

REVIEW ARTIKEL: EFEK PENGGUNAAN ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITOR (ACEI) DAN ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKER (ARB) PADA PASIEN COVID-19 DENGAN KOMORBID HIPERTENSI

Sausan Rihhadatulaisy¹, Iyan Sopyan²

¹Program Studi Profesi Apoteker Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

²Departemen Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

sausan16001@mail.unpad.ac.id

diserahkan 29/07/2021, diterima 21/10/2021

ABSTRAK

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit pandemi global yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)* dan muncul pertama kali di kota Wuhan, Provinsi Hubei, Tiongkok, China pada Desember 2019. SARS-CoV-2 merupakan virus yang berikatan dengan *angiotensin converting enzyme 2 (ACE2)* di paru-paru sehingga penggunaan *angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI)* dan *angiotensin receptor blockers (ARB)* secara teoritis dapat meningkatkan pengikatan SARS-Cov-2 ke paru-paru serta efek patofisiologisnya menyebabkan cedera paru yang lebih besar dan penggunaannya pada pasien COVID-19 untuk mengontrol hipertensi masih dipertanyakan. *Review* artikel ini bertujuan untuk mengkaji efek penggunaan pengobatan hipertensi ACEI dan ARB pada pasien COVID-19 dengan metode studi literatur. Hasil yang didapatkan bahwa penggunaan ACEI atau ARB lebih disarankan dibandingkan dengan golongan antihipertensi lain untuk mengontrol tekanan darah pada pasien COVID-19.

Kata Kunci: COVID-19, Hipertensi dan COVID-19, penghambat enzim konversi angiotensin, pengeblokan reseptor angiotensin, dan pengeblokan kanal kalsium.

ABSTRACT

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) is a global pandemic disease caused by *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)* and first appeared in the city of Wuhan, Hubei Province, China, China in December 2019. SARS-CoV-2 is a virus that binds to *angiotensin converting enzyme 2 (ACE2)* in the lungs so that the use of *angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs)* and *angiotensin receptor blockers (ARBs)* can theoretically increase the binding of SARS-Cov-2 to the lungs and its pathophysiological effects cause greater lung injury and their use in COVID-19 patients to control hypertension is questionable. This article review aims to examine the effect of using ACEI and ARB hypertension treatment in COVID-19 patients using the literature study method. The results showed that the use of ACEIs or ARBs was recommended compared to other antihypertensive groups to control blood pressure in COVID-19 patients.

Keywords: Angiotensin converting enzyme blocker, Angiotensin receptor blocker, Calcium channel blocker, COVID-19, Hypertension & COVID-19

PENDAHULUAN

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)*. Penyakit ini pertama kali ditemukan di kota Wuhan, Provinsi Hubei, Tiongkok, China pada Desember 2019 (Guo, *et al.*,2020; Kasanga, *et al.*,2020). COVID-19 menyebar dengan cepat dari Tiongkok ke seluruh dunia dan dinyatakan sebagai pandemic global oleh *World Health Organisation (WHO)* pada 11 Maret 2020 (WHO,2021).

Pada 18 November 2020, *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)* telah menginfeksi 56 juta orang dan menyebabkan 1,3 juta kematian. Di Indonesia terdapat 478.720 kasus dengan 15.503 kematian yang diakibatkan COVID-19 dan jumlah ini masih bertambah setiap harinya (Vafadar, *et al.*,2021).

SARS-CoV-2 merupakan virus corona ke tujuh yang diidentifikasi dapat menimbulkan infeksi pada manusia. Virus ini memiliki kemiripan genetik dengan SARS-CoV yang pernah menimbulkan wabah SARS di Cina pada tahun 2002 (Lu, *et al.*,2020). Pada COVID-19, infeksi ditransmisikan melalui droplet di udara dan invasi terjadi dengan ikatan antara protein spike pada virus dengan reseptor ACE-2 pada penderita (Wan, *et al.*,2020).

