

Léčba inhibitory ACE a blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II v době pandemie COVID-19

(Treatment with ACE inhibitors and AT₁-blockers during the COVID-19 pandemic)

Jiří Veselý^{a,b}

^a Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

^b EDUMED s.r.o., Náchod

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 19. 5. 2020

Přijat: 19. 5. 2020

Dostupný online: 28. 5. 2020

Klíčová slova:

ACE2

Blokátory AT₁ pro angiotenzin II
COVID-19

Inhibitory ACE

SOUHRN

V souvislosti s pandemicky probíhajícím onemocněním COVID-19 neunikla většině odborné veřejnosti informace o zjištění, že původce onemocnění SARS-CoV-2 využívá při průniku do buněk protein angiotenzin konvertující enzym 2, který hraje významnou roli v systému renin-angiotenzin-aldosteron. Tato skutečnost společně se zjištěním, že se onemocnění COVID-19 častěji vyskytuje u diabetiků, hypertoniků a pacientů s kardiovaskulárním onemocněním, vedla k formulování hypotézy o potenciálním nepříznivém vlivu inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) a blokátorů receptoru AT₁ pro angiotenzin II na riziko vzniku onemocnění COVID-19 a na jeho průběh. Následovala rychlá reakce řady odborných společností, které zdůrazňují jasně potvrzené přínosy této léčby a absenci vědeckých i klinických důkazů, které by opravňovaly jejich vysazování či nenasazování v kontextu onemocnění COVID-19. V průběhu posledních dvou měsíců byla publikována řada observačních studií, které konzistentně potvrzují, že uvedená léčba riziko vzniku onemocnění COVID-19 ani riziko jeho závažnějšího průběhu nezvyšuje a některé z nich naznačují, že by tato rizika mohla i snižovat.

© 2020, ČKS.

SUMMARY

In the context of an ongoing pandemic of the COVID-19, most experts have noticed that the SARS-CoV-2 enters cells through the angiotensin-converting enzyme 2 protein, which plays an important role in the renin-angiotensin-aldosterone system. This, together with the finding that the COVID-19 disease is more common in patients with diabetes, high blood pressure, or cardiovascular disease, has led to the hypothesis of a potential adverse effect of ACE inhibitors and AT₁-blockers on the risk of COVID-19 and its course. This was followed by a rapid response from a number of professional societies, emphasizing the clearly confirmed benefits of this treatment and the lack of scientific and clinical evidence to not justify discontinuation or avoidance of these drugs in the context of COVID-19. Over the last two months, several observational studies have consistently confirmed that this treatment does not increase the risk of developing COVID-19 or its more severe course, and some suggest that it may reduce these risks.

Keywords:

ACE2

ACE inhibitors

AT₁-blockers

COVID-19

V průběhu pandemie COVID-19 v roce 2020 onemocnělo od počátku ledna do poloviny května více než 4,5 milionu lidí a nemoci podlehl více než 300 000 z nich.¹ Onemocnění způsobuje nový betakoronavirus SARS-CoV-2. V patobiologii koronavirových infekcí obecně a rovněž i infekce SARS-CoV-2 hraje klíčovou roli receptor angiotenzin konvertujícího enzymu 2 (ACE2), který je exprimován na buňkách plic, srdce i cév.^{2–4} ACE2 je multifunkční protein, jehož primární fyziologická role je enzymatická. Jeho název vychází stejně jako u známějšího angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) ze schopnosti štěpit angiotenzin I, nicméně mezi oběma enzymy existují značné rozdíly.⁵ Jejich struktura je identická pouze ve 40 %, přičemž oba enzymy se liší svými aktivními místy a aktivitu ACE2 nelze blokovat inhibitory ACE. Zatímco ACE je dipeptidyl karboxypeptidáza, která odštěpuje ze svých substrátů dipeptid, ACE2 je převážně membránově vázaná monokarboxypeptidáza, která odštěpuje jedinou aminokyselinu. Dekapeptid angiotenzin I tak konvertuje na angiotenzin (1–9) a angiotenzin II na angiotenzin (1–7) (viz obr. 1), uplatňuje se však i v hydrolytickém štěpení apelinu, opioidů a kininů. Na rozdíl od angiotenzinu II jsou tyto dva vazodilatačně a antiproliferačně působící peptidy součástí tzv. ochranné větve systému renin-angiotenzin-aldosteron.^{6,7} Z animálních studií je známo, že podávání blokátorů receptoru AT₁ pro angiotenzin II (blokátorů AT₁) zvyšuje expresi mRNA pro ACE2 i expresi membránově vázaného ACE2 v srdci i ledvinách, u lidí pak jejich podávání vedlo ke zvýšení plazmatické koncentrace minoritní solubilní složky ACE2; podávání inhibitorů ACE oproti tomu k jednoznačné up-regulaci tvorby ACE2 nevedlo.^{5,8}

