

COVID-19 i bolesnici sa zatajivanjem srca

COVID-19 and Patients with Heart Failure

FILIP PUŠKARIĆ¹, MAJA ČIKEŠ^{1,2}

¹Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, ²Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

SAŽETAK — Angiotenzin konvertirajući enzim 2 (ACE2) je protein koji služi kao ulazno mjesto SARS-CoV-2 u stanice ljudskog organizma. Strukturno je sličan angiotenzin konvertirajućem enzimu, ali u usporedbi s njim ima antagonističku ulogu u renin-angiotenzin-aldosteronskom sustavu, te drugačiju ciljnu molekulu. ACE2 protein prisutan je u raznim tkivima u ljudi, uključujući epitel pluća i miokard. Trenutna saznanja upućuju da su srčane manifestacije COVID-19 prvenstveno povezane sa zahvaćenošću krvnih žila u SARS-CoV-2 infekciji. Zatajivanje srca opisivano je u bolesnika s COVID-19 od samog početka pandemije, s učestalosti od oko 25 %. Iako trenutno nema dovoljno podataka vezano za tip zatajivanja srca u COVID-19 bolesnika, trenutno dostupni podaci upućuju na češću pojavnost zatajivanja srca sa smanjenom ejeckijskom frakcijom. Zbog uloge ACE2 proteina u renin-angiotenzin-aldosteronskom sustavu, nameće se pitanje učinka lijekova koji inhibiraju navedeni sustav (inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima i blokatori receptora za angiotenzin II) u pogledu susceptibilnosti bolesnika liječenih navedenim lijekovima na obolijevanje od SARS-CoV-2, kao i pitanje izazivanja težega kliničkog tijeka bolesti. S druge strane, valja uzeti u obzir opasnosti ukidanja lijekova iz ove skupine u bolesnika sa zatajivanjem srca. Prema dosadašnjim spoznajama, uporaba ovih lijekova ne povećava sklonost zarazi SARS-CoV-2 niti je povezana sa značajnim porastom rizika razvoja teškoga ili smrtonosnoga kliničkog tijeka COVID-19 te se nastavak liječenja ovim skupinama lijekova preporučuje od strane vodećih kardioloških društava.

KLJUČNE RIJEČI: COVID-19, zatajivanje srca, ACE2, inhibitori RAAS, ACE inhibitori

SUMMARY — Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a protein which serves as the entry point for SARS-CoV-2 into human cells. Although structurally similar to angiotensin-converting enzyme, it serves an antagonistic purpose in the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), and has a different target molecule. The ACE2 protein is present in various human tissues, including the lung epithelium and myocardium. It is currently thought that cardiac manifestations of COVID-19 are primarily linked to vascular involvement in SARS-CoV-2 infection. Heart failure has been described in COVID-19 patients since the start of the pandemic, with a frequency of around 25%. Although at present there is insufficient data regarding the type of heart failure in COVID-19 patients, current available data suggests a more common occurrence of heart failure with reduced ejection fraction. Due to the role of the ACE2 protein in the RAAS, questions have arisen regarding the effect of medications that inhibit the aforementioned system (angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers), on the susceptibility of patients treated with the said drugs to SARS-CoV-2 infection, as well as on the development of a more severe clinical course of the disease. Conversely, it is important to consider the dangers of discontinuing medications from this group of drugs in patients with heart failure. According to current insights, the use of these drugs does not increase susceptibility to SARS-CoV-2 infection, nor are they associated with an increased risk of developing a more severe or fatal clinical course of COVID-19; thus, continuation of therapy is recommended by leading cardiac societies.

