

COVID-19 i antihipertenzivna terapija

COVID-19 and Antihypertensive Therapy

JURE SAMARDŽIĆ

Katedra za internu medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

SAŽETAK _____ Kardiovaskularne bolesti (KVB) su značajno prevalentne u COVID-19 bolesnika. Prema svim dosad relevantnim izvješćima i radovima, KVB su povezane s lošijim kliničkim tijekom i većom smrtnošću uz COVID-19. Arterijska hipertenzija, kao najučestaliji kardiovaskularni entitet i čimbenik rizika prerane smrtnosti u populaciji, pod posebnim je interesom kao komorbiditet uz COVID-19 zbog nedovoljno razjašnjene povezanosti s COVID-19 ishodima, ali i zbog potencijalnoga nepovoljnog učinka nekih antihipertenzivnih lijekova – konkretno inhibitora renin-angiotenzinskog sustava koji su vrlo često lijek izbora u liječenju hipertenzije. U ovome će članku prikazani podaci biti potkrijepljeni najnovijom relevantnom literaturom i preporukama na ovu temu te će se približiti ova problematika i aktualni pristup liječenju arterijske hipertenzije u COVID-19 pandemiji.

KLJUČNE RIJEČI: COVID-19, arterijska hipertenzija, antihipertenzivni lijekovi

SUMMARY _____ Cardiovascular diseases (CVDs) are significantly prevalent in COVID-19 patients. According to all relevant reports and studies to date, CVDs are associated with a worse clinical course and higher mortality when combined with COVID-19. Arterial hypertension, as the most common cardiovascular entity and risk factor for premature mortality in the population, is of particular interest as a COVID-19 comorbidity due to insufficiently clarified association with COVID-19 outcomes, but also due to the potential harm of some antihypertensive drugs – specifically renin-angiotensin inhibitors, which are very often the drug of choice for treating hypertension. The presented data in this article, supported by the latest relevant literature and recommendations on the topic, will bring closer this issue and current approach to the treatment of arterial hypertension during the COVID-19 pandemic.

KEY WORDS: COVID-19, arterial hypertension, antihypertensive drugs

→ Uvod

Arterijska hipertenzija je već dugo jedan od vodećih uzroka preuranjene smrtnosti od kojeg boluje preko milijardu i sto milijuna ljudi diljem svijeta (1). Ukupna prevalencija arterijske hipertenzije u odrasloj populaciji procjenjuje se na oko 30 – 45 %, a ista raste u starijoj životnoj dobi (2, 3). U velikoj većini slučajeva jasan uzrok patološki povišenoga krvnog tlaka ne može se identificirati i tada govorimo o primarnoj ili esencijalnoj arterijskoj hipertenziji. Temelj u liječenju povišenoga krvnog tlaka kombinacija je promjena životnih navika, primjene antihipertenzivne terapije i liječenja drugih stanja poput pretilosti ili anksioznih poremećaja. Većina bolesnika s arterijskom hipertenzijom treba više od jednog lijeka za optimalnu kontrolu tlaka, a otprilike četvrtina bolesnika treba uzimati tri ili više antihipertenzivnih lijekova (4). Osnovu primjene antihipertenzivne terapije čini pet podskupina lijekova: inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori), blokatori angiotenzin II receptora – sartani (ARBs – engl. *angiotensin II receptor blockers*), beta blokatori, blokatori kalcijevih kanala i diuretici. Ne postoji jasna prednost jedne podskupine antihipertenziva ispred druge za inicijalnu terapiju, ali odluka o istoj

temelji se uglavnom prema karakteristikama bolesnika, komorbiditetima, iskustvu primjene, mogućim neželjenim učincima i kontraindikacijama određenog lijeka. Postoje i druge skupine lijekova koje se mogu uzimati radi snižavanja krvnog tlaka, ali su one manje istraživane ili imaju veći rizik neželjenih događaja u odnosu na ranije spomenute antihipertenzive. Ovi dodatni lijekovi koriste se uglavnom samo kada maksimalna moguća ili maksimalna tolerabilna kombinacija ranije spomenutih skupina lijekova ne uspijeva kontrolirati krvni tlak na zadovoljavajućoj razini. U te dodatne antihipertenzive ubrajamo blokatore alfa receptora, nitrate, lijekove s centralnim djelovanjem na krvni tlak i antagonist mineralokortikoidnih receptora.

