

**Informează-te doar din surse verificate și sigure!**

# **C****VID-19**

**STUDIU INTERNAȚIONAL: PACIENȚII CU HIPERTENSIUNE POT  
CONTINUA UTILIZAREA PREPARATELOR CARE BLOCHEAZĂ  
SISTEMUL RENINĂ-ANGIOTENSINĂ, DEOARECE UTILIZAREA  
ACESTORA NU SE ASOCIAZĂ CU UN RISC SUPRAPUS DE BOALA  
COVID-19**



Acest material apare în cadrul Proiectului "Asigurarea informării corecte și combaterea dezinformării în pandemia COVID-19", implementat de Centrul pentru Politici și Analize în Sănătate (Centrul PAS) cu suportul financiar al Fundației Soros-Moldova/Departamentul Sănătate Publică. Informațiile prezentate în acest material nu sunt împărtășite neapărat de Fundația Soros-Moldova.

**Studiu internațional: Pacienții cu hipertensiune pot continua  
utilizarea preparatelor care blochează sistemul renină-angiotensină,  
deoarece utilizarea acestora nu se asociază cu un risc suprapus de  
boala COVID-19**

Un studiu publicat recent în revistă științifică THE LANCET de *Daniel R Morales, MD Mitchell M Conover, PhD Seng Chan You, MD Nicole Pratt, PhD Kristin Kostka, MPH Talita Duarte-Salles, PhD et al.* "Renin-angiotensin system blockers and susceptibility to COVID-19: an international, open science, cohort analysis"<sup>1</sup> a urmărit dacă în cazul pacienților cu hipertensiune utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) și a blocanților receptorilor de angiotensină (BRA) este asociată cu o susceptibilitate mai mare pentru boala COVID-19. S-a vehiculat la un moment dat cum că IECA și BRA afectează susceptibilitatea pacienților față de boala COVID-19. Studiile observaționale întreprinse până în prezent nu au fost analizate riguros cu ajustarea constatărilor emise la date specifice sau cu extrapolarea acestora la scară internațională.

Persoanele afectate de boli cardiovasculare și hipertensiune au un risc mai ridicat de a dezvolta complicații severe ca urmare a bolii COVID-19, inclusiv cu evoluție prin sindrom respirator acut sever, internare în spitale și deces. Se speculează<sup>2,3,4</sup> cum că inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) și antagoniștii receptorilor de angiotensină (ARB), ambii blocând sistemul renină-angiotensină (RAS), pot afecta susceptibilitatea persoanelor pentru boala COVID-19 și pot agrava severitatea acesteia. La baza acestei ipoteze s-a invocat mecanismul prin care SARS-CoV-2 pătrunde în celulele umane prin atașarea la enzima membranară de conversie a angiotensinei 2, expresia acestei enzime putând fi alterată în urma unei expuneri cronice la terapii cu blocanți ai RAS<sup>5,6,7,8,9,10,11,12,13,14</sup>. Speculațiile despre efectele terapiei care blochează sistemul renină-angiotensină asupra susceptibilității pentru boala COVID-19 și despre capacitatea acestor substanțe de a accentua severitatea infecției au generat consecințe substanțiale pentru sănătatea publică, iar Agențiile de reglementare a sănătății au făcut publice o serie de declarații, unele Societăți clinice îndemnând chiar continuarea administrării acestor preparate în absența unor dovezi concludente care ar demonstra efectele

<sup>1</sup> [https://www.thelancet.com/journals/landig/article/PIIS2589-7500\(20\)30289-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landig/article/PIIS2589-7500(20)30289-2/fulltext)

<sup>2</sup> Shi S Qin M Shen B et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020; 5: 802-810

<sup>3</sup> Guo T Fan Y Chen M et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; 5: 811-818

<sup>4</sup> Ruan Q Yang K Wang W Jiang L Song J Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020; 46: 846-848

<sup>5</sup> Vaduganathan M Vardeny O Michel T McMurray JVV Pfeffer MA Solomon SD Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382: 1653-1659

<sup>6</sup> Li W Moore MJ Vasilieva N et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003; 426: 450-454

<sup>7</sup> Hoffmann M Kleine-Weber H Schroeder S et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020; 181: 271-280.e8