KEY WORDS: COVID-19, heart failure, ACE2, RAAS inhibitors, ACE inhibitors

→ Uvodno o SARS-CoV-2 i ACE2

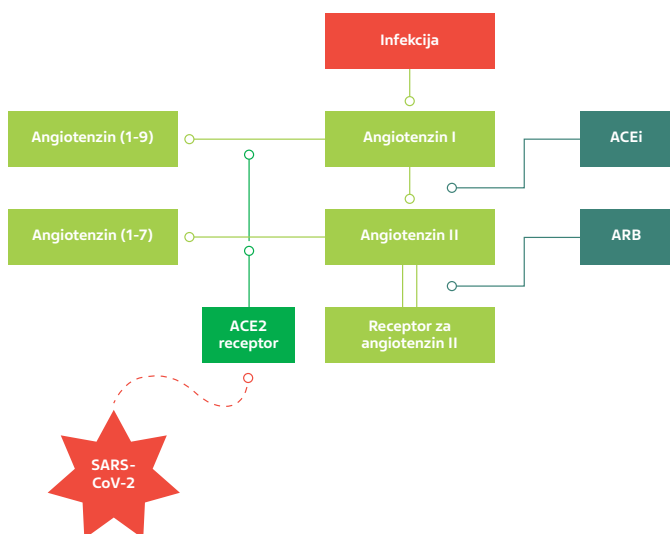
Ulazno mjesto SARS-CoV-2 u stanice ljudskog tijela receptorski je protein s fiziološkom ulogom u kardiovaskularnoj homeostazi (1). Angiotenzin konvertirajući enzim 2 (ACE2) je karboksipeptidaza koja konvertira angiotenzin II u angiotenzin 1-7 te je strukturno sličan angiotenzin konvertirajućem enzimu (ACE), ali zato ima antagonističku ulogu u renin-angiotenzin-aldosteronskom sustavu (RAAS) (2). Shodno tome, ACE2 protein mogao bi posredno imati ulogu u nastanku hipertenzije i zatajivanja srca, kao što je vidljivo na slici 1. (3).

SARS-CoV-2 se veže za ACE2 receptor preko strukturnog

S proteina lociranog na njegovoj površini, nakon čega transmembranska serinska proteaza zvana TMPRSS2 cijepa S protein što omogućuje spajanje membrane virusa s membranom stanice domaćina i posljedičan ulazak virusa u stanicu (4).

ACE2 protein prisutan je u raznim tkivima u ljudi uključujući, između ostaloga, epitel pluća, miokard, endotel, bubrege, slezenu, gastrointestinalni trakt i koštano srž, što bi moglo biti uzrokom oštećenja višestrukih organa od strane SARS-CoV-2 (5). Prema podacima GTEX projekta, genska ekspresija ACE2 proteina čak je i veća u srcu te koronarnim arterijama, nego u plućima (6). Dodatno, uzimajući u obzir

SLIKA 1. Interakcija između SARS-CoV-2 i renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava



ACEi = inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima; ARB = blokatori receptora za angiotenzin II; ACE2 = angiotenzin-konvertirajući enzim 2

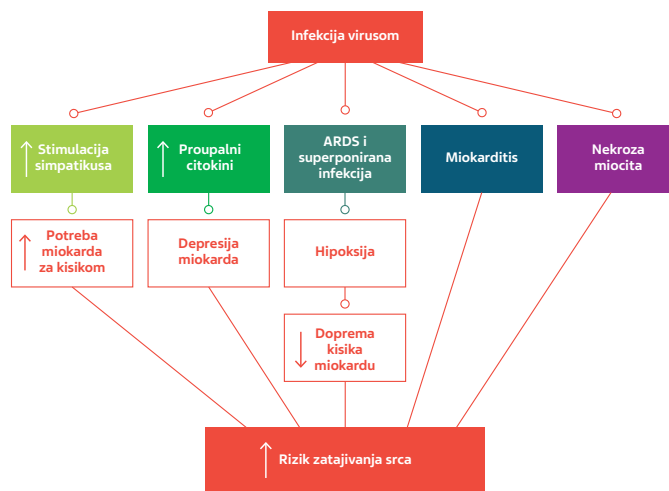
Prilagođeno prema ref. 3.

