazy angiotensyny. *Med Rodz*. 2000;3-4:23-5.
7. Yan R, Zhang Y, Li Y, et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020;367:1444-8.
8. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395:565-74.
9. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*. 2005;111:2605-10.
10. American College of Cardiology. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19. ACC News Story. 2020 Mar 17. <https://viajwat.ch/2REZU2H>. (dostęp: 10.05.2020 r.)
11. Statement of the European Society of Hypertension (ESH) on hypertension, Renin-Angiotensin System (RAS) blockers and COVID-19. <https://www.eshonline.org/spotlights/esh-statement-covid-19/> (dostęp: 10.05.2020)
12. <https://pulsmedycyny.pl/leki-hipotensyjne-a-zachorowania-na-covid-19-jakie-sa-wytyczne-towarzystw-naukowych-986648> (dostęp: 10.05.2020)
13. <https://nadcisnienietetnicze.pl/informacja-dla-pacjentow-stosujacych-terapię-hipotensyjną-w-kontekście-pandemii-sars-cov-2> (dostęp: 10.05.2020)
14. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, et al. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;NEJMoa2007621.
15. Coronavirus (COVID-19) ACEi/ARB Investigation (CORONACION), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04330300> (dostęp: 15.05.2020)
16. Efficacy of Captopril in Covid-19 Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) CoV-2 Pneumonia (CAPTOCOVID), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04355429> (dostęp: 15.05.2020)

Adres do korespondencji

Dr hab. n. farm., prof. ucz. Tomasz Plech
Zakład Farmakologii, Wydział Nauk o Zdrowiu,
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Chodźki 4A, 20-093 Lublin
Email: tomasz.plech@umlub.pl
tel./fax.: +48 (81) 448-67-72

Praca przyjęta do druku: 20.05.2020

Praca zaakceptowana do druku: 14.06.2020