<sup>8</sup> 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: 2605-2610

<sup>9</sup> Vuille-dit-Bille RN Camargo SM Emmenegger L et al. Human intestine luminal ACE2 and amino acid transporter expression increased by ACE-inhibitors. *Amino Acids.* 2015; 47: 693-705

<sup>10</sup> Soler MJ Ye M Wsocki J William J Lloveras J Batlle D Localization of ACE2 in the renal vasculature: amplification by angiotensin II type 1 receptor blockade using telmisartan. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009; 296: F398-F405

<sup>11</sup> Sukumaran V Tsuchimochi H Tatsumi E Shirai M Pearson JT Azilsartan ameliorates diabetic cardiomyopathy in young db/db mice through the modulation of ACE-2/ANG 1-7/Mas receptor cascade. *Biochem Pharmacol.* 2017; 144: 90-99

<sup>12</sup> Sukumaran V Veeraveedu PT Gurusamy N et al. Cardioprotective effects of telmisartan against heart failure in rats induced by experimental autoimmune myocarditis through the modulation of angiotensin-converting enzyme-2/angiotensin 1-7/mas receptor axis. *Int J Biol Sci.* 2011; 7: 1077-1092

<sup>13</sup> Ishiyama Y Gallagher PE Averill DB Tallant EA Brosnihan KB Ferrario CM Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors. *Hypertension.* 2004; 43: 970-976

<sup>14</sup> Zhong JC Ye JY Jin HY et al. Telmisartan attenuates aortic hypertrophy in hypertensive rats by the modulation of ACE2 and profilin-1 expression. *Regul Pept.* 2011; 166: 90-97

dăunătoare ale interferenței lor cu boala COVID-19.<sup>15, 16</sup> Au fost, totuși, revizuite unele dintre indicațiile de utilizare a acestei terapii cu recomandarea ca pacienții care administrează aceste preparate să fie atent monitorizați. S-a propus și inițierea unor studii clinice care ar investiga efectele IECA și BRA în cazul pacienților afectați de forme asimptomatice ale bolii COVID-19. Mai puțin probabile în timpul apropiat sunt studiile populaționale la scară largă care să analizeze susceptibilitatea la boala COVID-19 a pacienților care urmează aceste preparate.<sup>17:18</sup> Stoparea medicației cu blocante ale sistemului renină-angiotensină ar putea, însă, genera consecințe cardiovasculare și mai grave, unele studii raportând un risc ridicat de leziuni miocardice ca urmare a bolii COVID-19.<sup>19</sup>

## Rezultate

În studiul actual s-a operat pe datele a peste 1,3 milioane de pacienți cu hipertensiune din SUA și Spania și nu s-a conturat nici o asociație clară între riscul mai ridicat de a fi diagnosticat cu COVID-19, de a fi internat în spital sau de a face complicații ulterioare asociate cu administrarea IECA și BRA în regim de ambulator. Rezultatele studiului susțin astfel recomandările care au îndemnat continuarea medicației cu blocanți ai sistemului renină-angiotensină, în pofida mecanismelor care în mod presupus ar fi legate cu un risc ridicat pentru boala COVID-19.<sup>20</sup>

În Italia, Spania, Marea Britanie și SUA au fost raportate studii care au analizat riscul bolii COVID-19 printre utilizatorii de IECA și BRA.<sup>21 22 23 24 25 26</sup> După ajustarea rezultatelor la prevalența mai elevată a bolilor cardiovasculare printre pacienții cu boala COVID-19, utilizarea de preparate IECA și BRA nu s-a constatat a fi asociată cu un risc mai elevat de contractare a bolii COVID-19.

Un studiu meta-analitic a semnalat o singură diferență semnificativă din punct de vedere nominal: pacienții ce administrează IECA au prezentat un risc mai mic de a face boala COVID-19 decât utilizatorii de terapie BRA. Însă nu s-a observat nici o diferență pentru frecvența internărilor la spital sau pentru complicațiile ce le suportă aceste două categorii de bolnavi. Deci, asociația observată ar putea fi urmarea unei erori reziduale. Chiar și dacă această diferență

<sup>15</sup> European Medicines Agency EMA advises continued use of medicines for hypertension, heart or kidney disease during COVID-19 pandemic. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-advises-continued-use-medicines-hypertension-heart-kidney-disease-during-covid-19-pandemic>

