

Je třeba u pacientů s infekcí covid-19 vysadit inhibitory systému renin-angiotenzin?

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

SOUHRN

Angiotenzin konvertující enzym 2 (ACE2) je buněčným receptorem pro virus SARS-CoV-2. Zvýšená exprese ACE2 může usnadnit vstup viru SARS-CoV-2 do buňky. Následný pokles membránové exprese ACE2 může přispět k orgánovému poškození v důsledku zvýšeného poměru angiotenzinu II/angiotenzinu 1-7. Randomizované kontrolované studie ukázaly, že by se pacientům s infekcí covid-19 léčeným inhibitory ACE nebo blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II (ARB) neměla tato léčba vysazovat. Rekombinovaný solubilní ACE2 nebo angiotenzin 1-7 by mohly průběh infekce covid-19 příznivě ovlivnit.

KLÍČOVÁ SLOVA: blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II - covid-19 - inhibitory ACE - systém renin-angiotenzin

Aktivita systému renin-angiotenzin u pacientů s infekcí covid-19

Angiotenzin konvertující enzym 2 (ACE2) degraduje angiotenzin II na angiotenzin 1-7, který má prostřednictvím receptoru Mas vazodilatační a protizánětlivé účinky částečně antagonistické účinky angiotenzinu II. U pacientů s diabetem a hypertenzí mohou být exprese a aktivita ACE2 sníženy.^{1,2}

Již na začátku roku 2020 bylo ukázáno, že ACE2 exprimovaný epitelovými buňkami dýchacích cest slouží jako receptor pro virus SARS-CoV-2. Komplex vzniklý interakcí povrchového hrotového proteinu viru SARS-CoV-2 (spike protein, S-protein), konkrétně jeho podjednotky S1 s ACE2, je proteolyticky degradován transmembránovou serinovou proteázou typu 2 (TMPRSS2) s následným vstupem viru SARS-CoV-2 do cílových buněk, např. do buněk jazyka, orofaryngu nebo i alveolárního epitelu.³

Po vazbě viru SARS-CoV-2 na ACE2 dochází k internalizaci komplexu viru s receptorem cestou endocytózy zprostředkované klatrinem a k proteolytické degradaci ACE2. Infekce virem SARS-CoV-2 tak (stejně jako infekce jinými koronaroviry)⁴ snižuje expresi ACE2. Toto snížení nemá ale vzhledem k vysoké afinitě viru SARS-CoV-2 k ACE2 (až 20krát vyšší než u viru SARS-CoV-1) negativní vliv na šíření viru. Naopak snížená exprese ACE2 u pacientů s probíhající infekcí virem SARS-CoV-2 zhoršuje

degradaci angiotenzinu II a přispívá tak k poškození infikované tkáně.⁵

ACE2 se normálně exprimuje v mnoha tkáních, zejména v respiračním traktu, srdci, střevě, ledvinách a pankreatu.

Orgány s expresí ACE2 a TMPRSS2, zejména plíce, srdce, játra, střevo a ledviny (téměř výhradně buňky proximálního tubulu), jsou ohroženy zvýšeným rizikem poškození virem SARS-CoV-2. Jedním z nejzávažnějších projevů infekce covid-19 je covidová pneumonie s vysokou mortalitou v důsledku vývoje syndromu dechové tísně dospělých (ARDS). Častým projevem infekce covid-19 jsou i zažívací potíže, které zřejmě souvisejí s vysokou expresí ACE2 v epitelových buňkách jícnu.⁶

Následkem infekce covid-19 je snížená exprese ACE2, a infikované orgány tak mohou být poškozeny také zvýšenou koncentrací angiotenzinu II se stimulací oxidačního stresu a zánětu, např. myokardu.⁷ Hyperkoagulační stav také zřejmě souvisí se sníženou expresí ACE2 v krevních destičkách.