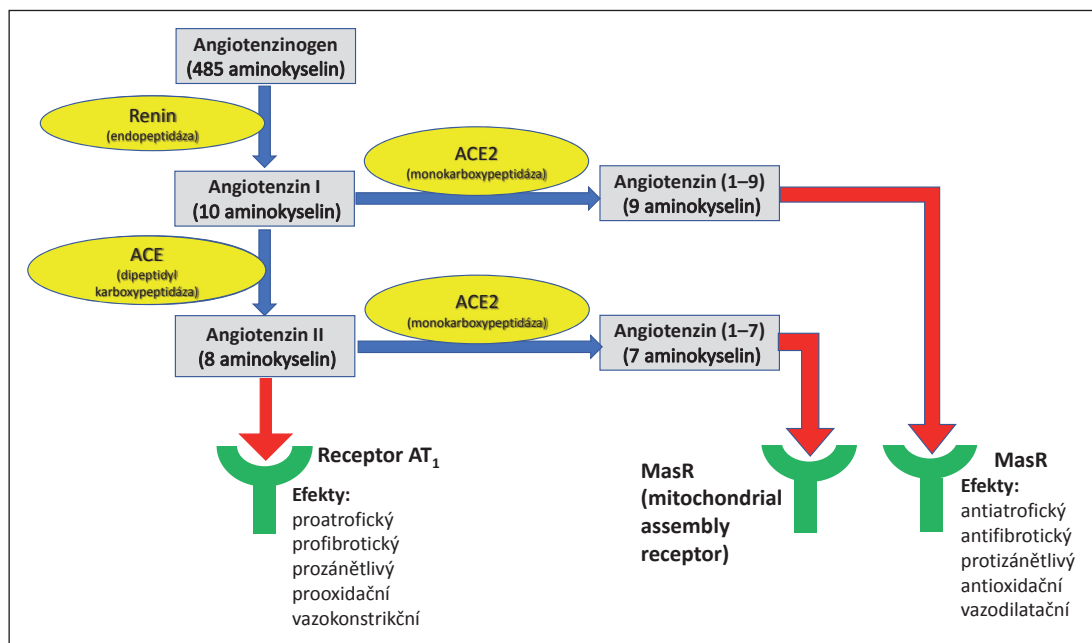
Březen 2020 – málo podložená hypotéza o nepříznivém vlivu inhibitorů ACE a blokátorů receptoru AT₁ pro angiotenzin II

