



## บทความพื้นฟูวิชาการ ออนไลน์ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

### ความสัมพันธ์ระหว่าง ACE2, ยากลุ่ม ARBs, ยากลุ่ม ACEIs กับโรค COVID-19 Relevance between ACE2, ARBs, ACEIs and COVID-19

สุรวุฒิ วัฒนา

ภาควิชาเภสัชวิทยาและพิษวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์

นครปฐม

ติดต่อผู้พิมพ์ : watana\_s@su.ac.th

#### Surawut Watana

Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University,

Sanamchandra Palace, Nakhon Pathom

Corresponding author: watana\_s@su.ac.th

รหัส : 1006-1-000-005-09-2563

จำนวนหน่วยกิต : 2.50 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 8 กันยายน 2663

วันที่หมดอายุ : 7 กันยายน 2564

#### วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. ทราบถึงบทบาทของ angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) ในโรค COVID-19
2. ทราบถึงข้อแนะนำเกี่ยวกับการใช้ยากลุ่ม angiotensin receptor blockers และ angiotensin-converting enzyme inhibitors ในผู้ป่วยโรค COVID-19 หรือผู้มีความเสี่ยงสูงที่จะเป็นโรค COVID-19

#### บทคัดย่อ

การแพร่ระบาดของเชื้อ coronavirus สายพันธุ์ใหม่ซึ่งมีชื่อว่า severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) นำไปสู่การระบาดของโรค coronavirus disease 2019 (COVID-19) ทั่วโลก โดยที่มีการค้นพบว่า angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) มีบทบาทในการนำเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 เข้าสู่เซลล์ของอวัยวะเป้าหมาย ทั้งนี้ก่อนหน้านี้นี้ได้มีการศึกษาที่พบว่ายาในกลุ่ม angiotensin receptor blockers (ARBs) และยาในกลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) ทำให้การแสดงออกของ ACE2 ในสัตว์ทดลองเพิ่มขึ้น ซึ่งนำไปสู่ความกังวลว่าการใช้ยาในกลุ่ม ARBs และ ACEIs อาจเพิ่มความ

รุนแรงของโรค COVID-19 อย่างไรก็ตามจากผลการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าให้ผลในทางตรงกันข้าม โดยยากกลุ่ม ARBs สามารถบรรเทาการอักเสบของปอดในหนูที่ติดเชื้อ SARS-CoV ซึ่งเป็นเชื้อไวรัสที่มีความใกล้เคียงกับ SARS-CoV-2 นอกจากนี้ยังไม่เคยมีการศึกษาทางคลินิกที่บ่งบอกว่า ARBs และ ACEIs เร่งการนำเชื้อ SARS-CoV-2 เข้าสู่อวัยวะเป้าหมายหรือทำให้อาการของโรค COVID-19 รุนแรงขึ้น จากข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบันจึงมีคำแนะนำให้ใช้ยา ARBs และ ACEIs ต่อเนื่องในการรักษาผู้ป่วยโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดที่มีการติดเชื้อหรือเสี่ยงที่จะติดเชื้อ SARS-CoV-2

**คำสำคัญ :** SARS-CoV-2, COVID-19, ACE2, ARBs, ACEIs

## Abstract

The epidemic of a new species of coronavirus called severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has led to the outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) around the world. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) plays a role in bringing the SARS-CoV-2 virus into cells of the target organs. Previous studies have shown that angiotensin receptor blockers (ARBs) and angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) have increased the expression of ACE2 in laboratory animals. This leads to concerns that the use of ARBs and ACEIs may increase the severity of COVID-19. In contrast, animal studies showed that ARBs can alleviate lung inflammation in rats infected with SARS-CoV, which is a virus similar to SARS-CoV-2. In addition, no clinical study has shown that ARBs and ACEIs speed up the penetration of SARS-CoV-2 into the target organs or make the symptoms of COVID-19 worse. Based on current information, it is recommended to continue using ARBs and ACEIs in the treatment of patients with cardiovascular diseases who are infected or at risk of becoming infected with SARS-CoV-2.

**Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, ACE2, ARBs, ACEIs

## บทนำ

เชื้อ coronavirus สายพันธุ์ใหม่ชื่อ severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ถูกค้นพบเมื่อเดือนธันวาคม ค.ศ. 2019 ที่ประเทศจีน และเป็นสาเหตุให้มีการระบาดของโรค coronavirus disease 2019 (COVID-19) จนถึงปัจจุบัน อาการทางคลินิกของโรค COVID-19 เริ่มตั้งแต่การไม่แสดงอาการจนถึงการมีปอดอักเสบรุนแรงที่เรียกว่า acute respiratory distress syndrome (ARDS) จากรายงานสถานการณ์โรคระบุว่า ผู้ป่วยโรค COVID-19 ที่มีอาการรุนแรงและมีอัตราการเสียชีวิตสูงมักมีลักษณะเป็นผู้ป่วยสูงอายุ หรือเป็นผู้ป่วยที่มีโรคร่วมต่อไปนี้ ได้แก่ เบาหวาน ความดันโลหิตสูง และโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดอื่น ๆ<sup>1</sup> นอกจากนี้การค้นพบว่า angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) ทำหน้าที่ในการนำ SARS-CoV-2 เข้าสู่เซลล์ของอวัยวะเป้าหมายและนำไปสู่การเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัส<sup>2</sup> ก็นำไปสู่ความกังวลว่าการใช้ยา angiotensin receptor blockers (ARBs) และ angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) เพื่อรักษาอาการของเบาหวาน ความดันโลหิตสูง และโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดอื่น ๆ ในผู้ติดเชื้อ SARS-

Co-V-2 จะทำให้อาการของโรค COVID-19 รุนแรงขึ้น เนื่องจากมีรายงานว่า ARBs และ ACEIs ทำให้การแสดงออกของ ACE2 เพิ่มขึ้นในสัตว์ทดลอง บทความฉบับนี้จึงมุ่งเน้นที่จะทำความเข้าใจเกี่ยวกับ (1) บทบาทของ ACE2 ที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 และการเกิดปอดอักเสบ (2) บทบาทของ ARBs และ ACEIs ต่อการแสดงออกของ ACE2 และ (3) บทบาทของ ACE2, ARBs และ ACEIs ต่อโรค COVID-19

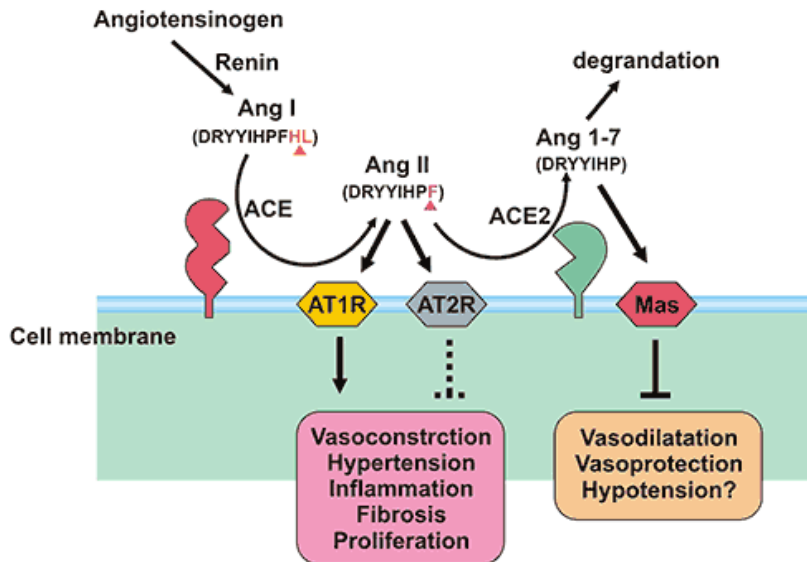
## Renin-Angiotensin-Aldosterone System

Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) เป็นระบบสำคัญในร่างกายที่มีบทบาทควบคุมการทำงานของระบบหัวใจและหลอดเลือด ไต และระบบอื่น ๆ ในร่างกาย โดยบทบาทที่สำคัญคือการควบคุมสมดุลของอิเล็กโทรไลต์และการควบคุมความดันโลหิต รวมทั้งบทบาทที่สำคัญอีกอย่างคือ การเกิด cardiac remodeling ซึ่งแสดงออกในลักษณะที่มีการเปลี่ยนแปลงในขนาด รูปร่าง และการทำงานของเซลล์หัวใจในลักษณะที่เป็นพยาธิสภาพ โดยมักเกิดร่วมกับการมีพังผืดซึ่งนำไปสู่ประสิทธิภาพในการบีบตัวของหัวใจที่ลดลง

