



COVID-19 PANDEMİSİ, ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM (ACE) İNHİBİTÖRLERİ VE ANJİYOTENSİN RESEPTÖR BLOKÖRLERİNİN (ARB) KULLANIMI

THE USE OF ANGIOTENSİN CONVERTING ENZYME (ACE) INHIBITORS AND ANGIOTENSİN RECEPTOR BLOCKERS (ARB) IN COVID-19 PANDEMIC

Özge TURGAY YILDIRIM¹

[0000-0002-6731-4958](https://doi.org/10.36516/jocass.2020.32)

Eskişehir City Hospital, Department of Cardiology, Eskişehir, Turkey

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Özge TURGAY YILDIRIM E-mail: ozgeturgay@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 21.04.2020 Kabul Tarihi-Accepted: 27.04.2020 Available Online Date/Çevrimiçi Yayın Tarihi: 30.04.2020

Cite this article as: Turgay Yıldırım Ö. COVID-19 Pandemisi, Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve Anjiyotensin Reseptör Blokörlerinin (ARB) kullanımı. J Cukurova Anesth Surg. 2020;3(1),47-52. Doi: 10.36516/jocass.2020.32

Öz

Yeni şiddetli akut solunum sendromu (SARS) koronavirüsü SARS koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) enfeksiyonunun hızlı ve ilerleyici yayılması, binlerce kişinin sağlığını, ulusal sağlık sistemlerini ve küresel ekonomik istikrarı önemli ölçüde etkilemiştir. SARS-CoV-2'nin yol açtığı koronavirüs hastalığı 2019'un (COVID-19) İnfluenza virüslerine bağlı enfeksiyondan ayıran özellikleri, özellikle daha hızlı yayılması ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) nedeniyle daha yüksek mortalite riskidir.

SARS-CoV-2 virüsünün enfeksiyon oluşturma mekanizması, virüsün, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'nin (ACE2) membrana bağlı formuna bağlanması ve kompleksin konakçı hücre tarafından içeri alınmasıdır. ACE2'nin koronavirüsün koresseptörü olduğu kabulü, enzim bloke ederek veya yapımını azaltarak virüsün hücreye girişinin engellenebileceği fikrini ortaya çıkarmıştır. Bunun haricinde kardiyovasküler ve hipertansif hastalarda çok sık kullanılan ACE inhibitör ve anjiyotensin reseptör blokörü olan ilaçların da ACE2 yapımını artırdığını beirten yayınlar mevcuttur. Bu durum da bu ilaçların COVID-19 enfeksiyonu sırasında kullanımını tartışmaya açmıştır. Bu derlemede ACE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokörleri ve COVID-19 ilişkisini tartışmayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: COVID-19, SARS-CoV-2, ACE inhibitörü, Anjiyotensin reseptör blokörü

Abstract

The rapid and progressive spread of the new severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus SARS coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pandemic has significantly impacted the health of thousands of people, national health care systems and global economic stability. The characteristics of coronavirus 2019 (COVID-19) that distinguish the disease from Influenza infections are higher viral transmission rates and higher risk of mortality, especially due to acute respiratory distress syndrome (ARDS).

The mechanism of the SARS-CoV-2 infection is the binding of the virus to the membrane-bound form of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2), and the complex is taken up by the host cell. The assumption that ACE2 is the co-receptor of the coronavirus has led to the idea that the virus can be prevented from entering the cell by blocking or reducing its enzyme production. In addition, there are publications indicating; ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers, which are drugs that are used frequently in patients with cardiovascular diseases and hypertension, increase ACE2 production. This has led to the discussion of the use of these drugs during COVID-19 infection. In this review, we aimed to discuss the relationship between ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers and COVID-19.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, ACE inhibitors, Angiotensin receptor blockers