Jedenáctého března 2020 byla v Lancet Respiratory Medicine publikována práce Fanga a spol., kteří si všímají vyšší-

ho výskytu onemocnění COVID-19 se závažným průběhem u hypertoniků a diabetiků, přičemž podstatná část těchto pacientů byla léčena inhibitory ACE.⁹ Fang na základě těchto skutečností postuluje hypotézu o zvýšeném riziku rozvoje těžkých a fatálních průběhů onemocnění COVID-19 u pacientů užívajících inhibitory ACE a blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II, které v animálních modelech vedly ke zvýšení exprese ACE2. Zároveň uvádí, že nejsou dostupná data o zvýšení exprese ACE2 při léčbě blokátory kalciových kanálů, které doporučuje jako vhodnou alternativu pro léčbu hypertoniků, diabetiků a pacientů se srdečním onemocněním, u nichž je zvýšené riziko onemocnění COVID-19.¹⁰ Uvedená hypotéza se rychle rozšířila nejen mezi odbornou veřejností a uvedla část pacientů i poskytovatelů zdravotní péče v nejistotu a znepokojení.¹¹

Reakce odborných společností

Fangova práce a ohlasy na ni vedly k velice rychlé odpovědi odborných společností. Jednou z prvních reakcí bylo 13. března 2020 vydání pozičního dokumentu Rady pro hypertenzi Evropské kardiologické společnosti (ESC Council on Hypertension).¹² Rada konstatuje nedostatek evidence svědčící pro rizika podávání inhibitorů ACE a blokátorů receptoru AT₁ pro angiotenzin II v kontextu pandemie COVID-19 a z důvodu absence klinických a vědeckých důkazů podporujících přerušení této antihypertenzní léčby a doporučuje v ní pokračovat. Naopak tento dokument dále uvádí na základě studií na zvířatech, že tato medikace by mohla u pacientů s onemocněním COVID-19 bránit závažným plicním komplikacím. 17. března 2020 American Heart Association (AHA), Heart Failure Society of America (HFSA) a American College of Cardiology (ACC) publikovaly společný dokument, ve kterém doporučují pokračovat v léčbě inhibitory ACE nebo blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II u všech pacientů, u kterých byla tato léčba zahájena v indikaci srdeční selhání, arteriální hypertenze nebo ischemická choroba srdeční.¹³



Obr. 1 – Význam ACE a ACE2 v systému renin-angiotenzin-aldosteron

Autoři dokumentu s vědomím zvýšeného rizika vážných komplikací onemocnění COVID-19 u pacientů s kardiovaskulárními onemocněními konstatují, že v době tvorby dokumentu neexistují žádné důkazy o nutnosti přerušení léčby inhibitory ACE či blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II ani u pacientů s prokázaným onemocněním COVID-19 a doporučují při zvažování úpravy léčby postupovat individuálně se zohledněním nejnovějších poznatků.

Zároveň vyzývají k dalšímu výzkumu v této oblasti, protože se dotýká milionu pacientů s kardiovaskulárními onemocněními na celém světě, kteří mohou onemocnět COVID-19. Své stanovisko opakovaně publikovala i European Society of Hypertension (ESH), v jejímž posledním dokumentu z 15. dubna 2020 jsou doporučení pro léčbu inhibitory ACE a blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II podrobně rozpracována. U hypertoniků v riziku infekce COVID-19 a u stabilních pacientů s prokázaným onemocněním je doporučováno postupovat podle obecných doporučení ESC/ESH pro léčbu arteriální hypertenze z roku 2018. Pouze u pacientů s těžkými symptomy onemocnění, sepsí nebo hemodynamickou nestabilitou by mělo být o pokračování nebo přerušení léčby blokátory systému renin-angiotenzin i dalšími antihypertenzivy rozhodnuto případ od případu s ohledem na současná doporučení.¹⁴ S postojem ESH a Rady pro hypertenzi ESC se ztotožňuje i International Society of Hypertension (ISH), nicméně i zde autoři připouštějí, že ve světle nových dat může v budoucnosti dojít k modifikaci doporučení ve snaze snížit riziko nárazy či zlepšit průběh onemocnění COVID-19.¹⁵

Březen a duben 2020 – první klinické studie

V průběhu března a dubna 2020 byly publikovány první retrospektivní studie hodnotící vliv inhibitorů ACE a blokátorů receptoru AT₁ pro angiotenzin II na onemocnění COVID-19. V první z nich Meng a spolupracovníci srovnávali vliv léčby inhibitory ACE a blokátory AT₁ s léčbou ostatními antihypertenzivy.¹⁶ Těžší průběh onemocnění byl pozorován u 12/25 pacientů (48 %) neužívajících inhibitory ACE a blokátory AT₁ a u 4/17 pacientů (23,5 %) léčených těmito léky, nicméně absolutní počty pacientů v obou skupinách neumožňují vyvozovat významnější závěry.