Infekce virem SARS-CoV-2 tedy nejdříve stimuluje expresi ACE2 a jeho systémovou aktivitu, v pozdější fázi dochází ke zvýšené aktivitě obou větví systému renin-angiotenzin (RAS) (tedy ACE i ACE2) s následným rozvojem závažných, život ohrožujících a v některých případech léčebně neovlivnitelných komplikací.⁸

Zpočátku dochází působením viru SARS-CoV-2 k aktivaci ACE2 a zinkové metaloproteinázy ADAM17, které společně

zvyšují cirkulující koncentrace angiotenzinu 1–7 a angiotenzinu 1–9 a receptorů (Mas a AT₂), které mediuji jejich protizánětlivé, hypotenzivní a antitrombotické aktivity.

V průběhu pozdní fáze těžké infekce covid-19 dochází ke kompenzatornímu zvýšení sekrece reninu a ACE s produkcí angiotenzinu II s následnou stimulací zánětu, hypertenze a trombózy, které i nadále udržují zvýšenou expresi ACE2 a ADAM17. Potenciální inhibice jednotlivých enzymů systému RAS by tedy měla být fázově specifická a mohla by potenciálně zmírnit i některé (např. protrombotické) nežádoucí účinky vakcíny proti covidu-19. Dlouhodobě přetrvávající aktivita systému RAS může přispívat k rozvoji dlouhého covidu.

Expres ACE2 a riziko těžkého průběhu infekce covid-19

Hlavními **rizikovými faktory těžkého průběhu infekce covid-19** jsou vyšší věk, mužské pohlaví a komorbidity, zejména **chronické plicní onemocnění, kardiovaskulární onemocnění, obezita a diabetes**. Zvýšená exprese ACE2 může být také asociována s těžkým průběhem infekce covid-19.⁹

S **věkem** se zvyšující exprese ACE2 na epitelu dýchacích cest může přispívat k těžšímu průběhu infekce covid-19 u starších lidí.¹⁰

Těžší průběh covidu-19 u mužů může souviset s tím, že androgeny zvyšují expresi ACE2 na buněčných membránách.¹¹ Vyšší exprese ACE2 a TMPRSS2 může být jednou z příčin vyšší závažnosti, častější hospitalizace a vyšší mortality infekce covid-19 u **mužů**.¹² Androgeny mohou také predisponovat pacienty s infekcí covid-19 k akutnímu poškození ledvin.¹³

Obezita je u infekce covid-19 nezávislým rizikovým faktorem zvýšené morbidoty i mortality, jenž významně přispívá k špatné prognóze pacientů mladších 60 let, kteří jsou jinak považováni za nízkorizikové.¹⁴ Riziko závažného průběhu je přímo úměrné indexu tělesné hmotnosti (BMI). Viscerální obezita také přispívá k hypertenzi, zánětu i trombóze a potencuje tak nežádoucí účinky samotného covidu-19. Obézní pacienti mají expresi ACE2 vyšší v tukové tkáni než v plicích.¹⁵ Horší prognózu mají ale i pacienti s malnutricí a vztah mezi BMI a rizikem těžkého průběhu infekce covid-19 má tvar písmene U nebo J. Pacienti s obezitou mají horší imunitní odpověď na infekce. V tukové tkáni byla také popsána zvýšená exprese ACE2.

Vyšší riziko těžkého průběhu infekce covid-19 u pacientů s **kardiovaskulárním onemocněním** pravděpodobně souvisí s již přítomnou dysregulací systému renin-angiotenzin.¹⁶ V rámci infekce covid-19 pak dochází v souvislosti s vazbou viru SARS-CoV-2 na ACE2 k dalšímu prohloubení dysfunkce ACE2 s akumulací angiotenzinu II, který není konvertován na angiotenzin (1–7) a přispívá k vazokonstrikci, zánětu, fibróze i trombóze.

Zvýšená exprese ACE2 byla také prokázána u pacientů se srdečním selháním.¹⁷ U pacientů, kteří podstoupili perkutánní intervenci pro akutní koronární syndrom,

bylo riziko hospitalizace pro covid-19 nebo riziko úmrtí významně vyšší u pacientů **se sníženou ejekční frakcí** (< 40 %) než u pacientů s mírně sníženou až zachovanou ejekční frakcí (9 % vs. 1 %, $p < 0,001$).¹⁸ Nízká ejekční frakce byla nezávislým rizikovým faktorem hospitalizace nebo úmrtí, ale neměla vliv na riziko infekce virem SARS-CoV-2.