Giriş

Coronaviridae ailesi üyeleri zarflı pozitif zincirli RNA virüsleridir. İnsanlarda, diğer memelilerde ve kuşlarda hastalıklara neden olmaktadır^{1,2}. Bu aileden dört virüs (229E, OC43, NL63 ve HKU1) sürekli olarak insan popülasyonunda dolaşır ve genellikle soğuk algınlığı benzeri hafif solunum yolu hastalığına neden olur^{3,4}. Aksine, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS-CoV) ve Ortadoğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV) hayvanlardan insanlara bulaşır ve etkilenen bireylerde, ciddi solunum yolu hastalıklarına neden olur⁵. SARS, 2002 yılında Çin'in Guangdong eyaletinde ortaya çıkmış ve daha sonraki küresel yayılımı sonrası tüm dünyada 37 ülkede görülmüştür⁶. SARS-CoV toplamda 8.096 vaka ve 774 ölüme neden olmuştur^{7,8}.

Çin at nalı yarasaları SARS-CoV için doğal rezervuar konakçıları olarak hizmet etmektedir^{9,10}. İnsan aktarımı, Çin pazarlarında sıklıkla gıda kaynağı olarak satılan misk kedileri ve rakun köpekleri gibi ara konaklar tarafından kolaylaştırılmıştır¹¹. Şu anda SARS ile savaşmak için belirli bir antiviral veya onaylanmış aşı mevcut değildir ve 2002 ve 2003 yıllarındaki SARS salgını, seyahat kısıtlamaları ve hasta izolasyonu gibi geleneksel kontrol önlemleri ile durdurulmuştur⁸.

Aralık 2019'da, Çin Hubei eyaletinde bulunan Wuhan şehrinde yeni bir bulaşıcı solunum hastalığı ortaya çıkmış¹²⁻¹⁴; ilk enfeksiyon kaynağı yoğun hayvan temasının olduğu Huanan deniz ürünleri pazarına bağlanmıştır. Daha sonra, insandan insana bulaşma meydana gelmiş ve koronavirüs hastalığı 19 (COVID-19) olarak adlandırılan hastalık, Çin'de hızla yayılmıştır¹⁵. SARS-CoV ile yakından ilişkili yeni bir koronavirüs olan SARS-

koronavirüs 2 (SARS-CoV-2), hastalarda tespit edilmiş ve yeni akciğer hastalığının etiyolojik ajanı olduğu belirlenmiştir¹⁶. Çin kaynaklı bu virüs yaygın bulaşıcı özelliğiyle tüm dünyaya yayılmıştır. 17 Nisan 2020 tarihi itibarıyla tüm dünyada bildirilen vaka sayısı 2.034.802, ölüm sayısı 135.163'tür¹⁷

SARS-CoV-2'nin Hücreye Giriş Mekanizması

SARS-CoV-2 viral zarfı sivri uçlu spike adı verilen glikoproteinler içerir. Spike proteinleri koronavirüsün hücreye girişinde rol oynar. Spike glikoproteinlerinin iki alt birimi mevcuttur. Hücreye giriş, S proteininin yüzey ünitesi olan S1 proteininin hedef hücrelerde yüzey reseptörüne bağlanmasına bağlıdır. S1 alt birimi hücre yüzeyinde anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'ye (ACE2) bağlanır; alt birim S2 ise hücre zarı ile birleşir. Başka bir konak enzim olan serin proteaz TMPRSS2 SARS-CoV-2'nin hücreye girişini destekler^{8,18}. ACE-2 ve TMPRSS2 bu nedenle viral enfektivite için gereklidir¹⁹.

ACE-2, SARS-CoV-2'nin yanı sıra diğer koronavirüslerin de reseptörüdür ve tip 2 alveoler epitel hücreleri ve endotelyumda eksprese edilir. Koronavirüs yüzeyindeki S-glikoprotein ACE2'ye bağlanır. Bu, S-glikoproteininde yapısal bir değişikliğe yol açar ve sonuçta viriyonun içselleştirilmesine yol açan konakçı hücre proteazları (TMPRSS2) tarafından proteolitik sindirime izin verir⁸. Viral S-glikoprotein, TMPRSS2 ve ACE-2 inhibisyonu potansiyel tedavi ve aşı gelişimi için muhtemel hedeflerdir.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) Inhibitörleri, Anjiyotensin reseptör blokörleri (ARB) ve SARS-CoV-2