Následně Liu a spolupracovníci zahrnuli data z výše uvedené studie do rozsáhlejší metaanalýzy 511 nemocných, kteří byli s onemocněním COVID-19 hospitalizováni ve třech čínských nemocnicích v období od prosince 2019 do února 2020.¹⁷ Studie hodnotila vliv předchozího užívání pěti jednotlivých tříd antihypertenziv (inhibitorů ACE, blokátorů AT₁, beta-blokátorů, blokátorů kalciových kanálů a thiazidových diuretik) na závažnost onemocnění COVID-19 u 78 hospitalizovaných hypertoniků. V celém souboru nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi uživateli jednotlivých tříd antihypertenziv a neléčenými hypertoniky, nicméně v podskupině 74 pacientů starších 65 let bylo patrné signifikantnější riziko těžšího průběhu u léčených blokátory AT₁ v porovnání s neléčenými pacienty (OR = 0,343; 95% CI 0,128–0,916; $p = 0,025$).

Další studie publikovaná Zhangem a spolupracovníky byla zaměřena na zhodnocení vlivu inhibitorů ACE a blokátorů AT₁ užívaných v průběhu hospitalizace pro one-

mocnění COVID-19 na jeho mortalitu.¹⁸ Analyzována byla data hypertoniků, kteří byli v období od 31. prosince 2019 do 20. února 2020 pro toto onemocnění přijati do devíti čínských nemocnic. Do studie bylo zařazeno 1 128 pacientů, z nichž 188 užívalo v průběhu hospitalizace inhibitory ACE nebo blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II. Celková mortalita ve skupině léčených těmito léky byla 3,7 % a ve skupině neužívajících uvedenou medikaci 9,8 % ($p = 0,01$). Nižší mortalita byla ve skupině užívajících inhibitory ACE a blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II oproti neužívajícím prokázána i po adjustaci (HR 0,37; 95% CI 0,15–0,89; $p = 0,03$). Lepší prognózu měli pacienti užívající tyto léky i v porovnání s pacienty užívajícími jiná antihypertenziva (adjustované HR pro celkovou mortalitu 0,30; 95% CI 0,12–0,70; $p = 0,01$).

Oproti tomu Li a spol. u hypertoniků hospitalizovaných v Central Hospital ve Wu-chanu pozitivní ani negativní vliv léčby inhibitory ACE a blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II na průběh onemocnění COVID-19 neprokázali.¹⁹ Jejich studie hodnotila závažnost onemocnění u hypertoniků přijatých do této nemocnice pro uvedené onemocnění od 15. ledna do 15. března 2020. Z 1 178 hospitalizovaných pacientů trpělo hypertenzí 362 (30,7 %). U hypertoniků byl zjištěn častěji těžší průběh onemocnění COVID-19 a měli i vyšší hospitalizační mortalitu (21,3 % vs. 6,5 %; $p < 0,001$), ale také byli oproti ostatním pacientům starší a měli vyšší prevalenci dalších chronických onemocnění. 115 z celkového počtu hypertoniků (31,8 %) užívalo před přijetím k hospitalizaci inhibitory ACE nebo blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II, přičemž užívání této léčby se nelišilo mezi pacienty s těžším a lehčím průběhem onemocnění ani mezi pacienty zemřelými při hospitalizaci a přeživšími (viz tabulku 1).