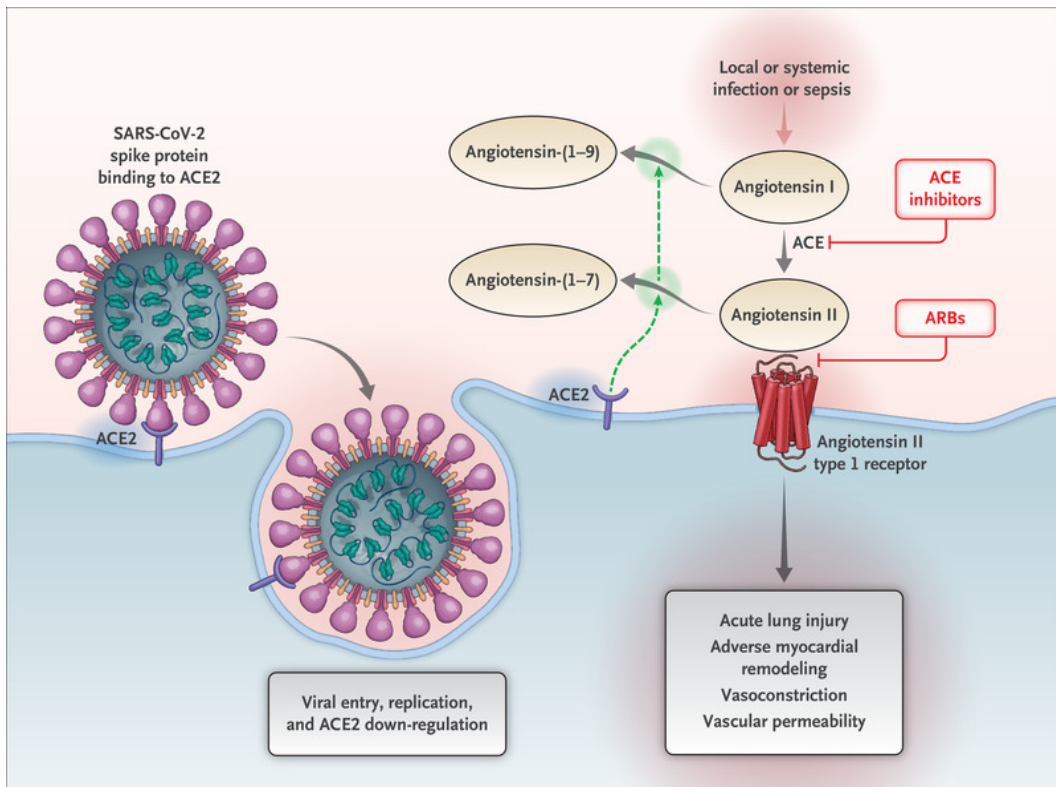
วิถีหลักของ RAAS ที่รู้จักกันดีและมีความเกี่ยวข้องกับการออกฤทธิ์ของยา ARBs และ ACEIs เป็นไปดังในรูปที่ 1 โดยสารรูป angiotensin I (Ang I) ถูกเปลี่ยนแปลงโดย angiotensin-converting enzyme (ACE) ได้เป็น angiotensin II (Ang II) ซึ่งเป็นสายเปปไทด์ที่มีกรดอะมิโน 8 ตัวที่สามารถจับกับ Ang II type 1 receptor (AT<sub>1</sub>R) ทำให้หลอดเลือดหดตัว มีการกักเก็บน้ำและโซเดียมไว้ในร่างกายมากขึ้น ทำให้ความดันโลหิตเพิ่มสูงขึ้น รวมทั้งเร่งกระบวนการ cardiac remodeling<sup>3</sup> ส่วนที่ปอดนั้นหากมีปริมาณของ Ang II ในระดับสูงจะทำให้เกิดการบาดเจ็บของปอดได้<sup>4</sup>

ส่วน ACE2 เป็นเอนไซม์ของระบบ RAAS ที่ถูกค้นพบเมื่อประมาณ ค.ศ. 2000 และมีหน้าที่ด้านการทำงานในวิถีหลักของระบบ RAAS ดังแสดงในรูปที่ 1 โดยที่ ACE2 จะเปลี่ยนแปลง Ang II ให้เป็น Angiotensin-(1-7) (Ang-(1-7)) ซึ่งเป็นสายเปปไทด์ที่มีกรดอะมิโน 7 ตัว และสารนี้สามารถกระตุ้นตัวรับชื่อ Mas Receptor (Mas-R)<sup>5</sup> ทำให้เกิดผลที่ตรงกันข้ามกับฤทธิ์ของ Ang II นั่นคือ Ang-(1-7) ทำให้หลอดเลือดคลายตัว ความดันโลหิตลดลง และต่อต้านกระบวนการ cardiac remodeling<sup>3</sup> ซึ่งสิ่งที่เกิดขึ้นนั้นนอกจากเป็นผลมาจากฤทธิ์ของ Ang-(1-7) แล้ว ก็ยังเป็นเพราะ ACE2 ทำให้ปริมาณของ Ang II ลดลงด้วยเช่นกัน การกระตุ้น AT<sub>1</sub>R โดย Ang II จึงลดลง ดังนั้นจะเห็นได้ว่าการทำงานในวิถีหลักของระบบ RAAS และ ACE2 นั้นเป็นการหักล้างฤทธิ์กัน เพื่อให้เกิดความสมดุลในการทำงานของอวัยวะภายในที่ควบคุมระบบสำคัญ ๆ ในร่างกาย หากอวัยวะในร่างกายมีปริมาณ ACE2 ลดลง ดังเช่นที่พบในการติดเชื้อ SARS-CoV (ซึ่งจะอธิบายใน ส่วนถัดไป) ก็จะทำให้ฤทธิ์ของ Ang II เติบโตขึ้น