činjenicu da se ACE2 protein eksprimira na endotelnim stanicama, razne kliničke manifestacije COVID-19 možebitno su posljedica upale endotela u raznim organima.

Uloga promjene razine ekspresije ACE2 proteina nije u potpunosti jasna, s kontroverznim mišljenjima temeljenima većinom na životinjskim modelima. U jednom životinjskom istraživanju s ACE2 *knockout* miševima uočen je neočekivani razvoj teške disfunkcije lijeve klijetke upućujući na zaštitnu ulogu ACE2 proteina u srcu (7). U tom pogledu moguće je objašnjenje da SARS-CoV-2 infekcija dovodi do disfunkcije srca smanjenom ekspresijom ACE2 proteina. Zanimljivo je da je ekspresija ACE2 proteina povećana u skupini bolesnika koji imaju povećan rizik za razvoj teških oblika COVID-19, tj. u bolesnika sa šećernom bolesti (8), a prema jednom životinjskom istraživanju slično bi moglo vrijediti za bolesnike koji su preboljeli infarkt miokarda (9).

U FinnDiane istraživanju (8) provedenom na 859 ispitanika sa šećernom bolesti tip 1 i 204 zdrava kontrolna ispitanika, liječenje ACE inhibitorima bilo je povezano s većom aktivnosti ACE2 proteina (određenom fluorometrijom) u oba spola, a slična povezanost uočena je za bolesnike s koronarnom bolesti srca (također za oba spola). U istom istraživanju ispitanici s najvišom razinom aktivnosti ACE2 proteina, u usporedbi s ispitanicima s najnižom razinom aktivnosti, bili su značajno stariji, imali su dugotrajniju šećernu bolest, viši sistolički krvni tlak i nižu procijenjenu brzinu glomerularne filtracije. Nadalje, češće su imali dijagnozu koronarne bolesti srca te su češće bili liječeni ACE inhibitorima, beta bloka torima, statinima ili nesteroidnim protuupalnim lijekovima (u prvom redu acetilsalicilnom kiselinom).

SLIKA 2. Potencijalni mehanizmi razvoja zatajivanja srca posljedično virusnoj infekciji



ARDS = akutni respiratorni distress sindrom

Prilagođeno prema ref. 22.

COVID-19 i zatajivanje srca

Zatajivanje srca ozbiljna je posljedica raznih kardiovaskularnih bolesti i često je komplicirano upalom pluća (osobito uslijed kongestije) (10), a opisano je i u bolesnika s COVID-19 (11 – 15).

U jednom od ranijih istraživanja iz Wuhana, zatajivanje srca bilo je jedna od najčešćih komplikacija COVID-19, s učestalosti od 24 % u svih bolesnika te 49 % u preminulih bolesnika (16). Dodatno, u istom istraživanju, u 49 % svih bolesnika, tj. 85 % preminulih, zabilježene su povišene razine NT pro-BNP-a (od engl. *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*). Slični podaci opisani su od strane Zhou i sur. (11), s 23 %-tnom prevalencijom među svim bolesnicima (od ukupno 191 ispitanika) i 52 %-tnom prevalencijom među preminulima. Zanimljivo je da je navedenih 23 % ispitanika imalo zatajivanje srca kao inicijalnu manifestaciju bolesti COVID-19 (11), a u istom je istraživanju u 33 % bolesnika zabilježena kardiomiopatija. Za napomenuti je da definicija zatajivanja srca u navedenom istraživanju nije bila detaljno određena. Zatajivanje srca ili ozljeda miokarda pridonijeli su 40 % smrtnih slučajeva u jednom nizu slučajeva, a u 7 % smrtnih slučajeva radilo se isključivo o zatajenju cirkulacije (bez respiratorne insuficijencije) (13). U drugom nizu slučajeva, koje je uključivalo starije i teže bolesne ispitanike iz Sjedinjenih Američkih Država, učestalost sistoličke disfunkcije i kardiogenog šoka opisana je u 33 % ispitanika (12). Valja naglasiti da su najčešći komorbiditeti u ovoj skupini ispitanika bili kongestivno zatajivanje srca i kronična bubrežna bolest (12). Budući da su detaljni parametri zatajivanja srca većinom opisani u prikazima slučajeva, zasad nema dovoljno poda-