Bean a spol. hodnotili vliv léčby inhibitory ACE u 205 pacientů hospitalizovaných pro onemocnění COVID-19 v březnu 2020 ve dvou londýnských nemocnicích a zjistili, že tato léčba i po adjustaci na vliv věku, pohlaví a komorbidit významně redukuje riziko těžkého či fatálního průběhu onemocnění v průběhu prvních sedmi dnů po přijetí (OR 0,29; 95% CI 0,10–0,75; $p < 0,01$).²⁰

Květen 2020 – publikace rozsáhlejší evidence

V květnu 2020 byla publikována práce Mehry a spol. hodnotící vliv komorbidit a léčby na mortalitu onemocnění COVID-19.²¹ Autoři analyzovali data pacientů hospitalizovaných ve 169 nemocnicích na třech kontinentech, kteří byli přijati k hospitalizaci pro toto onemocnění od 20. prosince 2019 do 15. března 2020 a kteří do 28. března 2020 v nemocnici zemřeli nebo byli propuštěni. Celkem bylo hodnoceno 8 910 pacientů, z toho 64,6 % v Evropě, 18,2 % v Asii a 17,2 % v Severní Americe. Z uvedeného souboru v nemocnici zemřelo 515 (5,8 %) pacientů, přičemž vyšší hospitalizační mortalita byla nezávisle asociovaná s věkem nad 65 let (10,0 % vs. 4,9 % u pacientů ve věku ≤ 65 let; OR 1,93; 95% CI 1,60–2,41), s přítomností ICHS (10,2 % vs. 5,2 %; OR 2,70; 95% CI 2,08–3,51), srdečního selhání (15,3 % vs. 5,6 %; OR 2,48; 95% CI 1,62–3,79), srdeční arytmie (11,5 % vs. 5,6 %; OR 1,95; 95% CI 1,33–2,86), CHOPN (14,2 % vs. 5,6 %; OR 2,96; 95% CI 2,00–4,40). Vyšší riziko úmrtí bylo pozorováno rovněž

Tabulka 1 – Zastoupení předchozí léčby inhibitory ACE a blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II u nemocných s COVID-19 dle průběhu onemocnění ve studii provedené Li a spol. v Central Hospital ve Wu-chanu¹⁹

	Mírný průběh	Závažný průběh	<i>p</i>	Úmrtí při hospitalizaci	Přeživší	<i>p</i>
Inhibitory ACE	9,2 %	10,1 %	0,80	9,1 %	9,8 %	0,85
Blokátory receptoru AT ₁ pro angiotenzin II	24,9 %	21,2 %	0,40	19,5 %	23,9 %	0,42
Inhibitory ACE či blokátory receptoru AT ₁ pro angiotenzin II	32,9 %	30,7 %	0,65	27,3 %	33,0 %	0,34

ACE – angiotenzin konvertující enzym.

Tabulka 2 – Riziko onemocnění COVID-19 v závislosti na užívané léčbě ve studii Mancii a spol.²²

Léky	Neadjustované OR	Adjustované OR
Všechna antihypertenziva	1,53 (1,43–1,63)	
Inhibitory ACE	1,16 (1,08–1,24)	0,96 (0,87–1,07)
Blokátory receptoru AT ₁ pro angiotenzin II	1,20 (1,12–1,29)	0,95 (0,86–1,05)
Blokátory kalciových kanálů	1,28 (1,18–1,38)	1,03 (0,95–1,12)
Beta-blokátory	1,42 (1,33–1,51)	0,99 (0,91–1,08)
Všechna diuretika	1,69 (1,57–1,83)	
Thiazidová nebo thiazidům podobná diuretika	1,09 (1,01–1,17)	1,03 (0,86–1,23)
Klíčková diuretika	2,01 (1,83–2,20)	1,46 (1,23–1,73)
Antagonisté mineralokortikoidních receptorů	1,59 (1,37–1,85)	0,90 (0,75–1,07)

ACE – angiotenzin konvertující enzym; OR – poměr šancí.

