

ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ

Από το Διοικητικό Συμβούλιο της Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης



Κορωνοϊός SARS-CoV2 (COVID-19)

Υπέρταση και Χρήση των αναστολέων του Συστήματος Ρενίνης-Αγγειοτενσίνης (αΜΕΑ και αναστολείς υποδοχέων αγγειοτενσίνης). Τι ισχύει σήμερα:

- Οι υπερτασικοί ασθενείς θεωρούνται ως ομάδα υψηλού κινδύνου για σοβαρή λοίμωξη από τον κορωνοϊό;

Προκαταρκτικά επιστημονικά δεδομένα από τους επιδημιολόγους της Κίνας που βασίσθηκαν στη μόλυνση από τον κορωνοϊό στην επαρχία Wuhan έδειξαν ότι οι ασθενείς που είχαν σοβαρή μόλυνση ή που απεβίωσαν από τον κορωνοϊό ήταν κατά βάση μεγάλης ηλικίας (άνω των 80), ή και είχαν άλλες συννοσηρότητες όπως υπέρταση σε ποσοστό (30%-50%), σακχαρώδη διαβήτη (20%-25%), στεφανιαία νόσο (10%-20%) και διαταραχές πήκτικότητας του αίματος κυρίως (αυξημένα D-dimer)¹⁻².

- Πού μπορεί να οφείλεται η συσχέτιση της υπέρτασης με τη χειρότερη έκβαση των ασθενών που μολύνονται από τον Covid-19;

Η αναφερόμενη συσχέτιση μεταξύ της αρτηριακής υπέρτασης και του SARS-CoV2 (COVID-19) είναι πολύ πιθανό να υπόκειται στην επίδραση συσχετικών παραγόντων, όπως είναι η ηλικία και οι συννοσηρότητες. Γνωρίζουμε όμως ότι η αρτηριακή υπέρταση είναι πολύ συχνότερη στους ηλικιωμένους και συνδέεται συχνότερα με τη συνύπαρξη άλλων συννοσηροτήτων (όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η στεφανιαία νόσος

κ.λπ.). Πάντως, δεν υφίσταται καμία ισχυρά τεκμηριωμένη θέση, προκειμένου να υποστηριχθεί πως η αρτηριακή υπέρταση per se συσχετίζεται με επιρρέπεια ως προς την προσβολή και μόλυνση από τον COVID-19 και δεν υφίστανται δεδομένα που να δύναται να συσχετίσουν την αρτηριακή υπέρταση αυτή καθ' αυτή, με χειρότερη κατάληξη των προσβεβλημένων ασθενών. Ταυτόχρονα, διατυπώθηκε η άποψη ότι ίσως στη συσχέτιση αυτή να συνεισφέρει ο ρόλος ενός ειδικού ενζύμου (του ACE-2) που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης (ΣΠΑ) και το οποίο παίζει σημαντικό ρόλο τόσο στην υπέρταση όσο και στη λοίμωξη με τον κορωνοϊό^{3,4}. Έτσι, δημιουργήθηκε η υπόθεση ότι ενδεχομένως φαρμακευτικές αγωγές της αρτηριακής υπέρτασης που επάγουν το ACE-2, μπορεί αυξάνουν τον κίνδυνο για ανάπτυξη σοβαρής ή/και θανατηφόρου λοίμωξης από COVID-19.

- Ποιος είναι ο ρόλος του μετατρεπτικού ενζύμου-2 της αγγειοτενσίνης (ACE-2) με τη δράση του κορωνοϊού;

Υπενθυμίζεται ότι το μετατρεπτικό ένζυμο-2 της αγγειοτενσίνης (ACE-2) (το ομόλογο δηλ. του γνωστού ACE που μετατρέπει την Ang I σε Ang II) είναι μία αμινοπεπτιδάση που παίζει σπουδαίο ρόλο στην καρδιακή λειτουργία και στην παθογένεση της υπερτασικής νόσου. Φυσιολογικά, το ACE-2 αποδομεί την αγγειοτενσίνη II (ANG II) σε αγγειοτενσίνη (Ang) 1-7