taka o tome uzrokuje li miokarditis u sklopu COVID-19 češće zatajivanje srca s očuvanom ejekcijskom frakcijom (engl. *heart failure with preserved ejection fraction* – HFpEF) ili sa smanjenom ejekcijskom frakcijom (engl. *heart failure with reduced ejection fraction* – HFrEF). Trenutno dostupni podaci upućuju na češću pojavnost zatajivanja srca sa smanjenom ejekcijskom frakcijom (15, 17).

Iako do razvoja plućnog edema dolazi i u sklopu zatajivanja srca, u bolesnika s COVID-19 obično se pretpostavlja nekar-diogeni uzrok plućnom edemu. Međutim, s obzirom na to da otprilike 25 % hospitaliziranih bolesnika s dijagnozom COVID-19 razvije zatajivanje srca, treba uzeti u obzir i kardiogeni uzrok plućnom edemu (18). Radiološka obilježja na kompjutoriziranoj tomografiji (CT) bolesnika sa zatajivanjem srca slična su bolesnicima s COVID-19 (19), zbog čega je otežano ispravno postavljanje rane dijagnoze. Važna razlikovna obilježja na CT-u uključuju povećanje plućnih vena te distribuciju i morfologiju lezija (19).

Istraživanje Puntmann i sur. (20) pobliže je opisalo zahvaćanje miokarda uporabom magnetske rezonancije srca u bolesnika koji su nedavno preboljeli COVID-19. Istraživanje je obuhvatilo 100 ispitanika prosječne dobi od 49 godina (IQR, engl. *interquartile range*, 45 – 53 godina), s medijanom vremena između dijagnoze COVID-19 i napravljenog testa MR srca od 71 dana (IQR 64 – 92 dana). U trenutku napravljenog MR srca, visoko osjetljivi troponin T bio je povišen u 5 % ispitanika, a ukupno je 78 % ispitanika imalo abnormalni nalaz MR srca. Ispitanici s nedavno preboljelim COVID-19 imali su, u usporedbi sa zdravim kontrolama, kao i kontrolama usklađenima po rizičnim čimbenicima, statistički značajno manju ejekcijsku frakciju lijeve klijetke (56 % nasuprot 60 % i 61 %, $p < 0,001$), kao i desne klijetke (56 % nasuprot 60 % i 59 %, $p = 0,004$), te veći volumni indeks lijeve klijetke na kraju dijastole (86 % nasuprot 80 % i 75 %, $p < 0,001$) i veći indeks mase lijeve klijetke (51 % nasuprot 47 % i 53 %, $p = 0,001$). Nadalje, ispitanici s COVID-19 imali su znatno produženi nativni T1 miokarda (1130 ms nasuprot 1077 ms i 1109 ms, $p < 0,001$), te nativni T2 miokarda (39 ms nasuprot 35 ms i 36 ms, $p < 0,001$). Prema autorima, najznačajniji rezultati ovog istraživanja bili su vezani uz markere upale miokarda (definirane abnormalnim vrijednostima nativnog T1 i T2 miokarda), koji su zabilježeni u ukupno 60 % ispitanika, neovisno o prethodnim komorbiditetima, o težini kliničke slike akutnog COVID-19 i o vremenu od inicijalne dijagnoze COVID-19.

