

EREDETI KÖZLEMÉNY

Hypertonia és RAS-gátlók előfordulása SARS-CoV-2 fertőzés miatt intézeti ellátásra került 18 év feletti egyéneknél

FEJES Imola¹, RÓKA Richárd¹, PETŐ Zoltán², ÁBRAHÁM György¹, VÁRKONYI Tamás¹, LENGYEL Csaba¹, LÉGRÁDY Péter¹

¹SZTE, SZAKK, SZAOK, Belgyógyászati Klinika, Szeged

²SZTE, SZAKK, SZAOK, Sürgősségi Betegellátó Önálló Osztály, Szeged

ÖSSZEFOGLALÁS – Célunk az volt, hogy az SZTE Belgyógyászati Klinika Nyugati telephely fekvőbeteg Járványellátó Központ részlegén felvételre került, 18 év feletti Covid-pozitív betegek között a kezelt hypertonia előfordulását, a szedett vérnyomáscsökkentők számát, a RAS-gátló vérnyomáscsökkentők (ACE-gátló és/vagy ARB) előfordulását felmérjük. A vizsgálatban véletlenszerűen kiválasztott 165 (94 férfi, 71 nő) gyorssteszttel vagy PCR-rel Covid-pozitív, 2021. február közepe és április vége között felvett betegek adatainak retrospektív elemzése történt. A betegek életkora $59,9 \pm 12,9$ év volt (26–92), a BMI $30,7 \pm 6,6$ kg/m² (20,3–55,4). A betegek között felvételkor 103 (62,4%) már ismert hypertoniás egyén volt (56 férfi, 47 nő). A szedett vérnyomáscsökkentők száma felvételkor $1,6 \pm 1,6$ darab (maximum hat), a kezelés végén $1,8 \pm 1,7$ darab. Területen több mint három szert 23-an, éppen hármat 25-en szedtek. Monoterápiában felvételt megelőzően 20-an részesültek, a kezelés végén 25-en. A vérnyomáscsökkentők száma a kezelés végén 74 esetben nem változott, hat esetben csökkent, 31 esetben nőtt, ezek között 11 új indítás volt. Egy betegnél a csökkenés 100%-os volt, a monoterápiát el kellett hagyni, a többi öt esetben pedig 50%-os. A hypertoniás betegek több napot töltöttek intézetben, mint a nem hypertoniás egyének ($10,9 \pm 6,8$ vs. $9,2 \pm 6,3$). A felvételkor mért spontán O₂-szaturáció a hypertoniás beteg között alacsonyabb volt, mint a nem hypertoniás egyéneknél ($92,6 \pm 4,8$ vs. $89,6 \pm 9,7\%$), ARB-t szedők között volt a legalacsonyabb ($87,5 \pm 8,5\%$, $p=0,01$ vs. nem hypertoniás). Az összes halálozás a hypertoniás betegek között 8,7%, a nem hypertoniás betegek között csak 1,6% volt. A hypertoniás betegeket vizsgálva, a RAS-gátlót szedők és nem szedők között az intenzív ellátás 16,3 vs. 13%. Az összes halálozás a RAS-gátlót szedők között 10%, a nem szedők között 4,3%, az ARB-t szedők között 13% és az ACE-gátlót szedők között 8,8% volt. Eredményeink alapján a hypertonia nagyobb kockázatot jelenthet a rosszabb Covid-kimenetel tekintetében. A RAS-gátló kezelésben részesültek nagyobb kockázatát észleltük a RAS-gátló kezelésben nem részesültekhez képest.

Kulcsszavak: Covid-19, hypertonia, RAS-gátló, ACEI, ARB, IL-6

Effect of hypertension and RAS-inhibitors to adult patients (over 18 years old) with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV2) infection who were admitted to hospital

Fejes I, Róka R, Pető Z, Ábrahám Gy, Várkonyi T, Lengyel Cs, Légrády P.

Summary – Our aim was to assess the prevalence of treated HT, the number of antihypertensive agents, especially ACE-inhibitors or ARBs among Covid-positive patients older than 18 years admitted to the Center for Disease Control of Department of Medicine of the University of Szeged. Data of 165 randomly selected patients (mean age 59.9 ± 12.9 years, mean BMI 30.7 ± 6.6 kg/m²) were analysed retrospectively. They were admitted between middle of February and end of April 2021. At the time of admission there were 103 (62.4% of all) HT patients (56 men, 47 women). The mean number of antihypertensive drugs were 1.6 ± 1.6 pieces (max. 6) at the time of admission. 23 patients took more than 3 antihypertensives and 25 patients took exactly 3 drugs at home, and 20 patients had monotherapy. The antihypertensive therapy did not change in 74 cases, decreased in 6 cases and increased in 31 cases. In one case we could reduce therapy with 100%, monotherapy was finished, in the other 5 cases it was reduced by 50%. HT patients spent more days in hospital than non-HT patients (10.9 ± 6.8 vs. 9.2 ± 6.3). Spontaneous oxygen saturation (SatO₂) was lower in HT patients compared to non-HTs at admission (89.6 ± 9.7 vs. $92.6 \pm 4.8\%$) and patients who were on ARBs had the lowest SatO₂ ($87.5 \pm 8.5\%$, $p=0.01$ vs. non-HT). The total mortality rate was

Levelező szerző:

Dr. Fejes Imola,
Szegedi Tudományegyetem,
Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ,
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar,
6725 Szeged, Kálvária sgt. 57.

E-mail:

fejes.imola.krisztina@med.u-szeged.hu

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.26.016>

Hypertonia és Nephrologia
2022;26(3):127-34.

8.7% in HT patients and it was just 1.6% in non-HT patients. 16.3% of HT patients with RAS-inhibitors and 13.0% without it required admission to the intensive care unit. The mortality rate was 10% of patients with RAS-inhibitors and 4.3% of them without it. This rate was 13% in patients with ARB and 8.8% with ACE-inhibitor. According to our results, HT may have higher risk for worse Covid-19 outcomes, including RAS-inhibitors also may have a higher risk.

