

پیش آگهی کووید-۱۹ با مصرف مهارکننده های سیستم رنین- آنژیوتانسین - آلدوسترون

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۵/۰۳ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۸/۰۳

خلاصه

مقدمه: این مطالعه با هدف بیان پیش آگهی کووید-۱۹ با سابقه مصرف داروهای موثر بر سیستم رنین-آنژیوتانسین در بیماران مبتلا انجام گرفت.

روش کار: در این پژوهش مشاهده ای تحلیلی - مقطعی اطلاعات بیمارانی که با علائم مشکوک به بیماری کووید-۱۹ به بیمارستان امام رضا (ع) از اسفند سال ۱۳۹۸ تا اردیبهشت سال ۱۴۰۰ مراجعه نموده بودند، از سامانه رجیستری بیمارستان امام رضا (ع) مشهد استخراج گردید. اطلاعات جمعیت شناختی، بیماریهای زمینه ای و مصرف همزمان سایر داروها، داروهای مورد استفاده در درمان کووید، درجه حرارت بدن، سطح اکسیژن خون، پیشرفت کووید-۱۹، در روز پذیرش و روز ترخیص در ۱۳۹ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ با سابقه مصرف داروهای موثر بر سیستم رنین-آنژیوتانسین در مدیریت فشار خون (گروه A) با ۶۷ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ که هیچگونه سابقه مصرف داروهای موثر بر سیستم رنین-آنژیوتانسین در مدیریت فشار خون نداشتند مقایسه شد. مدت زمان بستری و پیامد نهایی (بهبود/ مرگ) نیز برای بیماران ثبت شد.

نتایج: ارتباط آماری معناداری بین سابقه مصرف داروهای موثر بر سیستم رنین-آنژیوتانسین با میزان مرگ و میر (p=۰,۷۲) و پارامترهای بالینی مانند شدت بیماری کووید-۱۹ (p=۰,۶۴)، تب (p=۰,۷۲) و سطح اکسیژن موجود در خون (p=۰,۴۰) وجود نداشت. ارتباط معناداری بین مصرف داروهای موثر بر سیستم رنین-آنژیوتانسین و تعداد روزهای بستری در هنگام ترخیص از بیمارستان در دو گروه مشاهده نشد.

نتیجه گیری: سابقه مصرف داروهای موثر بر سیستم رنین-آنژیوتانسین نقش عمده ای در تشدید بیماری کووید-۱۹ و یا افزایش مرگ و میر در بیماران مبتلا به پرفشاری خون ندارد.

کلمات کلیدی: سیستم رنین-آنژیوتانسین - آلدوسترون، کرونا ویروس، کووید-۱۹، مهارکننده های گیرنده آنژیوتانسین، مهارکننده های آنزیم مبدل آنژیوتانسین

بی نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع می باشد.

شیما شهرآبادی^۱
سعید اسلامی^۲
فرشته شیبانی^۳
معصومه اکبری^۴
ژیلا طاهرزاده^{۵*}

^۱گروه داروشناسی و سم شناسی، دانشکده داروسازی،

دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

^۲انفورماتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم

پزشکی مشهد، مشهد، ایران

^۳بیماریهای عفونی و گرمسیری، دانشکده پزشکی، دانشگاه

علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

^۴مرکز پایش سلامت کارکنان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد،

مشهد، ایران

^۵دانشیار داروشناسی و سم شناسی، دانشکده داروسازی،

دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

Email: tahezadehzh@mums.ac.ir

مقدمه

در دسامبر ۲۰۱۹، گونه ای جدید از کروناویروس ها (کووید-۱۹) در ووهان چین ظاهر شد، در سراسر جهان گسترش یافت و هزاران نفر و بعدها میلیون ها کشته برجای گذاشت. در ۳۰ ژانویه ۲۰۲۰، سازمان بهداشت جهانی (WHO) کووید-۱۹ را یک فوریت بهداشت عمومی بین المللی اعلام کرد. تشخیص و درمان کووید-۱۹ که توسط ویروس تک رشته ای SARS-CoV-2 ایجاد می شود، همواره با چالش های متعددی همراه بوده است که علاوه بر اثرات قابل توجه بر سلامت عمومی، ابعاد گسترده ای از نظر سیاسی، اجتماعی و اقتصادی داشته است (۱، ۲). در سپتامبر ۲۰۲۲، کمسیون Lancet در مورد کووید-۱۹ گزارشی منتشر کرد و اعلام نمود که پاسخ به این بیماری همه گیر "یک شکست عظیم جهانی در سطوح مختلف" است (۱، ۲). WHO در پاسخ اظهار داشت که این گزارش بهترین فرصت را ارائه می دهد تا به طور سازنده برای ایجاد سیستم های بهداشتی انعطاف پذیرتر و سیستم های سیاسی قوی تر که از سلامت و رفاه مردم و سیاره زمین حمایت می کند اقدام کنیم (۱).

سن (۳)، جنس (۴)، بیماری همراه (۳، ۵) و قومیت (۶) به عنوان عوامل خطر مهم برای استعداد ابتلا به عفونت، بستری شدن در بیمارستان یا مرگ ناشی از عفونت کووید-۱۹ شناسایی شده اند. علاوه بر این، استفاده مزمن از برخی داروها نیز به عنوان یک عامل خطر بالقوه برای عفونت یا پیامدهای نامطلوب شدید ناشی از عفونت پیشنهاد شده است (۷)، اگرچه شواهد در حال حاضر برای تأیید یا رد این نگرانی ها بسیار محدود است (۸). درک استفاده مزمن از دارو ها مهم است زیرا دارو ها را می توان در افراد یا حتی در مقیاس جمعیتی تغییر داد تا احتمال عفونت یا پیامدهای نامطلوب آن را تغییر دهد. علاوه بر این، تعیین ارتباط بین داروها و نتایج، خصوصا اگر در مطالعات بزرگ همگروهی تأیید شود، می تواند مبنایی برای اولویت بندی سریع در کارآزمایی های بالینی تصادفی سازی شده و آینده نگر فراهم کند و ممکن است

بینش های مهمی در مورد مکانیسم های بیماری و پاتوژنز ارائه دهد.

کروناویروس از طریق گیرنده های آنزیم مبدل آنژیوتانسین II (Angiotensin Converting Enzyme (ACE2)) با کاهش بیان ACE2 سلول های میزبان را مورد تهاجم قرار می دهد (۹، ۱۰). ACE2 یک پروتئاز است که نقش کلیدی خود را به عنوان یک شمشیر دو لبه ایفا می کند (۱۱). افزایش فعالیت ACE2 برای متعادل کردن سیستم رنین-آنژیوتانسین ((Renin-(RAS) Angiotensin System) که سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون (Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS)) نیز نامیده می شود در برابر پاسخ ضد التهابی ضروری است. مطابق با این، چندین مطالعه اثرات محافظتی ACE2 و محصول آن یعنی Ang1-7 را در برابر آسیب های بالینی ریه نشان داده اند (۱۲-۱۴). با این حال، ACE2 همچنین گیرنده ورودی برای ویروس است (۱۵-۱۷). مطالعات نشان داده است که افزایش بیان ACE2 ممکن است شانس آلودگی سلول میزبان با ویروس را افزایش دهد. علاوه بر این، اتصال و بررسی باعث کاهش سطح ACE2 در سطح سلول می شود (۱۸، ۱۹). بنابراین تعادل به سمت التهاب، فیروز و پیشرفت شدت بیماری تغییر می کند. بنابراین، یکی از سوالات اساسی مطرح شده این است که آیا ایجاد افزایش در سطح ACE2 در بافت ها منجر به اثرات مثبت در پیش آگهی بیمار می شود یا کاهش در سطح ACE2 به منظور کاهش در ورود و تکثیر ویروس؟ بدیهی است که ریه هدف اصلی تحقیقات است. این تناقض به ویژه محور طراحی کارآزمایی های بالینی متعددی در ارتباط با اثر چندین داروی تنظیم کننده فعالیت RAS بر سیر بیماری و عاقبت بالینی در مبتلایان به کووید-۱۹ بوده است. این داروها که توسط میلیون ها بیمار مبتلا به بیماری های مزمن مانند بیماری های قلبی عروقی، پر فشاری خون و دیابت مورد استفاده قرار می گیرند، دسته^۱ ARBs و^۲ ACEIs می باشند. علاوه بر این، گروه هایی از بیماران که به طور ویژه در برابر کووید-۱۹ آسیب پذیر هستند، مانند سالمندان، مبتلایان به دیابت،

