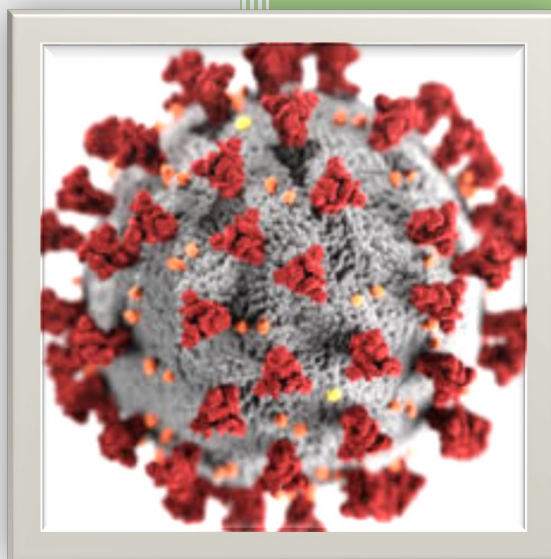


دانشگاه تربیت مدرس
دانشکده علوم پزشکی
معاونت پژوهشی و فناوری



دیده‌بانی علمی بیماری کووید ۱۹



شماره سی و دوم:

اثر داروهای ضدپرفشاری خون در کووید-۱۹

دکتر محسن رضایی، دکتر فرشید ملکی
گروه سم شناسی دانشکده علوم پزشکی،
دانشگاه تربیت مدرس

Rezaei.m@modares.ac.ir

برای مشاهده سری کامل یادداشت‌ها به لینک زیر مراجعه فرمایید:

[HTTP://WWW.MODARES.AC.IR/~COVID](http://www.modares.ac.ir/~COVID)

فضای مجازی آمیخته از اطلاعات علمی و شبه علمی
است که ممکن است باعث سردرگمی استفاده
کنندگان شود. هدف از این سلسله مباحث علمی،
ارائه اطلاعات معتبر، دارای شناسنامه و تهیه شده
توسط اساتید درباره کووید ۱۹ می‌باشد.

۱۴ خرداد ۱۳۹۹

اثر داروهای ضدپرفشاری خون در کووید-۱۹

دکتر محسن رضایی، دکتر فرشید ملکی

گروه سم شناسی دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

Rezaei.m@modares.ac.ir

مقدمه

کروناویروس جدید با نام علمی SARS-CoV-2 عامل بیماری کووید-۱۹ است. ریسک ابتلای این بیماری در افراد با بیماری‌های زمینه‌ای قلبی، دیابت، پرفشاری خون و چاقی بالاست. در پژوهش‌های انجام شده از ۱۰۹۹ بیمار مبتلا به کووید-۱۹، ۱۶.۲٪ آنها مبتلا به پرفشاری خون و در تحقیقی دیگر از ۱۴۰ بیمار مبتلا به کووید-۱۹، ۳۰٪ آنها مبتلا به پرفشاری خون بوده‌اند [۱-۲].

پرفشاری خون

پرفشاری خون یک بیماری کاردیومتابولیک با دلایل ناشناخته و پیچیده است. نقص در سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون می‌تواند یکی از علل این بیماری خاموش باشد. سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون (RAAS) با بازخوردی که به طور پیوسته از فشارخون، بارورسپتورها و سطح سدیم و پتاسیم خون دریافت می‌کند، فشارخون و سطح پلاسمایی سدیم را در سطح طبیعی نگاه می‌دارد. سلول‌های مجاور گلومرولی در پاسخ به کاهش جریان خون کلیه و کاهش سدیم در توبول‌های دیستال کلیه، رنین ترشح می‌کنند که آنژیوتانسینوژن را به آنژیوتانسین I متابولیزه می‌کند. سپس کلیه و ریه‌ها با ترشح آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE)، آنژیوتانسین I را که از نظر فیزیولوژیک غیرفعال است، به آنژیوتانسین II تبدیل می‌کنند. آنژیوتانسین II موجب انقباض عروق، پاسخ قلب و ترشح هورمون‌های آلدسترون و ADH می‌شود که به دنبال آن بازجذب آب و سدیم در کلیه‌ها رخ داده و در نهایت فشارخون افزایش می‌یابد. آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین^۲ (ACE2) یک کربوکسی‌پپتیداز است که سبب تبدیل آنژیوتانسین II به آنژیوتانسین می‌شود. آنژیوتانسین با اثر ضد التهابی و گشادکنندگی عروق، سبب تعدیل مسیر سیگنالی‌نگ آنژیوتانسین II می‌شود و از آسیب به ارگان‌های بدن جلوگیری می‌نماید [۳-۴]. دو گروه از داروهای مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE-I) مانند کاپتوپریل، انالاپریل و یا مهارکنندگان گیرنده آنژیوتانسین II (ARBs) مانند لوزارتان و والزارتان به دلیل اثرات مفیدی که در سایر بیماری‌ها از جمله بیماری‌های قلبی-عروقی و دیابت دارند، برای کنترل پرفشاری خون نیز تجویز می‌شوند.