U istraživanju koje je obuhvatilo ukupno 2 736 bolesnika s COVID-19, Lala i sur. (21) opisali su povezanost stupnja oštećenja miokarda (procijenjenog porastom razine troponina I u krvi unutar 24 sata od prijema u bolnicu) i smrtnih ishoda. Rezultati ovog istraživanja pokazali su da postoji statistički značajna povezanost između blagih oštećenja miokarda (tj. vrijednosti troponina I između 0,03 i 0,09 ng/mL) i

smrti (prilagođeni omjer rizika 2,02, 95 % CI 1,58 – 2,59, $p < 0,001$), a ta je povezanost čak i veća između teških oštećenja miokarda (tj. vrijednosti troponina I $> 0,09$ ng/mL) i smrti (prilagođeni omjer rizika 3,52, 95 % CI 2,79 – 4,44, $p < 0,001$), čime je ponovno naglašena važnost troponina kao snažnog prognostičkog čimbenika u srčanih bolesnika.

Uloga inhibitora RAAS u bolesnika s COVID-19

Uzimajući u obzir ulogu ACE2 proteina u životnom ciklusu SARS-CoV-2, nameće se pitanje potencijalno štetnih učinaka lijekova koji djeluju na stupanj stanične ekspresije ACE2 (posebice u slučaju pojačane ekspresije). Ipak, važno je za napomenuti da iako su ACE i ACE2 proteini vrlo slični u strukturi, njihove su ciljne molekule različite – ACE konvertira angiotenzin I u angiotenzin II, dok ACE2 konvertira angiotenzin II u angiotenzin 1-7 (2), kao što je vidljivo na slici 2. (22). Budući da je važnost inhibitora RAAS od prije poznata u liječenju zatajivanja srca, detaljnije ćemo opisati glavna istraživanja rađena na temu primjene inhibitora RAAS, tj. ACE inhibitora i ARB-ova (od engl. *angiotensin II receptor blockers*), u bolesnika s COVID-19.

De Abajo i sur. (23) proveli su istraživanje koje je uključilo 1 139 bolesnika s potvrđenom dijagnozom COVID-19 koji su zahtijevali hospitalizaciju te 11 390 kontrolnih ispitanika iz populacije, usklađene po dobi, spolu, regiji i datumu prijema u bolnicu. Prosječna dob ispitanika u skupini oboljelih od COVID-19 bila je $69,1 \pm 15,4$ godina, a 39 % slučajeva bili su ženskog spola. Za izdvojiti jest da je skupina oboljelih od COVID-19 imala značajno veći udio ispitanika s kardiovaskularnim komorbiditetima u anamnezi (OR 1,98, 95 % CI 1,62 – 2,41). U usporedbi s ispitanicima liječenim drugim antihipertenzivnim lijekovima, ispitanici kojima su prethodno bili propisani inhibitori RAAS nisu imali statistički značajnu razliku u vidu potrebe za hospitalizacijom zbog COVID-19 iskazanu omjerom šansi (sveukupno za inhibitora RAAS: OR 0,94, 95 % CI 0,77 – 1,15; za ACE inhibitore: OR 0,80, 95 % CI 0,64 – 1,00; za ARB: OR 1,10, 95 % CI 0,88 – 1,37). Slični rezultati opisani su u podskupini ispitanika s težim kliničkim oblikom bolesti (sveukupno za inhibitora RAAS: OR 1,08, 95 % CI 0,80 – 1,47; za ACE inhibitore: OR 0,92, 95 % CI 0,65 – 1,29; za ARB: OR 1,25, 95 % CI 0,89 – 1,77).