Terdapat beberapa faktor risiko terjadinya COVID-19, seperti usia lebih dari 65 tahun, merokok, serta memiliki penyakit komorbid seperti hipertensi, diabetes, penyakit kardiovaskular, dan penyakit di sistem pernapasan, misalnya asma dan PPOK (Danser, *et al.*,2020; Fang, *et al.*,2020; Jin, *et al.*,2020). Salah satu yang menjadi perhatian adalah pasien dengan komorbid hipertensi, dikarenakan hipertensi mempengaruhi lebih dari 1,4 miliar orang di seluruh dunia (Mills, *et al.*,2016) dan telah dikaitkan dengan peningkatan

morbiditas dan mortalitas yang nyata pada COVID-19 (Wu, *et al.*,2020; Zhon, *et al.*,2020; Huang, *et al.*,2020). Sekitar 30% pasien SARS-CoV-2 memiliki hipertensi sebagai komorbiditas, dan pasien ini menderita CFR hingga 14% (Zhou, *et al.*,2020; Wang, *et al.*,2020).

SARS-CoV-2, virus yang mengakibatkan COVID-19, berikatan dengan ACE2 di paru-paru untuk masuk ke dalam sel, sehingga penggunaan *angiotensin converting enzym inhibitor (ACEI)* dan *angiotensin receptor blockers (ARB)* dalam mengontrol hipertensi masih dipertanyakan, apakah tetap digunakan atau disarankan menggunakan pengobatan golongan lain (Aronson dan Ferner,2020). Maka dari itu, artikel ini bertujuan untuk mengkaji efek penggunaan pengobatan hipertensi ACEI dan ARB pada pasien COVID-19 dengan metode studi literatur.

METODE

Metode yang digunakan dalam *review* ini adalah studi literatur dengan pencarian secara online berkaitan dengan penggunaan ACEI dan ARB pada pasien COVID-19 yang diambil dari jurnal ilmiah. Dalam melakukan penulisan *review* artikel ini dilakukan dengan pencarian melalui *Google Scholar* dan *PubMed* dengan kata pencarian "*Hypertension*", "*COVID-19*", "*SARS-CoV-2*", "*Angiotensin converting enzyme inhibitor*", "*Angiotensin reseptor blockers*", "*Canal Calcium Blockers*". Pencarian lebih lanjut dilakukan secara manual dengan menskrining data primer yang sesuai agar dapat digunakan sebagai acuan pustaka artikel. Pustaka artikel yang diinklusi adalah jurnal internasional yang diterbitkan 10 tahun terakhir (2011-2021). Pencarian data primer menghasilkan 15 jurnal dan setelah melalui tahap skrining jurnal yang digunakan sebagai pustaka sebanyak 10 jurnal.

HASIL DAN PEMBAHASAN

SARS-CoV-2 memiliki protein struktur protein tiga dimensi (*spike*) yang dapat mengikat reseptor ACE2 manusia secara erat. Oleh karena itu, sel-sel dengan ekspresi ACE2 dapat bertindak sebagai sel target dan rentan terhadap Infeksi SARS-CoV-2 (Gheblawi, *et al.*,2020). ACE2 adalah aminopeptidase yang terikat pada membran yang memiliki peran penting dalam sistem kardiovaskular. Oleh karena itu, sangat memungkinkan bahwa SARS-CoV-2 dapat memberikan efek yang tidak diinginkan pada jantung dan pembuluh darah, dengan perubahan yang dihasilkan dalam sistem kardiovaskular (Zhou, *et al.*,2020).

Sebagian besar organisasi medis termasuk *American Heart Association* dan *European Society of Cardiology* merekomendasikan untuk mempertahankan terapi ACEI atau ARB pada semua pasien hipertensi dengan COVID-19. ARB dan ACE *inhibitor* adalah dua jenis penghambat sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) yang biasa digunakan sebagai obat pilihan pertama pada hipertensi, gagal jantung, keadaan pasca-infark miokard, dan penyakit ginjal kronis dan juga meningkatkan ekspresi ACE2 (Mancia, *et al.*,2020; Wrapp, *et al.*,2020).