Hayvan modellerinden ve insan çalışmalarından ACE inhibitörleri ve ARB ile tedavinin ACE2 regülasyonuna

neden olabileceği konusunda bazı veriler bulunmaktadır. Ferrario ve ark.²⁰ sıçanlarda yaptığı çalışmada ACE inhibitörü tedavisi, plazma anjiyotensin-(1-7) 'de 1,8 kat artışa, plazma anjiyotensin II'nin azalmasına ve kardiyak ACE2 mRNA'nın artmasına neden olduğu, ancak kardiyak ACE2 aktivitesinde artışa neden olmadığı görülmüştür. Losartanın hem anjiyotensin II hem de Ang- (1-7) plazma seviyelerinin yanı sıra kardiyak ACE2 mRNA ve kardiyak ACE2 aktivitesini arttırdığı saptanmıştır. ARB sınıfı antihipertansif ilaçlardan olan losartan ve olmesartanın, koroner arter ligasyonu uygulanarak myokart enfarktüsü geçiren sıçanlarda kronik kullanım sonrası ACE2 ekspresyonunun 3 kat artırdığı saptanmıştır²¹. Losartanın ayrıca kronik olarak tedavi edilen sıçanlarda renal ACE2 ekspresyonunu upregüle ettiği gösterilmiştir²². Bu gözlemlerle uyumlu olarak, olmesartan ile tedavi edilen hipertansif hastalarda daha yüksek üriner ACE2 düzeyleri gözlenmiştir²³. Birlikte ele alındığında, bu gözlemler kronik ARB blokajının hem sıçanlarda hem de insanlarda ACE2 upregülasyonu ile sonuçlandığını düşündürmektedir.

Kuba ve ark.²⁴ SARS-CoV enfeksiyonları ve SARS-CoV'un Spike proteininin, ACE2 ekspresyonunu azalttığını tespit etmiştir. Özellikle, SARS-CoV Spike proteininin farelere enjekte edilmesinin, in vivo ortamda akut akciğer yetmezliğini kötüleştirdiği ve bu durumun renin-anjiyotensin yolunun bloke edilmesiyle zayıflatılabileceği saptanmıştır. Imae ve ark.²⁵'nin farelerde yaptığı bir çalışma, ACE2 ve anjiyotensin II tip 2 reseptörünün, asit aspirasyonu veya sepsisle indüklenmiş ciddi akut akciğer hasarından fareleri koruduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte, renin-anjiyotensin sisteminin ACE, anjiyotensin II ve anjiyotensin II tip 1a reseptörü (AT1a) dahil olmak üzere diğer bileşenleri, hastalık patogenezi teşvik

etmiş, akciğer ödemi indüklemiş ve akciğer fonksiyonunu bozmuştur. Bu çalışma Ace eksik farelerin daha belirgin bir hastalık gösterdiğini ve ayrıca rekombinant ACE2'nin fareleri ciddi akut akciğer hasarından koruyabildiğini göstermiştir.

ACE2'nin artan ekspresyonunun SARS CoV-2 ile enfeksiyon riskini artırabileceğini öne sürülmüştür. Ancak şu anda bu hipotezi destekleyecek hiçbir kanıt yoktur. Yukarıda bahsedilen çalışmalarda belirtildiği üzere ACE2'nin ve renin-anjiyotensin yolağının blokajının akut akciğer hasarından koruyabileceğine yönelik çalışmalar da mevcuttur^{24,25}. Wuhan'da kardiyovasküler hastalığı olan ve COVID-19 nedeni hastanede takip edilen 112 hastanın retrospektif bir analizinde, kardiyovasküler hastalarda ACE inhibitörü veya ARB kullanımının COVID-19 hastalarında mortalite ve morbiditede fark yaratmadığı saptanmıştır²⁶.