Talijansko istraživanje provedeno od strane Mancina i sur. (24) obuhvatilo je 6 272 ispitanika s potvrđenom dijagnozom COVID-19 i 30 759 kontrolnih ispitanika usklađenih po dobi, spolu i mjestu prebivališta. Prosječna dob obje skupine bila je 68 ± 13 godina, a 37 % ispitanika bilo je ženskog spola. Uporaba inhibitora RAAS, ali i drugih skupina antihipertenziva, opisana je kao češća u oboljelih od COVID-19 nego u kontrolnoj skupini (za ACE inhibitore: 23,9 % nasuprot 21,4 %, relativna razlika 10,5 %; za ARB: 22,2 % nasuprot 19,2 %, relativna razlika 13,3 %). Sveukupno, korištenje ACE inhibi-

tora ili ARB-ova nije bilo statistički značajno povezano s prisutnošću dijagnoze COVID-19 (za ARB: OR 0,95, 95 % CI 0,86 – 1,05; za ACE inhibitore: OR 0,91, 95 % CI 0,87 – 1,07). Slični rezultati pokazani su u podskupini bolesnika koji su imali teški ili fatalni klinički tijek bolesti (za ARB: OR 0,83, 95 % CI 0,63 – 1,10; za ACE inhibitore: OR 0,91, 95 % CI 0,69 – 1,21). Reynolds i sur. (25) uključili su 5 894 ispitanika pozitivnih na COVID-19 od ukupno 12 594 testiranih osoba kako bi procijenili postoji li povezanost između obolijevanja od COVID-19 i prethodnog korištenja inhibitora RAAS (i drugih antihipertenzivnih lijekova) korištenjem Bayesove statistike uz metodu uparivanja po vjerojatnosti sklonosti (engl. *propensity score matching*). Ispitanici su upareni po dobi, spolu, rasi, etnicitetu, indeksu tjelesne mase, pušačkom statusu, anamnezi hipertenzije, infarkta miokarda, zatajivanja srca, šećerne bolesti, kronične bubrežne bolesti te opstruktivnih plućnih bolesti. Kao statistički značajna uzeta je razlika od barem 10 postotnih bodova, odnosno niža granica 95 %-tnog intervala pouzdanosti > 0 , a viša granica > 10 postotnih bodova. Prilikom usporedbe svih ispitanika u vidu terapije inhibitorima RAAS nije uočena statistički značajna razlika, kako za cjelokupnu skupinu inhibitora RAAS (58,1 % s inhibitorom RAAS u terapiji nasuprot 57,7 % bez inhibitora RAAS, razlika postotnih bodova 0,5, 95 % CI -2,6 – 3,6), tako i za podskupine ACE inhibitora (60,1 % nasuprot 62,5%, razlika postotnih bodova -2,5, 95 % CI -6,7 – 1,6), te ARB-ova (58,4 % nasuprot 56,2 %, razlika postotnih bodova 2,2, 95 % CI -1,9 – 6,3). Slični rezultati opisani su u podanalizi ispitanika s teškim oblikom bolesti: u vidu skupine inhibitora RAAS (24,8 % nasuprot 24,9 %, razlika postotnih bodova -0,1, 95 % CI -3,7 – 3,5), podskupine ACE inhibitora (23,9 % nasuprot 25,9 %, razlika postotnih bodova -1,9, 95 % CI -6,6 – 2,8), te podskupine ARB-ova (24,4 % nasuprot 25,8 %, razlika postotnih bodova -1,4, 95 % CI -6,1 – 3,3).

Mehta i sur. (26) proveli su retrospektivno kohortno ispitivanje u Sjedinjenim Američkim Državama na ukupno 18 472 ispitanika testiranih na COVID-19, od kojih je 1 735 (9,4 %) bilo pozitivno na SARS-CoV-2. U cijeloj je kohorti prosječna dob ispitanika bila 49 ± 21 godina, od čega je 60 % ispitanika bilo ženskog spola. Od ukupnog broja ispitanika, 12,4 % ispitanika liječeno je ACE inhibitorima ili ARB-ovima. Od bolesnika s pozitivnim testom na COVID-19, 9,3 % zahtijevalo je prijem u jedinicu intenzivne njege. Rezultati istraživanja pokazali su odsutnost statistički značajne razlike u prisutnosti COVID-19 u ispitanika koji su bili liječeni inhibitorima RAAS (sveukupno za inhibitore RAAS: OR 0,97, 95 % CI 0,81 – 1,15; za ACE inhibitore: OR 0,89, 95 % CI 0,72 – 1,10; za ARB-ove: OR 1,09, 95 % CI 0,87 – 1,37), u odnosu na one koji nisu bili liječeni inhibitorima RAAS. Slični su rezultati opisani u ispitanika koji su zahtijevali prijem u jedinicu intenzivne njege kod kojih također nije pronađena statistički značajna razlika između terapije inhibitorima RAAS i potrebe za prijemom u