COVID-19 i arterijska hipertenzija

Kako je COVID-19 postao globalni problem, s obzirom na spomenutu veliku prevalenciju hipertenzije u svijetu i veliku potrebu za uzimanjem više antihipertenzivnih lijekova, odnos COVID-19 i kliničkih ishoda s hipertenzijom i načinom njezinog liječenja postao je vrlo važan fokus istraživanja zadnjih nekoliko mjeseci. Prve analize karakteristika COVID-19 bolesnika su naravno objavljivane iz zemlje porijekla virusa – Kine, a postojanje arterijske

hipertenzije pokazalo se značajnije prisutno u težoj prezentaciji kliničke slike i lošijim ishodima u liječenju (5). Iako je ova retrospektivna studija analizirala podatke preko 72 000 bolesnika, treba naglasiti da podaci nisu standardizirani prema dobi koja je glavni čimbenik povišenog rizika za lošiji ishod s COVID-19, a poznato je, kako je u tekstu već spomenuto, da je u starijoj dobi prevalencija hipertenzije značajno veća. U trenutku pisanja ovog teksta, prema zadnjem izvještaju talijanskoga Nacionalnog instituta za zdravstvo koji je objavljen 7. svibnja 2020., arterijsku hipertenziju je prije razvoja COVID-19 imalo 68,2 % bolesnika od ukupnog broja umrlih do tada za koje su se podaci o komorbiditetima prije infekcije mogli prikupiti. Prema istom dokumentu, arterijska hipertenzija daleko je najčešći komorbiditet preminulih uz COVID-19 (6). I prema podacima američkog Centra za kontrolu bolesti i prevenciju (CDC – engl. *Centre for Disease Control and Prevention*), i u Sjedinjenim Američkim Državama koja je sada vodeća država u svijetu prema broju potvrđenih slučajeva i smrti od COVID-19, arterijska hipertenzija je najčešći zabilježeni komorbiditet, prisutan u gotovo 50 % bolesnika (7). Zbog svega navedenog, i u dokumentu „Kliničko zbrinjavanje pacijenata s COVID-19“, koje je objavilo Hrvatsko društvo za infektivne bolesti Hrvatskog liječničkog zbora, arterijska je hipertenzija identificirana kao jedan od čimbenika rizika za razvoj težeg oblika COVID-19 (8). Točan mehanizam kojim bi arterijska hipertenzija (osobito regulirana) mogla utjecati na prezentaciju i ishod COVID-19 nije razjašnjen u potpunosti. Potencijalni načini kojima bi se mogla protumačiti takva povezanost je disbalans, tj. poremećena regulacija renin-angiotenzin-aldosteronske osi i promjene u imunološkom odgovoru koje mogu biti uzrokovane arterijskom hipertenzijom. Također, bolesnici s hipertenzijom mogu imati i povećani rizik za maligne aritmije srca zbog podležeće neotkrivene strukturne bolesti srca, osobito u kontekstu težih oblika infekcije i hipoksemije kao okidača maligne aritmije. Kod bolesnika s nereguliranom hipertenzijom, taj rizik bi svakako trebao biti još i veći. Ipak, kako je dosta činjenica oko COVID-19 još nepoznato, moguće je i da će se pogled na arterijsku hipertenziju u kontekstu aktualne pandemije promijeniti. To treba shvatiti u kontekstu da su studije opservacijske, da nemaju podatke o svim nehospitaliziranim bolesnicima za usporedbu, a da su najčešći komorbiditeti, kao što je i hipertenzija, prevalentni i u općoj populaciji. S obzirom na to da je povišeni krvni tlak snažno povezan s dobi – glavnim rizičnim čimbenikom u COVID-19, otežano je jasno i točno odvojiti učinak jednoga od drugog. Opservacijska retrospektivna studija objavljena u časopisu *New England Journal of Medicine* 1. svibnja ove godine, analizirajući podatke iz 169 bolnica iz Azije, Europe i Sjeverne Amerike, pokazala je na uzorku od 8 910 bolesnika hospitaliziranih

zbog COVID-19 (od toga 515 umrlih; 5,8 %) da arterijska hipertenzija za razliku od drugih kardiovaskularnih bolesti poput koronarne bolesti, hiperlipidemije, zatajivanja srca i artimija, nije bila povezana s povišenim mortalitetom (9).

