

Tăng huyết áp trong bệnh COVID-19: hệ ACE có làm tăng nguy cơ lây nhiễm và tỷ lệ tử vong?

Trần Đình Bình¹, Trần Thanh Loan²

¹ Bộ môn Vi sinh, Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế

² Bộ môn Miễn dịch-Sinh lý bệnh, Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế

TÓM TẮT

Nhiều nghiên cứu chỉ ra phần lớn bệnh nhân mắc COVID-19 là ở người trên 60 tuổi, bệnh có xu hướng tăng dần theo độ tuổi và nguy cơ tử vong cũng như số người tử vong cũng phần lớn là người lớn tuổi. Nhiều lý do để giải thích tình trạng này như suy giảm sức đề kháng, mang nhiều bệnh nền về chuyển hóa, tim mạch, thận-tiết niệu, bệnh hô hấp... Vậy những người lớn tuổi bị tăng huyết áp có phải là một trong những yếu tố làm tăng nguy cơ lây nhiễm và tỷ lệ tử vong do mắc COVID-19 hay không? Cho đến nay, vẫn chưa có bằng chứng cho thấy, tăng huyết áp có liên quan đến tăng nguy cơ mắc và tăng nguy cơ tử vong của COVID-19, cũng có thể việc sử dụng chất ức chế ACE hoặc ARB trong điều trị tăng huyết áp là có hại, hoặc là có lợi trong đại dịch COVID-19.

Ngay từ những tháng đầu tiên của đại dịch COVID-19, nhiều nghiên cứu dịch tễ học cho rằng tỷ lệ tăng huyết áp cao ở những người mắc bệnh COVID-19 dường như có liên quan đến việc tăng nguy cơ tử vong. Nhiều nghiên cứu chỉ ra phần lớn bệnh nhân mắc COVID-19 là ở người trên 60 tuổi, bệnh có xu hướng tăng dần theo độ tuổi và nguy cơ tử vong cũng như số người tử vong cũng phần lớn là người lớn tuổi [1]. Nhiều lý do để giải thích tình trạng này như suy giảm sức đề kháng, mang nhiều bệnh nền về chuyển hóa, tim mạch, thận-tiết niệu, bệnh hô hấp... Vậy những người lớn tuổi bị tăng huyết áp có phải là một trong những yếu tố làm tăng

nguy cơ lây nhiễm và tỷ lệ tử vong do mắc COVID-19 hay không?

1. CƠ CHẾ XÂM NHẬP VÀ GÂY BỆNH CỦA SARS-COV-2

Các coronavirus thuộc họ Coronaviridae nhóm Betacoronavirus, giống Sarbecovirus, chúng có thể gây bệnh ở người và động vật.

SARS-CoV-2 có cấu trúc capsid đối xứng xoắn ốc, chứa RNA chuỗi đơn với chiều dài trình tự ARN khoảng chừng là 30.000 nucleotit. Virus có bao ngoài và có khả năng ngưng kết hồng cầu, với hình thái đa dạng, có đường kính từ 60 -130nm trên bề mặt của virus có các gai glycoprotein như hình vương miện (corona), các gai này giúp cho virus bám vào các receptor của tế bào vật chủ và xâm nhập vào tế bào.

Bốn loại Coronavirus 229E, NL63, OC43, HKU1 chỉ xâm nhiễm và gây thương tổn biểu mô đường hô hấp trên nên thường gây ra cảm lạnh nhẹ ở người hoặc nhiễm trùng không triệu chứng. Trong lúc đó ba loại Coronavirus còn lại là SARS-CoV, MERS-CoV và SARS-CoV-2 có thể tiếp cận và nhân lên ở biểu mô đường hô hấp dưới, do đó có thể gây ra viêm phổi với tỷ lệ mắc bệnh và tử vong cao hơn. Trong đó, SARS-Cov gây Hội chứng nhiễm trùng hô hấp cấp tính nặng vào năm 2002, MERS-CoV gây Hội chứng nhiễm trùng hô hấp Trung đông năm 2012 và hiện tại SARS-CoV-2 đang gây COVID-19 lây lan khắp thế giới [2].