ACEI dan ARB adalah salah satu agen antihipertensi yang paling sering diresepkan di sebagian besar negara maju. Obat ini aman, dapat ditoleransi dengan baik, dan efektif sebagai terapi lini pertama. Namun, bukti yang muncul menunjukkan bahwa ACEI dan ARB dapat meningkatkan kerentanan pasien terhadap masuknya sel inang SARS-CoV-2 dan propagasi melalui peningkatan regulasi situs pengikatan virus ACE2 (Aronson dan Ferner,2020; Vaduganathan, *et al.*,2020; Furuhashi, *et al.*,2015) yang secara teoritis dapat meningkatkan pengikatan SARS-Cov-2 ke paru-paru dan efek

patofisiologisnya yang menyebabkan cedera paru yang lebih besar (Furuhashi, *et al.*,2015). Dilaporkan juga bahwa ARB atau ACEI, seperti seperti losartan, olmesartan, dan lisinopril, menyebabkan peningkatan level mRNA ACE2 jantung pada model hewan (Zhang, *et al.*,2020).

Maka dari itu menurut penelitian dari Fang *et al* (2020) obat pemodulasi ACE-2 seperti ACEI atau ARB mungkin harus dihindari, sebagai pengobatan alternatif yang cocok penelitian tersebut menyarankan penggunaan CCB karena terbukti tidak meningkatkan ekspresi atau aktivitas ACE-2. Namun, tidak ada konsensus mengenai apakah risiko dan tingkat keparahan infeksi SARS-CoV-2 dapat ditingkatkan atau dikurangi dengan penggunaan agen tersebut (Vaduganathan, *et al.*,2020; Esler M dan Esler D,2020; Liu, *et al.*,2012).

Pada penelitian Semenzato *et al* (2021) menyatakan bahwa penggunaan ACEI dan ARB dikaitkan dengan risiko rawat inap COVID-19 yang lebih rendah dibandingkan dengan CCB, dan didapatkan bahwa risiko intubasi/kematian lebih rendah untuk pengguna ACEI daripada pengguna ARB. Selain itu, terapi ACEI atau ARB meningkatkan jumlah sel limfosit T CD3+ dan CD8+ dalam darah perifer dan menurunkan *viral load* puncak dibandingkan dengan obat antihipertensi lainnya. Studi ini mendukung hipotesis bahwa ACEI atau ARB berpotensi meningkatkan hasil klinis pasien COVID-19 dengan hipertensi (Meng, *et al.*,2020). Selain itu, terdapat penelitian yang dilakukan pada orang dewasa 85 tahun, pasien yang memakai ACEI, tetapi bukan ARB, memiliki kemungkinan infeksi yang lebih rendah dibandingkan dengan mereka yang menggunakan CCB/beta bloker/thiazid (An, *et al.*,2020).

Selain itu, inhibitor RAS telah terbukti terkait dengan penurunan mortalitas pada pasien

dengan sepsis (Hsu, et al.,2020). Angiotensin II secara positif mengatur ekspresi sitokin inflamasi melalui aktivasi AT1R (Wang, et al.,2012). Tingkat yang terlalu tinggi sitokin inflamasi berbahaya bagi hasil dari pasien COVID-19. Oleh karena itu, disarankan agar bermanfaat bagi pasien COVID-19 untuk menggunakan ACEI/ ARB untuk menghambat RAS (Wang, et al.,2012).

Studi observasional terbaru tentang COVID-19 yang dikonfirmasi pasien telah meningkatkan keyakinan bahwa obat ACEI dan ARB tidak berbahaya yang dilakukan pada studi kasus-kontrol terhadap 6272 pasien COVID-19 di Lombardy, Italia, cocok dengan 30.759 kontrol, dikonfirmasi bahwa tidak ada bukti bahwa ACEI atau ARB dikaitkan dengan berbagai risiko COVID-19.18 Penelitian lain yang dilakukan terhadap 2877 di Huo Rumah Sakit Shen Shan, di Wuhan, Tiongkok menunjukkan bahwa pasien dengan hipertensi memiliki peningkatan dua kali lipat dalam risiko relatif kematian dibandingkan dengan pasien tanpa hipertensi dan pasien dengan riwayat hipertensi tetapi tanpa pengobatan antihipertensi dikaitkan dengan risiko kematian yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan mereka dengan pengobatan antihipertensi. Penggunaan inhibitor RAAS cenderung memiliki risiko kematian yang lebih rendah dibandingkan dengan penggunaan non-RAAS inhibitor (Chen, et al.,2021).