Ve velké retrospektivní americké studii¹⁹ měli také pacienti s anamnézou **chronického srdečního selhání** ve srovnání s pacienty bez této anamnézy při infekci covid-19 významně vyšší 30denní mortalitu (5,4 % vs. 1,5 %) a počet hospitalizací (18,5 % vs. 8,4 %). I po korekci na věk a další komorbidoty bylo riziko úmrtí (1,37krát) a hospitalizace (1,27krát) významně vyšší, podobně u pacientů se sníženou i zachovanou ejekční frakcí. Prognóza nebyla ovlivněna užíváním inhibitorů ACE, ARB, inhibitorů neprilysinu ani antikoagulační léčbou.

Významně vyšší exprese v plicní tkáni byla také popsána u pacientů s **chronickou obstrukční plicní nemocí**.²⁰

Velmi významným rizikovým faktorem těžkého průběhu infekce virem SARS-CoV-2 je **diabetes**. Diabetici mají zvýšenou expresi ACE2 v plicní tkáni.²¹ Ve velké retrospektivní americké studii (více než 35 tisíc pacientů, z toho více než 13 diabetiků)²² zvyšovala přítomnost diabetu riziko hospitalizace, přijetí na jednotku intenzivní péče (JIP) a 30denní mortalitu u pacientů léčených inzulinem o 61–76 %, u pacientů s diabetem, kteří nebyli léčeni inzulinem, o 33–49 %. Pacienti, kteří užívali statiny, měli nižší mortalitu a pacienti, kteří užívali inhibitory ACE, měli nižší riziko hospitalizace.

Faktorem, který zvyšuje riziko těžkého průběhu infekce covid-19, je také **chronické onemocnění ledvin**. Srovnání 7 901 pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) s párově srovnatelnými pacienty bez onemocnění ledvin ukázala, že pacienti s CKD měli vyšší mortalitu (9,4 % vs. 5,8 %), počet hospitalizací (41,5 % vs. 28,5 %) a nutnost umělé plicní ventilace (9,8 % vs. 6 %, vše $p < 0,001$).²³ Riziko těžkého průběhu bylo srovnatelné u pacientů s pokročilou (stadium 5) a středně závažnou (stadium 3–4) chronickou renální insuficiencí, pacienti s těžkou renální insuficiencí měli pouze vyšší riziko náhrady funkce ledvin (2,7 % vs. 0,8 %, $p < 0,001$). Pacienti s CKD ve stadiu 2 (odhadovaná glomerulární filtrace [eGFR] > 1,0 ml/min/1,73 m²) vyšší riziko těžkého průběhu infekce covid-19 neměli.

Velká část pacientů se závažnou infekcí covid-19 se léčí pro **hypertenzi**, hypertenze samotná ale zřejmě samostatným rizikovým faktorem pro infekci nebo pro její těžký průběh není. Dle starší metaanalýzy byla hypertenze asociována se zhruba 2,5krát vyšším rizikem těžké a fatální infekce covid-19.²⁴ V nedávné velké observační australské studii²⁵ byla u 546 pacientů průměrného věku 63 let hospitalizovaných pro infekci covid-19 hypertenze nejčastější komorbiditou (49,5 % pacientů), hypertenze ale nebyla na rozdíl od srdečního selhání, chronického onemocnění ledvin, chronické obstrukční plicní nemoci nezávislým prediktorem mortality.

Má být u pacientů s infekcí covid-19 přerušena léčba inhibitory ACE nebo blokátory receptoru typu 1 pro angiotenzin?

Zjištění, že ACE2 je buněčným receptorem pro virus SARS-CoV-2, vedlo k obavám, že by inhibice systému renin-angiotenzin mohla zvyšovat riziko infekce nebo jejího těžkého průběhu.²⁶

Inhibitory ACE ani ARB neovlivnily u velké kohorty pacientů s infekcí covid-19 a kardiovaskulárním onemocněním (1 864 pacientů) nebo s kardiovaskulárními rizikovými faktory (2 144 pacientů) koncentrace solubilního ACE²⁷ a jediným faktorem, který pozitivně koreloval s plazmatickou koncentrací ACE2, byl BMI.