Cơ chế sinh bệnh học của COVID-19 theo các nghiên cứu trước đây về SARS-CoV-2 đã chỉ ra rằng, virus chủ yếu lây nhiễm qua đường giọt bắn, qua không khí, qua tiếp xúc và tìm đến các tế bào sống cảm thụ của chúng là các tế bào biểu mô đường hô hấp, biểu mô phế nang, nội mô mạch máu, tế bào phế nang loại II và đại thực bào trong phổi, tại những tế bào cảm thụ này chúng bắt đầu quá trình nhân lên thông qua thụ thể của men chuyển angiotensin 2 (angiotensin convertase enzyme 2: ACE2) để hấp phụ, bám dính và xâm nhập vào nội bào. Vì SARS-CoV-2 sử dụng cùng một thụ thể xâm nhiễm và các nhóm tế bào nêu trên nên SARS-CoV làm giảm biểu hiện của ACE2 trong các tế bào phổi và việc giảm chức năng ACE2 có thể gây ra rối loạn chức năng của hệ thống renin-angiotensin (RAS), hệ thống hormone điều hòa huyết áp, gây viêm và tác động đến tính thấm của mạch máu trong đường thở có thể dẫn đến sự tiến triển của bệnh (sự mất chức năng của ACE2 ở phổi có liên quan đến tổn thương phổi cấp tính, tổn thương tim, mạch máu, thận...). Nguyên nhân có thể được giải thích bởi ACE2 là một chất điều biến hệ thống Renin-Angiotensin Aldosterone (Renin-Angiotensin Aldosterone System: RAAS), một con đường thần kinh quan trọng giúp điều chỉnh huyết áp và cân bằng nội môi [3]. ACE2 được biểu hiện trong nhiều mô của con người bao gồm biểu mô mũi, tim, thận, phổi và làm bất hoạt angiotensin II, làm giảm tác dụng co mạch và tăng sinh cơ của nó [4]. Sản phẩm cuối cùng của RAAS, angiotensin II, là một hormone hoạt tính quan trọng liên kết với thụ thể angiotensin II loại 1 (AT1) nằm trong tim, phổi, mạch máu, thận và tuyến thượng thận và nó đóng một vai trò trung tâm trong phì đại và xơ hóa cơ tim, viêm, tái tạo mạch máu và xơ vữa động mạch [5]. SARS-CoV-2 liên kết với thụ thể ACE2 để xâm nhập vào tế bào vật chủ, nên quá trình này dẫn đến giảm chức năng ACE2 và dẫn đến sự tích tụ cục bộ của angiotensin II. Từ đó kích hoạt tại chỗ của RAAS có thể là một cơ

chế gây tổn thương phổi nghiêm trọng, hoặc tổn thương tim, mạch máu, thận,... những dấu hiệu điển hình của COVID-19 và nguyên nhân chính gây bệnh và tử vong [4].