ACE2 มีการกระจายตัวในหลายอวัยวะของร่างกาย นอกจากพบ ACE2 ที่หัวใจและหลอดเลือดแล้ว ก็ยังพบได้ที่ ไต ลำไส้ อวัยวะ และปอด ซึ่งการมี ACE2 ที่ปอดนี้เองที่มีบทบาทสำคัญต่อการติดเชื้อ SARS-CoV-2 ทั้งนี้พบ ACE2 ปริมาณมากที่เซลล์เยื่อหุ้มของถุงลมปอด<sup>6</sup> นอกจากนี้ยังพบ ACE2 ในเซลล์เยื่อหุ้มของโพรงจมูกเช่นกัน<sup>7</sup> อนึ่ง ACE2 เป็นเอนไซม์ที่ยึดจับบนผิวเซลล์ (membrane-bound ACE2) ดังแสดงในรูปที่ 2 อย่างไรก็ตามสามารถพบ ACE2 ในรูปแบบที่ไม่ได้ยึดจับกับผิวเซลล์ คือพบในรูปแบบ soluble form ที่กระจายในพลาสมา (plasma ACE2) ซึ่ง plasma ACE2 นี้ เกิดจากการที่เอนไซม์ A disintegrin and metalloproteinase 17 (ADAM17) ตัดพันธะที่ยึด membrane-bound ACE2 ไว้กับผิวเซลล์ โดยที่กระบวนการดังกล่าวถูกกระตุ้นได้โดย Ang II<sup>3</sup>



รูปที่ 1 Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) ซึ่งประกอบด้วยวิถีหลักในการสร้าง angiotensin II (Ang II) ที่ออกฤทธิ์ผ่านการจับกับ Ang II type 1 receptor (AT<sub>1</sub>R) และวิถีที่เปลี่ยนแปลงโดย angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) ได้ผลผลิตเป็น Ang-(1-7) ที่มีฤทธิ์ตรงข้ามกับ Ang II (คัดลอกรูปภาพจาก <https://www.cusabio.com/c-20982.html>)



รูปที่ 2 ACE2 จับกับ spike protein ของ SARS-CoV-2 ทำให้ไวรัสเข้าสู่เซลล์และเพิ่มจำนวนไวรัสในเซลล์ของอวัยวะเป้าหมาย ตามมาด้วยการเกิด down-regulation ของ ACE2 ซึ่งนำไปสู่การมีปริมาณของ Ang II เพิ่มขึ้น และมีความเกี่ยวข้องกับการบาดเจ็บของอวัยวะ (คัดลอกรูปภาพจาก <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMSr2005760>)

## บทบาทของ ACE2 กับการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 และการเกิดปอดอักเสบ

จากการระบาดของโรค SARS เมื่อปี ค.ศ. 2003 ที่เกิดจากเชื้อไวรัส SARS-CoV มีการศึกษาพบว่า membrane-bound ACE2 ทำหน้าที่จับกับ spike protein ของไวรัสซึ่งทำให้เชื้อไวรัส SARS-CoV เข้าสู่เซลล์เป้าหมาย เช่น เซลล์เยื่อของถุงลมปอด รวมทั้งมีการเพิ่มจำนวนของไวรัสในเซลล์<sup>8</sup> หลังจากนั้นเมื่อมีการระบาดของไวรัส SARS-CoV-2 ที่ทำให้เกิดโรค COVID-19 ในปี ค.ศ. 2019 ก็มีการศึกษาพบว่า SARS-CoV-2 เข้าสู่เซลล์และเพิ่มจำนวนได้ผ่านทางการจับกันระหว่าง spike protein และ membrane-bound ACE2 เช่นกัน<sup>2</sup> จากรูปที่ 2 หลังจากที่ spike protein ของ SARS-CoV-2 จับกับ membrane-bound ACE2 แล้วจะเกิดกระบวนการ internalization ทำให้ทั้ง SARS-CoV-2 และ membrane-bound ACE2 เข้าสู่ภายในเซลล์ ซึ่งในส่วนของ SARS-CoV-2 นั้นก็จะมีเพิ่มจำนวนของไวรัสภายในเซลล์ แต่สำหรับ membrane-bound ACE2 นั้นพบว่าผลของกระบวนการนี้ทำให้ membrane-bound ACE2 มีจำนวนลดลง เนื่องจาก membrane-bound ACE2 เกิด down-regulation ดังแสดงในรูปที่ 2<sup>9</sup> ดังนั้นจึงทำให้การทำงานของ membrane-bound ACE2 ที่อวัยวะเป้าหมายของการติดเชื้อ เช่น ปอด ลดลงเช่นกัน และทำให้มีการสะสมของ Ang II ตามมา<sup>9</sup>