Još jedna, do trenutka pisanja ovog teksta, neobjavljena studija iz Velike Britanije (vidljiva na medrxiv.org od 7. svibnja kao *preprint*), analizirala je čimbenike povezane s COVID-19 mortalitetom koristeći podatke iz engleskoga zdravstvenog elektronskog sustava preko 17 milijuna pacijenata. Preliminarni podaci pokazali su da kod 5 683 smrti povezanih s COVID-19 zabilježena dijagnoza hipertenzije i povišeni izmjereni tlak na zadnjem mjeranju zabilježen u sustavu nakon standardizacije dobi nisu bili povezani s većom stopom smrtnosti. Kada su navedena dva podatka analizirana odvojeno, zabilježena dijagnoza hipertenzije blago je povećavala rizik smrtnosti od COVID-19, a povišeni izmjereni tlak na zadnjem mjeranju smanjivao je rizik od COVID-19 povezane smrti (10). Ove rezultate svakako treba uzeti s dodatnim oprezom jer još nisu prošli službenu recenziju i nisu publicirani.

COVID-19 i lijekovi za povišeni krvni tlak —

Zbog načina na koji SARS-CoV-2 ulazi u respiratorni sustav, u znanstvenoj i stručnoj zajednici, a potom i u javnosti, postavila se sumnja da je za razvoj infekcije i njene teže oblike više od same hipertenzije odgovorna primjena blokatora renin-angiotenzinskog sustava u njezinom liječenju. Naime, pokazalo se da SARS-CoV-2, uzročnik COVID-19, ulazi u stanice domaćina endocitozom preko angiotenzin konvertaze 2 (ACE2), enzima koji se nalazi na membrani stanica dominantno u alveolarnim stanicama tipa 2, te srcu, bubregu i crijevima (11 – 13). Teoretski, prema ranijim pretkliničkim saznanjima, blokatori renin-angiotenzinskog sustava kao ACE inhibitori i sartani mogli bi svojim učinkom povećati razinu ACE2 te time „kumovati“ jačoj virulenciji SARS-CoV-2 (14 – 16). S druge strane, ACE2 katalizira angiotenzin II te time djeluje indirektno protektivno jer poništava njegove vazokonstriktorne, proupalne i fibrotične učinke na cirkulaciju i organizam (17). S obzirom na navedeno, osim uznemirujuće hipoteze o štetnom učinku, razvila se i teorija dvosjeklog mača uzimanja ovih lijekova u COVID-19 pandemiji jer povišena razina ACE2 povećava šansu zaraze kod COVID-19 negativnih, a kod već inficiranih učinak povišenog ACE2 može pružiti dodatnu zaštitu i usporiti progresiju bolesti (18). Ipak, važno je naglasiti da ne postoje jasni dokazi da ACE inhibitori i sartani povisuju razine ACE2 u ljudskom tkivu. Kako bi se ova dilema razjasnila i umirila javnost, žurno su započela istraživanja o ovome problemu. Recentno su i publicirani određeni klinički podaci na većem broju COVID-19 bolesnika. Opservacijska studija iz New Yorka, jednog od svjetskih epicentara COVID-19