jedinicu intenzivne njege (za ACE inhibitore: OR 1,77, 95 % CI 1,07 – 2,92; za ARB-ove: OR 1,16, 95 % CI 0,67 – 2,02).

Ukratko, u četiri istraživanja s ukupnim brojem ispitanika dijagnosticiranih s COVID-19 od 15 540, uporaba inhibitora RAAS nije bila povezana s pozitivnim testom na COVID-19, što ukazuje da uporaba ovih lijekova ne povećava sklonost zarazi SARS-CoV-2 (23 – 26). Nadalje, uporaba ovih lijekova nije bila povezana sa značajnim porastom rizika razvoja teškoga ili smrtonosnoga kliničkog tijeka COVID-19 (24, 25), dok su opasnosti ukidanja inhibitora RAAS u bolesnika sa zatajivanjem srca već dugo poznate.

U odgovoru na kliničko pitanje uporabe inhibitora RAAS, objavljeni su stavovi nekoliko stručnih kardioloških društava, uključujući *The European Society of Cardiology* (27), *The American College of Cardiology* (28), *The American Heart Association* i *The Heart Failure Society of America* (28), u kojima je preporučeno nastavak liječenja inhibitorima RAAS u bolesnika kojima su već ranije propisani ovi lijekovi.

Najprecizniji odgovor na ovo goruće pitanje očekuje se od randomiziranih kliničkih ispitivanja. Primjerice, trenutno su u tijeku dva randomizirana ispitivanja koja uspoređuju losartan iz skupine ARB s placebom ili aktivnim komparatorom u pacijenata s COVID-19, od kojih se jedno provodi u bolesnika koji ne zahtijevaju hospitalizaciju, a drugo u onih koji zahtijevaju (clinicaltrials.gov identifikatori NCT04311177 /29/ i NCT04312009 /30/).

Vaskularne manifestacije COVID-19

Trenutna saznanja upućuju da su srčane manifestacije COVID-19 infekcije prvenstveno povezane sa zahvaćenošću krvnih žila u SARS-CoV-2 infekciji. Koagulacijski poremećaji dovođeni su u vezu s COVID-19, primarno u vidu hiperkoagulabilnih stanja koja mogu rezultirati tromboembolijskim događajima (31). Dodatno, prema jednoj studiji (32), čak > 70 % preminulih od COVID-19 zadovoljavaju kriterije za diseminiranu intravaskularnu koagulopatiju. U već spomenutom istraživanju od Zhou i sur. (11), hospitalizirani bolesnici s umjerenim ili teškim kliničkim oblikom COVID-19 imali su produženo protrombinsko vrijeme, povišene D-dimere i produženo aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme. Podatci temeljeni na obdukcijama bolesnika preminulih s COVID-19 pokazali su da je novootkrivena duboka venska tromboza bila prisutna u 58 % bolesnika (tj. u 7 od ukupno 12 ispitanika), a plućna embolija u 33 % bolesnika (tj. u 4 od ukupno 12 ispitanika) (33). Osim venske tromboembolije, opisani su i slučajevi arterijske ishemije uda, poput niza slučajeva iz Italije (34), u kojem je opisana akutna ishemija uda u 20 bolesnika s COVID-19 koji su se inicijalno prezentirali simptomima pneumonije uzrokovane SARS-CoV-2. Prosječna dob ispitanika bila je 75 ± 9 godina, a učestalost akutne ishemije uda bila je značajno veća u istraživanom razdoblju u odnosu na isto razdoblje tijekom 2019. godine, iskazano