Keywords: Covid-19, hypertension, RAS-inhibitor, ACEI, ARB

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACEI = angiotenzinkonvertálóenzim-gátló

ACE2 = angiotenzinkonvertáló enzim-2

AngII = angiotenzin-II

Ang₁₋₇ = angiotenzin 1–7

AngIII = angiotenzin-III

AngIV = angiotenzin-IV

ARB = angiotenzin-II-receptor-blokkoló

ARDS = heveny légúti distressz szindróma

AT1R = 1-es típusú angiotenzinreceptor

AT4R = 4-es típusú angiotenzinreceptor

BMI = testtömegindex

CI = konfidenciaintervallum

COPD = krónikus obstruktív tüdőbetegség

Covid-19 = koronavírus-betegség 2019

CT = komputertomográfia

DM = diabetes mellitus

HT = hypertonia

IL-6 = interleukin-6

ITO = intenzív terápiás osztály

MAS = G fehérjéhez kapcsolt receptor

OR = (odds ratio) esélyhányados

PCR = polimeráz láncreakció

RAS = renin–angiotenzin rendszer

RR_{De} = diasztolés vérnyomás kezelés végén

RR_{Df} = diasztolés vérnyomás felvételkor

RR_{Se} = szisztolés vérnyomás kezelés végén

RR_{Sf} = szisztolés vérnyomás felvételkor

SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi tünetegyüttest okozó koronavírus 2

SatO₂ = oxigénszaturáció

SD = standard deviáció

SZTE = Szegedi Tudományegyetem

Bevezetés

A Covid-19-betegség több mint 224 nemzetet és területet sújtott, ami széles körű halálozáshoz vezetett (1). A rossz prognózisú krónikus betegségekkel küzdő emberek nagyobb valószínűséggel kapnak SARS-CoV-2 fertőzést. Ilyenek például a cardiovascularis betegségek is, ilyenkor nagyobb a SARS-CoV-2 okozta halálozás kockázata is (1). Már a Covid-19 első hulláma alatt felmerült, hogy a RAS-gátló kezelés fokozott kockázatot jelent a Covid-betegség kimenetele tekintetében. Egy 2021. márciusban publikált metaanalízis azt konkludálta, hogy sem az ACEI-, sem az ARB-kezelés nem járt magasabb Covid-19-mortalitási aránnyal. Sőt inkább kedvező protektív hatást ta-

láltak az így kezelt Covid-19-pozitív hypertóniás (HT) betegek között (2). Az aktuális szakmai állásfoglalások szerint nem indokolt egyik RAS-gátló kezelés felfüggesztése sem Covid-19-betegségben (3).

Célkitűzés

A szerzők a következő kérdésekre kerestek válaszokat:

1. Intézeti felvételre került Covid-19-beteg között mekkora volt a HT előfordulása?
2. A felvételkor átlagosan hány darab különböző hatástani csoportba tartozó vérnyomáscsökkentőt szedtek otthon a HT betegek?

3. A vérnyomáscsökkentők között mekkora arányban fordultak elő a RAS-gátlók? Hányan szedtek ACEI-t és hányan ARB-t?
4. Hogyan alakult a HT, RAS-gátlót, ACEI-t és ARB-t szedő betegek Covid-19-betegségfolyása?

Betegek és módszerek

A vizsgálatban 165, véletlenszerűen kiválasztott, az SZTE Belgyógyászati Klinika Nyugati telephely fekvőbeteg Járványellátó Központjában (továbbiakban klinika) 2021. február közepe és április vége között felvétellel került, 18 év feletti, antigéngyorstesztel és/vagy PCR-ral Covid-19-betegségre pozitív beteg adatait gyűjtöttük és elemeztük ki anonim módon, retrospektív vizsgálat keretében. Az adatgyűjtést a klinikai dokumentációban rögzített adatokból végeztük. A betegeknél utánkötetés, visszahívás nem történt. A 165 beteget több csoportra bontottuk szét: ismert HT (HT+, n=103), nem HT (HT-, n=62), RAS-gátlót szedők (RAS+, n=80/103), RAS-gátlót nem szedők (RAS-, n=23/103), ACE-gátlót szedők (ACEI+, n=57/103), ACE-gátlót nem szedők (ACEI-, n=46/103), ARB-t szedők (ARB+, n=23/103) és ARB-t nem szedők (ARB-, n=80/103). A RAS- azért nem egyezik az ACEI- és ARB- összegével vagy különbségével, mert attól, hogy nem szedett ACEI-t még szedhetett ARB-t, illetve attól, hogy nem szedett ARB-t, még szedhetett ACEI-t, és ebből a két csoportból csak a 23 az, aki semelyiket nem szedte. Másik oldalról ez a szám az ACEI- és az ARB+ különbsége.

Statisztika

Az adatok statisztikai analízise a SigmaStat 4.0 (Systat Software Inc., Amerikai Egyesült Államok) szoftver segítségével történt. A p-értéket akkor tekintettük szignifikánsnak, ha értéke kisebb volt, mint 0,05. A csoportok közötti eltérések megállapításához kétmintás t-próbát, Kruskal–Wallis-tesztet, Dunn-féle tesztet és Mann–Whitney-féle páros tesztet használtunk. A korrelációs számítások során Pearson-féle korrelációs analízist alkalmaztunk. Az adatokat átlag±SD feltüntetésével adtuk meg.

Eredmények

Általános adatok

A vizsgált időszakban zajlott a pandémia harmadik hulláma, és ekkor indult még csak el széles körben a vakcináció is. A klinikai felvételhez igazolt Covid-19-pozitivitásra volt szükség. A Covid-antigéngyorsteszt 134 esetben pozitív lett, ekkor nem

történt megerősítő PCR-teszt. A gyorsteszt 21 esetben negatív lett, ezek mindegyikénél megerősítő PCR történt, ami minden esetben pozitív volt. Tíz esetben nem történt gyorsteszt, csak PCR, ami mind pozitív lett.

A 165 beteg (férfi 94, nő 71) átlagéletkora 59,9±12,9 év volt (26–92 év). Az átlag-BMI 30,7±6,6 kg/m² (20,3–55,4 kg/m²). A fizikális státusz alapján 58 beteg volt elhízott. Ugyanakkor a 165 beteg közül csak 66 esetben került a testsúly és testmagasság rögzítésre. Ezek alapján normálalkatú 11 beteg (5 férfi, 6 nő), túlsúlyos 24 beteg (13 férfi, 11 nő), első fokú elhízott 21 beteg (11 férfi, 10 nő), másodfokú elhízott 5 beteg (3 férfi, 2 nő) és harmadfokú elhízott 5 beteg (4 férfi, 1 nő). A betegek között felvételtkor 103 (62,4%) már ismert HT egyén volt (56 férfi, 47 nő). Az átlagos HT-tartam 12,9±6,1 év volt. A részletes adatokat az 1. táblázat foglalja össze.