και ακολούθως μετατρέπει την Ang I σε Ang 1-9. Έτσι, μέσω του ACE2, προκαλείται αγγειοδιαστολή και ασκείται καρδιονεφρική προστασία μέσω ελάττωσης των επιπέδων της Ang II και παράλληλης αύξησης των επιπέδων της Ang 1-7⁵. Για τον λόγο αυτό, ευοδωτές της δράσης του ACE-2 δοκιμάσθηκαν και δοκιμάζονται ως πιθανά αντιυπερτασικά φάρμακα^{6,7}. Οι υποδοχείς του ACE-2 παίζουν ρόλο στην παθογένεση της υπέρτασης και του ΣΔ, και εκφράζονται στα επιθηλιακά κύτταρα των πνευμόνων, του λεπτού εντέρου, των νεφρών, της καρδιάς και των αγγείων.

Σε συνέχεια προηγούμενων μελετών με άλλους κορωνοϊούς, πρόσφατες μελέτες κατέδειξαν πως και ο SARS-CoV2 (COVID-19) χρησιμοποιεί το ACE-2 ως κυτταρικό υποδοχέα [προσδεδεμένος με την ακίδα του (πρωτεΐνη spike – S) στο ACE-2] για την είσοδό του στον πνεύμονα προκαλώντας πνευμονία ή στην καρδιά προκαλώντας μυοκαρδίτιδα⁴⁻⁶.

– Θα πρέπει να αλλάξει η χρήση των αναστολέων του ΣΠΑ σε ασθενείς που πάσχουν από SARS-CoV2 (COVID-19) λοίμωξη;

Η θεραπεία με αναστολείς του συστήματος RAAS, όπως επί παραδείγματι οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACEIs) ή οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ARBs) αποτελούν σήμερα τον πυρήνα του αλγορίθμου της θεραπείας της αρτηριακής υπέρτασης, όπως αυτό αποτυπώνεται στις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC) και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης (ESH), που εκδόθηκαν το 2018⁸. Η θεραπεία με ACEIs και ARBs επιδρά διαφορετικά στα επιμέρους συστήματα ανατροφοδότησης (feedback loops) και στη δραστηριότητα επιμέρους συστατικών του ΣΠΑ.

Μελέτες σε ζωικά μοντέλα έδειξαν πως η χρήση αναστολέων του συστήματος ΣΠΑ μπορούν δυνητικά να αυξήσουν την έκφραση του ACE-2 και έτσι υποστηρίζεται η υπόθεση πως η χρήση τους σε ασθενείς μπορεί να αυξάνει τη λοιμογονικότητα του COVID-19, μέσω αύξησης του φορτίου του ιού που εισέρχεται ενδοκυττάρια. Η υπερέκφραση (upregulation) του ACE-2 με τη χρήση αναστολέων ΣΠΑ έχει ευρέως καταδειχτεί στην καρδιά, στα αγγεία, στους νεφρούς, αν και δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα ότι κάτι αντίστοιχο συμβαίνει στον πνεύμονα ή στην αναπνευστική οδό. Περιορισμένα δεδομένα όμως είναι διαθέσιμα που να επιβεβαιώνουν την υπερέκφραση των ACEI-2 στους ανθρώπους μετά χορήγηση αναστολέων ΣΠΑ. Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η υπερέκφραση του ACE-2 εμφανίζεται ισχυρότερη και πιο σταθερή με τη χρήση των ARBs σε σύγκριση με τους ACEIs^{9,10,11}.

Μέχρι τώρα, δεν υφίστανται πειστικά δεδομένα ότι

τυχόν υπερέκφραση του ACE2 από αναστολείς του συστήματος RAS, θα μπορούσε να αυξήσει δυνητικά τον κίνδυνο νόσησης και να επιδεινώσει την κλινική πορεία της λοίμωξης από τον COVID-19. Από την άλλη πλευρά, υφίστανται πειραματικά δεδομένα, σύμφωνα με τα οποία η ενεργοποίηση της ANGII προάγει, ενώ το ACE-2 προασπίζει τη βλάβη του πνεύμονα (lung injury)¹⁰⁻¹¹. Φαρμακολογικές παρεμβάσεις σε ζωικά μοντέλα με τη χρήση αναστολέων του ΣΠΑ έχουν δείξει προστατευτικά οφέλη σε βλάβες του πνεύμονα και σε μοντέλα ιογενών λοιμώξεων^{9,10}. Με βάση αυτές τις παρατηρήσεις η χρήση των αναστολέων του ΣΠΑ θα μπορούσε να προασπίζει έναντι της παθογονικότητας του ιού σε ασθενείς που πάσχουν από τον COVID-19. Θα πρέπει να διερευνηθεί εάν τυχόν πολυμορφισμοί του ACE2, που συνδέονται με υπέρταση και τον διαβήτη, ιδιαιτέρως μεταξύ ασιατικών πληθυσμών, πιθανώς να δηλώνουν μια γενετική προδιάθεση ορισμένων για αυξημένο κίνδυνο νόσησης από τον SARS-CoV-2.