2. TĂNG HUYẾT ÁP CÓ LÀM TĂNG NGUY CƠ NHIỄM VÀ TỬ VONG DO COVID-19?

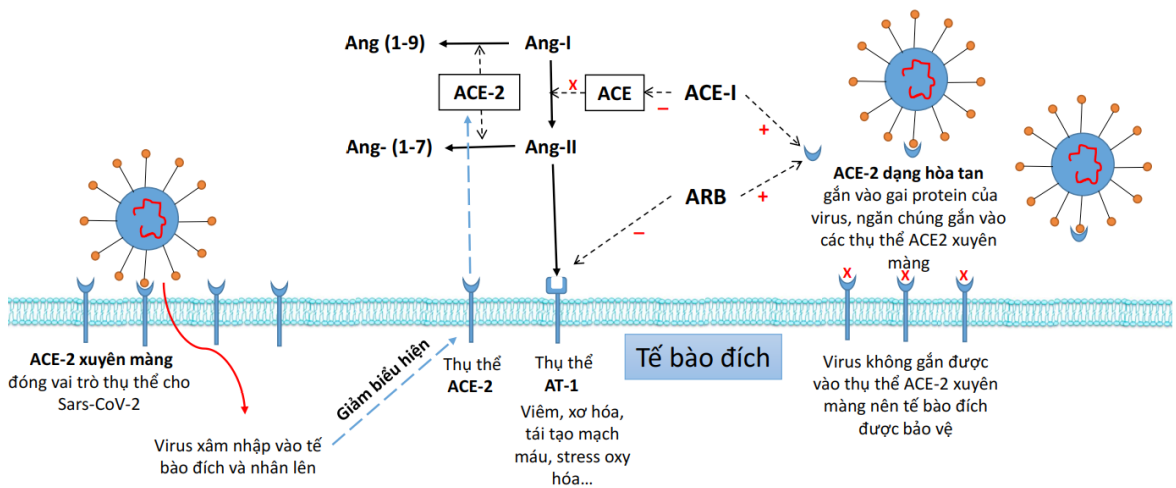
Các đặc điểm lâm sàng và dịch tễ học của COVID-19 đã được công bố ngày càng nhiều trong hơn một năm qua. Điều đáng quan tâm là, các bệnh kèm của bệnh nhân liên quan đến tăng nguy cơ nhiễm SARS-CoV-2 và bệnh tiến triển xấu hơn do sự phát triển của tổn thương phổi và tỷ lệ tử vong tăng đã được báo cáo. Các bệnh kèm phổ biến nhất trong một báo cáo là tăng huyết áp (30%), tiểu đường (19%) và bệnh tim mạch vành (8%) [6]. Một báo cáo khác cho thấy các bệnh đi kèm thường gặp nhất ở những bệnh nhân mắc COVID-19 bị suy hô hấp cấp tính là tăng huyết áp (27%), đái tháo đường (19%) và bệnh tim mạch (6%) [7]. Tần suất bệnh nhân COVID-19 bị tăng huyết áp không hoàn toàn đáng ngạc nhiên và cũng không nhất thiết ngụ ý mối quan hệ nhân quả giữa tăng huyết áp và COVID-19 hoặc mức độ nghiêm trọng của nó, vì tăng huyết áp rất thường gặp ở người cao tuổi và những người lớn tuổi dường như có nguy cơ đặc biệt bị nhiễm virus SARS-CoV-2 và có thể diễn tiến nghiêm trọng cùng nhiều biến chứng của COVID-19. Thực tế COVID-19 có xu hướng gây nhiều biến chứng nghiêm trọng hơn ở người trung niên và lớn tuổi. Nguy cơ phát triển các triệu chứng nguy hiểm tăng theo tuổi tác, với những người từ 65 tuổi trở lên có nguy cơ mắc các triệu chứng nghiêm trọng cao nhất. Ở Mỹ, khoảng 80% trường hợp tử vong là ở những người từ 65 tuổi trở lên. Rủi ro thậm chí còn cao hơn đối với người lớn tuổi có các bệnh lý nền. Bởi vì, người cao tuổi sẽ dẫn xuất hiện những sự lão hóa của cơ thể, từ hệ xương khớp cho đến các cơ quan quan trọng trong bộ máy hoạt động như tim, phổi, hệ thống mạch máu. Tình trạng này làm giảm khả năng thích ứng của cơ thể người lớn tuổi đối với

những tác động từ bên ngoài như thời tiết và môi trường, làm tăng nguy cơ lây nhiễm các bệnh truyền nhiễm, đặc biệt các bệnh lý đường hô hấp. Mặc dù vậy, sự lây lan nhanh và rộng của COVID-19 ở châu Âu, châu Mỹ và các quốc gia khác đã cho thấy tỷ lệ mắc bệnh tăng ở những người lớn tuổi (60–70 tuổi), những người thường bị ảnh hưởng bởi tăng huyết áp [8]. Tuy vậy, cho đến nay, chưa rõ tăng huyết áp có phải là một yếu tố nguy cơ tăng tỷ lệ nhiễm COVID-19 hay không? Huyết áp được kiểm soát ở những bệnh nhân tăng huyết áp có phải là một yếu tố nguy cơ hay không? Tuy nhiên, một số tổ chức đã nhấn mạnh thực tế rằng kiểm soát huyết áp vẫn là một cân nhắc quan trọng để giảm gánh nặng bệnh tật, ngay cả khi nó không ảnh hưởng đến tính nhạy cảm với nhiễm virus SARS-CoV-2 [8].

3. SỬ DỤNG THUỐC HẠ HUYẾT ÁP (THUỐC ỨC CHẾ MEN CHUYỂN VÀ THUỐC CHẴN THỤ THỂ ANGIOTENSIN) CÓ LÀM GIẢM NGUY CƠ MẮC COVID-19?

Những người bệnh tăng huyết áp và các dạng bệnh tim mạch khác cũng thường thấy ở bệnh nhân COVID-19, thường được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển (angiotensin converting enzyme inhibitors: ACE-I) và thuốc chặn thụ thể angiotensin (angiotensin receptor blockers ARB) như các thuốc gốc Sulfhydryl là Alacepril, Altiopril, Zofenopril; gốc Carboxyl như Bezanepiril, Cilazapril, Perindopril, Quinapril, Ramipril, Delapril, Spirapril; và gốc Phosphoryl như Fosinopril và các loại Vasotec, Valsartan, Irbesartan, cũng như các biệt dược của chúng [9]. Vì vậy, một số lo ngại đã được đưa ra về vai trò của hệ thống ACE trong việc thúc đẩy