1. táblázat. A vizsgálatba bevont betegek részletes általános adatai

Betegek száma	165 (nő 71, férfi 94)
HT-betegek száma	103 (nő 47, férfi 56)
HT-betegek aránya (%)	62,4
Életkor összes (év)	59,9±12,9 (26–92)
Életkor férfi (év)	57,2±13,6 (26–81)
Életkor nő (év)	63,5±11,0 (38–92)
BMI összes (kg/m ²)	30,7±6,6 (20,3–55,4)
BMI férfi (kg/m ²)	31,8±7,7 (20,3–55,4)
BMI nő (kg/m ²)	29,4±4,9 (20,8–42,4)
HT-tartam összes (év)	12,9±6,1 (1–30 év)
HT-tartam férfi (év)	12,2±6,0
HT-tartam nő (év)	13,6±6,1

A vérnyomások alakulása a klinikai kezelés alatt

A felvételtkor az összes beteg, a HT-s és nem HT-betegek, valamint az egyes alcsoportok szisztolés és diasztolés vérnyomása között nem volt szignifikáns különbség (p=0,22 és p=0,58) (2. táblázat). A klinikai kezelés végén a szisztolés vérnyomás minden alcsoportban alacsonyabb volt a felvételhez képest, a RAS- és az ARB+ csoportok kivételével szignifikáns mértékben (2. táblázat). A diasztolés vérnyomás is alacsonyabb volt az ARB+ csoport kivételével a klinikai kezelés végén, azonban itt egyik csoportban sem volt szignifikáns a különbség (2. táblázat).

2. táblázat. A betegek felvételtkor és kezelés végén rögzített szisztolés és diasztolés vérnyomásai (átlag±SD)

	Összes (n=165)	HT+ (n=103)	HT- (n=62)	RAS+ (n=80)	RAS- (n=23)	ACEI+ (n=57)	ACEI- (n=46)	ARB+ (n=23)	ARB- (n=80)
RR _{Sf} (Hgmm)	137±19,1	138±21	136±16,7	138±21,8	136±15,5	141±20,9	134±19,5	132±23	139±19,6
RR _{Se} (Hgmm)	*124±20,7	*125±21	*122±20,9	*125±17,6	127±29,2	*126±16,2	**124±25,2	121±20,7	*126±20,6
RR _{Df} (Hgmm)	82±14,4	80±15,7	84±11,8	80±15,6	83±15,8	82±16,2	79±15,0	75±13,3	82±16
RR _{De} (Hgmm)	77±12,1	76±13,4	78±9,6	75±14,1	78±10,8	76±13,6	76±13,3	75±15,6	76±12,8

*p<0,0001, felvétel vs. kezelés vége. **p<0,05, felvétel vs. kezelés vége.

A vérnyomáscsökkentők számának alakulása

A szedett vérnyomáscsökkentőket a felvételtkor rögzített úgynevezett szedett gyógyszerek közül válogattuk ki. A különböző hatás-tani csoportba tartozó vérnyomáscsökkentők számított átlagos száma felvételtkor $1,6 \pm 1,6$ darab (maximum hat darab), a kezelés végén $1,8 \pm 1,7$ darab. A kórházi felvételt megelőzően háromnál több szert 23-an, éppen hármat 25-en szedtek. Monoterápiában otthon 20-an részesültek, a kezelés végén 25-en. A vérnyomáscsökkentők száma a kezelés végén 74 esetben nem változott, 6 esetben csökkent, 31 esetben nőtt, ezek között 11 új terápiais javallat volt. Ebben a 11 új esetben nem lehetett még megmondani, hogy tartós lesz-e a vérnyomáscsökkentő-igényük vagy a Covid-betegség következményeként átmenetileg emelkedett vérnyomás kezelésére lesz csak szükség néhány hétig. Egy betegnél a csökkenés 100%-os volt (a monoterápiát kellett elhagyni), a többi 5 esetben pedig 50%-os.

A spontán artériás oxigénszaturáció felvételtkor

Az összes beteghez és a HT- betegekhez képest a HT+ betegek SatO_2 -értéke felvételtkor nem szignifikánsan, de alacsonyabb volt. A HT- betegekhez képest viszont az ARB+ betegek SatO_2 -értéke szignifikánsan rosszabb volt ($p=0,001$). A RAS- HT+ betegek SatO_2 -értéke nem szignifikánsan, de jobb volt, mint az összes HT+ betegé, de nem volt olyan jó, mint a HT- betegeké. A részleteket a 3. táblázat foglalja össze.

A felvételi spontán SatO_2 és az életkor negatívan korreláltak egymással ($r=-0,31$, $p=0,0003$). Hasonlóan negatívan korreláltak egymással a HT+ betegek életkora és a SatO_2 -érték ($r=-0,24$, $p=0,04$).

A Covid-19-pneumonia súlyossága felvételtkor

A betegeknél felvételtkor a tüdőgyulladás súlyosságának a megítélésére mellkasi CT-vizsgálat történt. A Covid-19-pneumonia

súlyosságát a CT-felvétel alapján radiológus határozta meg, a tüdőlebenyek érintettsége alapján, a Magyar Radiológusok Társasága akkor aktuális szakmai ajánlásának megfelelően (4). A leletezés során 0–5 közötti skála (Grade) szerint ítélték meg a súlyosságot, amelyhez a tüdőszövet százalékos érintettsége volt rendelve. Grade 0 esetén nem volt Covid-19-pneumoniára típusos eltérés. Grade 1 esetén kevesebb, mint 5%-ban volt érintve a tüdőszövet. Grade 2-nél 5–25% közötti, Grade 3-nál 26–49%, Grade 4-nél 50–75% és Grade 5-nél több mint 75%-os érintettség volt. Ennek alapján a betegek átlagos pneumoniasúlyossága Grade $2,7 \pm 1,0$ volt. Az összes beteg, a HT+ és HT- betegek között ebben a vonatkozásban nem volt különbség (HT+: $2,7 \pm 1,1$; HT-: $2,7 \pm 0,8$). Ugyanakkor a RAS- betegek pneumoniasúlyossága szignifikánsan kisebb volt, mint a RAS+ betegeké ($2,3 \pm 0,9$ vs. $2,8 \pm 1,1$; $p=0,03$) és az ARB+ betegeké ($2,3 \pm 0,9$ vs. $2,9 \pm 1,3$; $p=0,049$), bár utóbbi szignifikancia nem bizonyult erősnek (4. táblázat). Az összes 165 beteg közül 23 betegnek volt a pneumoniasúlyossága Grade 4, és közülük három beteg halt meg, mindegyikük ACEI+ beteg volt. Grade 5 pneumóniája öt betegnek volt és közülük senki nem halt meg, két beteg HT- volt, a három HT+ beteg közül kettő ARB+ és egy ACEI+ volt.