ACE-2, SARS CoV-2 için bağlayıcı bölge olduğundan, blokajının bu enfeksiyonu önlemede ve tedavi etmede yararlı olduğu düşünülmektedir. Henry ve ark.²⁷ yayınladığı bir analiz, daha önce kullanmakta oldukları ACE inhibitörlerinde devam eden viral pnömoni hastalarda ölüm ve endotrakeal entübasyon ve hastanede yatış oranlarında azalma olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada değerlendirilen virüsler rinovirüs, enterovirus, influenza A ve respiratuar sinsityal virüs idi. Benzer yarar aynı çalışmanın sonuçlarında ARB kullanan hastalarda gözlenmemiştir

Sonuç

ACE inhibitörü ve ARB sınıfı ilaçların ACE2 upregülasyonu yapması hekimler ve hastaların SARS-CoV-2 pandemisi esnasında ACE inhibitörü ve ARB sınıfı antihipertansif ilaçların kullanımını sorgulamalarına neden olmuştur. Avrupa

Kardiyoloji Derneği, sosyal medyada da yaygın şekilde ACE inhibitörleri ve ARB grubu ilaçların COVID-19 üzerine olumsuz etkileri olduğu yönünde spekülasyon bildirimlerin artması sonucunda konuyla ilgili uzman görüşü yayınlamıştır. Bu görüş özetle şu şekildedir:

“...Avrupa Kardiyoloji Derneği Hipertansiyon Konseyi, SARS-CoV-2 pandemisi bağlamında ACE inhibitörleri ve ARB grubu ilaçların zararlı etkisini destekleyen herhangi bir kanıtın eksikliğini vurgulamak istemektedir. Hipertansiyon Konseyi, doktorların ve hastaların normal antihipertansif tedavileri ile tedaviye devam etmelerini şiddetle tavsiye eder, çünkü COVID-19 hastalığı nedeniyle ACE inhibitörü veya ARB'lerle tedavinin kesilmesi gerektiğini gösteren klinik veya bilimsel kanıt yoktur.”²⁸

Amerika Kalp Yetersizliği Derneği (HFSA), Amerikan Kardiyoloji Koleji (ACC) ve Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) konu ile ilgili ortak açıklama yayınlamışlardır. Bu derneklerin açıklamaları şu şekildedir:

“...ACE2, ACE, anjiyotensin II ve diğer renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) sistem etkileşimleri oldukça karmaşıktır ve zaman zaman paradoksaldır. Ayrıca, ACE2'nin doku ekspresyonu sağlıklı bireylerin, kardiyovasküler hastalarının ve koronavirüs enfekte hastaların kalp, böbrek ve akciğerlerinde farklılık gösterir ve kardiyovasküler hastalığı olan COVID-19 hastalarındaki rolü net değildir. Ayrıca, deneysel çalışmalarda hem ACE inhibitörlerinin hem de ARB grubu ilaçların belirli viral pnömonilerde ciddi akciğer hasarını azalttığı gösterilmiştir ve bu ajanların COVID-19'da faydalı olabileceği düşünülmektedir

Halen, COVID-19'da veya bu tür ajanlarla tedavi edilen kardiyovasküler hastalık öyküsü olan COVID-19 hastalarında ACE inhibitörleri, ARB'ler veya diğer RAAS antagonistlerinin arka plan kullanımı ile faydalı veya olumsuz sonuçları gösteren hiçbir deneysel veya klinik veri yoktur. HFSA, ACC ve AHA, halihazırda bu ajanların kalp yetmezliği, hipertansiyon veya iskemik kalp hastalığı gibi faydalı oldukları bilinen endikasyonları için reçete edilen hastalar için RAAS antagonistlerinin devamını önerir. Kardiyovasküler hastalığı olan hastalara COVID-19 tanısı konulursa, her hastanın hemodinamik durumuna ve klinik görünümüne göre bireysel tedavi kararları verilmelidir. Bu nedenle, standart klinik uygulamaya dayanan eylemler dışında RAAS ile ilgili tedavileri eklememeniz veya çıkarmamanız tavsiye edilir.”²⁹

Sonuç olarak ACE inhibitörlerinin ve ARB grubu ilaçların COVID-19 pandemisi sürecinde yararları veya zararları tartışılmıştır. Bu sınıf ilaçların SARS-CoV-2 enfeksiyonu söz konusu olduğunda insanda yararını veya zararını kanıtlamış çalışma yoktur. Bu ilaçların aksi ispat edilene kadar yararlı ya da zararlı olduğunu söylemek mümkün olmayacaktır. Bu ilaçların hipertansif ve kardiyovasküler hastalığı olanlarda ispatlanmış yararlarını da düşündüğümüzde bu süreçte ilaçları bırakmak uygun görünmemektedir.