Disisi lain, terdapat penelitian dari tiga jenis obat antihipertensi CCB seperti, benidipine HCl atau amlodipine besilat, mempresentasikan aktivitas anti-SARS-CoV-2 yang kuat secara in vitro. Namun dibutuhkan penelitian lebih lanjut termasuk ukuran sampel yang lebih besar untuk mengkonfirmasi kemanjuran CCB dalam mengobati pasien COVID-19 yang memiliki hipertensi sebagai komorbiditas (Zhang, et al.,2020).

Terdapat penelitian lain yang menunjukkan terapi golongan penghambat saluran kalsium non-dihidropiridin yaitu verapamil yang sebagian besar telah digantikan oleh ACEI, ARB, dan penghambat saluran kalsium dihidropiridin di era modern, didapatkan bahwa verapamil mungkin tepat sebagai agen lini pertama untuk pengelolaan hipertensi pada pasien dengan COVID-19 jika dilihat dari penelitian pada hewan yang telah menunjukkan bahwa verapamil tidak berpengaruh pada ekspresi ACE2 (Inciardi, et al.,2020).

Namun, *European Society of Cardiology* merekomendasikan kelanjutan pengobatan mengingat fakta bahwa belum adanya bukti klinis atau ilmiah yang menyarankan bahwa pengobatan dengan ACEI atau ARB harus dihentikan karena infeksi COVID-19. Demikian pula, *American College of Cardiology* menyarankan bahwa pasien harus terus menggunakan obat ini untuk gagal jantung, hipertensi, atau penyakit jantung iskemik, dan bahwa jika COVID-19 terjadi, keputusan pengobatan individual harus dibuat sesuai dengan status hemodinamik dan presentasi klinis setiap pasien (Bozkurt, et al.,2020; Gupta dan Misra,2020; Schiffrin, et al.,2020; Speth,2020).

SIMPULAN

Penggunaan ACEI atau ARB lebih disarankan pada pasien hipertensi penderita COVID-19 dan belum ada bukti klinis atau ilmiah bahwa penggunaan ACEI atau ARB berbahaya. Sehingga, tidak ada perubahan untuk rekomendasi pengobatan ini yang diperlukan selama pandemi COVID-19 dan penggunaan agen hipertensi tetap dipertahankan untuk kontrol tekanan darah dengan pemeriksaan tekanan darah secara rutin.