Az ápolási és a panasszal otthon töltött napok száma

A HT- betegek ápolási ideje volt a legrövidebb, a RAS+, az ACEI+ és az ARB- betegekhez képest szignifikánsan (sorrendben $p=0,03$, $p=0,02$ és $p=0,01$). A HT- betegek a HT+ betegekhez képest is szignifikánsan rövidebb ideig voltak bent a klinikán ($p=0,02$). A RAS+ és ACEI+ betegek voltak bent a legtovább (5. táblázat).

Az ARB+ betegek kerültek be leghamarabb (nekik a legrövidebb a panaszoson otthon töltött napok száma, $6,9 \pm 3,9$) – feltételezhetően rosszabbul voltak és hamarabb fordultak orvoshoz. Érdekes módon az ACEI+ betegek kerültek be legkésőbb, ők $9,1 \pm 5,0$ napot töltöttek otthon panaszokkal (5. táblázat).

3. táblázat. A betegek felvételtkor rögzített SatO_2 -értékei (átlag \pm SD)

	Összes (n=165)	HT+ (n=103)	HT- (n=62)	RAS+ (n=80)	RAS- (n=23)	ACEI+ (n=57)	ACEI- (n=46)	ARB+ (n=23)	ARB- (n=80)
SatO ₂ (%)	90,7 \pm 8,2	89,6 \pm 9,7	92,6 \pm 4,8	88,9 \pm 10,7	91,7 \pm 5,0	89,5 \pm 11,5	89,6 \pm 7,14	*87,5 \pm 8,5	90,2 \pm 10,0

* $p=0,01$ ARB+ vs. HT-.

4. táblázat. A Covid-19-pneumonia súlyossága a felvételtkor készített mellkas-CT alapján (átlag \pm SD)

	Összes (n=165)	HT+ (n=103)	HT- (n=62)	RAS+ (n=80)	RAS- (n=23)	ACEI+ (n=57)	ACEI- (n=46)	ARB+ (n=23)	ARB- (n=80)
Grade	2,7 \pm 1,0	2,7 \pm 1,1	2,7 \pm 0,8	**2,8 \pm 1,1	2,3 \pm 0,9	2,7 \pm 1,0	2,6 \pm 1,1	*2,9 \pm 1,3	2,6 \pm 1,0

*ARB+ vs. RAS-, $p=0,049$. **RAS+ vs. RAS-, $p=0,03$.

5. táblázat. A kórházi ápolási és panasszal otthon töltött napok száma

	Összes (n=165)	HT+ (n=103)	HT- (n=62)	RAS+ (n=80)	RAS- (n=23)	ACEI+ (n=57)	ACEI- (n=46)	ARB+ (n=23)	ARB- (n=80)
Kórházi napok száma	10,3 \pm 6,7	*10,9 \pm 6,8	9,2 \pm 6,3	**11,6 \pm 8,4	10,3 \pm 4,0	#12,0 \pm 8,2	9,8 \pm 4,5	10,9 \pm 9,3	##11,4 \pm 7,2
Otthoni panaszos napok száma	8,2 \pm 4,2	8,5 \pm 4,7	7,7 \pm 3,2	8,4 \pm 4,8	8,8 \pm 4,8	9,1 \pm 5,0	7,9 \pm 4,4	6,9 \pm 3,9	9,0 \pm 4,9

*HT+ vs. HT-, $p=0,02$. **RAS+ vs. HT-, $p=0,03$. #ACEI+ vs. HT-, $p=0,02$. ##ARB- vs. HT-, $p=0,01$.

Pneumonia, kórházi napok száma és felvételi SatO₂

Pozitív összefüggés látszott a felvételi pneumonia CT-vel megállapított súlyossága és az ápolási napok száma között a HT+, RAS+ és ACEI+ betegek esetében. A felvételt követő súlyosabb pneumonia ezeknél a betegeknél hosszabb ápolási idővel járt (6. táblázat). Az otthoni panaszos napok száma és a felvételt követő észlelt tüdőgyulladás súlyossága között egyik csoportban sem volt összefüggés.

A felvételt követő súlyosabb pneumonia szignifikánsan rosszabb oxigenizációval járt, ez az összefüggés egyedül csak a RAS- csoportban nem igazolódott (7. táblázat).

6. táblázat. A felvételi Covid-19-pneumonia súlyossága és a kórházi ápolási napok száma közötti összefüggés

	HT+	RAS+	ACEI+
CT Grade vs. kórházi napok száma	r=0,35 p=0,0003	r=0,34 p=0,002	r=0,44 p=0,0006

7. táblázat. A felvételi Covid-19-pneumonia és a SatO₂ közötti összefüggés

	HT+	HT-	RAS+	ACEI+	ACEI-
CT Grade vs. SatO ₂	r=-0,4 p=0,0003	r=-0,55 p=0,00002	r=-0,41 p=0,002	r=-0,43 p=0,001	r=-0,33 p=0,049

Az intenzív osztályra kerülés és a halálozás a különböző csoportokban

Intenzív osztályra (ITO-ra) a 165 beteg közül 24-en (14,5%) kerültek és összesen 10 (6,1%) beteg halt meg. Nem minden halálozás az ITO-n történt, több olyan beteg is volt, aki visszakerült az ITO-ról és később exitált. A 10 összes halálozástól 9 HT+ beteg volt, ami a HT+ betegek 8,7%-a. A HT+ betegek közül 16-an (15,5%) kerültek ITO-ra. Az összes halálozás és az ITO-ra is átadásra kerültek közötti halálozás a HT- csoportban minden HT-csoporthoz képest szignifikánsan alacsonyabb volt (p<0,001). Természetesen az elhalálozott HT+ betegek között

több volt a cardiovascularis társbetegség és szövődmény. Az ITO-ra kerülés tekintetében csak az ARB+ csoporthoz képest volt szignifikánsan kisebb az előfordulás a HT- csoportban (p<0,0001) (8. táblázat). A HT- és a RAS- csoportban közel egyforma arányban kerültek ITO-ra a betegek (sorrendben 12,9% és 13,0%).