Léčba inhibitory RAS také neměla žádný vliv na renální expresi ACE2.²⁸

Od začátku pandemie covidu-19 byla publikována řada guidelines, které nedoporučovaly u pacientů ohrožených vysokým kardiovaskulárním či renálním rizikem přerušeni léčby inhibitory RAS z důvodu snížení rizika infekce nebo jejího těžkého průběhu.²⁹

Retrospektivní analýza 12 594 pacientů testovaných na covid-19 neprokázala nepříznivý vliv léčby inhibitory RAS (ani jinými antihypertenzivy) na riziko infekce covid-19 ani na těžký průběh onemocnění.³⁰ Ke stejnému závěru dospěla podobně rozsáhlá korejská studie.³¹ V menší čínské studii,³² která analyzovala prognózu 1 128 hypertenzních pacientů s infekcí covid-19, byla dokonce v analýze zahrnující párové kontroly celková mortalita u pacientů léčených ACEI/ARB o 63 % nižší ($p = 0,03$).

Velká španělsko-americká retrospektivní analýza, která zahrnula celkem 1 355 349 pacientů léčených pro hypertenzi, neprokázala u pacientů léčených inhibitory RAS ve srovnání s léčbou blokátory kalciových kanálů či thiazidovými diuretiky zvýšené riziko infekce covid-19, hospitalizace pro infekci covid-19 ani hospitalizace s pneumonií, či dokonce hospitalizace s ARDS, akutním poškozením ledvin či sepsí.³³

Metaanalýza sedmi studií s celkem 14 921 pacienty léčenými inhibitory ACE, 22 685 pacienty léčenými ARB a více než 140 000 kontrolami³⁴ sice neprokázala významný vliv léčby inhibitory ACE nebo ARB na riziko infekce virem SARS-CoV-2, po korekci na věk ale naznačila možné zvýšené riziko infekce covid-19 u pacientů mladších 60 let léčených ARB. Z tohoto pohledu by se léčba inhibitory ACE jevila zejména u mladších pacientů jako bezpečnější.

Užívání ACEI ani ARB nemělo vliv na mortalitu např. v již zmíněné australské observační studii.³⁵

Nedávno byly publikovány výsledky tří randomizovaných kontrolovaných studií.

Ve studii **BRACE CORONA** bylo 659 brazilských pacientů hospitalizovaných s mírným nebo středně těžkým průběhem infekce covid-19 průměrného věku 55 let, kteří před hospitalizací užívali ACEI nebo ARB, randomizováno k pokračování nebo přerušeni léčby inhibitory RAS.³⁵ Mezi oběma větvemi studie nebyly po 30 dnech rozdíly v mortalitě (2,8 % vs. 2,7 %) ani v závažnosti průběhu

infekce covid-19 (k progresi onemocnění došlo u 32 % vs. 38,3 % pacientů), mechanickou ventilaci potřebovalo 7,7 % vs. 9,6 % pacientů a nebyl doložen ani rozdíl ve výskytu akutního infarktu myokardu (4,6 % vs. 7,5 %), srdečního selhání (4,9 % vs. 4,2 %) nebo akutního poškození ledvin vyžadujícího dialýzu (2,8 % vs. 3,3 %).

V podobné studii **REPLACE COVID**³⁶ bylo 152 pacientů průměrného věku 62 let (52 % z nich s diabetem) přijatých do nemocnice pro infekci covid-19 a léčených inhibitory RAS randomizováno k pokračování nebo přerušeni léčby inhibitory RAS. Mezi oběma skupinami nebyly významné rozdíly v mortalitě (15 % vs. 13 %) ani v potřebě intenzivní péče nebo mechanické ventilace (14 % vs. 18 %). Obě tyto studie tedy vedly k jednoznačnému závěru, že při infekci covid-19 nemá být léčba inhibitory RAS přerušována.