² Angiotensin converting enzyme inhibitors

¹ Angiotensin receptor blockers

به نارسایی قلبی، پر فشاری خون یا بیماری های ایسکمیک قلب که تحت درمان با ACEIs یا ARBs قرار دارند، در صورت ابتلا به کووید-۱۹ مصرف این داروها با مد نظر قرار دادن وضعیت همودینامیک و یافته های بالینی بیمار ادامه یابد (۲۸). با این وجود، به تعادل منافع و مضرات مربوط به استفاده از این داروها و اینکه آیا این تعادل در افراد متفاوت می باشد یا خیر، توجه اندکی معطوف بوده است.

اصطلاح «پیش آگهی» اغلب در تحقیقات پزشکی برای توصیف پیامد مورد انتظار یک بیماری یا شرایط استفاده می شود و می تواند تحت تأثیر عوامل مختلفی از جمله ویژگی های بیمار، شدت بیماری و گزینه های درمانی قرار گیرد.

در زمینه پژوهش حاضر، «پیش آگهی» به پیامد یا دوره احتمالی عفونت COVID-19 در بیمارانی که از مهارکننده های سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون (RAAS) استفاده می کنند، اشاره دارد. به طور خاص، پژوهش حاضر تأثیر مهارکننده های RAAS را بر پیش آگهی COVID-19 در بیماران مبتلا به فشار خون بالا بررسی می کند که با توجه به همه گیری این بیماری، حوزه تحقیقاتی مهمی بشمار می رود.

این مطالعه به توصیف نتایج بررسی مقایسه ای پیش آگهی مبتلایان به کووید-۱۹ که تحت درمان با داروهای موثر بر سیستم رنین-آنژیوتانسین قرار داشته اند با گروه کنترل می پردازد.

روش اجرا

طراحی مطالعه

این مطالعه بصورت مقطعی با استفاده از اطلاعات استخراج شده از سامانه رجیستری بیمارستان امام رضا (ع) مشهد انجام شد. جامعه پژوهش شامل کلیه بیمارانی بودند که با علائم مشکوک به بیماری کووید ۱۹ به بیمارستان امام رضا (ع) مشهد از تاریخ اسفندماه سال ۱۳۹۸ تا اردیبهشت ماه سال ۱۴۰۰ مراجعه نموده اند. در این مطالعه اطلاعات مربوط به ۸۰۰۰ بیمار با تشخیص قطعی کووید-۱۹ از سامانه رجیستری بیمارستان امام رضا (ع) مشهد به روش نمونه گیری در دسترس انتخاب و وارد مطالعه شدند. اطلاعات استخراج شده شامل ویژگی های جمعیت شناختی (سن، جنس، ..) سابقه بیماری های همراه، داروهای مورد

افراد چاق و مبتلایان به بیماری های قلبی - عروقی و پر فشاری خون، بیشترین مصرف کنندگان این داروها هستند (۲۰، ۲۱). نتایج مطالعات اولیه نشان داده است که نزدیک به ۵۰ درصد از بیماران بستری در بیمارستان مشکوک به کووید-۱۹ دارای بیماری های مزمن زمینه ای هستند و تقریباً ۴۱ درصد از بیماران مبتلا به کووید-۱۹ تایید شده، از بیماری های قلبی عروقی یا عروق مغزی رنج می برند (۳، ۴).

در ابتدای شیوع پاندمی کووید-۱۹، تعداد زیادی از مقالات بر روی افزایش یا کاهش سطح بافتی (به ویژه سطوح ریوی) ACE2 و اینکه آیا این ممکن است باعث افزایش یا کاهش شدت کووید-۱۹ شود، تمرکز داشته اند که بیشتر مقالات مروری و یا آزمایشگاهی بوده اند. از طرفی، علاوه بر ACE2، سایر اجزای سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون ممکن است نقش مهمی در شدت کووید-۱۹ ایفا کنند و داروهای تعدیل کننده فوق الذکر نیز ممکن است با تأثیر بر عوامل مختلف، مکانیسم های ورود ویروس را تحت تأثیر قرار دهند (۲۲).

در بین داروهای مورد استفاده برای بیماران کووید-۱۹ که به بیماری زمینه ای مبتلا هستند، داروهای فعال کننده ACE2 با توجه به عملکرد و گستردگی استفاده از آنها، بسیار مورد توجه بوده اند اما همانطور که قبلاً ذکر شد نتایج متفاوتی در ارتباط با اثربخشی آنها گزارش شده است. از داروهای فعال کننده ACE2 مورد تایید FDA می توان به Losartan، Captopril و Enalapril، Valsartan اشاره کرد. در جریان پاندمی کووید-۱۹، این داروها به تنهایی یا به صورت ترکیبی با هدف پیشگیری و یا درمان علیه ویروس SARS-CoV-2 مورد استفاده قرار گرفتند (۲۳-۲۶). هنوز هیچ مدرک علمی در مورد اثرات مهارکننده های ACE یا ARB در درمان کووید-۱۹ در دسترس نیست. اما انجمن قلب و عروق اروپا توصیه کرده است که در افرادی که از قبل از ابتلا به کووید-۱۹ تحت درمان با این داروها بوده اند، در صورت بروز کووید-۱۹ درمان خود را ادامه دهند، زیرا هیچ مدرک بالینی یا علمی وجود ندارد که نشان دهنده لزوم قطع این داروها در جریان ابتلا به کووید-۱۹ باشد (۲۷). همچنین کالج قلب و عروق آمریکا توصیه کرده است که در بیماران مبتلا

بدن درد، ضعف و خستگی مفرط و $SpO_2 \geq 93$ (سطح اشباع اکسیژن) می باشد. این علائم می تواند متفاوت باشد و هر بیمار یک یا چندین مورد از علائم را داشته باشد.