داروهای ACE-I/ARBs و کووید-۱۹

داروهای ACE-I و ARBs با مهار آنزیم‌های درگیر در سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون سبب افزایش بیان گیرنده ACE2 می‌شوند [۵]. یافته‌های پیشین نشان می‌دهند که مصرف لیزینوپریل سبب افزایش پنج برابری و لوزارتان

سبب افزایش دو برابری میزان گیرنده ACE2 می‌شود [۶]. از آنجایی که ویروس SARS-CoV-2 از طریق گیرنده ACE2 به سلول میزبان متصل می‌شود [۷]، بنابراین گمان می‌شود که استفاده از داروهای ARBs/ACE-I می‌تواند عفونت کووید-۱۹ را تشدید نماید. اما چندین پژوهش خلاف این ادعا را بیان نموده‌اند. برای نمونه برخی استدلال می‌کنند که استفاده از ACE-I مسیر گیرنده ACE/angiotensin II/angiotensin-1 را مختل می‌کند و در نهایت، اختلال در یکپارچگی مسیر ACE2 ست که می‌تواند منجر به کاهش تولید ACE2 و کاهش ورود SARS-CoV-2 به درون سلول‌ها شود [۸].

در چین، مطالعه‌ای بر روی افراد دارای پرفشاری خون که بیماری کووید-۱۹ آن‌ها به روش CT و PCR تأیید شده بود و در بیمارستان بستری بودند انجام گرفت و گزارش شد که میزان مرگ‌ومیر در افرادی که داروهای ACE-I/ARBs را جهت پرفشاری خون مصرف می‌کردند ۳.۷٪ و مرگ‌ومیر افرادی که این داروها را مصرف نمی‌کردند ۹.۸٪ بوده است [۹]. در یک نقد صورت گرفته بر این مطالعه، بیان شده است که هر چند در این مطالعه عواملی مانند عدم تطابق سن، جنس، مارکرهای التهابی سیستمیک بین بیماران و همچنین مشخص نبودن مدت زمان مصرف داروهای ACE-I/ARBs مورد بررسی قرار نگرفته است، اما مصرف این داروها در بیماری کووید-۱۹ می‌تواند محافظت‌کننده یا حداقل بدون ضرر باشد [۱۰].

در پژوهشی دیگر گزارش شده است که سطح پلاسمایی ACE2 در مردان مبتلا به کووید-۱۹ نسبت به زنان مبتلا بیشتر است و احتمالاً علت شدیدتر بودن بیماری در مردان نسبت به زنان، افزایش سطح پلاسمایی ACE2 می‌باشد. اما هیچ‌کدام از داروهای ACE-I/ARBs سبب افزایش سطح پلاسمایی ACE2 نمی‌شود [۱۱]. از سوی دیگر، در گزارش پایگاه پزشکی Medscape آمده است که آنزیم ADAM-17 سبب تنظیم سطح ACE2 در بافت و پلازما می‌شود. فعالیت این آنزیم در مردان بیشتر از زنان است و سبب شکسته شدن ACE2 بافتی به فرم ACE2 پلاسمایی می‌شود. فعال شدن این آنزیم به صورت مستقیم سبب پاسخ پیش‌التهابی و کاهش اثرات حفاظت قلبی ACE2 می‌شود. افزایش سطح پلاسمایی و کاهش سطح بافتی ACE2 موجب افزایش فعالیت سیستم رنین-آنژیوتانسین می‌شود و در نهایت حال بیماران قلبی بدتر می‌گردد. در این گزارش اشاره شده است که مزایای استفاده از داروهای ACE-I/ARBs بیشتر از معایب آن‌هاست و به همین دلیل داروهای ACE-I/ARBs می‌توانند به عنوان یک محافظت‌کننده مورد استفاده قرار گیرند [۱۲]. علاوه بر این، در گزارشی دیگر از همین پایگاه آمده است که از میان ده هزار بیمار کووید-۱۹ مصرف‌کننده داروهای ضد پرفشاری خون در آمریکا، داروهای گروه ACE-I سبب کاهش قابل توجه دوره بستری افراد مسن در بیمارستان‌ها شده است و نیز مصرف داروهای ACE-I/ARBs باعث افزایش ابتلا به کووید-۱۹ و بدتر شدن بیماری آن‌ها نمی‌شود [۱۳]. نتایج مطالعه‌ی دیگر بر روی افراد مبتلا به آنفلوآنزای نوع A نشان داد که اختلال در گیرنده ACE2 و کاهش بیان آن سبب آسیب به ریه می‌شود. در این مطالعه اشاره شده است که ریسک ابتلای بیماری در بیماران مصرف‌کننده داروهای ACE-I/ARBs ریسک ابتلای نسبت به افرادی که این داروها را مصرف نمی‌نمایند، کمتر می‌باشد [۱۴].