u stávajících kuřáků (9,4 % vs. 5,6 % u stopkuřáků a nekuřáků; OR 1,79; 95% CI 1,29–2,47). Zatímco léčba blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II riziko úmrtí neovlivnila (6,8 % u užívajících vs. 5,7 % u neužívajících; OR 1,23; 95% CI 0,87–1,74), léčba inhibitory ACE jej významně snížila (2,1 % u užívajících vs. 6,1 % u neužívajících; OR 0,33; 95% CI 0,20–0,54). Z dalších hodnocených léků hospitalizační mortalitu snižovaly ještě statiny (4,2 % u užívajících vs. 6,0 % u neužívajících, OR 0,35 %, 95% CI 0,24–0,52), zatímco beta-blokátory, protidestičkové léky, inzulin a další hypoglykemizující léky na ni neměly signifikantní vliv.

Zatímco Mehra zhodnotil ve své práci vliv blokátorů receptoru AT₁ pro angiotenzin II a inhibitorů ACE na hospitalizační mortalitu onemocnění COVID-19, Mancie a spol. se zaměřili v souběžně publikované práci na vliv těchto léků na riziko onemocnění touto chorobou.²² V nejvíce postiženém italském regionu, Lombardii, porovnali údaje o rizikových faktorech a léčbě mezi pacienty, kteří byli starší 40 let a měli pozitivní nález viru SARS-CoV-2 v materiálu z nazofaryngeálního stěru, s kontrolní skupinou osob z regionálního zdravotnického registru. Cílem bylo přiřazení pěti kontrolních subjektů stejného pohlaví, věku a bydliště, čehož bylo docíleno u 6 015 z 6 292 subjektů (95,6 %), u 257 (4,1 %) bylo možno najít alespoň jeden kontrolní subjekt. Analýza tak mohla být provedena na souboru 6 272 případů a 30 759 kontrol. Průměrný věk v souboru pacientů byl 68 let (směrodatná odchylka 13 let), 37 % tvořily ženy. Kardiovaskulárním onemocněním trpělo 30,1 % pacientů oproti 21,7 % kontrol, srdečním selháním 5,1 % pacientů oproti 2,5 % kontrol, přičemž uvedený rozdíl korespondoval i s častějším užíváním jakéhokoliv antihypertenziva u pacientů s onemocněním COVID-19 (bez adjustace OR 1,53; 95% CI 1,43–1,63). Čas-

tější užívání bylo přitom u pacientů s COVID-19 zjištěno u všech hodnocených skupin antihypertenziv (viz tabulku 2). Po adjustaci byl signifikantní rozdíl zachován pouze u klíčkových diuretik, avšak pro léky ovlivňující systém renin-angiotenzin-aldosteron (blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II, inhibitory ACE, MRA, ale i beta-blokátory) nebyl patrný ani trend k vyššímu zastoupení ve skupině nemocných (hodnota OR pro všechny uvedené lékové skupiny nižší než 1,00). S užíváním inhibitorů či blokátorů receptoru AT₁ pro angiotenzin II nebyly asociovány ani závažnější manifestace onemocnění (u kritických a fatálních průběhů po adjustaci OR pro užívání inhibitorů ACE 0,91; 95% CI 0,69–1,21 a OR pro užívání blokátorů receptoru AT₁ pro angiotenzin II 0,83; 95% CI 0,63–1,10).

Poslední studií publikovanou v New England Journal of Medicine počátkem letošního května věnující se uvedené problematice je práce Reynoldse a spol.²³ Autoři využili data z elektronických zdravotních záznamů 12 594 pacientů testovaných na COVID-19 od 1. března do 15. dubna 2020 z databáze Langone Health system New York University a hodnotili vliv užívání různých tříd antihypertenziv na riziko vzniku onemocnění COVID-19 a na riziko závažnějšího průběhu onemocnění (potřeba intenzivní péče, plicní ventilace či úmrtí). Z celého souboru bylo na COVID-19 pozitivně testováno 5 894 subjektů (46,8 %), z nichž 1 002 (17,0 % všech testovaných) mělo závažný průběh onemocnění. V podskupině 4 357 hypertoniků (34,6 % celého souboru) bylo pozitivně testováno 2 573 subjektů (59,1 %), z nichž těžký průběh onemocnění mělo 634 (24,6 % všech testovaných hypertoniků). Za využití bayesovské metody a propensity score matching byla srovnávána pravděpodobnost positivity testu na COVID-19 a těžkého průběhu onemocnění u pacientů lé-