<sup>16</sup> European Society of Cardiology Position statement of the ESC Council on hypertension on ACEI-inhibitors and angiotensin receptor blockers. [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)

<sup>17</sup> Fang L Karakiulakis G Roth M Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?. *Lancet Respir Med.* 2020; 8: e21

<sup>18</sup> Antipolis S First randomised trial backs safety of common heart drugs in COVID-19 patients. <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/LOPES> Date: Sept 1, 2020 Date accessed: October 22, 2020

<sup>19</sup> Shi S Qin M Shen B et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020; 5: 802-810

<sup>20</sup> Fang L Karakiulakis G Roth M Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?. *Lancet Respir Med.* 2020; 8: e21

<sup>21</sup> Austin PC Using the standardized difference to compare the prevalence of a binary variable between two groups in observational research. *Commun Stat Simul Comput.* 2009; 38: 1228-1234

<sup>22</sup> Gnani R Demaria M Picariello R Dalmaso M Ricceri F Costa G Therapy With agents acting on the renin-angiotensin system and risk of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Clin Infect Dis.* 2020; 71: 2291-2293

<sup>23</sup> Mancina G Rea F Ludergnani M Apolone G Corrao G Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382: 2431-2440

<sup>24</sup> Reynolds HR Adhikari S Pulgarin C et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382: 2441-2448

<sup>25</sup> de Abajo FJ Rodriguez-Martin S Lerma V et al. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. *Lancet.* 2020; 395: 1705-1714

<sup>26</sup> Kherra R Clark C Lu Y et al. Association of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers with the risk of hospitalization and death in hypertensive patients with coronavirus disease-19. *medRxiv.* 2020; (published online May 19.) (preprint) <https://doi.org/10.1101/2020.05.17.20104943>

este reală, ea ar reprezenta cca 12% și deci nu impune favorizarea terapiei cu IECA în locul BRA pentru a atenua efectele bolii COVID-19.

Studiile pe modele animale sugerează că, deși preparatele denumite IECA cresc expresia genei ECA2, nu se modifică și activitatea celei din urmă, spre deosebire de BAR, detaliu ce sugerează un potențial mecanism al efectelor diferențiate.<sup>27 28</sup> Studiile pe modele umane, însă, nu au identificat nici o diferență între nivelele ECA2 în urma contactului cu preparate ca IECA sau BRA.<sup>29,30, 31</sup>

Un alt studiu recent a raportat riscuri importante de spitalizare prin COVID-19 și de expunere la terapie intensivă care s-au asociat cu utilizarea preparatelor IECA și BRA.<sup>32</sup> Deși autorii acestui studiu nu au constatat un risc semnificativ de spitalizare prin COVID-19, aceștia au observat un risc elevat de spitalizări cu pneumonie, sindrom de detresă respiratorie acută, cu leziuni renale acute sau cu septicemie printre pacienții medicați cu IECA, în comparație cu cei ce administrează BCC (blocante ale canalelor de calciu) și THZ (tiazidă sau diuretice similare).

<sup>27</sup> 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: 2605-2610

<sup>28</sup> Rice GI Thomas DA Grant PJ Turner AJ Hooper NM Evaluation of angiotensin-converting enzyme (ACE), its homologue ACE2 and neprilysin in angiotensin peptide metabolism. *Biochem J*. 2004; 383: 45-51

<sup>29</sup> Zhou F Liu YM Xie J et al. Comparative impacts of ACE (angiotensin-converting enzyme) inhibitors versus angiotensin II receptor blockers on the risk of COVID-19 mortality. *Hypertension*. 2020; 76: e15-e17

<sup>30</sup> Emilsson V Gudmundsson EF Aspelund T et al. Antihypertensive medication uses and serum ACE 2 levels: ACEIs/ARBs treatment does not raise serum levels of ACE2. *medRxiv*. 2020; (published online May 25.) (preprint) <https://doi.org/10.1101/2020.05.21.20108738>

<sup>31</sup> Gill D Arvanitis M Carter P et al. ACEI inhibition and cardiometabolic risk factors, lung ACE2 and TMPRSS2 gene expression, and plasma ACE2 levels: a Mendelian randomization study. *medRxiv*. 2020; (published online April 14.) (preprint) <https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20059121>

<sup>32</sup> Mehta N Kalra A Nowacki AS et al. Association of use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020; 5: 1020-1026