pandemije, objavljena početkom svibnja u *New England Journal of Medicine*, na preko 12 500 bolesnika testiranih na COVID-19 nije pokazala povezanost veće stope pozitivnih nalaza na COVID-19 niti težine kliničke prezentacije i smrti s primjenom antihipertenziva iz bilo koje od pet glavnih, ranije u tekstu nabrojanih, skupina lijekova za snižavanje krvnog tlaka (uključujući ACE inhibitore i sartane) (19). I druga međunarodna velika opservacijska studija na više tisuća bolesnika iz Azije, Europe i Sjeverne Amerike također nije našla povezanosti s primjenom ACE inhibitora/sartana, ali ni beta blokatora s lošijim ishodom u COVID-19. Dapače, korištenje ACE inhibitora u ovom se radu pokazalo korisnim i povoljnim za preživljenje hospitaliziranih od COVID-19 (OR 0,79; 95 % CI 0,65-0,95). Zanimljivo, takav protektivni učinak nije uočen kod sartana (OR 1,23; 95 % CI 0,87-1,74), ali jest kod jedne druge skupine kardiovaskularnih lijekova – statina (OR 0,35; 95 % CI 0,24-0,52) (9). Antihipertenzivi ostalih podskupina (koji ne djeluju na renin-angiotenzin sustav) nisu se do sada tijekom COVID-19 pandemije niti smatrali kontroverzima za primjenu kod zaraženih bolesnika s povišenim tlakom niti su se dovodili u vezu s većom šansom za zarazu. Zasada također nijedan lijek koji se koristi u liječenju COVID-19 ne ulazi u potencijalne klinički značajne interakcije s glavnim skupinama antihipertenziva. Važno je naglasiti da je kod upotrebe diuretika kod COVID-19 bolesnika potreban

oprez s obzirom na mogući značajno povećani gubitak kalija preko bubrega i čak teže hipokalemije viđene kod dijela bolesnika s COVID-19 zbog vezanja virusa na ACE2. Prema tome, razinu kalija u plazmi bi, osobito u nestabilnih pacijenata, trebalo češće kontrolirati i pratiti, a prema tome i prilagoditi diuretsku terapiju (20). Za donošenje konačnog zaključka donosi li ikoji od lijekova za hipertenziju zbilja štetu ili benefit u COVID-19, bit će potrebno provesti randomizirane kliničke pokuse.

Preporuke za liječenje hipertenzije tijekom COVID-19 pandemije

Hrvatsko društvo za hipertenziju i Radna skupina za arterijsku hipertenziju Hrvatskoga kardiološkog društva objavili su mišljenje o liječenju bolesnika s lijekovima koji blokiraju renin-angiotenzinski sustav tijekom COVID-19 pandemije u kojem jasno stoji da treba nastaviti liječenje arterijske hipertenzije uobičajenom antihipertenzivnom terapijom u skladu s recentnim smjernicama jer ne postoje klinički niti znanstveni dokazi koji bi ukazali kako liječenje ACE inhibitorima ili sartanima treba prekinuti zbog COVID-19 infekcije. Isto tako, navodi se da nema dokaza da bi bolesnike inficirane sa SARS-Cov-2 trebalo liječiti drugačije od ostalih bolesnika kojima je nužna blokada renin-angiotenzinskoga sustava. Ovo mišljenje je u skladu sa stavom Europskoga društva za hipertenziju i Europskoga kardio-

SLIKA 1. Vođenje bolesnika s hipertenzijom u COVID-19 pandemiji prema smjernicama Europskoga kardiološkog društva za dijagnostiku i liječenje kardiovaskularnih bolesti tijekom COVID-19 pandemije (22)

U samoizolaciji	
	<ul style="list-style-type: none"> • Nastaviti liječenje hipertenzije prema aktualnim smjernicama. • Nema potrebe za prilagođavanjem ili zaustavljanjem primjene ACE inhibitora ili sartana zbog COVID-19 pandemije. • Nastaviti mjeriti krvni tlak kod kuće ako je moguće. • Nema potrebe za rutinskim kontrolama u ambulanti tijekom COVID-19 pandemije. • Koristiti video ili telefonsku konzultaciju s pacijentom ako je potrebno.
Hospitalizirani bolesnik s COVID-19	
	<ul style="list-style-type: none"> • Ako nije hipotenzivan i nema akutno zatajivanje bubrega. • Nastaviti liječenje hipertenzije prema aktualnim smjernicama. • Nema potrebe za prilagođavanjem ili zaustavljanjem primjene ACE inhibitora ili sartana zbog COVID-19 pandemije. • Monitorirati radi aritmija koje mogu biti češće kod bolesnika s hipertenzijom i bolesti srca. • Pratiti razinu kalija u plazmi jer je hipokalemija kod hospitaliziranih bolesnika s COVID-19 češća. • Parenteralni antihipertenzivni lijekovi će rijetko biti potrebni kod mehanički ventiliranih COVID-19 bolesnika.