Tabulka 3 – Podíl pacientů s pozitivním nálezem COVID-19 v závislosti na užívané léčbě (po adjustaci) ve studii Reynoldse a spol.²³

	Podíl léčených danou medikací ze všech testovaných	Podíl neléčených danou medikací ze všech testovaných	Medián rozdílu (95% CI)
Inhibitory ACE	60,1 %	62,5 %	–2,5 % (–6,7 % až 1,6 %)
Blokátory receptoru AT ₁ pro angiotenzin II	58,4 %	56,2 %	2,2 % (–1,9 % až 6,3 %)
Inhibitory ACE nebo blokátory receptoru AT ₁ pro angiotenzin II	58,1 %	57,7 %	0,5 % (–2,6 % až 3,6 %)
Beta-blokátory	54,1 %	57,9 %	–3,8 % (–7,1 % až –0,4 %)
Blokátory kalciových kanálů	59,3 %	58,4 %	0,9 % (–2,3 % až 4,3 %)
Thiazidová diuretika	55,7 %	59,8 %	–4,2 % (–8,5 % až 0,2 %)

ACE – angiotenzin konvertující enzym; CI – interval spolehlivosti.

čených a neléčených jednotlivými třídami antihypertenziv. Autoři studie prokázali nižší výskyt pozitivně testovaných na COVID-19 u pacientů užívajících beta-blokátory oproti pacientům neužívajícím beta-blokátory, pro ostatní třídy antihypertenziv včetně inhibitorů ACE a blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II nebyl mezi pacienty užívajícími a neužívajícími beta-blokátory nalezen rozdíl.

Výsledky ukazuje tabulka 3.

Zahájené intervenční studie

Přestože množství dat o vlivu inhibitorů ACE a blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II rychle narůstá, je společnou významnou limitací uvedených studií jejich observační charakter. První avizovanou randomizovanou intervenční studií věnující se uvedené problematice je projekt Elimination of Prolongation of ACE Inhibitors and ARB in Coronavirus Disease 2019 (REPLACECOVID) uspořádaný výzkumníky Perelman School of Medicine Pennsylvánské univerzity.^{24,25} Do studie, která by měla být dokončena do konce roku 2020, je plánováno zařazení 152 pacientů užívajících inhibitory ACE nebo blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II ve věku nad 18 let, kteří budou přijati k hospitalizaci pro podezření na onemocnění COVID-19. Vyloučení budou například pacienti se systolickým krevním tlakem (TK) nižším než 100 mm Hg nebo vyšším než 180 mm Hg, s diastolickým TK vyšším než 110 mm Hg, nemocní s renální insuficiencí či gravidní pacientky. Pacienti budou randomizováni do skupiny s ponecháním či vysazením inhibitorů ACE či blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II a bude sledován vliv této intervence na závažnost příznaků onemocnění (čas do případného úmrtí, počet dnů na mechanické ventilaci nebo na extrakorpórní membránové oxygenaci, počet dnů na inotropní podpoře či nutnost využití eliminačních metod nahrazujících funkci ledvin). Podobně uspořádaná multicentrická studie by měla v průběhu roku 2020 a 2021 zařadit 208 pacientů ve 25 centrech v Rakousku a Německu.²⁶

Závěr

Díky interakci původce onemocnění COVID-19 SARS-CoV-2 s buněčným receptorem ACE2 byly formulovány

hypotézy o možném negativním i pozitivním vlivu inhibitorů ACE a blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II na vznik tohoto onemocnění a na jeho závažnější průběh. Dosud publikované studie prokazují neutrální nebo ochranný efekt této léčby a podporují dříve publikovaná stanoviska odborných společností, která striktně doporučují neodepírání této léčby indikovaným pacientům.