ดังเป็นที่ประจักษ์ว่าการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV และ SARS-CoV-2 นำไปสู่การเกิดปอดอักเสบรุนแรงชนิด ARDS ได้ จึงมีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่าง ACE2 กับการเกิด ARDS ดังกล่าว โดยในปี ค.ศ. 2005 Imai และคณะ<sup>4</sup> ได้ทำการศึกษาในหนูที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดปอดอักเสบโดยวิธี acid aspiration ซึ่งทำโดยการหยดกรดผ่าน intratracheal tube พบว่าหนูที่ปอดอักเสบจาก acid aspiration มีปริมาณของ ACE2 ลดลง รวมทั้งถ้าใช้หนูที่ขาด ACE2 (ACE2 knockout mice) ก็จะทำให้อาการปอดอักเสบรุนแรงขึ้น และเมื่อให้หนูที่มีปอดอักเสบดังกล่าวได้รับ recombinant human ACE2 อาการปอดอักเสบก็ดีขึ้น นอกจากนี้การได้รับยา ARBs ก็ทำให้อาการปอดอักเสบดีขึ้นเช่นกัน ผลการศึกษานี้ได้แสดงให้เห็นถึงการเกิด ACE2 down-regulation ในภาวะปอดอักเสบรุนแรง รวมทั้งบทบาทในการบรรเทาอาการปอดอักเสบของ ACE2 นอกจากนี้ยังแสดงให้เห็นถึงการทำงานของ Ang II ที่สูงขึ้นในระหว่างปอดอักเสบซึ่งสามารถบรรเทาได้โดยการใช้ยา ARBs หลังจากนั้นในปีเดียวกัน นักวิจัยกลุ่มนี้ก็ได้นำเสนอผลการศึกษาเพิ่มเติมว่าเชื้อไวรัส SARS-CoV ทำให้เกิดปอดอักเสบรุนแรงในหนูเช่นกัน โดยที่ปริมาณของ ACE2 ที่ปอดของหนูที่มีปอดอักเสบจากการติดเชื้อไวรัสนั้นลดลง และเพื่อเป็นการยืนยันถึงความสำคัญของ ACE2 ต่อการติดเชื้อและการเพิ่มจำนวนของ SARS-CoV ผู้วิจัยได้ศึกษาใน ACE2 knockout mice ซึ่งพบว่าหนูดังกล่าวมีการนำไวรัส SARS-CoV เข้าสู่เซลล์ลดลงและมีการเพิ่มจำนวนของไวรัสลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ผู้วิจัยได้แสดงให้เห็นว่าหนูที่ได้รับการฉีด spike protein ของ SARS-CoV เกิดอาการปอดอักเสบรุนแรงที่สามารถบรรเทาได้โดย losartan ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม ARBs<sup>10</sup> จากผลการศึกษาทั้ง 2 เรื่องทำให้ทราบว่า การเกิดปอดอักเสบไม่ว่าจะมีสาเหตุจาก acid aspiration หรือการติดเชื้อ SARS-CoV ทำให้ปริมาณของ ACE2 ลดลง และอาการปอดอักเสบอาจเกิดเนื่องจากระดับ Ang II ที่เพิ่มสูงขึ้น ซึ่งสามารถบรรเทาได้ด้วยยาในกลุ่ม ARBs