loškog društva – vodećih i krovnih europskih stručnih društava koja se bave liječenjem arterijske hipertenzije (21). Važno je naglasiti da naglo prekidanje ovih lijekova, osobito bez jasnog razloga i povoda, može dovesti do nekontrolirane hipertenzije i/ili zatajivanja srca kod bolesnika s već narušenom funkcijom srca. Kod težih oblika COVID-19 kada bolesnik razvija hipotenziju ili zatajivanje bubrega i drugih organa, potrebno je svakako ukinuti antihipertenzivnu terapiju prema istim principima kako se navedeno čini kod drugih kritičnih stanja i bolesti. Kod vrlo visokih vrijednosti krvnog tlaka (> 160/100 mmHg) u bolesnika na respiratoru koji se može javiti prilikom buđenja, kao odgovor na susprezanje antihipertenziva koje je ranije uzimao ili zbog nekog drugog razloga, mogu se antihipertenzivi dati prema potrebi parenteralno (na primjer nitrati, beta blokatori, lijekovi s centralnim antihipertenzivnim učinkom). Svakako, u ovakvom kliničkom scenariju nije cilj postići i održavati krvni tlak u idealnim okvirima, već ga kontrolirati da ne postiže veće vrijednosti od spomenute (160/100 mmHg).

Za većinu bolesnika s hipertenzijom generalno, i izvan pandemije, nema potrebe za čestim posjetima i kontrolama u klinikama i ambulantama. Tim bolesnicima bilo bi preporučljivo da tijekom pandemije provode redovito kućno mjerenje krvnog tlaka prema uobičajenim intervalima, a eventualne konzultacije prema potrebi održavaju s

nadležnim liječnikom telefonski (slika 1.) (22). Svakako, i tijekom pandemije bi trebalo težiti održavanju dobre kontrole krvnog tlaka ne samo lijekovima već i zdravim životnim odabirima i redovitom tjelovježbom u okviru postavljenih epidemioloških mjera.

Zaključak

S obzirom na epidemiološku važnost hipertenzije u svijetu, osobito u starijoj populaciji, u vrijeme pandemije COVID-19 važno je imati jasne upute kako voditi i liječiti bolesnike koji imaju povišeni krvni tlak. Arterijska hipertenzija se prema dijelu novijih podataka ne čini zasebno jednako važnim čimbenikom rizika za lošiji ishod u COVID-19 kao druge kardiovaskularne bolesti poput zatajivanja srca ili koronarne arterijske bolesti. Prema sadašnjim saznanjima, unatoč mnogim spekulacijama nema jasnih dokaza da primjena antihipertenziva bilo koje skupine, uključujući i najkontroverznije – inhibitore renin-angiotenzinskog sustava (ACE inhibitore i sartane), nosi veći rizik zaraze sa SARS-CoV-2 niti veći rizik za razvoj težih oblika bolesti i smrtni ishod uz COVID-19. Vodeća nadležna stručna društva u Hrvatskoj, Europi i svijetu su po ovom pitanju jasno naglasila da tijekom COVID-19 pandemije nema potrebe mijenjati aktualne preporuke u liječenju arterijske hipertenzije i da se pacijente liječi po istim principima kao i prije pojave COVID-19.