A HT- és a RAS- csoportban volt a legkisebb a halálozás (sorrendben 1,6% és 4,3%), az ARB+ csoportban a legnagyobb (13%). A HT- betegekhez képest már a HT+ RAS- ITO-ra került betegek között 2,7-szer nagyobb volt a halálozás.

Az ITO-t megjáró elhalálozottak közül egy sem ACEI-t, sem ARB-t nem szedett. A kilenc, ITO-ra került ACEI+ beteg közül hárman haltak meg (33,3%), míg a négy, ITO-ra került ARB+ beteg közül ketten (50%). A három meghalt ACEI- beteg közül kettő feltehetően az ARB+ csoport tagja, de ez részletesebben nem került elemzésre. A halálesetek alacsony száma miatt a nemek arányát nem vizsgáltuk.

Bár az ARB+ betegek nagyobb arányban kerültek ITO-ellátásra és nagyobb arányban fordult elő közöttük halálozás, illetve az ITO-t megjáró ARB+ betegek halálozási aránya is a legnagyobb volt, ugyanakkor a társbetegségek előfordulása tekintetében az ARB+ betegcsoport nem mutatott a többi HT-csoporthoz képest sem rosszabb, sem jelentősnek tekinthető eltéréseket (9. táblázat).

Szérum-IL-6-szint felvételkor

A felvételt követően meghatározták az IL-6-szintet is. Az IL-6 egy nem specifikus gyulladási aktivációs marker, az immunválasz intenzitását jelző citokin. Az irodalmi adatok azt mutatják, hogy a Covid-19-betegekben az IL-6 szintje megemelkedik – úgynevezett „citokinvihar” – és szoros összefüggést mutat a betegség rosszabb kimenetelével (5). Az egyes betegcsoportok átlagos IL-6-szintje nem különbözött szignifikánsan (p=0,93), a HT- csoportban volt a legkisebb (53,5±48,2 pg/ml) és az ARB+ csoportban a legnagyobb (70,4±63,9 pg/ml) (10. táblázat).

Az IL-6-szint és a felvételt követő CT alapján meghatározott pneumonia súlyossága között a RAS+, ACEI+ és ARB+ csoportok kivételével szignifikáns pozitív összefüggés látszott (11. táblázat).

Az IL-6-szint és a felvételt követő mért SatO₂-szint között a RAS- és az ARB+ csoportok kivételével minden esetben negatív korreláció állt fent (12. táblázat).

8. táblázat. Az ITO-ra kerülés és a halálozás a különböző betegcsoportokban

	Összes (n=165)	HT+ (n=103)	HT- (n=62)	RAS+ (n=80)	RAS- (n=23)	ACEI+ (n=57)	ACEI- (n=46)	ARB+ (n=23)	ARB- (n=80)
ITO (/n)	24/	16/	8/	13/	3/	9/	7/	4/	12/
ITO (%)	14,5	15,5	*12,9	16,3	13,0	15,8	15,2	17,4	15,0
Összhalálozás	10/	9/	1/	8/	1/	5/	4/	3/	6/
Összhalálozás (%)	6,1	8,7	*1,6	10,0	4,3	8,8	8,7	13,0	7,5
ITO-n halálozás	7/24	6/16	1/8	5/13	1/3	3/9	3/7	2/4	4/12
ITO-n halálozás (%)	29,2	37,5	*12,5	38,5	33,3	33,3	42,9	50,0	33,3

*HT- vs. összes többi csoport p<0,001. *HT- vs. ARB+, p<0,0001.

9. táblázat. Az elhalálozott betegek között a társbetegségek és szövődmények az egyes HT-csoportokban

	HT+	HT-	RAS+	RAS-	ACEI+	ACEI-	ARB+	ARB-
N-szám	9	1	8	1	5	4	3	6
Életkor (év)	67,6±10	69	67±10,6	72	66,8±12,9	68,5±6,6	67,3±7,5	67,7±11,8
DM	3	1	2	1	1	2	1	1
Stroke	4	1	4	0	2	2	2	2
Szívinfarktus	0	0	0	0	0	0	0	0
Balkamra-hypertrophia	5	0	5	0	4	1	1	4
Krónikus vesebetegség	3	0	3	0	1	2	2	1
Angiopathia hypertonica	2	0	2	0	2	0	0	2
Asztma	1	0	0	1	0	1	0	0
COPD	0	0	0	0	0	0	0	0
Egyéb légúti megbetegedés	0	0	0	0	0	0	0	0
Tumor	3	0	3	0	2	1	1	2
Thrombosis	1	0	1	0	0	1	1	0
Vérzés	1	0	1	0	0	1	1	0
Egy társbetegség	2	0	2	0	1	1	1	1
Két társbetegség	4	1	3	1	2	2	1	2
Három társbetegség	1	0	2	0	1	0	0	1
Négy társbetegség	2	0	2	0	1	1	1	1

10. táblázat. A szérumban IL-6-szint az egyes betegcsoportokban

	HT+	HT-	RAS+	RAS-	ACEI+	ACEI-	ARB+	ARB-
IL-6 (pg/ml)	64,1±58,9	53,5±48,2	67,2±63,2	54,6±42,6	65,8±63,6	62,3±53,9	70,4±63,9	62,3±57,7

Nincs közöttük szignifikáns különbség.

11. táblázat. A szérumban IL-6-szint az egyes betegcsoportokban

	HT+	HT-	RAS+	RAS-	ACEI+	ACEI-	ARB+	ARB-
CT grade vs. IL-6	r=0,26 p=0,02	r=0,32 p=0,03	p=0,19	r=0,63 p=0,003	p=0,34	r=0,37 p=0,02	p=0,41	r=0,28 p=0,03

Nincs közöttük szignifikáns különbség.