Studie **ACEI-COVID**³⁷ randomizovala 204 starších dospělých pacientů (střední věk 75 let) s recentní symptomatickou infekcí covid-19 k pokračování nebo přerušeni léčby inhibitory systému renin-angiotenzin (RAS). Po 30 dnech byla mortalita (12 % vs. 8 %) v obou větvích stejná, 23 % vs. 11 % pacientů zemřelo nebo mělo orgánovou dysfunkci (skóre SOFA ≥ 1 , $p = 0,017$), nebyly ale zaznamenány rozdíly v potřebě mechanické ventilace (10 % vs. 8 %) nebo v nutnosti hospitalizace na JIP (19 % vs. 18 %). Dle autorů nemělo přerušeni léčby inhibitory RAS významný vliv na závažnost průběhu infekce covid-19, ale mohlo přispět k rychlejší a časnější úzdavě. Rozhodnutí o pokračování, či přerušeni léčby by tedy mělo být činěno vždy individuálně.

Jaké jsou možné důvody pro rozdíly mezi poslední a předchozími dvěma studiemi? Pacienti ve studii ACEI-COVID byli ve srovnání s pacienty ve studiích BRACE CORONA a REPLACE-COVID významně starší a závažněji nemocní. Zatímco u mladších pacientů zjevně není důvod přerušovat při infekci covid-19 léčbu inhibitory RAS, u starších a polymorbidních pacientů by měly být přínos a riziko ev. přerušeni terapie posuzovány individuálně.

Inhibice inhibitory RAS, ACE nebo ARB by mohla potenciálně mít na průběh infekce covid-19 příznivý vliv. Metaanalýza 30 studií s 10 434 pacienty ukázala, že léčba inhibitory ACE nebo ARB snížila u pacientů s infekcí covid-19 riziko těžkého průběhu a smrti.³⁸ Zdá se, že tento efekt byl silnější u čínských pacientů a slabší u pacientů mimo Čínu. Závěry této studie tedy jednoznačně doporučují nepřerušovat u pacientů s infekcí covid-19 léčbu inhibitory RAS.

Velmi recentní **metaanalýza**,³⁹ která zahrnula celkem 86 studií se 459 755 pacienty (z nich mělo 103 317 hypertenzi), neprokázala u pacientů léčených inhibitory ACE nebo ARB ani zvýšené riziko infekce virem SARS-CoV-2, ani hospitalizace, ani přijetí na jednotku intenzivní péče, ani nutnost umělé plicní ventilace. Letalita byla u pacientů léčených inhibitory RAS dokonce významně nižší (relativní riziko 0,75, interval spolehlivosti 0,61–0,92).

Inhibice interakce SARS-CoV-2 s ACE2 jako léčba infekce covid-19

Snížená exprese ACE2 by měla bránit vstupu viru SARS-CoV-2 do buněk, mírné snížení je ale vzhledem k vysoké afinitě viru k receptoru pravděpodobně jen omezeně efektivní, a nižší exprese ACE2 by navíc snížila degradaci angiotenzinu II a mohla přispět k většímu orgánovému poškození. Je tedy třeba omezit vstup viru do buňky a neovlivnit současně nepříznivě bilanci jednotlivých složek RAS.

Inhibice ACE2 by mohla být jednou z cest, jak časné blokovat rozvoj infekce covid-19.⁴⁰ Řada studií identifikovala mezi známými léky či rostlinnými alkaloidy velké množství potenciálních inhibitorů interakce ACE2 s proteinem SARS-CoV-2 S1, např. denopamin,⁴¹ troglitazon,

losartan, hesperidin⁴² a curcumin,⁴³ žádná z těchto potenciálně slibných molekul ale dosud neprošla klinickým testováním.⁴⁴

V současné době probíhají klinické studie s **rekombinovaným solubilním ACE2**, který by měl vyvázat virus v cirkulaci a zabránit jeho vazbě na buněčný receptor.⁴⁵ V preklinických studiích rekombinovaný ACE2 snižoval virovou nálož 1 000–5 000krát.⁴⁶ Dalšími testovanými možnostmi jsou např. rekombinovaný ACE2 se zvýšenou afinitou k hrotovému proteinu SARS-CoV-2 nebo ACE2 vázaný na Fc fragment IgG, který prodlužuje jeho biologický poločas. Testována je také léčba využívající **syntetický angiotenzin 1-7 a jeho analoga** k modulaci exprese ACE2 a současně k potlačení zánětu.