۲- سطح متوسط: که علائم مربوط به سطح خفیف با شدت بیشتر وجود دارد. ملاک ورود به این مرحله عبارت است از:

الف) تنگی نفس، احساس درد و فشار در قفسه سینه با یا بدون تب مساوی یا بیشتر از ۳۸ درجه سانتیگراد

ب) SpO_2 بین ۹۰٪ تا ۹۳٪:

۳- سطح شدید: که بروز انواع آن در هر زمانی از سیر بیماری ممکن است رخ دهد و بروز آن الزاماً مستلزم طی مراحل قبل نیست. ملاک ورود به این مرحله عبارت است از:

الف) پیشرفت سریع علائم تنفسی

ب) تاکی پنه و تنگی نفس

ج) $SpO_2 < 90\%$

د) افزایش درگیری ریه بیش از ۵۰٪ از ریه در سی تی اسکن

پیامد بالینی نهایی نیز بصورت بهبود و یا مرگ در نظر گرفته شد. شاخص بهبود نیز کاهش شدت بیماری تنفسی در نظر گرفته شد. مطالعات نشان می دهند که ویژگی های جمعیت شناختی (۳۱) ، بیماری زمینه ای (مانند فشار خون بالا، دیابت و بیماری های قلبی عروقی) (۳۱، ۳۲) ، داروهای همراه (کورتیکواستروئیدها و داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی و...) (۳۲) یا مکمل هایی مانند روی و ویتامین D3(33) بر شدت بیماری تنفسی و مرگ و میر متعاقب آن در بیماران COVID-19 تأثیر می گذارند. بنابر این متغیرها به عنوان زمینه ای یا مخدوش کننده مشخص و اندازه گیری شد. با توجه به تعداد کم برخی بیماری های زمینه ای چون بیماری آسم، بیماری حاد تنفسی، کبدی، کلیوی و سرطان، این بیماری ها با هم ادغام شده و به عنوان یک متغیر (سایر) وارد مطالعه شدند.

با اندازه گیری این متغیرها، هدف ما کنترل اثرات آنها و جداسازی تأثیر مهارکننده های RAAS بر پیش آگهی COVID-19 بود. بدین ترتیب ارزیابی دقیق تری از تأثیر مهارکننده های RAAS بر پیش آگهی COVID-19 بدست آمد.

استفاده و نتایج آزمایشاتی از قبیل تست آزمایش آنتی بادی، سواب حلق، و همچنین تصاویر سی تی اسکن ریوی بود. همچنین برای هر بیمار اطلاعاتی همچون طبقه بندی شدت و پیش آگهی وضعیت بیمار مبتلا به کووید-۱۹، داروی کووید-۱۹، داروهای مورد استفاده برای فشار خون بالا، علائم بالینی (تب و سطح اکسیژن خون) در روز پذیرش در بیمارستان و روز ترخیص، و مدت زمان بستری در بیمارستان نیز از داده های پرونده الکترونیک سلامت بیمارستان استخراج شد. پیش آگهی بیماری برحسب نیاز به انتقال به بخش مراقبتهای ویژه و یا فوت بیمار تعیین گردید.

همه بیماران مطابق با پروتکل تشخیص و درمان برای کووید-۱۹ (نسخه هشتم و نهم) تشخیص داده شدند که نتایج حاصل از آزمایش آنتی بادی، سواب حلق و همچنین تصاویر سی تی اسکن ریوی نشان داد که این بیماران به تازگی مبتلا به کووید-۱۹ شده بودند.

معیارهای ورود به مطالعه برای بیمارانی که مطابق معیارهای تشخیصی و دستورالعمل های وزارت بهداشت و آموزش پزشکی کشور برای مدیریت فشار خون دارو دریافت می کردند، شامل حداقل سن ۱۸ سال و دریافت هر کدام از دسته داروهای داروهای موثر بر سیستم رنین-آنژیوتانسین {ACEIs (Valsartan, Enalapril, Captopril) یا ARBs (Losartan)} بود که در گروه A طبقه بندی شدند. معیارهای ورود به مطالعه برای بیماران در گروه کنترل شامل عدم دریافت داروهای داروهای موثر بر سیستم رنین-آنژیوتانسین بمنظور مدیریت فشارخون و همچنین همسان بودن از نظر جنس، سن و سایر مشخصات جمعیت شناختی با گروه دریافت کننده داروهای داروهای موثر بر سیستم رنین-آنژیوتانسین بود که در گروه B دسته بندی شدند. شدت بیماری برای بررسی در بیماران به سه سطح خفیف، متوسط و شدید تقسیم شد (۲۹، ۳۰).

۱- سطح خفیف: که علائم بالینی آن بصورت تب کمتر از ۳۸ درجه، گلودرد یا بدون سرفه های خشک، لرز، سردرد، از دست دادن حس بویایی و چشایی، تهوع، استفراغ، بی اشتها، اسهال،

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه مشاهده ای تحلیلی- مقطعی در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد با شماره ۹۸۱۸۶۵ ثبت و با کد اخلاق IR.MUMS.REC.1399.024 مصوب گردیده است. پس از گرفتن مجوز کمیته اخلاق و معرفی نامه از معاونت پژوهشی برای انجام پژوهش و ارائه به مسئولین بیمارستان امام رضا (ع) مشهد، هدف پژوهش برای گروههای هدف توضیح داده شد. نحوه حفظ اطلاعات مشخص گردید و اطلاعات شرکت کنندگان به صورت محرمانه حفظ شد و هیچ یک از مشخصات فردی آنان از جمله نام و نام خانوادگی آنها وارد نرم افزار نگردید و به تمامی افراد کد مخصوص پروژه داده شد و آنالیز براساس آن انجام گرفت.

آنالیز آماری

پس از جمع آوری اطلاعات، تمامی داده ها وارد نرم افزار SPSS نسخه ۲۸ شد. توصیف متغیرهای کمی توسط شاخصهای مرکزی و پراکندگی و توصیف متغیرهای کیفی توسط فراوانی و درصد فراوانی بود. به منظور مقایسه کمی از آزمون تی مستقل و برای مقایسه متغیرهای کیفی بین دو گروه از جمله جنسیت، از آزمون کای دو استفاده گردید. همچنین برای بررسی عوامل مخدوش گر و پیامد نهایی از مدل رگرسیون لجستیک چند متغیره استفاده شد. در تمامی بررسی ها، سطح معنی داری کمتر از ۰,۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته ها

از تاریخ اسفند ماه سال ۱۳۹۸ تا اردیبهشت ماه سال ۱۴۰۰ در مجموع اطلاعات جمعیت شناختی و بالینی مربوط به تعداد ۸۰۰۰ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ مراجعه کننده به بیمارستان امام رضا (ع) مشهد بررسی و ثبت شد که تعداد ۲۰۶ بیمار دارای معیارهای ورود (ابتلا به فشارخون بالا و مصرف دارویی از گروه ACEIs یا ARBs) به مطالعه ما بودند.

از تعداد ۲۰۶ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ (۹۲ مرد و ۱۱۴ زن، با میانگین سنی $13,49 \pm 66,47$ سال) در دو گروه A (۱۳۹ نفر با میانگین سنی $12,98 \pm 67,64$ سال) و گروه B (۶۷ نفر با میانگین

سنی $14,30 \pm 64,02$ سال) از پرونده های موجود در بیمارستان امام رضا مشهد استخراج شد (جدول ۱).

ویژگی های جمعیت شناختی و اطلاعات بالینی در مجموع ۲۰۶ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ در جدول ۱ مشاهده می شود. آنالیز نتایج نشان می دهد که ۱۳۹ بیمار تحت درمان با داروهای موثر بر سیستم رنین-آنژیوتانسین بودند، که از این بین ۳۵ بیمار دسته دارویی ACEIs (Captopril, Enalapril) و ۱۰۴ بیمار دسته دارویی ARBs (Losartan, Valsartan) را مصرف می کردند. ۶۷ بیمار در گروه کنترل تحت درمان با سایر داروهای فشارخون غالباً از دسته بلاکرها (آملودیپین) و بتا بلاکرها (متورال، پروپرانولول) و دیورتیک ها بودند.