Prohlášení autora o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Financování

Žádné.

Prohlášení autora o etických aspektech publikace

Článek byl napsán v souladu s etickými standardy.

Literatura

1. Worldometer. Dostupné z: <http://www.worldometers.info/coronavirus/>
2. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, et al. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* 2020;181:281–292.e6.
3. Yan R, Zhang Y, Li Y, et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science* 2020;367:1444–1448.
4. 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.
5. Danser AHJ, Epstein M, Battle D. Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic: At Present There Is No Evidence to Abandon Renin-Angiotensin System Blockers. *Hypertension* 2020;75:1382–1385.
6. Tamargo M, Tamargo J. Future drug discovery in renin-angiotensin-aldosterone system intervention. *Expert Opin Drug Discov* 2017;12:827–848.
7. Zhang H, Penninger JM, Li Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 2020;46:586–590.
8. 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.
9. 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(4):e21.
10. Fang L, Karakioulakis G, Roth M. Antihypertensive drugs and risk of COVID-19? – Authors' reply. *Lancet Respir Med* 2020;8:e32–e33.

11. Brown JD. Antihypertensive drugs and risk of COVID-19? *Lancet Respir Med* 2020;8(5):e28.
12. European Societies of Cardiology. Position statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers. March 13, 2020. [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). Navštíveno: 20. 3. 2020.
13. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19. March 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>. Navštíveno: 20. 3. 2020.
14. Statement by the ESH: <https://www.eshonline.org/spotlights/esh-statement-covid-19/> Navštíveno: 28. 5. 2020
15. International Society of Hypertension. A statement from the International Society of Hypertension on COVID-19. <https://ish-world.com/news/a/A-statement-from-the-International-Society-of-Hypertension-on-COVID-19/>. Navštíveno: 28. 5. 2020.
16. Meng J, Xiao G, Zhang J, et al. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerg Microbes Infect* 2020;9:757–760.
17. Liu Y, Huang F, Xu J, et al. Anti-hypertensive angiotensin II receptor blockers associated to mitigation of disease severity in elderly COVID-19 patients. *MedRxiv* 2020 (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.20.20039586v1.full.pdf>) (preprint).
18. Zhang P, Zhu L, Cai J, et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers with Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 17]. *Circ Res* 2020;10.1161/CIRCRESAHA.120.317134. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317134.
19. Li J, Wang X, Chen J, Zhang H, Deng A. Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors With Severity or Risk of Death in Patients With Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Apr 23]. *JAMA Cardiol* 2020;e201624. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1624
20. Bean DM, Kraljevic Z, Searle T, et al. Treatment with ACE-inhibitors is associated with less severe disease with SARS-Covid-19 infection in a multi-site UK acute hospital trust. *MedRxiv*. 2020 (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.07.20056788v1>) (preprint).
21. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19 [published online ahead of print, 2020 May 1]. *N Engl J Med* 2020;NEJMoa2007621. doi: 10.1056/NEJMoa2007621.
22. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19 [published online ahead of print, 2020 May 1]. *N Engl J Med* 2020;NEJMoa2006923. doi: 10.1056/NEJMoa2006923.
23. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19 [published online ahead of print, 2020 May 1]. *N Engl J Med* 2020;NEJMoa2008975. doi:10.1056/NEJMoa2008975.
24. Campbell P. New Trial to Assess Impact of ACEi/ARBs Discontinuation in COVID-19 Patients. <https://www.mdmag.com/medical-news/new-trial-to-assess-acei-arbs-covid19-patients>
25. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04338009>
26. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04353596>