– Ποια η θέση της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης για τη σχέση υπέρτασης, αντιυπερτασικής θεραπείας και λοίμωξης με τον κορωνοϊό Covid-19;

Προς την κατεύθυνση αυτή, η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης δημοσίευσε την επίσημη θέση της στο θέμα αυτό με τα κάτωθι 5 σημεία (με την προφανή επιφύλαξη ότι η δήλωση ισχύει με βάση τα τωρινά δεδομένα)¹²:

1. Δεν υπάρχει καθαρή απόδειξη ότι η υπέρταση αυτή καθαυτή συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης με COVID-19. Συνεπώς οι υπερτασικοί ασθενείς θα πρέπει να ακολουθούν τις ίδιες προφυλάξεις με τους συνομηλίκους τους και τους έχοντες ίδιο προφίλ συννοσηροτήτων.

2. Σε υπερτασικούς ασθενείς με μόλυνση COVID-19 η θεραπεία με ACEI ή αναστολείς των υποδοχέων Ang II πρέπει να συνεχίζεται κανονικά υπό τις οδηγίες των θεράποντων ιατρών βάσει των 2018 ESC/ESH κατευθυντήριων οδηγιών.

3. Τα υπάρχοντα δεδομένα δεν υποστηρίζουν υπεροχή ή υστέρηση των ACEI ή των αναστολέων των υποδοχέων Ang II σε ασθενείς με μόλυνση από τον COVID-19.

4. Σε ασθενείς με μόλυνση με COVID-19 και σοβαρή συμπτωματολογία, τα φάρμακα που μπλοκάρουν το ΣΠΑ πρέπει να χρησιμοποιούνται ή να διακόπτονται σε εξατομικευμένη βάση λαμβάνοντας υπόψη τις αντίστοιχες κατευθυντήριες οδηγίες.

5. Περαιτέρω έρευνα για την επίδραση της υπέρτασης αλλά και των αντιυπερτασικών φαρμάκων στην έκβαση των ασθενών με μόλυνση από κορωνοϊό COVID-19 είναι αναγκαία.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Fisher D and Heymann D. Q&A: The novel coronavirus outbreak causing COVID19. *BMC medicine*. 2020; 18: 57.
2. Fei Zhou*, Ting Yu*, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, March 9, 2020 ([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)).
3. Turner, A. J., Hiscox, J. A. & Hooper, N. M. ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25, 291–294.
4. Li W, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003; 426: 450-4.
5. Romero CA, Orias M and Weir MR. Novel RAAS agonists and antagonists: clinical applications and controversies. *Nature reviews Endocrinology* 2015; 11: 242-52.
6. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N and Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Medicine*. 2020.
7. Soler MJ, et al. Pharmacologic modulation of ACE2 expression. *Current hypertension reports* 2008; 10: 410-4.
8. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Journal of hypertension* 2018; 36: 1953-2041.
9. Hamming I, et al. Differential regulation of renal angiotensin-converting enzyme (ACE) and ACE2 during ACE inhibition and dietary sodium restriction in healthy rats. *Experimental physiology* 2008; 93: 631.
10. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug development research*. 2020.
11. Furuhashi M, Moniwa N, Mita T, Fuseya T, Ishimura S, Ohno K, Shibata S, Tanaka M, Watanabe Y, Akasaka H, Ohnishi H, Yoshida H, Takizawa H, Saitoh S, Ura N, Shimamoto K and Miura T. Urinary angiotensin-converting enzyme 2 in hypertensive patients may be increased by olmesartan, an angiotensin II receptor blocker. *American journal of hypertension*. 2015; 28: 15-21.
12. <https://www.eshonline.org/spotli.../esh-statement-on-covid-19/>.