การศึกษา 2 เรื่องข้างต้นเป็นการศึกษาในสัตว์ทดลองและไม่เกี่ยวข้องกับ SARS-CoV-2 ซึ่งเป็นสาเหตุของโรค COVID-19 อย่างไรก็ตามในเดือนมีนาคม ค.ศ. 2020 มีการรายงานการศึกษาจากสาธารณสุขประชาชนจีน โดยเป็นการศึกษาในผู้ป่วยโรค COVID-19 เพื่อศึกษาความเชื่อมโยงระหว่างผลตรวจทางห้องปฏิบัติการกับค่า viral load และอาการปอดอักเสบ ผลการศึกษานี้พบว่าการเพิ่มของระดับของ Ang II ในพลาสมาของผู้ป่วยโรค COVID-19 เพิ่มขึ้น และมีความสัมพันธ์กับ viral load และอาการปอดอักเสบ<sup>11</sup> ผู้วิจัยได้อภิปรายถึงแนวโน้มในการนำ ARBs มาใช้ในการรักษาโรค COVID-19 อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ทำ

ในผู้ป่วยเพียง 12 คน และไม่ได้ครอบคลุมถึงการตรวจด้านอื่น ๆ เช่น การตรวจหาปริมาณ ACE2 จึงยังไม่สามารถนำมาใช้เป็นหลักฐานเชิงประจักษ์ และควรมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

### บทบาทของ ARBs และ ACEIs ต่อการแสดงออกของ ACE2

ผลการศึกษาเกี่ยวกับ ARBs และ ACEIs ต่อการแสดงออกของ ACE2 มีความหลากหลาย ผลการศึกษาในช่วงแรกได้มาจากการศึกษาในสัตว์ทดลอง โดยยาในกลุ่ม ARBs เช่น olmesartan, losartan นั้นพบว่ามีผลเพิ่มปริมาณของ ACE2 mRNA และเอนไซม์ ACE2 ในสัตว์ทดลองที่ถูกเหนี่ยวนำให้มีความผิดปกติของระบบหัวใจและหลอดเลือดในลักษณะต่าง ๆ เช่น ความดันโลหิตสูง กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด<sup>12</sup> สำหรับยาในกลุ่ม ACEIs นั้น Ferrario และคณะ<sup>13</sup> ได้ทำการศึกษาโดยให้หนูได้รับ lisinopril และรายงานว่าการเพิ่มปริมาณของ ACE2 mRNA ที่หัวใจของหนู รวมทั้งทำให้ปริมาณของ Ang-(1-7) ในพลาสมาซึ่งเป็นผลผลิตที่เกิดจากฤทธิ์ของ ACE2 เพิ่มขึ้น ในขณะที่ปริมาณ Ang II ในพลาสมาลดลง ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Stanziola และคณะ ที่ให้หนูได้รับ enalapril<sup>14</sup> อย่างไรก็ตาม มีผู้ตั้งข้อสังเกตว่าขนาดของยาในกลุ่ม ARBs และ ACEIs ที่ใช้ศึกษาในสัตว์ทดลองดังกล่าวมีขนาดสูงกว่าขนาดที่ใช้ในทางคลินิก ดังนั้นอาจไม่เหมาะสมถ้าจะนำผลการศึกษาดังกล่าวมาคาดการณ์ถึงผลทางคลินิกในมนุษย์<sup>12</sup>

สำหรับการศึกษาในมนุษย์ที่มี ณ ปัจจุบันนั้น เป็นการศึกษาที่พบว่า ARBs และ ACEIs มีผลเพิ่มปริมาณของ ACE2 ในพลาสมา<sup>15</sup> หรือปัสสาวะ<sup>16</sup> ซึ่ง Vaduganathan และคณะ ได้เสนอแนวคิดว่าการศึกษาระดับของ plasma ACE2 อาจไม่สะท้อนถึงการทำงานที่แท้จริงของ membrane-bound ACE2 ที่นอกจากมีบทบาทในการนำไวรัสเข้าเซลล์แล้ว ยังมีความเกี่ยวข้องกับการบาดเจ็บของอวัยวะต่าง ๆ ด้วย<sup>9</sup> ดังนั้นควรมีการศึกษาทางคลินิกที่สะท้อนให้เห็นถึงผลของ ARBs และ ACEIs ต่อปริมาณและการทำงานของ ACE2 ที่อวัยวะต่าง ๆ