12. táblázat. A felvételt követően mért SatO₂ és a szérumban IL-6 közötti összefüggés a betegcsoportok között

	HT+	HT-	RAS+	RAS-	ACEI+	ACEI-	ARB+	ARB-
SatO ₂ vs. IL-6	r=-0,46 p<0,001	r=-0,69 p<0,001	r=-0,47 p=0,001	p=0,27	r=-0,45 p=0,01	r=-0,48 p<0,01	p=0,12	r=-0,43 p<0,01

Covid-19-betegség kezelése

A Covid-19-betegség kezelése az éppen aktuális iránymutatás szerint történt. Az ellátási protokoll a folyamatosan frissülő nemzetközi és hazai adatok és eredmények tükrében folyamatosan változott. A vizsgált időszakban a protokoll szerint már a remdezivir hatóanyag volt a célzott kezelésben a preferált készítmény, a korábban széles körben alkalmazott favipiravir már kezdett a háttérbe szorulni. A kis tüdőérintettség (Grade 1-2), kis oxigénzsupportációs igény (1-5 l/min) esetén antivirális terápiaként favipiravirt, mellette kortikoszteroidot, kolekalciferolt, preventív enoxaparint és gyomorvédőként pantoprazolt kaptak a reguláris gyógyszereik és az oxigéntámogatás mellé. A nagyobb kiterjedésű pneumonia (Grade 3-5), hypoxia fennállásakor remdezivirt, mint antivirális készítményt, mellette kortikoszteroidot, kolekalciferolt, enoxaparint

és pantoprazolt kaptak a reguláris gyógyszerek (esetleg hörgőtágító) és oxigénterápia mellé. A beteg pozicionálása is fontos volt, lehetőség szerint hason vagy valamelyik oldalukon feküdtek a betegek a jobb oxigenizáció érdekében. Amennyiben a beteg állapota, tüdőgyulladás súlyosbodott, favipiravirról remdezivirre váltás történt. A fenti terápia mellett romló állapotú vagy az elhúzódóan súlyos állapotú betegek két, időnként négy egység rekonvaleszcens plazmát kaptak. Amennyiben az emelkedett vese-, illetve májfunkció nem engedte meg az antivirális terápiát, akkor is rekonvaleszcens plazma transzfúziójában részesültek. Emellett antibiotikum is a terápia része volt a vizsgált időszakban. Azonban az, hogy pontosan melyik beteg milyen indikációval kapott antibiotikumot, a zárójelentésekből nem mindig derült ki egyértelműen.

A 165 beteg közül intravénásan 64 beteg kapott favipiravirt, 128 beteg remdezivirt és 32 beteg mind a kettő készítményt.

Azok közül, akik mindkét készítményt kapták, egy beteg hunyt el. Antibiotikumot 31 beteg nem kapott.

A nem egységes és folyamatosan változó protokollok miatt jelen munkának nem célja a Covid-19-betegség miatt alkalmazott célzott és kiegészítő – például antibiotikumok – kezelés kiértékelése, sem a betegség lefolyása, sem pedig a HT és a RAS-gátlás vonatkozásában.

Megbeszélés

A Covid-19-betegség fellángolása óta elsődleges feladatnak számít, hogy lehetőség szerint a betegség súlyos vagy halálos lefolyásának a klinikai előrejelzőit minél előbb és minél pontosabban meghatározzuk, hogy a kockázati besorolás is egyre pontosabb legyen. A HT-val kapcsolatban széles körben beszámoltak arról, hogy a Covid-19-betegség súlyosbodásával jár együtt, néhány tanulmány azonban eltérő eredményekről számolt be.

A Covid-19-betegséget a SARS-CoV-2 vírus okozza (6), amely legtöbbször az ACE2-receptoron keresztül jut be a sejtekbe, ezért is terjed emberről emberre (7). Ennek az enzimnek a feladata, hogy katalizálja az Ang-II átalakulását Ang1–7 peptiddé, amely az Ang-II proinflammatorikus, prooxidatív, ér-szűkítő és fibrotikus tulajdonságait ellensúlyozza (8). A SARS-CoV-2 és az ACE2 közötti kölcsönhatás miatt már korán azt feltételezték, hogy a HT szerepet játszhat a Covid-19-betegség patogenezisében. Akár úgy, hogy direkt szerepet játszik a betegség súlyosságában, mint egy prediktor tényező, akár úgy, hogy a betegség lefolyása során később járul hozzá az állapot romlásához.

Állatkísérletekben kimutatták, hogy a RAS-gátlók növelik az ACE2 szöveti expresszióját és aktivitását, amely a SARS-CoV-2 funkcionális receptora is egyben (7, 9). Az ACE2 nagyrészt az orr- és szájgarat epithéliumában expresszálódik, ahol a SARS-CoV-2 bejut a szervezetbe (10). Fertőzött betegeknél a SARS-CoV-2 elsősorban a tüdőben lévő II-es típusú pneumocytákat fertőzi meg, de súlyos esetekben a vese proximális tubulus hámszejteit is megfertőzi (11). Ezek a sejtek is expresszálják ACE2-receptort, ami megkönnyíti a vírus bejutását (12). Ezek a megállapítások aggodalomra adhatnak okot azzal kapcsolatban, hogy az ACEI vagy ARB korábbi használata fokozott érzékenységet okozhat a SARS-CoV-2 fertőzésre (13). Másik oldalról viszont kimutatták, hogy az ACE2 védőszeret gyakorolhat az ACE2-Ang1–7-MAS tengelyen keresztül a túlaktivált ACE-AngII-AT1R tengely ellen-súlyozására, például tüdőkárosodásban és cardiovascularis betegségekben (9, 14). Éppen ezért a RAS-gátló kezelés protektív hatású lehet a súlyos Covid-19-betegséggel szemben és akár potenciálisan terápiás lehetőséget is jelenthet (9, 13).