Finansal destek: Bu makalede açıklanan çalışma için herhangi bir finansman alınmadı.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. *Adv Virus Res* 2011;81:85-164.
2. Masters PS, Perlman S. Coronaviridae. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields virology*. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2013:825-58.
3. Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol* 2016;24:490-502.
4. Corman VM, Lienau J, Witzenzath M. [Coronaviruses as the cause of respiratory infections]. *Internist (Berl.)* 2019;60:1136-45.
5. Fehr AR, Channappanavar R, Perlman S. Middle East Respiratory Syndrome: Emergence of a Pathogenic Human Coronavirus. *Annu. Rev. Med.* 2017;68: 387-99.
6. Cameron MJ, Kelvin AA, Leon AJ. Lack of Innate Interferon Responses during SARS Coronavirus Infection in a Vaccination and Reinfection Ferret Model. *Plos One*, 7(9): e45842
7. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, et al. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.* 2016;14:523-34.
8. Hoffmann M et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Mar 4. pii: S0092-8674(20)30229-4. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
9. Lau SK, Woo PC, Li KS, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005;102, 14040-5.
10. Li F, Li W, Farzan M, et al. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science* 2005; 309:1864-8.
11. Guan Y, Zheng BJ, He YQ, et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science* 2003;302:276-8.
12. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
13. Wang C, Horby PW, Hayden FG, et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020;395:470-3.
14. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 Mar;579(7798):270-3. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7
15. Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020; 395:514-23.
16. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382:727-733
17. World Health Organisation (WHO). Available from: <https://covid19.who.int/> Erişim tarihi: 17Nisan2020.
18. Matsuyama S, Nao N, Shirato K, et al. Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020:202002589; [Epub ahead of print]. 10.1073/pnas.2002589117 32165541
19. Aronson JK, Ferner RE. Drugs and the renin-angiotensin system in covid-19. *BMJ*. 2020 Apr 2;369:m1313. doi: 10.1136/bmj.m1313.
20. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*. 2005 May 24;111(20):2605-10.
21. Ishiyama Y, Gallagher P E, Averill DB, et al. Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors. *Hypertension*. 2004;43(5):970-6.
22. Klimas J, Olvedy M, Ochodnicka-Mackovicova K, et al. Perinatally administered losartan augments renal ACE2 expression but not cardiac or renal Mas receptor in spontaneously hypertensive rats. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2015;19(8):1965-74. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12573>
23. Furuhashi M, Moniwa N, Mita T, et al. Urinary angiotensin-converting enzyme 2 in hypertensive patients may be increased by olmesartan, an angiotensin II receptor blocker. *American Journal of Hypertension* 2015;28(1):15-21. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpu086>

24. Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. "A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury". *Nature Medicine*. 2005;11(8):875–9.
doi:10.1038/nm1267.
25. Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005 Jul 7;436(7047):112-6.
26. Peng YD, Meng K, Guan HQ, et al. Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV. *Zhonghua Xinxueguanbing Zazhi* 2020 Mar 2;48:E004.
<https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112148-20200220-00105.0>
27. Henry C, Zaizafoun M, Stock E, et al. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins on viral pneumonia. *SAVE Proc* 2018;31(4):419e23
28. de Simone G. European Society of Cardiology. Position statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers. 2020. Available from: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-theesc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-theesc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)
Erişim tarihi: 18 Nisan 2020
29. Bozkurt B, Kovacs R, Harrington B. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19. Available from: <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>
Erişim tarihi: 18 Nisan 2020