### บทบาทของ ACE2, ARBs และ ACEIs ต่อโรค COVID-19

ดังที่ได้กล่าวไว้ข้างต้นว่า ACE2 มีบทบาทในการนำไวรัสเข้าสู่เซลล์และเพิ่มจำนวนไวรัสในอวัยวะเป้าหมาย ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยโรค COVID-19 มีอาการปอดอักเสบรุนแรงชนิด ARDS โดยสิ่งที่ตรวจพบจากการศึกษาในสัตว์ทดลองคือการมี ACE2 ลดลง รวมทั้งพบว่ายาในกลุ่ม ARBs และ recombinant human ACE2 สามารถบรรเทาความรุนแรงของปอดอักเสบที่หน้าจะมีสาเหตุเนื่องจากระดับของ Ang II ที่เพิ่มขึ้น จากสิ่งที่พบดังกล่าวแสดงถึงการเปลี่ยนแปลงในการทำงานของระบบ RAAS ในระหว่างการเป็นโรค COVID-19 โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่มีอาการรุนแรง ในที่นี้จะขอยกกล่าวถึงบทบาทของ ACE2, ARBs และ ACEIs ซึ่งดำเนินการทำงานในวิถีหลักของระบบ RAAS ใน 2 ประเด็น ดังนี้

**ประเด็นที่ 1 บทบาทของ ACE2, ARBs และ ACEIs ในการบรรเทาความรุนแรงจากการบาดเจ็บของอวัยวะในโรค COVID-19** สำหรับในประเด็นนี้ยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกใดที่ยืนยันถึงประสิทธิภาพของยาดังกล่าว อย่างไรก็ตาม ณ ปัจจุบันได้มีการยื่นขอวิจัยทางคลินิกในลักษณะ randomized-controlled trial เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยาด้าน RAAS ต่ออัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรค COVID-19 รวมทั้งผลด้านอื่น ๆ เช่น ระยะเวลาพักรักษาตัวในโรงพยาบาล ซึ่งต้องรอดูผลการศึกษาต่อไป สำหรับในส่วนของการศึกษา human ACE2 นั้น เคยมีการวิจัยทางคลินิกเพื่อประเมินถึงประสิทธิภาพของ recombinant human ACE2 ในการรักษา ARDS<sup>17</sup> ผลการศึกษาพบว่าหลังจากได้รับยาดังกล่าว ผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี ไม่มีอาการข้างเคียงที่

รุนแรง และผู้ป่วยมีระดับของ Ang II ในพลาสมาลดลง ในขณะที่ระดับของ Ang-(1-7) เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตาม ไม่พบความแตกต่างในค่าดัชนีการทำงานของปอดระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาและกลุ่มควบคุม และเนื่องจากไม่เห็นถึงประสิทธิภาพของ recombinant human ACE2 ในการบรรเทาปอดอักเสบ การวิจัยนี้จึงยุติลง ทั้งนี้แนวคิดเกี่ยวกับการเพิ่ม ACE2 เพื่อป้องกันการบาดเจ็บของอวัยวะในโรค COVID-19 ก็ยังคงอยู่<sup>18</sup>

ประเด็นที่ 2 บทบาทของ ACE2, ARBs และ ACEIs ในการรักษาโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรค COVID-19 ดังที่ได้กล่าวไว้ข้างต้นว่า ณ ปัจจุบัน ยังไม่เคยมีการศึกษาทางคลินิกที่บ่งบอกว่า ARBs และ ACEIs เร่งการนำเชื้อ SARS-CoV-2 เข้าสู่อวัยวะเป้าหมายหรือทำให้อาการของโรค COVID-19 รุนแรงขึ้น อีกทั้งในช่วงเดือนเมษายนถึงพฤษภาคม ค.ศ. 2020 นี้ก็ได้มีการศึกษาทางคลินิกที่แสดงให้เห็นถึงความปลอดภัยของการใช้ ARBs และ ACEIs ในผู้ป่วยโรค COVID-19 โดยการศึกษาแรกเป็นการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ที่รายงานว่า ARBs และ ACEIs ไม่ได้ทำให้อาการของโรค COVID-19 รุนแรงขึ้น<sup>19</sup> ซึ่งก็สอดคล้องกับผลการศึกษาของ de Abajo และคณะ<sup>20</sup> ประกอบกับองค์การอนามัยโลกได้ออกประกาศในเดือนพฤษภาคม ค.ศ. 2020 ที่ชี้แนะว่าการใช้ ARBs และ ACEIs ไม่ทำให้อาการของโรค COVID-19 แย่ลง<sup>21</sup> ดังนั้นด้วยข้อมูลที่มีอยู่ ณ ปัจจุบัน จึงมีคำแนะนำจากสมาคมแพทย์โรคระบบหัวใจและหลอดเลือดของสหภาพยุโรปและประเทศสหรัฐอเมริกา ให้ใช้ยาในกลุ่ม ARBs และ ACEIs เพื่อรักษาโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรค COVID-19 ต่อไป<sup>22,23,24</sup>