và làm trầm trọng thêm bệnh do SARS-CoV-2 (COVID-2019), bởi vì SARS-CoV-2 liên kết với ACE2 trong phổi để đi vào tế bào [10]. Người ta đã chứng minh rằng các chất ức chế ACE và ARB làm tăng ACE2 [11], về mặt lý thuyết có thể làm tăng sự gắn kết của SARS-Cov-2 với phổi và các tác động sinh lý bệnh của nó dẫn đến tổn thương phổi lớn hơn. Tuy nhiên, ACE2 thực sự đã được trang bị để bảo vệ khỏi tổn thương phổi trong các nghiên cứu thực nghiệm [12]. ACE2 tạo thành angiotensin 1-7 từ angiotensin II và do đó làm giảm tác dụng gây viêm của angiotensin II và tăng khả năng tác dụng chống viêm của angiotensin 1-7. Theo đó, bằng cách giảm sự hình thành angiotensin II trong trường hợp thuốc ức chế men chuyển, hoặc bằng cách đối kháng với hoạt động của angiotensin II bằng cách ngăn chặn thụ thể angiotensin AT1 trong trường hợp ARB [13,14] những tác nhân này thực sự có thể góp phần làm giảm viêm hệ thống và đặc biệt là phổi, tim và thận. Do đó, thuốc ức chế men chuyển và ARB có thể làm giảm khả năng phát triển hội chứng suy hô hấp cấp tính, viêm cơ tim hoặc chấn thương thận cấp tính, có thể xảy ra ở bệnh nhân COVID-19. Trên thực tế, ARB đã được đề xuất như một phương pháp điều trị COVID-19 và các biến chứng của nó [15]. Tăng ACE2 hòa tan trong tuần hoàn có thể liên kết SARS-CoV-2, làm giảm khả năng tổn thương phổi và các cơ quan mang ACE2 khác [16]. Sử dụng ACE2 tái tổ hợp có thể là một phương pháp điều trị trong COVID-19 để giảm tải lượng virus bằng cách liên kết các phân tử virus SARS-CoV-2 đang lưu hành và giảm khả năng gắn của chúng vào ACE2 mô. Tuy nhiên, chưa có khả năng nào được chứng minh trên bệnh nhân.



Sơ đồ 1. Tương tác giữa SARS-CoV-2, hệ thống Renin-Angiotensin (RAS) và các thuốc ACE-I, ARB

Virus SARS-CoV-2 bắt đầu xâm nhập vào tế bào đích khi các gai protein của nó liên kết với thụ thể ACE-2 (men chuyển angiotensin-2 - Angiotensin Convertase Enzyme-2) gắn trên màng. Sau đó đi vào tế bào, chúng nhân lên, đồng thời khiến tế bào điều hòa giảm biểu hiện của ACE-2. ACE-2, với vai trò điều hòa âm tính của RAS, chịu trách nhiệm chuyển đổi Angiotensin II thành Angiotensin (1-7) và Angiotensin I thành Angiotensin bất hoạt (1-9). Sự giảm biểu hiện của ACE-1 khiến Angiotensin II tích tụ và tăng hoạt thông qua kết hợp với thụ thể AT-1, làm tăng phản ứng viêm, xơ hóa, tái tạo mạch, stress oxy hóa...

ACE-I (thuốc ức chế men chuyển Angiotensin convertase enzyme – Inhibitor) và ARB (thuốc chặn thụ thể Angiotensin: Angiotensin Receptor Blocker) làm giảm tác dụng của Angiotensin II bằng cách ngăn chặn sự chuyển đổi từ Angiotensin I thành Angiotensin II và ngăn chặn Angiotensin II kết hợp với thụ thể AT-1. ACE-I và ARB cũng có thể đã làm tăng biểu hiện của ACE-2 dạng hòa tan, giúp ngăn chặn sự kết hợp của gai protein của SARS-CoV-2 và thụ thể ACE-2 trên màng, qua đó làm giảm khả năng xâm nhập của virus vào tế bào đích.

Một số nghiên cứu quan sát gần đây về bệnh nhân COVID-19 đã cho rằng, những loại thuốc

này không có hại, trên một nghiên cứu bệnh chứng với 6272 bệnh nhân COVID-19 ở Lombardy, Ý, cùng với 30.759 người đối chứng, kết quả nghiên cứu khẳng định việc sử dụng thuốc ức chế ACE và ARB ở nhóm bệnh nhân cao hơn so với nhóm chứng, nhưng sau khi xem xét tỷ lệ cao hơn của bệnh tim mạch ở nhóm này, kết quả không có bằng chứng cho thấy thuốc ức chế men chuyển ACE hoặc ARB liên hệ đến các nguy cơ khác nhau của COVID-19 [17].