مشخصات جمعیت شناختی بیماران در دو گروه نشان داد که دو گروه در هنگام پذیرش از نظر متغیرهای جنس ($p=0,60$)، سن ($p=0,08$) تفاوت معناداری نداشتند (جدول ۱). نتایج نشان داد که فراوانی نسبی ابتلا به بیماریهای دیابت، فشارخون، و سایر بیماریها در بیماران تحت درمان با داروهای موثر بر سیستم رنین-آنژیوتانسین نسبت به بیماران گروه کنترل به طور معناداری بیشتر است ($p=0,028$) (جدول ۱). نتایج همچنین نشان داد که توزیع فراوانی سطوح مختلف شدت بیماری کرونا ($p=0,64$)، و ضربان قلب ($p=0,35$) در هر دو گروه و در هنگام پذیرش تفاوت معناداری ندارد (جدول ۱).

بر طبق جدول شماره ۱، توزیع فراوانی سطح دمای بدن بالاتر از $37,3$ درجه سانتی گراد تفاوت معنی داری در دو گروه مورد مطالعه در هنگام پذیرش نشان نداد ($p=0,72$). همچنین نتایج نشان داد که فراوانی نسبی کاهش سطح اکسیژن خون در بیماران دو گروه و در هنگام پذیرش تفاوت معناداری نداشته است ($p=0,40$).

در گروه بیماران با سابقه مصرف داروهای موثر بر سیستم رنین-آنژیوتانسین غالب بیماران (۶۷٪) داروی Losartan و سپس به ترتیب داروهای Captopril (۲۱٪)، Valsartan (۱۲٪) و Enalapril (۴٪) دریافت می کردند.

جدول ۱. مقایسه مشخصات جمعیت شناختی و بالینی بین گروه های مورد مطالعه در حالت پایه

متغیرها	گروه A (تعداد) (درصد)	گروه B (تعداد (درصد))	سطح معناداری
سن (سال)	۰	۱ (۱,۵٪)	
	۱۳ (۹٪)	۱۱ (۱۶,۵٪)	^a , ۰,۰۸۲
	۸۹ (۶۴٪)	۴۱ (۶۱٪)	
	۳۷ (۲۷٪)	۱۴ (۲۱٪)	
	SD±mean	۶۴,۰۲ ± ۱۴,۳۰	
جنس	۷۵ (۵۴٪)	۳۹ (۵۸٪)	^c , ۰,۶۰۰
	۶۴ (۴۶٪)	۲۸ (۴۲٪)	
طبقه بندی شدت کرونا	۴۱ (۲۹,۵٪)	۲۳ (۳۴٪)	
	متوسط	۶ (۹٪)	^c , ۰,۶۴۹
	شدید	۳۸ (۵۷٪)	
بیماری های همراه	۶ (۴۳٪)	۷ (۱۰,۵٪)	
	فشارخون	۲۰ (۳۰٪)	
	دیابت	۹ (۱۳,۵٪)	^a , ۰,۲۸۲
	هر دو	۱۲ (۱۸٪)	
	سایر	۱۹ (۲۸٪)	
	بدون بیماری زمینه ای	۴ (۳٪)	
ضربان قلب	۱۲۱ (۸۷٪)	۵۸ (۸۶,۵٪)	
	نرمال ^۱	۱۵ (۱۱٪)	^a , ۰,۳۵۸
	بالاتر از محدوده نرمال	۲ (۳٪)	
	کمتر از محدوده نرمال	۱۸ (۲۷٪)	^a , ۰,۷۲۶
	تپ بالای ۳۷,۳ درجه	۵۰ (۷۴,۵٪)	^a , ۰,۴۰۹
	کاهش سطح اکسیژن خون ^۲	۱۰۵ (۷۵,۵٪)	

گروه A، بیماران با سابقه مصرف داروهای موثر بر سیستم رنین-آنژیوتانسین (n=139)

گروه B، بیماران بدون سابقه دریافت داروهای موثر بر سیستم رنین-آنژیوتانسین (n=67)

^۱محدوده نرمال ضربان قلب بین ۶۰ تا ۱۰۰ می باشد.^۲سطح اکسیژن خون زیر ۹۵

a: بر مبنای آزمون T-Test

b: بر مبنای آزمون Chi-Square

c: بر مبنای آزمون Logistic Regression

ویتامین C (p=۰,۹۳) ، داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی NSAIDs (p=0.41) ، ضد انعقادها (p=0.83) ، استامینوفن (p=0.12) ، فاموتیدین (p=0.83) ، آتورواستاتین (p=0.23) ، ویتامین D₃ (p=0.43) و مکمل روی (p=۰,۳۶) در دو گروه مورد مطالعه اختلاف معناداری نشان نداد.

طبق جدول شماره ۲ ، فراوانی نسبی داروها و مکمل های تجویز شده برای بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در هنگام پذیرش شامل آنتی بیوتیک ها (p=۰,۴۳) ، مسکن های مخدر (p=۰,۳۷) ، سرم ها (p=۰,۵۳) ، داروهای ضد ویروسی (p=۰,۵۰) ، هیدروکسی کلروکین سولفات (p=۰,۸۰) ، کورتیکواستروئیدها (p=۰,۱۲) ،

جدول ۲. توزیع فراوانی داروها و مکمل های تجویز شده برای بیماران مورد مطالعه

متغیرها	گروه A (تعداد (درصد))	گروه B (تعداد (درصد))	سطح معناداری
Antibiotic ¹	۱۱۹ (۸۵٪)	۵۹ (۸۸٪)	۰,۴۳۵
analgesics ² Opioid	۳۸ (۲۷٪)	۲۲ (۳۲٪)	۰,۳۷۹
Serum ³	۱۲۳ (۸۸٪)	۵۹ (۸۸٪)	۰,۵۳۴
Antiviral ⁴ های مکمل و داروها تجویز شده برای بیماران مورد مطالعه	۱۰۰ (۷۲٪)	۴۶ (۶۸٪)	۰,۵۰۸
Hydroxychloroquine	۵۶ (۴۰٪)	۲۸ (۴۲٪)	۰,۸۰۱
Corticosteroids ⁵	۸۲ (۵۹٪)	۴۲ (۶۲٪)	۰,۱۲۵
Vit.C	۲۱ (۱۵٪)	۱۱ (۱۶٪)	۰,۹۳۴
NSAIDs ⁶	۱۴ (۱۰٪)	۸ (۱۲٪)	۰,۴۱۷
Anticoagulants ⁷	۱۲۲ (۸۰٪)	۵۴ (۸۰٪)	۰,۸۳۶
Acetaminophen	۶۶ (۴۷٪)	۲۶ (۳۹٪)	۰,۱۲۹
Famotidine	۵۰ (۳۶٪)	۲۳ (۳۴٪)	۰,۸۳۳
Atorvastatin	۷۵ (۵۴٪)	۳۲ (۴۷٪)	۰,۲۳۰
Vit.D ₃	۴ (۳٪)	۳ (۵٪)	۰,۴۳۵
Zinc	۹ (۷٪)	۳ (۵٪)	۰,۳۶۸
Supplement ⁸	۲۴ (۱۷٪)	۱۲ (۱۸٪)	۰,۴۳۵

¹Cefixime, Ceftriaxone, Cefazoline-Exir, Cephalexin, Metronidazole, Cefepime, Vancomycin, Azitromaycin, Ceftazidime, Meropenem-Exir, Co-Trimoxazole Adult, Clindamycin, Cefotaxime, Ciprofloxacin, Linezolid Normon 2mg/ml, Piperacillin/Tazobactam [Pipractam], Nitroforazon, Co-Amoxiclav, Teicoplanin, Colomycin, Levofloxacin, Tetracycline, Imipenem(Cilastatin), Penicillin-G Potassium, Amoxicillin, Erythromycin, Gentamycin, Ampicillin

²Methadone, Pentazocine, Tramadol, Morphin, Pethidine, Fentanyl, Propofol(Pofol)