Lippi és munkatársai (15) 13 vizsgálat 2893 Covid-19-beteg adatait elemezték ki. Eredményeik alapján a HT 2,5-szer nagyobb kockázatot jelent a Covid-19 súlyos lefolyására (OR 2,49; 95%-os CI), hasonlóan szignifikánsan magas halálozási kockázattal (OR 2,42; 95%-os CI). Regressziós metaanalízis alapján szignifikáns korreláció látszott a súlyos Covid-19-betegek átlagéletkora, a HT és a Covid-19 súlyossága között ($r=0,04$; $p=0,03$). Szerintük a HT idősebb életkorban jelent fokozottabb kockázatot. Pranata és munkatársai 30 vizsgálat 6560 betegének eredményei alapján úgy foglaltak állást, hogy a HT fokozott összetett rossz kimenetellel járt, beleértve a mortalitást, a súlyos Covid-

19-et, az ARDS-t, az ITO-ellátás szükségességét és a Covid-19-betegség progresszióját (16). Wang és munkatársai hat vizsgálat 1558 Covid-19-betegének adatait elemezve arra a következtetésre jutottak, hogy a HT (OR 2,29; $p<0,001$), a DM (OR 2,47; $p<0,001$), a COPD (OR 5,97; $p<0,001$), a cardiovascularis betegségek (OR 2,93; $p<0,001$) és a cerebrovascularis betegségek (OR 3,89; $p=0,002$) a Covid-19-betegség független rizikófaktorai. A malignus betegségek és a vesebetegségek nem bizonyultak a Covid-19 független rizikófaktorainak (17). Parveen és munkatársai eredményei alapján nem volt szoros összefüggés a DM és az ITO-ra kerülés között, viszont a HT és a halálozás között (OR 0,49; 95%-os CI 0,34–0,73; $p<0,001$), illetve a HT és az ITO-ra kerülés között (OR 0,42; 95%-os CI 0,22–0,81; $p=0,009$) pozitív összefüggés látszott (18).

Zhang és munkatársai 25 vizsgálat 22 734 Covid-19-betegének adatait elemezve úgy találták, hogy a RAS-gátlók használata nem jelentett a Covid-19-betegség súlyossága és/vagy a vele összefüggésben álló halálozás tekintetében fokozott kockázatot (19). Yokoyama és munkatársai szerint 14 klinikai vizsgálat alapján az ACEI/ARB kezelés nem növelte a Covid-teszt pozitív eredményeinek az arányát, továbbá nem növelte a kórházi halálozás arányát a Covid-19-betegek között. A vizsgálatuk egyik alcsoport-analízise szerint az ACEI- vagy ARB-kezelés csökkentette a kórházi halálozás arányát az ilyen készítményekkel nem kezeltével összehasonlítva (20). Több elemzés is hasonló eredményre jutott (2, 21).

Olyan adatok is vannak, hogy az ACEI-kezelés csökkenti a SARS-CoV-2-vel történő megfertőződést, tudja csökkenteni az összes mortalitást a Covid-19-betegekben és a nem Covid-19-pneumoniában is (22).

Eredményeink ez utóbbi irodalmi adattal mutatnak hasonlóságot, amely szerint az ACEI-t szedő HT-betegek esetében többek között a felvételkor rögzített pneumonia súlyossága nem különbözött az összes, a nem HT, illetve az ACEI-t nem szedő betegekhez képest. Ugyanakkor a RAS-gátlót nem szedő HT-betegek kevésbé súlyos pneumoniával kerültek felvételre, valamint az ARB-t szedők esetében voltak a legsúlyosabbak a pneumoniák. Az ACEI-t szedő betegek felvételkor rögzített SatO_2 -értéke szignifikánsan nem különbözött az összes, illetve a nem HT-betegekhez képest, míg az ARB-t szedőké volt a legalacsonyabb. Igaz, hogy az ACEI-t szedő betegek töltötték a legtöbb napot a klinikán – ez pozitívan korrelált is a pneumonia súlyosságával –, de ők voltak azok is, akik a legtöbb napot töltötték otthon panaszosan. Azaz feltételezhetően elhúzódóan romló, de nem fulminánsan súlyos panaszaiuk lehettek. Az ACEI-t szedők közül nem kerültek szignifikánsan többen ITO-ra sem. A nem HT-betegekhez képest nem haltak meg közülük szignifikánsan többen, mint a többi csoportban.

Vizsgálatunkban az ARB-t szedők között volt a legsúlyosabb a pneumonia, legalacsonyabb a SatO_2 , legmagasabb a szérumban IL-6-szint, leghamarabb ők kerültek intézetbe, közülük kerültek a legtöbben az ITO-ra, közülük haltak meg a legtöbben és közöttük volt a legtöbb olyan, aki megjárta az ITO-t is mielőtt exiált. Az ARB-t szedők között meghaltak társbetegség-„profilja” nem tért el a többi betegcsoportban elhunytak társbetegségeihez és azok gyakoriságához képest.

Hasonló adatokat nem találtunk az irodalomban. Csak feltételezésünk van arra vonatkozóan, hogy mi lehet ennek a magyarázata. Lehetőségként merül fel, hogy a SARS-CoV-2 infekció

miatt downregulálódott és túlteltődött ACE2-útvonal helyett az Ang-II a még kevésbé tisztázott AT4R aktivitását fokozza, az Ang-III és Ang-IV átalakulás-útvonalon. Az AT4R nagy affinitást mutat a hexapeptidfragmentum angiotenzin 3–8-hoz (ez az Ang-IV), de nem magához az Ang-II-höz (23). Az AT4R többek között prothromboticus hatású (24), továbbá vasoconstrictor, proinflammatorikus és proliferatív hatása is van (25).

A vizsgálati eredményeink egybecsengenek az irodalmi adatokkal abban a vonatkozásban, hogy a HT+ betegekhez képest a nem HT-betegeknek jobb volt a SatO_2 -értéke, kevesebb napot töltöttek a klinikán, kevesebben haltak meg közülük, úgy is, hogy megjárták az ITO-t és kevesebben kerültek az ITO-ra is. A magasabb életkor az összes beteg és a HT-betegek vonatkozásában is rosszabb felvételi SatO_2 -értékkel társult.

A felvételtkor mért RRS- és RRD-értékek, valamint a szedett vérnyomáscsökkentők száma nem befolyásolta a Covid-19-betegség lefolyását. Ugyanígy nem találtunk összefüggést a BMI-vel sem.