LITERATURA

1. Tikellis C, Johnston CI, Forbes JM, et al. Characterization of renal angiotensin-converting enzyme 2 in diabetic nephropathy. *Hypertension* 2003;41:392–397.
2. Shukla AK, Banerjee M. Angiotensin-Converting-Enzyme 2 and Renin-Angiotensin System Inhibitors in COVID-19: An Update. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2021;28:129–139.
3. Rivellese F, Prediletto E. ACE2 at the center of COVID-19 from paucisymptomatic infections to severe pneumonia. *Autoimmun Rev* 2020;9:102536.
4. Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 2005;11:875–879.
5. 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;43:648–654.
6. Zhang H, Kang Z, Gong H, et al. The digestive system is a potential route of 2019-nCoV infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. *Gut* 2020;69:1010–1018.
7. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest* 2009;39:618–625.
8. Montanari M, Canonico B, Nordi E, et al. Which ones, when and why should renin-angiotensin system inhibitors work against COVID-19? *Adv Biol Regul* 2021;81:100820.
9. Rodrigues R, Costa de Oliveira S. The Impact of Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Expression Levels in Patients with Comorbidities on COVID-19 Severity: A Comprehensive Review. *Microorganisms* 2021;9:1692.
10. Lingappan K, Karmouty-Quintana H, Davies J, et al. Understanding the age divide in COVID-19: Why are children overwhelmingly spared? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2020;319:L39–L44.
11. Kalidhindi RSR, Borkar NA, Ambhore NS, et al. Sex steroids skew ACE2 expression in human airway: A contributing factor to sex differences in COVID-19? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2020;319:L843–L847.
12. Viveiros A, Gheblawi M, Aujla P, et al. Sex- and age-specific regulation of ACE2: Insights into severe COVID-19 susceptibility. *J Mol Cell Cardiol* 2021;164:13–16.
13. Yanes Cardozo LL, Rezaq S, Pruett JE, et al. Androgens, the kidney, and COVID-19: an opportunity for translational Research. *Am J Physiol Renal Physiol* 2021;320:F243–F248.
14. Manolis AS, Manolis AA, Manolis TA, et al. COVID-19 infection and body weight: A deleterious liaison in a J-curve relationship. *Obes Res Clin Pract* 2021;15:523–535.
15. Al-Benna S. Association of high level gene expression of ACE2 in adipose tissue with mortality of COVID-19 infection in obese patients. *Obes Med* 2020;19:100283.
16. Augustine R, Najeem D, Abdul Salam S, et al. Increased complications of COVID-19 in people with cardiovascular disease: Role of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) dysregulation. *Chem Biol Interact* 2022;351:109738.
17. Goulter AB, Goddard MJ, Allen JC, Clark KL. ACE2 gene expression is up-regulated in the human failing heart. *BMC Med* 2004;2:19.
18. Matsushita K, Marchandot B, Carmona A, et al. Increased susceptibility to SARS-CoV-2 infection in patients with reduced left ventricular ejection fraction. *ESC Heart Fail* 2021;8:380–389.
19. Rumery K, Seo A, Jiang L, et al. Outcomes of coronavirus disease-2019 among veterans with pre-existing diagnosis of heart failure. *ESC Heart Fail* 2021;8:2338–2344.
20. Leung JM, Yang CX, Tam A, et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: Implications for COVID-19. *Eur Respir J* 2020;55:2000688.
21. Wijnant SRA, Jacobs M, Van Eeckhoutte HP, et al. Expression of ACE2, the SARS-CoV-2 Receptor, in Lung Tissue of Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2020;69:2691–2699.
22. Wande PL, Lowy E, Beste LA, et al. Risk factors for adverse outcomes among 35 879 veterans with and without diabetes after diagnosis with COVID-19. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2021;9(1):e002252.
23. Pakhchanian H, Raiker R, Mukherjee A, et al. Outcomes of COVID-19 in CKD Patients: A Multicenter Electronic Medical Record Cohort Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021;16:785–786.
24. Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis. *Pol Arch Intern Med* 2020;130:304–309.
25. Bhatia KS, Sritharan H, Ciofani J, et al. Association of hypertension with mortality in patients hospitalised with COVID-19. *Open Heart* 2021;8(2):e001853.
26. Shah H, Shahjalal M, Dhurandhar N, et al. The triumvirate: why hypertension, obesity, and diabetes are risk factors for adverse effects in patients with COVID-19. *Acta Diabetol* 2021;58:831–843.
27. Zimmermann T, Walter JE, Lopez-Ayala P, et al. Influence of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors on plasma levels of angiotensin-converting enzyme 2. *ESC Heart Fail* 2021;8:1717–1721.
28. Menon R, Otto EA, Sealfon R, et al. SARS-CoV-2 receptor networks in diabetic and COVID-19-associated kidney disease. *Kidney Int* 2020;98:1502–1518.
29. Edmonston DL, South AM, Sparks MA, et al. Coronavirus Disease 2019 and Hypertension: The Role of Angiotensin-Converting Enzyme 2 and the Renin-Angiotensin System. *Adv Chronic Kidney Dis* 2020;27:404–411.
30. 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.
31. Son M, Seo J, Yang S. Association Between Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and COVID-19 Infection in South Korea. *Hypertension* 2020;76:742–749.
32. 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. *Circ Res* 2020;126:1671–1681.