DAFTAR PUSTAKA

- An J, Wei R, Zhou H, Luong T, Gould M, Mefford M, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers Use and COVID-19 Infection Among 824,650 Patients with Hypertension from a US integrated Healthcare System. *J Am Heart Assoc.* 2020; 10(3).
- Aronson JK and Ferner RE. Drugs and the renin-angiotensin system in covid-19. *BMJ.* 2020; 369(m1313).
- Bozkurt B, Kovacs R, and Harrington B. Joint HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19. *J Card Fail.* 2020; 26(370).
- Chen G, Li X, Gong Z, Xia H, Wang Y, Wang X, et al. Hypertension as a sequela in patients of SARS-CoV-2 infection. *PLoS ONE.* 2021; 16(4): e0250815.
- Danser AHJ, Epstein M, Batlle D. Renin-angiotensin system blockers and the COVID-19 pandemic: at present there is no evidence to abandon renin-angiotensin system blockers. *Hypertension.* 2020; 75: 1382-1385.
- Esler M, Esler D. Can angiotensin receptor-blocking drugs perhaps be harmful in the COVID-19 pandemic?. *J Hypertens.* 2020; 38: 781-782.
- Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?. *Lancet Respir Med.* 2020; 8: e21.
- Furuhashi M, Moniwa N, Mita T, Fuseya T, Ishimura S, Ohno K, 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.
- Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Turner AJ, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res.* 2020; 126:1456–1474.
- Guo, Y., Cao, Q., Hong, Z., et al. 2020. The origin, transmission, and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Military Med Res.* 2020; 7(11).
- Gupta R, Misra A. Contentious issues and evolving concepts in the clinical presentation and management of patients with COVID-19 infection with reference to use of therapeutic and other drugs used in Co-morbid diseases (Hypertension, diabetes etc). *Diabetes Metab Syndr.* 2020; 14: 251-254.
- Hsu WT, Galm BP, Schrank G, et al. Effect of reninangiotensin-aldosterone system inhibitors on shortTerm mortality After sepsis: a population-based cohort study. *Hypertension.* 2020; 75(2):483–491.
- 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.
- Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, Cani DS, Cerini M, Farina D, Gavazzi E, Maroldi R, Adamo M, Ammirati E, Sinagra G, Lombardi CM, Metra M. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; 5(7): 819-824.
- Jin X, Lian J, Hu J, Gao J, Zheng L, Zhang Y. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut.* 2020; 69:

- 1002–1009.
- Kasanga, M., Mudenda, S., Gondwe, T., Chileshe, M., Solochi, B. and Wu, J. Impact of COVID-19 on blood donation and transfusion services at Lusaka provincial blood transfusion centre, Zambia. *Pan African Medical Journal*. 2020; 35(2).
- Liu C-L, Shau W-Y, Wu C-S, Lai M-S. Angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin II receptor blockers and pneumonia risk among stroke patients. *J Hypertens*. 2012; 30: 2223-2229.
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus : implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395: 565–574.
- Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin–angiotensin–aldosterone system blockers and the risk of covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382: 2431–40.
- Meng J, Xiao G, Zhang J. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerg Microbes Infect*. 2020; 9: 757-760.
- Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, Chen J, He J. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation*. 2016; 134: 441–450.
- Schiffrin EL, Flack J, Ito S, Muntner P, Webb RC. Hypertension and COVID-19. *Am J Hypertens*. 2020; 33: 373-374.
- Semenzato L, Botton J, Drouin J, Baticault B, Vebre, Clementine, et al. Antihypertensive Drugs and Covid-19 Risk: A Cohort Study of 2 Million Hypertensive Patients, Hypertension. 2021; 77(3): 1-10.
- Speth RC. Keep taking your ACE inhibitors and ARBs during the COVID 19 pandemic. *J Travel Med* 2020; 27.
- 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.
- Vafadar M, Teimouri A, Rezaee R. Morovatdar N, Foroughian M, et al. Increased age, neutrophil-to lymphocyte ratio (NLR) and white blood cells count are associated with higher COVID-19 mortality. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2021; 40: 11–14.
- Wan, Y., Shang, J., Graham, R., Baric, R. S., & Li, F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan : an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of. *Journal of Virology*. 2020; 94: 1–9.
- Wang X, Khaidakov M, Ding Z, et al. Cross-talk between inflammation and angiotensin II: studies based on direct transfection of cardiomyocytes with AT1R and AT2R cDNA. *Exp Biol Med*. 2012;237(12):1394–1401.
- Wang, D. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323:1061–1069.
- World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report [diunduh 20 Juli 2021]. Tersedia dari https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200312-sitrep-52-covid-19.pdf?sfvrsn%3D4e2bfc9c0_4.
- Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the

- perfusion conformation. *Science*. 2020; 367: 1260–1263.
- Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020; 180(7):934-943.
- Zhang L, Sun Y, Zeng H, Wang Q, Jiang S, Wei, et al. Calcium channel blocker amlodipine besylate therapy is associated with reduced case fatality rate of COVID-19 patients with hypertension. *Cell Discovery*. 2020; 6(1): 1-12.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395:1054–1062.
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579: 270–273.