³Dextrose 5+Nacl 0.9%, Sodium chloride 0.45%, Sodium chloride 0.9%, Dextrose / Nacl (1/3 - 2/3), Ringer, Sodium chloride 5%, Dextrose 20%

⁴Remdesivir-exir/ Oseltamivir/ favipiravir/ Lopinavir+Ritonavir 50: protease/ inhibitors

⁵Dexamethasone, Methyl Prednisolone, Prednisolone, Hydrocortisone (jaber), Triamcinolone, Betamethasone

⁶Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen, Ketorolac, Celexib

⁷Heparin (clexan)40, Clopidogrol-platomed, A.S.A, Warfarin, Enaxoprine 80-Exir

⁸Multivitamin, Vit B, Vit A, Folic acid, Ferros sulfate

رگرسیون لجستیک چندمتغیره مورد بررسی قرار گرفت. تمام متغیرها به روش Enter وارد مدل رگرسیون چندمتغیره شدند تا اثر هم‌زمان آن‌ها محاسبه شود. هم‌خطی بین متغیرهای کمی بررسی و رد شد. بعد از وارد کردن متغیرها به رگرسیون لجستیک چندمتغیره و مشاهده اثر تک‌تک متغیرها در حضور سایر متغیرها مشخص گردید که ارتباط آماری معناداری بین مصرف داروهای موثر بر سیستم رنین-آنژیوتانسین و گروه کنترل از نظر میزان مرگ و میر و داده‌های بالینی مانند شدت بیماری COVID-19

فشار خون بالا در همه بیماران کنترل شده و در محدوده مورد انتظار بود. در طول درمان، ۳۷ بیمار در گروه A و ۱۹ بیمار در گروه B از مرحله خفیف تا شدید پیشرفت کردند. در پایان مدت زمان بستری در بیمارستان، ۳۵ بیمار از گروه A و ۱۸ بیمار از گروه B فوت شدند و ۱۸ نفر با رضایت شخصی و سایر بیماران با توجه به بهبود نسبی در وضعیت بیماری کرونا ترخیص شدند.

در جدول شماره ۳، ارتباط مصرف داروهای موثر بر سیستم رنین-آنژیوتانسین با پیامد نهایی کووید ۱۹ (بهبود/مرگ) توسط

داروهای موثر بر سیستم رنین-آنژیوتانسین و تعداد روزهای بستری در هنگام ترخیص از بیمارستان در دو گروه مشاهده نشد. $(p = 0,40)$ وجود ندارد. ارتباط معنی داری بین مصرف $(p = 0,05)$ ، تب $(p = 0,72)$ ، و سطح اکسیژن موجود در خون

جدول ۳. ارتباط بین سابقه مصرف داروهای موثر بر سیستم رنین-آنژیوتانسین و بهبود/ مرگ و میر

پارامتر	گروه A	گروه B	سطح معناداری	نسبت شانس (فاصله اطمینان ۹۵ درصد)
شدت کرونا	۹,۵٪	۳۴٪	۰,۶۴۹	۱,۱۲ (۰,۶۸۸-۱,۸۲۳)
متوسط	۱۸,۵٪	۹٪		
شدید	۵۲٪	۵۷٪		
سطح اکسیژن خون زیر ۹۵	۷۵,۵٪	۷۴,۵٪	۰,۴۰۹	۱,۰۱۶ (۰,۹۸۶-۱,۰۶۶)
تب بالای ۳۷,۳ درجه	۱۹,۵٪	۲۷٪	۰,۷۲۵	۰,۹۰۸ (۰,۵۳۱-۱,۵۵۳)
میزان مرگ و میر	۲۵٪	۲۷٪	۰,۷۲۶	۰,۸۸ (۰,۴۳-۱,۸۰)
متوسط زمان بستری در بیمارستان (روزها)	۷	۷		

گروه A، بیماران با سابقه مصرف داروهای موثر بر سیستم رنین-آنژیوتانسین (n=139)

گروه B، بیماران بدون سابقه دریافت داروهای موثر بر سیستم رنین-آنژیوتانسین (n=67)

نتایج جدول ۴ نشان می دهد با حذف تاثیر عوامل مخدوشگر مانند سن، جنسیت، بیماری زمینه ای و وضعیت داروهای تجویز شده برای بیماران (داروهای antiviral و سایر داروها و مکمل های تجویز شده) در یک مدل رگرسیون چند متغیره هنوز هم ارتباط معناداری بین مصرف داروهای موثر بر سیستم رنین-آنژیوتانسین و پیامد نهایی (بهبود/ مرگ) بیماری کووید-۱۹ مشاهده نشد.

جدول ۴. بررسی تاثیر عوامل مخدوشگر

متغیر	ضریب □	خطای استاندارد S.E.	Beta	T	سطح معناداری
سن	۰,۰۲۱	۱,۱۸۲	۰,۳۵۵	۳,۲۵۱	۰,۰۵۷
جنس	۰,۸۲	۰,۵۷۳	۰,۱۹۸	۲,۱۲۴	۰,۵۶۷
بیماری زمینه ای	۰,۵۷	۱,۱۹۵	۰,۲۸۰	۱,۴۵۸	۰,۲۸۳
سایر داروها و مکمل های تجویز شده (بجز antiviral)	۰,۴۱	۱,۰۲۰	۰,۱۲۰	۱,۰۱۲	۰,۸۲۹
antiviral	۰,۴۷	۱,۰۵۸	۰,۱۱۷	۱,۱۱۴	۰,۷۵۲
P > 0.05 R ² = 0.195 R = 0.678					

بحث

در این مطالعه که در جمعیت قابل توجهی از بیماران مبتلا به کووید-۱۹ انجام گرفت، هیچ شواهدی مبنی بر افزایش یا کاهش شدت بیماری کووید-۱۹ با سابقه مصرف داروهای موثر بر سیستم رنین-آنژیوتانسین مشاهده نشد. نتایج مطالعه حاضر این نگرانی را که قرار گرفتن در معرض داروهای موثر بر سیستم رنین-آنژیوتانسین در بیماران مبتلا به عفونت کووید-۱۹ با احتمال خطر همراه است، تأیید نکرد. این مطالعه از دستورالعمل‌های کنونی مبنی بر عدم قطع مصرف داروهای موثر بر سیستم رنین-آنژیوتانسین در بیماران کووید-۱۹ و شرایط همه‌گیری آن حمایت می‌کند.

شیوع جهانی ویروس کرونا تهدیدی جدی و مهم برای سلامت انسان است. نتایج حاصل از مطالعات نشان می‌دهد که این ویروس در افرادی که دارای بیماری‌های زمینه‌ای و مزمن هستند باعث مرگ و میر بیشتری نسبت به افراد بدون بیماری زمینه‌ای می‌شود (۳، ۵). همچنین بر اساس نتایج موجود نزدیک به ۵۰ درصد از بیماران بستری در بیمارستان مشکوک به کووید-۱۹ دارای بیماری‌های مزمن از جمله قلبی عروقی، نارسایی حاد تنفسی، عروق مغزی و دیابت هستند (۳۴). در میان بیماران مبتلا به کووید-۱۹، فشار خون بالا یک عامل خطر مهم و یک بیماری مشترک برای بیماری‌های زمینه‌ای محسوب می‌شود (۳۵). با این حال، درمان با داروهای موثر بر سیستم رنین-آنژیوتانسین به طور گسترده در بین این بیماران استفاده می‌شود و این موضوع نگرانی‌هایی را در مورد مزایا یا معایب احتمالی استفاده از ACEIs/ARBs در عفونت کووید-۱۹ ایجاد می‌کند [۳۳]. مطالعه حاضر به بررسی پیش آگهی کووید-۱۹ در ارتباط با سابقه مصرف داروهای موثر بر سیستم رنین-آنژیوتانسین در مقایسه با گروه کنترل پرداخته است.

نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد که در کل تفاوت معناداری در مشخصه‌های بالینی مرتبط با شدت بیماری کووید-۱۹ بین سابقه مصرف داروهای موثر بر سیستم رنین-آنژیوتانسین و گروه بدون سابقه مصرف داروهای موثر بر سیستم رنین-آنژیوتانسین وجود ندارد. این نتایج با سایر مطالعات پیشین که که

ارتباطی بین استفاده از ACEIs/ARBs و پیامدهای بالینی منفی/مثبت کووید-۱۹ مشاهده نکردند (۲۳، ۳۶-۳۹)، همخوانی دارد. این یافته همچنین با بزرگترین پژوهش فرا تحلیلی انجام شده در رابطه با تاثیر استفاده از ACEIs/ARBs بر پیامدهای کوتاه مدت کووید-۱۹ همخوانی دارد (۴۰). جدیدترین مطالعه فرا تحلیلی در سال ۲۰۲۲ نیز نشان داد که استفاده از ACEIs/ARBs در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ خطر ابتلا، شدت بیماری یا مرگ و میر کووید-۱۹ را افزایش نمی‌دهد (۴۱)، که همراستا با نتایج پژوهش حاضر است.

از طرفی مطالعات متناقضی در رابطه با تجویز یا عدم مصرف داروهای موثر بر بیان یا فعالیت ACE2 وجود دارد، که در نتیجه آن سوالات مهمی در مورد استفاده از مهارکننده های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (۴۲) و مسدود کننده های گیرنده آنژیوتانسین II مطرح شده است (۹). از آغاز این همه گیری تأثیر استفاده از ACEIs/ARBs بر بیماران کووید-۱۹ موضوعی بحث برانگیز بوده است، و برخی از مطالعات با استفاده از داده‌های شیوع‌های قبلی ویروس کرونا و مطالعات پیش بالینی حتی خطر مصرف ACEIs/ARBs را مطرح کرده اند (۴۳).

SARS-CoV-2 به دامنه خارج سلولی گیرنده ACE2 در سلول های میزبان متصل می شود [۹]. در حالی که مطالعات حیوانی نشان داده است که ACEIs و ARBs در تنظیم بیان ACE2 نقش اساسی دارند [۷، ۸] (۴۴)، منطقی است که این فرضیه را مطرح کنیم که بیماران مبتلا به فشار خون که این داروها را مصرف می کنند ممکن است خطر بیشتری برای ابتلا به عفونت کووید-۱۹ داشته باشند. برخلاف این فرضیه، نتایج مطالعه حاضر شواهدی که بیماران باید داروهای ACEIs یا ARBs را که قبلاً تجویز شده اند قطع یا جایگزین کنند، ارائه نکرد. در توضیح این تناقض می توان گفت که برای اثرات پاتوژن SARS-CoV-2، اثر بر ACE2 اپیتلیوم تنفسی لازم است و تا کنون هیچ یک از مطالعات اثرات ACEIs/ARBs را بر بیان ACE2 در ریه ارزیابی نکرده اند [۳۵]. همچنین می توان گفت اثرات ACEIs/ARBs بر گیرنده ACE2 انسانی مشابه با اثرات مشاهده شده در مطالعات حیوانی نیست [۳۴].

است (۵۲، ۵۳). جالب توجه است که برخی از مطالعات کاهش در مرگ و میر در میان بیمارانی که به تنهایی از ARBs استفاده می کنند را نشان می دهند (۵۴). بنابراین تغییر دوزهای بالای ACEIs به ARBs یا سایر داروهای ضد فشار خون ممکن است به جلوگیری از تحریک ریوی ACEIs و التهاب کمک کند (۵۵). نتایج مطالعه حاضر نشان می دهد که هیچ ارتباطی بین مصرف ACEIs و یا ARBs و افزایش / کاهش شدت بیماری در مقایسه با یکدیگر وجود ندارد. اولین و بزرگترین پژوهش فرا تحلیلی انجام شده که مستقیماً به مقایسه ACEIs در مقابل ARBs می پردازد، موید نتیجه بدست آمده در مطالعه حاضر است (۴۰).

مطالعات و تحلیل های اخیر نشان می دهد که ACE2 ممکن است گیرنده میزبان کرونا ویروس ۲۰۱۹ nCoV/SARS-CoV-2 باشد (۲ و ۱) که توسط سلولهای اپیتلیال ریه، روده، کلیه و رگ های خونی بیان می شود (۳). سطح و الگوی بیان ACE2 انسانی در بافت های مختلف ممکن است برای حساسیت، علائم و پیامدهای بالینی عفونت nCoV/SARS-CoV-2-2019 بسیار مهم باشد. در همین راستا گزارش شده است که در جمعیت های آسیای شرقی، که ACE2 بیشتری در بافت ها نسبت به سایر جمعیت ها می باشند، ممکن است حساسیت یا پاسخ متفاوت به nCoV/SARS-CoV-2-2019 در شرایط مشابه مشاهده شود. بنابراین مقابله و کنترل در این جمعیت نیازمند حساسیت و دقت بیشتری است. (۴).

نتایج مطالعه حاضر با دستورالعمل های بالینی و اظهارات انجمن های علمی سازگار است و هیچ نشانه ای برای توقف ACEIs/ARBs در بیماران کووید-۱۹ وجود ندارد. در حال حاضر، تقریباً تمام مطالعات بزرگ بر عدم افزودن یا توقف مهارکننده های آنزیم مبدل آنژیوتانسین، بلوکرهای گیرنده آنژیوتانسین یا سایر آنتاگونیستهای سیستم رنین آنژیوتانسین-آلدوسترون تاکید کرده اند. با این وجود، تعادل منافع و مضرات مربوط به استفاده از این داروها و اینکه این تعادل در افراد متفاوت می باشد، باید مورد توجه قرار گیرد.

موضوع مهم دیگر استفاده از ACEIs/ARBs در نتایج بالینی بیماران کووید-۱۹ است. SARS-CoV پس از اتصال به ACE2 بیان ACE2 را در سلول های میزبان کاهش می دهد. در نتیجه RAS فعال می شود که به نوبه خود باعث آسیب شدید ریه و تشدید پیشرفت پنومونی می شود [۱۱]. بنابراین، یک مهارکننده RAS ممکن است نتایج بالینی بیماران مبتلا به کووید-۱۹ را بهبود بخشد. مطالعاتی که در این زمینه انجام شده است نشان می دهند که بیماران مبتلا به فشار خون که به کووید-۱۹ مبتلا می شوند ممکن است از مزایای مصرف ACEIs/ARBs بهره مند شوند (۷، ۴۵-۴۷). این مطالعات این فرضیه که داروهای کاهنده فعالیت آنژیوتانسین-۲، مانند ACEIs ها و یا ARB ها، می توانند آسیب ناشی از التهاب را در کووید-۱۹ کاهش دهند، را حمایت می کنند.

بیان ACE2 در بیماران که تحت درمان مهارکننده های ACE و مسدودکننده های آنژیوتانسین II قرار دارند به صورت قابل ملاحظه ای افزایش می یابد (۴۸). افزایش فشارخون همچنین با مهارکننده های ACEIs و ARBs درمان می شود که در نتیجه آن افزایش رو به بالای بیان ACE2 را شاهد هستیم.