LITERATURA

- World Health Organization. Hypertension. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>. Geneva: World Health Organization; 2019. Datum pristupa 10. 5. 2020.
- Chow CK, Teo KK, Rangarajan S i sur. PURE Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013;310:959–68. DOI: 10.1001/jama.2013.184182.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K i sur. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217–23. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17741-1.
- Guerrero-García C, Rubio-Guerra AF. Combination therapy in the treatment of hypertension. *Drugs Context* 2018;7:212531. DOI: 10.7573/dic.212531.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;10.1001/jama.2020.2648. DOI:10.1001/jama.2020.2648.
- Italian National Institute of Health. Characteristics of SARS-CoV-2 patients dying in Italy. Dostupno na: https://www.epi-centro.iss.it/en/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_7_may_2020.pdf. Rome: Italian National Institute of Health; 2020. Datum pristupa: 10. 5. 2020.
- Center for Disease Control and Prevention. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. Dostupno na: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6915e3.htm?s_cid=mm6915e3_w. Atlanta: Center for Disease Control and Prevention; 2020. Datum pristupa: 10. 5. 2020.
- Hrvatski društvo za infektivne bolesti. Kliničko zbrinjavanje pacijenata s COVID-19. Dostupno na: <https://www.hlz.hr/wp-content/uploads/2020/04/Klinicko-zbrinjavanje-pacije-nata-s-COVID-19-HDIB-HLZ.pdf>. Zagreb: Hrvatsko društvo za infektivne bolesti Hrvatskog liječničkog zbora; 2020. Datum pristupa: 11. 5. 2020.
- Mehra MR, Desai SS, Kuy S i sur. Retracted: Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in COVID-19. *N Engl J Med* 2020;382:e102. DOI: 10.1056/NEJMoa2007621.
- Mason KE, McHale P, Pennington A i sur. Age-adjusted associations between comorbidity and outcomes of COVID-19: a review of the evidence. *medRxiv* 2020.05.06.20093351. DOI: 10.1101/2020.05.06.20093351.
- Nicin L, Abplanalp WT, Mellentin H i sur. Cell type-specific expression of the putative SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human hearts. *Eur Heart J* 2020;ehaa311. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa311.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S i sur. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;181:271.e8-280.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- Rice GI, Thomas DA, Grant PJ i sur. Evaluation of angiotensin-converting enzyme (ACE), its homologue ACE2 and neprilysin in angiotensin peptide metabolism. *Biochem J* 2004;383:45–51. DOI: 10.1042/BJ20040634.
- Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC i sur. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation* 2005;111:2605–10. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461.
- Ishiyama Y, Gallagher PE, Averill DB i sur. Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors. *Hypertension* 2004;43:970–6. DOI: 10.1161/01.HYP.0000124667.34652.1a.
- Soler MJ, Ye M, Wysocki J i sur. Localization of ACE2 in the renal vasculature: amplification by angiotensin II type 1 receptor blockade using telmisartan. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009;296:F398–405. DOI: 10.1152/ajprenal.90488.2008.
- Li XC, Zhang J, Zhuo JL. The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases.

- Pharmacol Res 2017;125:21–38. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.06.005.
18. Sommerstein R, Kochen MM, Messerli FH i sur. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Do Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers Have a Biphasic Effect? *J Am Heart Assoc* 2020;9:e016509. DOI: 10.1161/JAHA.120.016509.
 19. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C i sur. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020;NEJMoa2008975. DOI: 10.1056/NEJMoa2008975.
 20. Chen D, Li X, Song Q, Hu C. Hypokalemia and Clinical Implications in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *medRxiv* 2020:2020.02.27.20028530. DOI: 10.1101/2020.02.27.20028530.
 21. Hrvatsko društvo za hipertenziju i Hrvatsko kardiološko društvo. Mišljenje o liječenju bolesnika lijekovima koji blokiraju renin-angiotenzinski sustav i povećanoga rizika infekcije COVID-19 (korona) virusom. Dostupno na: https://hdh.emed.hr/grupa/clanak.php?id_hdh_novost=10. Zagreb: Hrvatsko društvo za hipertenziju Hrvatskog liječničkog zbora i Radna skupina za arterijsku hipertenziju Hrvatskoga kardiološkog društva; 2020. Datum pristupa: 11. 5. 2020.
 22. European Society of Cardiology. Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. Dostupno na: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>. Datum pristupa: 11. 5. 2020.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

doc. dr. sc. Jure Samardžić, dr. med.
Klinika za bolesti srca i krvnih žila
KBC Zagreb
Kišpatićeva 12
10 000 Zagreb
e-mail: jure.samardzic@gmail.com,
jure.samardzic@kbc-zagreb.hr,
jsamardzic@mef.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

15. svibnja 2020./May 15, 2020

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

23. lipnja 2020./June 23, 2020