پیام برای عموم مردم: پرفشاری خون به عنوان قاتل خاموش شناخته می شود و عامل اصلی مرگ زودرس در سراسر جهان است. سازمان بهداشت جهانی بیان می کند که پرفشاری خون به طور معناداری سبب افزایش بیماری های مغزی، قلبی و کلیوی می شود. مبتلایان به پرفشاری خون به رقمی نزدیک به ۱.۱۳ میلیارد نفر در سراسر جهان رسیده اند. اکنون که در پاندمی کووید-۱۹ هستیم، نباید ترس نابجا مانع از مصرف داروهای مفید ACE-I/ARBs برای کنترل فشار خون بالا شود. تا به امروز و با توجه به پژوهش های انجام شده مصرف این داروها نه تنها ضرری برای بیماران مبتلا به کووید-۱۹ نداشته است بلکه بیماران با سابقه پرفشاری خون از مصرف این داروها سود برده اند.

منابع

- 1- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DS, Du B, Li LJ, eng G, Yuen KY, Chen R, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Z NS. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020.
- 2- Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, Akdis CA, Gao YD. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy February 19, 2020*. 2020.
- 3- Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, Diz DI and Gallagher PE. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*. 2005; 111:2605-10.
- 4- Gareth Beevers, Gregory Y H Lip, and Eoin O'Brien. The pathophysiology of hypertension. *BMJ*. 2001 Apr 14; 322(7291) : 912-916.
- 5- Hamming I, van Goor H, Turner AJ, Rushworth CA, Michaud AA, Corvol P and Navis G. Differential regulation of renal angiotensin-converting enzyme (ACE) and ACE2 during ACE inhibition and dietary sodium restriction in healthy rats. *Exp Physiol*. 2008; 93:631-8.
- 6- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Muller MA, Drosten C and Pohlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020.
- 7- Sparks MA, Crowley SD, Gurley SB, Mirosou M, Coffman TM. Classical renin- angiotensin system in kidney physiology. *Compr Physiol*. 2014;4(3):1201-28.
- 8- Sun ML, Yang JM, Sun YP, Su GH. Inhibitors of RAS might be a good choice for the therapy of COVID-19 pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020;43(3):219-22.
- 9- Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin KK, Xie J, Liu Y-M, Zhao Y-C, Huang, X, Lin L, 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: xxx-xxX.
- 10- Venkatesh L. Murthy, Mika Koupenova, Ravi Shah. ACEing COVID-19: A Role For Angiotensin Axis Inhibition in SARS-CoV-2 infection? *Circ Res*. 2020 Apr 17.

- 11- Iziah E Sama, Alice Ravera, Bernadet T Santema, Harry van Goor, Jozine M ter Maaten, John G F Cleland, Michiel Rienstra, Alex W Friedrich, Nilesch J Samani, Leong L Ng, Kenneth Dickstein, Chim C Lang, Gerasimos Filippatos, Stefan D Anker, Piotr Ponikowski, Marco Metra, Dirk J van Veldhuisen, Adriaan A Voors, Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme 2 in men and women with heart failure and effects of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors, *European Heart Journal*, , ehaa373
- 12- New Focus on Renin-Angiotensin System Role in COVID-19 - Medscape - May 13, 2020.
- 13- ACE Inhibitors Protective Against Severe COVID-19? - Medscape - May 20, 2020.
- 14- Mark Christopher Arokiaraj. Correlation of Influenza Vaccination and the COVID-19 Severity. *SSRN Electronic Journal*. 2020