## บทสรุป

ACE2 เป็นเอนไซม์ที่ดำเนินการทำงานในวิถีหลักของระบบ RAAS ในขณะเดียวกัน ACE2 ก็มีบทบาทในการนำไวรัส SARS-CoV-2 เข้าสู่เซลล์และเพิ่มจำนวนไวรัสในเซลล์ของอวัยวะเป้าหมาย ซึ่งนำไปสู่การมี ACE2 ลดลงและมีการบาดเจ็บของอวัยวะ ทั้งนี้ในด้านการรักษาเพื่อบรรเทาการบาดเจ็บของอวัยวะที่พบในโรค COVID-19 นั้น ก็กำลังมีการศึกษาวิจัยถึงประสิทธิภาพของ ARBs ต่อประเด็นดังกล่าว ในอีกด้านหนึ่งนั้น ถึงแม้ว่าผลการศึกษาระดับพรีคลินิกจะแสดงว่า ARBs และ ACEIs เพิ่มการแสดงออกของ ACE2 แต่ก็ยังไม่มีผลการศึกษาทางคลินิกที่แสดงว่า ARBs และ ACEIs ทำให้อาการของโรค COVID-19 รุนแรงขึ้น ดังนั้นจึงควรใช้ ARBs และ ACEIs ในการรักษาโรคหัวใจและหลอดเลือดที่เป็นข้อบ่งชี้ของยาดังกล่าว เช่น ภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ความดันโลหิตสูง ในผู้ป่วยที่กำลังเป็นโรคหรือมีความเสี่ยงสูงที่จะเป็นโรค COVID-19 ต่อไป

## เอกสารอ้างอิง

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497–506.
2. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;187:271–280.
3. Mendoza-Torres E, Oyarzun A, Mondaca-Ruff D, Azocar A, Castro P, Jalil J, et al. ACE2 and vasoactive peptides: novel players in cardiovascular/renal remodeling and hypertension. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2015;9:217–237.

4. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 2005;436:112–116.
5. South A, Diz D, Chappell M. COVID-19, ACE2 and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2020;318:H1084–H1090.
6. Zhang H, Penninger J, Li Y, Zhong N, Slutsky A. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 2020;46:586–590.
7. Sungnak W, Huang N, Becavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med* 2020;26:681–687.
8. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426:450–453.
9. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:1653–1659.
10. 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;11:875–879.
11. Liu Y, Yang Y, Zhang C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci* 2020;63:364–374.
12. 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* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 29]. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41440-020-0455-8>
13. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation* 2005;111:2605–2610.
14. Stanzola L, Greene L, Santos R. Effect of chronic angiotensin converting enzyme inhibition on angiotensin I and bradykinin metabolism in rats. *Am J Hypertens* 1999;12:1021–1029.
15. Sama I, Ravera A, Santema B, van Goor H, ter Maaten J, Cleland J, et al. Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme 2 in men and women with heart failure and effects of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors. *Eur Heart J* 2020;41:1810–1817.
16. 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. *Am J Hypertens* 2015;28:15–21.
17. Khan, A., Benthin, C., Zeno, B. *et al.* A pilot clinical trial of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* [Internet]. 2017 [cited 2020 May 29]; 21, 234: Available from: <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1823-x>



18. Cheng H, Wang Y, Wang G-Q. Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. *J Med Virol* 2020;92:726–730.
19. 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* [Internet]. 2020 [cited 2020 June 1]: Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15572>
20. de Abajo F, Rodríguez-Martín S, Lerma V, Mejía-Abril G, Aguilar M, García-Luque A, et al. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. *Lancet* 2020;395:1705–1714.
21. World Health Organization. COVID-19 and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and receptor blockers. [Internet] 2020. [cited 2020 June 1]: Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/covid-19-and-the-use-of-angiotensin-converting-enzyme-inhibitors-and-receptor-blockers>
22. ESC Council on Hypertension. Position statement of the ESC Council on hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers. [Internet] 2020. [cited 2020 June 1]: Available from: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)
23. European Society of Hypertension. Statement of the European Society of Hypertension (ESH) on hypertension, renin angiotensin system blockers and COVID-19. [Internet] 2020. [cited 2020 June 1]: Available from: <https://www.eshonline.org/spotlights/esh-statement-covid-19/>
24. The American Heart Association, the Heart Failure Society of America, and the American College of Cardiology. Patients taking ACE-i and ARBs who contract COVID-19 should continue treatment, unless otherwise advised by their physician. [Internet] 2020. [cited 2020 June 1]: Available from: <https://newsroom.heart.org/news/patients-taking-ace-i-and-arbs-who-contract-covid-19-should-continue-treatment-unless-otherwise-advised-by-their-physician>