Một nghiên cứu thuần tập hồi cứu với 18.472 người có xét nghiệm coronavirus dương tính từ Ohio và Florida đã được báo cáo không tìm thấy mối liên quan giữa việc sử dụng thuốc ức chế ACE hoặc ARB và COVID-19 [18]. Trong khi một nghiên cứu khác với 12.594 hồ sơ sức khỏe điện tử từ New York cũng không tìm thấy mối liên quan nào giữa bất kỳ loại thuốc chống tăng huyết áp nào (thuốc ức chế men chuyển, ARB, thuốc chặn beta, thuốc chặn kênh canxi hoặc thuốc lợi tiểu thiazide) và tăng khả năng xét nghiệm coronavirus dương tính hoặc tăng nguy cơ mắc bệnh COVID-19 nghiêm trọng [19]...

Hàng trăm triệu người trên thế giới đang bị ảnh hưởng nghiêm trọng bởi COVID-19 với những hậu quả cực kỳ nặng nề, tuy nhiên, việc tiếp tục giám sát dịch tễ học, tử vong và điều trị cũng sẽ cung

cấp thêm dữ liệu giúp chúng ta hiểu được nguy cơ thực sự do huyết áp tăng, điều trị tăng huyết áp và các bệnh tim mạch cũng như các bệnh kèm đối với nguy cơ mắc bệnh và tử vong do COVID-19.

Kết luận, vẫn chưa có bằng chứng cho thấy tăng huyết áp có liên quan đến tăng nguy cơ mắc và tăng nguy cơ tử vong của COVID-19, cũng có

thể việc sử dụng chất ức chế ACE hoặc ARB trong điều trị tăng huyết áp là có hại, hoặc là có lợi trong đại dịch COVID-19. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu vẫn khẳng định nên duy trì việc sử dụng các thuốc này để kiểm soát huyết áp và không nên ngừng sử dụng chúng, ít nhất là trên cơ sở các bằng chứng hiện tại tại thời điểm này.

HYPERTENSION IN COVID-19: THE ACE SYSTEM HAS AN INCREASED RISK OF INFECTION AND MORTALITY?

SUMMARY

Many studies show that the majority of patients with COVID-19 are over 60 years old, the disease tends to increase gradually with age, and the risk of death and death is also largely elderly. There are many reasons to explain this situation such as immunodeficiency, available metabolic diseases, cardiovascular diseases, kidney-urinary diseases, respiratory diseases... So the elderly people with hypertension is one of the factors that increase the risk of infection and mortality from COVID-19? So far there is no evidence that hypertension is associated with increasing risk of morbidity and mortality with COVID-19, possibly using ACE inhibitors or ARBs in hypertension treatment which is harmful or helpful during the COVID-19 pandemic

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. (2020). Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*, published online 13 March (doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994).
2. Fox, Dan (2020). "What you need to know about the Wuhan coronavirus". *Nature*. ISSN 0028-0836.
3. Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal gene expression of angiotensin-converting enzyme 2 in children and adults. *JAMA* 2020 May.
4. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, et al. (2020). Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med*;382:1653–1659.
5. Wang Z, Chen Z, Zhang L, et al. (2018). Status of hypertension in China: results from the China Hypertension Survey, 2012-2015. *Circulation*;137:2344–2356.
6. Zhou F, Yu T, Du R, et al. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*; 395:497–506.
7. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. (2020). Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*, published online 13 March (doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994).
8. Gaetano Ruocco et al. Hypertension prevalence in human coronavirus disease: the role of ACE system in infection spread and severity. *International Journal of Infectious Diseases* 95 (2020) 373–375.

9. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. (2019). ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*;74:e177–232.
10. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*; 181:1–10.
11. Furuhashi M, Moniwa N, Mita T, et al (2020). 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.
12. Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. (2020). Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*; 436:112–116.
13. Phadke M, Saunik S. (2020). Rapid response: use of angiotensin receptor blockers such as Telmisartan, Losartan in nCoV Wuhan Corona Virus infections—novel mode of treatment. Response to the emerging novel coronavirus outbreak. *Br Med J*; 368:m406.
14. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. (2020). COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*, published online 5 March. (doi:10.1038/s41569-020-0360-5).
15. Gurwitz D. (2020). Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res* 2020, published online 4 March; doi: 10.1002/ddr.21656.
16. Battle D, Wysocki J, Satchell K. (2020). Soluble angiotensin-converting enzyme 2: a potential approach for coronavirus infection therapy? *Clin Sci (Lond)*; 134:543–545.
17. 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;382:2431–2440.
18. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, et al. Renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors and risk of covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:2441–2448.
19. Mehta N, Kalra A, Nowacki AS, Anjewierden S, Han Z, Bhat P. Association of use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5:1020–1026.