33. Morales DR, Conover MM, You SC, et al. Renin-angiotensin system blockers and susceptibility to COVID-19: an international, open science, cohort analysis. *Lancet Digit Health* 2021;3:e98–e114.
34. Chan CK, Huang YS, Liao HW, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risks of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension* 2020;76:1563–1571.
35. Lopes RD, Macedo AVS, de Barros E Silva PGM. Effect of Discontinuing vs Continuing Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on Days Alive and Out of the Hospital in Patients Admitted With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;325:254–264.
36. Cohen JB, Hanff TC, William P, et al. Continuation versus discontinuation of renin-angiotensin system inhibitors in patients admitted to hospital with COVID-19: a prospective, randomised, open-label trial. *Lancet Respir Med* 2021;9:275–284.
37. Bauer A, Schreinlechner M, Sappeler N, et al. Discontinuation versus continuation of renin-angiotensin-system inhibitors in COVID-19 (ACEI-COVID): a prospective, parallel group, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Respir Med* 2021;9:863–872.
38. Xie Q, Tang S, Li Y. The divergent protective effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on clinical outcomes of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med* 2022;11:1253–1263.
39. Lee MMY, Docherty KF, Sattar N, et al. Renin-angiotensin system blockers, risk of SARS-CoV-2 infection and outcomes from COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2022;8:165–178.
40. Ahmad I, Pawara R, Surana S, et al. The repurposed ACE2 inhibitors: SARS-CoV2 entry blockers of Covid-19. *Top Curr Chem (Cham)* 2021;379:40.
41. Durdagi S, Aksoydan B, Dogan B, et al. Screening of clinically approved and investigation drugs as potential inhibitors of SARS-CoV-2 main protease and spike receptor-binding domain bound with ACE2 COVID19 target proteins: a virtual drug repurposing study. *ChemRxiv* 2020.
42. Wu C, Liu Y, Yang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B* 2020;10:766–788.
43. Patel A, Rajendran M, Pakala SB, et al. Virtual screening of curcumin and its analogs against the spike surface glycoprotein of SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *J Biomol Struct Dyn* 2021 Jan 5:1–9.
44. Xiang Y, Wang M, Chen H, et al. Potential therapeutic approaches for the early entry of SARS-CoV-2 by interrupting the interaction between the spike protein on SARS-CoV-2 and angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). *Biochem Pharmacol* 2021;192:114724.
45. Dean AQ, Bozza W, Twomey JD. The fight against COVID-19: Striking a balance in the renin-angiotensin system. *Drug Discov Today* 2021;26:2214–2220.
46. Monteil V, Kwon H, Prado A, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell* 2020;181:905–913.