Összefoglalás

Eredményeink alapján a HT ténye nagyobb kockázatot jelent a Covid-19-betegség lefolyása tekintetében, azon belül a RAS-gátló kezelés is nagyobb kockázattal járhat. De a RAS-gátlók között talán az ACEI-kezelés kedvezőbb lehet, mint az ARB-kezelés. Azonban a rendelkezésre álló irodalmi adatok alapján semmiképpen nem javasoljuk felfüggeszteni igazolt Covid-19-betegség alatt sem az ACEI-, sem pedig az ARB-kezelés egyikét sem.

Limitációk

A vizsgálat limitációi között meg kell említeni, hogy az olyan egyébként fontos adatok, mint a dohányzási szokások, a kávéfogyasztás, valamint az alkoholfogyasztás nem szerepeltek a feldolgozásban, mert a sürgősségi Covid-ellátás részeként ezek legtöbbször nem kerültek rögzítésre a betegdokumentációban. A retrospektív vizsgálati eredményeket az ugyanígy nem teljes kórelőzményi adatok – csak amit az ellátás során a kórlapokban rögzítettek – is befolyásolhatták.

Az is igaz, hogy a retrospektív vizsgálat esetszáma a nemzetközi irodalomban citáltakhoz képest kicsi, és így a statisztikai eredmények ellenére csak korlátozott mértékben lehet súlyponti következtetéseket levonni. De tendenciák azért látszanak, első sorban a társuló HT-nak a betegség lefolyására gyakorolt negatív hatása tekintetében. Azért azt szintén hozzá kell tenni, hogy az irodalomban előforduló nagy vagy nagyobb esetszám a legtöbb esetben nem egyetlen centrum beteganyagából származott, hanem metaanalízisekből vagy összefoglaló közleményekből.

Az SZTE Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ Regionális Humán Orvosbiológiai Tudományos és Kutatásaitikai Bizottságának engedélyével, engedélyszám: 88/2021-SZTE.

Irodalom

- Ahmad Malik J, Ahmed S, Shinde M, et al. The Impact of Covid-19 On Comorbidities: A Review Of Recent Updates For Combating It. Saudi J Biol Sci 2022;29(5):3586-99. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2022.02.006>
- Baral R, Tsampasian V, Debski M, et al. Association Between Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Clinical Outcomes in Patients With Covid-19: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open 2021;4(3):e213594. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.3594>
- Kai H, Kai M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors-lessons from available evidence and insights into Covid-19. Hypertens Res 2020;43(7): 648-54. <https://doi.org/10.1038/s41440-020-0455-8>
- 2020_11_03_Covid_mellkas_CT_strukturált_lelet_ajanlas_V2.05
- Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. Rev Med Virol 2020;30(6):1-9. <https://doi.org/10.1002/rmv.2141>
- Gorbaleya AE, Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nature Microbiol 2020;5:536-44. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
- Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. Cell 2020;181(2):281-292.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
- Tikellis C, Thomas MC. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin-angiotensin system in health and disease. Int J Pept 2012;2012:256-94. <https://doi.org/10.1155/2012/256294>
- Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. J Mol Cell Cardiol 2022;169:10-12. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2022.04.015>
- Lanza K, Perez LG, Costa LB, et al. Covid-19: the renin-angiotensin system imbalance hypothesis. Clin Sci (Lond) 2020;134(11):1259-64. <https://doi.org/10.1042/CS20200492>
- Farkash EA, Wilson AM, Jentzen JM. Ultrastructural Evidence for Direct Renal Infection with SARS-CoV-2. J Am Soc Nephrol 2020;31(8):1683-7. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020040432>
- Harmer D, Gilbert M, Borman R, et al. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. FEBS letters 2002;532:107-10. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(02\)03640-2](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(02)03640-2)
- Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. N Engl J Med 2020;382(17):1653-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMSr2005760>
- Wang K, Gheblawi M, Oudit GY. Angiotensin Converting Enzyme 2: A Double-Edged Sword. Circulation 2020;142(5):426-8. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047049>
- Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension in patients with coronavirus disease 2019 (Covid-19): a pooled analysis. Pol Arch Intern Med 2020;130(4):304-9. <https://doi.org/10.20452/pamw.15272>
- Pranata R, Lim MA, Huang I, et al. Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in covid-19 pneumonia: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2020;21(2):1470320320926899. <https://doi.org/10.1177/1470320320926899>
- Wang B, Li R, Lu Z, et al. Does comorbidity increase the risk of patients with Covid-19: evidence from meta-analysis. Aging (Albany NY). 2020;12(7):6049-57. <https://doi.org/10.18632/aging.103000>
- Parveen R, Sehar N, Bajpai R, et al. Association of diabetes and hypertension with disease severity in covid-19 patients: A systematic literature review and exploratory meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract 2020;166:108295. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108295>
- Zhang G, Wu Y, Xu R, et al. Effects of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors on disease severity and mortality in patients with Covid-19: A meta-analysis. J Med Virol 2021;93(4):2287-300. <https://doi.org/10.1002/jmv.26695>
- Yokoyama Y, Aikawa T, Takagi H, et al. Association of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors with mortality and testing positive of Covid-19: Meta-analysis. J Med Virol 2021;93(4):2084-9. <https://doi.org/10.1002/jmv.26588>
- Ma Z, Wang MP, Liu L, et al. Does taking an angiotensin inhibitor increase the risk for Covid-19? – a systematic review and meta-analysis. Aging (Albany NY) 2021;13(8):10853-65. <https://doi.org/10.18632/aging.202902>
- Chu C, Zeng S, Hasan AA, et al. Comparison of infection risks and clinical outcomes in patients with and without SARS-CoV-2 lung infection under renin-angiotensin-aldosterone system blockade: Systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol 2021;87(6):2475-92. <https://doi.org/10.1111/bcp.14660>
- Miyazaki H, Ohnishi J, Takeshi S. Angiotensin II Receptor Subtypes: Their Distribution Signaling Pathways, and Physiological Functions. Zoological Science 1996;13:641-6. <https://doi.org/10.2108/zsj.13.641>
- Furukawa Y. Angiotensin-converting enzyme inhibitors versus receptor blockers: is one better than the other for cardiovascular prevention? (Editorial) Heart 2017;103(17):1310-12. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311331>
- Hrenak J, Paulis L, Simko F. Angiotensin A/Alamandine/MrgD Axis: Another Clue to Understanding Cardiovascular Pathophysiology. Int J Mol Sci 2016;17(7):1098. <https://doi.org/10.3390/ijms17071098>