از طرفی فعال کردن ACE2 با تحریک مسیر جایگزین از ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS Axis و پیشگیری از آپوپتوز سلولهای آلوئولی و یک مکانیسم بالقوه برای درمان بیماریهای التهابی ریه پیشنهاد شده است (۴۹). همچنین فعال شدن گیرنده ACE2 با مهار NF-κB و فعال کردن مسیر Nrf2/HO-1/NQO موجب کاهش پاسخ های التهابی و استرس اکسیداتیو می شود (۵۰). با این حال مطالعه حاضر اثر محافظتی استفاده از ACEIs/ARBs بر پیامدهای کووید-۱۹ از جمله مرگ و میر تایید نکرد.

گزارشات نشان می دهند که شدت کووید-۱۹ در بیماران مبتلا به فشار خون بالا و بیماریهای قلبی-عروقی شدید و گاهی مرگبار است (۵۱). مطالعاتی نیز وجود دارند که نشان می دهند استفاده از ACEIs، اما نه ARBs، به طور قابل توجهی با افزایش پیامدهای منفی بالخص مرگ و میر همراه

نتیجه گیری

در کل نتایج حاصل از این مطالعه حاکی از عدم تاثیر سابقه مصرف داروهای موثر بر سیستم رنین-آنژیوتانسین (ACEIs/ARBs) در پیش آگهی بیماری کووید-۱۹ و یا کاهش مرگ و میر در بیماران مبتلا به بیماری های زمینه ای مانند فشارخون بوده است. بر اساس شواهد موجود استمرار مصرف داروهای مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین و مهارکننده های گیرنده آنژیوتانسین در بیماران مبتلا به فشار خون که به کووید-۱۹ مبتلا شده اند توصیه میشود.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد که پشتیبان مالی این مطالعه بودند، تشکر و قدردانی می گردد.

حمایت مالی

این مطالعه بخشی از پایان نامه دانشجویی دکترای عمومی داروسازی بوده است و با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شده است.

تضاد منافع

نویسندگان هیچ گونه تعارض منافی اعلام نمی کنند.

مطالعات قبلی نشان داده اند که جنسیت، سن، سیگار کشیدن، سابقه و وجود دیابت بر نتایج کووید-۱۹ تأثیر می گذارد. کمتر مطالعه ای با تمرکز بر وجود عوامل مخدوش کننده انجام شده است. بررسی ارتباط استفاده از ACEIs/ARBs و پیامدهای کووید-۱۹ با در نظر گرفتن عوامل مخدوش کننده از نقاط قوت در مطالعه حاضر محسوب می شود.

در خصوص محدودیت های مطالعه حاضر می توان به محدودیتهای مرتبط با مطالعات همگروهی گذشته نگر اشاره کرد. بیماران مبتلا به کووید-۱۹ فقط از یک مرکز درمانی وارد مطالعه شدند. جمع آوری داده ها وابسته به نتایجی بود که به صورت دستی در سیستم ثبت اطلاعات وارد می شد، که ممکن است باعث اختلاف بین متغیرهای بالینی شده باشد. محدودیت های استفاده از پایگاه ثبت داده ها در بیمارستان شامل خطای اداری، دقت محدود کدها برای توصیف وضعیت، یا حذف کدهای بیماری همراه توسط کارکنان صدور صورت حساب یا کدگذاری نیز می تواند در نظر گرفته شود.

References

1. Griffin S. Covid-19: Commission describes “massive global failures” of pandemic response. British Medical Journal Publishing Group; 2022.
2. Sachs JD, Karim SSA, Aknin L, Allen J, Brosbøl K, Colombo F, et al. The Lancet Commission on lessons for the future from the COVID-19 pandemic. *The Lancet*. 2022;400(10359):1224-80.
3. Garg S, Kim L, Whitaker M, O’Halloran A, Cummings C, Holstein R, et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019—COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *Morbidity and mortality weekly report*. 2020;69(15):458.
4. Piva S, Filippini M, Turla F, Cattaneo S, Margola A, De Fulviis S, et al. Clinical presentation and initial management critically ill patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in Brescia, Italy. *Journal of critical care*. 2020;58:29-33.
5. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (albania NY)*. 2020;12(7):6049.
6. Pareek M, Bangash MN, Pareek N, Pan D, Sze S, Minhas JS, et al. Ethnicity and COVID-19: an urgent public health research priority. *The Lancet*. 2020;395(10234):1421-2.
7. Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin J-J, Xie 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. *Circulation research*. 2020;126(12):1671-81.
8. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJ, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(17):1653-9.

9. Marfella R, D'Onofrio N, Mansueto G, Grimaldi V, Trotta MC, Sardu C, et al. Glycated ACE2 reduces anti-remodeling effects of renin-angiotensin system inhibition in human diabetic hearts. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):146.
10. Wu C, Ye D, Mullick AE, Li Z, Danser AHJ, Daugherty A, et al. Effects of Renin-Angiotensin Inhibition on ACE2 and TMPRSS2 Expression: Insights into COVID-19. *bioRxiv*. 2020.
11. South AM, Tomlinson L, Edmonston D, Hiremath S, Sparks MA. Controversies of renin-angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16.۷-۳۰۵:(۶)
12. Rockx B, Baas T, Zornetzer GA, Haagmans B, Sheahan T, Frieman M, et al. Early upregulation of acute respiratory distress syndrome-associated cytokines promotes lethal disease in an aged-mouse model of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Virol*. 2009;83(14):7062-74.
13. Klein N, Gembardt F, Supe S, Kaestle SM, Nickles H, Erfinanda L, et al. Angiotensin-(1-7) protects from experimental acute lung injury. *Crit Care Med*. 2013;41(11):e334-43.
14. Sarzani R, Giulietti F, Di Pentima C, Giordano P, Spannella F. Disequilibrium between the classic renin-angiotensin system and its opposing arm in SARS-CoV-2-related lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2020;319(2):L325-L36.
15. Hofmann H, Geier M, Marzi A, Krumbiegel M, Peipp M, Fey GH, et al. Susceptibility to SARS coronavirus S protein-driven infection correlates with expression of angiotensin converting enzyme 2 and infection can be blocked by soluble receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;319(4):1216-21.
16. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005;11(8):875-9.
17. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020;367(6485):1444-8.
18. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med*. 2020;76:14-20.
19. Wang H, Yang P, Liu K, Guo F, Zhang Y, Zhang G, et al. SARS coronavirus entry into host cells through a novel clathrin- and caveolae-independent endocytic pathway. *Cell Res*. 2008;18(2):290-301.
20. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020;55.(۵)
21. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9.
22. Haga S, Yamamoto N, Nakai-Murakami C, Osawa Y, Tokunaga K, Sata T, et al. Modulation of TNF-alpha-converting enzyme by the spike protein of SARS-CoV and ACE2 induces TNF-alpha production and facilitates viral entry. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(22):7809-14.
23. de Ligt M, Hesselink MKC, Jorgensen J, Jocken JWE, Blaak EE, Goossens GH. The angiotensin II type 1 receptor blocker valsartan in the battle against COVID-19. *Obesity (Silver Spring)*. 2021;29(9):1-۶۲۳
24. Ishiyama Y, Gallagher PE, Averill DB, Tallant EA, Brosnihan KB, Ferrario CM. Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors. *Hypertension*. 2004;43(5):970-6.
25. Soler MJ, Ye M, Wysocki J, William J, Lloveras J, Batlle D. Localization of ACE2 in the renal vasculature: amplification by angiotensin II type 1 receptor blockade using telmisartan. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009;296(2):F398-405.
26. Sukumaran V, Tsuchimochi H, Tatsumi E, Shirai M, Pearson JT. Azilsartan ameliorates diabetic cardiomyopathy in young db/db mice through the modulation of ACE-2/ANG 1-7/Mas receptor cascade. *Biochem Pharmacol*. 2017;144:90-9.
27. de Simone G. Position statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Eur Soc Cardiol*. 2020;13.
28. Bozkurt B, Kovacs R, Harrington B. Joint HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19. *Journal of cardiac failure*. 2020;26(5):37.

29. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *Jama*. 2020;323(16):1574-81.
30. Wu C, Chen X, Cai Y, Zhou X, Xu S, Huang H, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine*. 2020;180(7):934-43.
31. Schultz WM, Kelli HM, Lisko JC, Varghese T, Shen J, Sandesara P, et al. Socioeconomic status and cardiovascular outcomes: challenges and interventions. *Circulation*. 2018;137(20):2166-78.
32. Kew KM, Malik P, Aniruddhan K, Normansell R. Shared decision-making for people with asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017.(^)
33. Souza ACR, Vasconcelos AR, Prado PS, Pereira CPM. Zinc, vitamin D and vitamin C: perspectives for COVID-19 with a focus on physical tissue barrier integrity. *Frontiers in nutrition*. 2020;7:295.
34. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475-81.
35. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *The lancet respiratory medicine*. 2020;8(4):e21.
36. Nouri-Vaskeh M, Kalami N, Zand R, Soroureddin Z, Varshochi M, Ansarin K, et al. Comparison of losartan and amlodipine effects on the outcomes of patient with COVID-19 and primary hypertension: A randomised clinical trial. *Int J Clin Pract*. 2021;75(6):e14124.
37. Huang Z, Cao J, Yao Y, Jin X, Luo Z, Xue Y, et al. Erratum to the effect of RAS blockers on the clinical characteristics of COVID-19 patients with hypertension. *Ann Transl Med*. 2020;8(17):1119.
38. Mancina G, Rea F, Ludernani M, Apolone G, Corrao G. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(25):2431-40.
39. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iurrate E, Johnson SB, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(25):2441-8.
40. Gnanenthiran SR, Borghi C, Burger D, Caramelli B, Charchar F, Chirinos JA, et al. Renin-Angiotensin System Inhibitors in Patients With COVID-19: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Led by the International Society of Hypertension. *Journal of the American Heart Association*. 2022;11(17):e026143.
41. Zhang X, Yu J, Pan LY, Jiang HY. ACEI/ARB use and risk of infection or severity or mortality of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2020;158:104927.
42. ACE A. Antihypertensive drugs and risk of COVID-19? *Nature*. 2003;426:450-54.
43. Ferrario CM, Ahmad S, Groban L. Mechanisms by which angiotensin-receptor blockers increase ACE2 levels. *Nature Reviews Cardiology*. 2020;17(6):378.-
44. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol*. 2020;94.(^)
45. Guo X, Zhu Y, Hong Y. Decreased mortality of COVID-19 with renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors therapy in patients with hypertension: a meta-analysis. *Hypertension*. 2020;76(2):e13-e4.
46. Ssentongo AE, Ssentongo P, Heilbrunn ES, Lekoubou A, Du P, Liao D, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and the risk of mortality in patients with hypertension hospitalised for COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Open heart*. 2020;7(2):e001353.
47. Lee MM, Docherty KF, Sattar N, Mehta N, Kalra A, Nowacki AS, et al. Renin-angiotensin system blockers, risk of SARS-CoV-2 infection and outcomes from CoViD-19: systematic review and meta-a
48. Wan Y, Graham R, Baric R, Li F. An analysis based on decade-long structural studies of SARS 3, *JVI Accepted Manuscript Posted Online 29 January 2020*. *J Virol*. 2020.
49. Sahu S, Patil CR, Kumar S, Apparsundaram S, Goyal RK. Role of ACE2-Ang (1-7)-Mas axis in post-COVID-19 complications and its dietary modulation. *Mol Cell Biochem*. 2022;477(1):225-40.
50. Muchtaridi M, Amirah SR, Harmonis JA, Ikram EHK. Role of Nuclear Factor Erythroid 2 (Nrf2) in the Recovery of Long COVID-19 Using Natural Antioxidants: A Systematic Review. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11.(^)

51. Matsushita K, Ding N, Kou M, Hu X, Chen M, Gao Y ,et al. The relationship of COVID-19 severity with cardiovascular disease and its traditional risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Global heart*. 2020;15.(۱)
52. Li M, Wang Y, Ndiwane N, Orner MB, Palacios N, Mittler B, et al. The association of COVID-19 occurrence and severity with the use of angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin-II receptor blockers in patients with hypertension. *PLoS One*. 2021;16(3):e0248652.
53. Kumar S, Nikraves M, Chukwuemeka U, Randazzo M, Flores P ,Choday P, et al. Safety of ACEi and ARB in COVID-19 management: A retrospective analysis. *Clinical Cardiology*. 2022;45(7):759-66.
54. Mortensen EM, Nakashima B, Cornell J, Copeland LA, Pugh MJ, Anzueto A, et al. Population-based study of statins, angiotensin II receptor blockers, and angiotensin-converting enzyme inhibitors on pneumonia-related outcomes. *Clinical infectious diseases*. 2012;55(11):1466-73.
55. Székács B, Várbiro S, Debreczeni L. High-dose ACEi might be harmful in COVID-19 patients with serious respiratory distress syndrome by leading to excessive bradykinin receptor activation. *Physiology International*. 2021;108(1):1-9.

*Original Article***COVID-19 prognosis with the use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors**

Received: 25/007/2023 - Accepted: 25/10/2023

Shima Shahrabadi¹
Saeid Eslami²
Fereshteh Sheybani³
Masoumeh Akbari⁴
Zhila Taherzadeh^{5*}

¹ Department of Pharmacodynamics and Toxicology, School of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

² Department of Medical Informatics, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

³ Departments of Infectious Diseases and Pathology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

⁴ Persian cohort research center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

⁵ Faculty of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Email: taherzadehzh@mums.ac.ir

Abstract

Introduction and purpose: This study was carried out with the aim of expressing the prognosis of COVID-19 with a history of taking drugs affecting the renin-angiotensin system in affected patients.

Methodology: In this cross-sectional observational-analytical study, the information of patients who were referred to Imam Reza (AS) hospital with suspected symptoms of COVID-19 from March 2018 to May 1400, was extracted from the registry system of Imam Reza (AS) Mashhad Hospital. Demographic information, underlying diseases and simultaneous use of other drugs, drugs used in the treatment of COVID-19, body temperature, blood oxygen level, progression of COVID-19, on the day of admission and the day of discharge in 139 patients with COVID-19 with history of use drugs affecting the renin-angiotensin system in the management of blood pressure (group A) were compared with 67 patients with COVID-19 who had no history of taking drugs affecting the renin-angiotensin system in the management of blood pressure. The duration of hospitalization and the final outcome (improvement/death) were also recorded for the patients.

Findings: There was no statistically significant relationship between the history of taking drugs affecting the renin-angiotensin system with the mortality rate ($p=0.72$) and clinical parameters such as the severity of the COVID-19 disease ($p=0.64$), fever ($p=0.72$) and the level of oxygen in the blood ($p=0.40$). There was no significant relationship between the use of drugs that affect the renin-angiotensin system and the number of days of hospitalization at the time of discharge from the hospital in both groups.

Conclusion: The history of taking drugs affecting the renin-angiotensin system does not play a major role in the exacerbation of the disease of COVID-19 or the increase in mortality in patients with hypertension.

Key words: Renin-angiotensin-aldosterone system, Covid-19, Coronavirus disease, Angiotensin-converting enzyme inhibitors, Angiotensin receptor blocker

Acknowledgement: There is no conflict of interest