u postotku arterijskih intervencija za koje je indikacija bila akutna ishemija uda (16,3 % nasuprot 1,8 %, $p < 0,001$). Navedeni rezultat ukazuje na povećanu učestalost akutne ishemije uda u bolesnika s COVID-19, a za izdvojiti je uspješnost inicijalne revaskularizacije u samo 70,6 % bolesnika, što istraživači možebitno pripisuju hiperkoagulabilnosti u sklopu COVID-19.

Osim poremećaja koagulacije, uz COVID-19 se veže i pojava vaskulitisa, posebice kliničkog oblika nalik Kawasakijevoj bolesti koji u prvom redu zahvaća djecu (35). Verdoni i sur. (35) opisuju trideseterostruko povećanje incidencije bolesti nalik Kawasakijevom vaskulitisu u dječjoj populaciji na području provincije Bergamo u razdoblju vrhunca pandemije. U odnosu na povijesne ispitanike s vaskulitisom (oboljeli prije pandemije SARS-CoV-2), novooboljeli su ispitanici bili stariji i imali teži klinički tijek, ukazujući na potencijalne posljedice infekcije SARS-CoV-2 u dječjoj populaciji.

Zaključak

Zatajivanje srca može biti komorbiditet koji utječe na klinički tijek u bolesnika s COVID-19, ali i novonastala posljedica infekcije sa SARS-CoV-2. U pogledu kardiovaskularnih manifestacija COVID-19, kliničari trebaju imati na umu razvoj miokarditisa, vaskulitisa te hiperkoaguabilnih stanja. U slučaju infarkta miokarda u bolesnika s COVID-19, važna je rana revaskularizacija zahvaćene koronarne arterije radi prevencije razvoja zatajivanja srca, a od iznimne je važnosti i liječenje bolesnika sukladno smjernicama za liječenje zatajivanja srca (10). Optimalno liječenje zatajivanja srca u pravilu uključuje i primjenu lijekova iz skupine inhibitora renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava, odnosno ACE inhibitore i ARB-ove. Prema trenutno dostupnim podacima, navedeni lijekovi ne utječu niti na susceptibilnost niti na težinu kliničkog tijeka COVID-19, zbog čega njihovo ukidanje nije opravdano u bolesnika sa zatajivanjem srca i infekcijom SARS-CoV-2.

LITERATURA

- Li W, Moore MJ, Vasilieva N i sur. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426:450–4. DOI: 10.1038/nature02145.
- Turner AJ, Hiscox JA, Hooper NM. ACE2: From vasopeptidase to SARS virus receptor. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25:291–4. DOI: 10.1016/j.tips.2004.04.001.
- Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T i sur. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:1653–9. DOI: 10.1056/NEJMs2005760.
- 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;181:271–80.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- Hamming I, Timens W, Bulthuis ML i sur. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004;203:631–7. DOI: 10.1002/path.1570.
- GTE Portal (ACE2). Gene expression for ACE2. Dostupno na: <https://www.gtportal.org/home/gene/ACE2> (2020). Datum pristupa: 14. 8. 2020.
- Crackower MA, Sarao R, Oudit GY i sur. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature* 2002;417:822–8. DOI: 10.1038/nature00786.
- Soro-Paavonen A, Gordin D, Forsblom C i sur.; FinnDiane Study Group. Circulating ACE2 activity is increased in patients with type 1 diabetes and vascular complications. *J Hypertens* 2012;30:375–83. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32834f04b6.
- Burrell LM, Risvanis J, Kubota E i sur. Myocardial infarction increases ACE2 expression in rat and humans. *Eur Heart J* 2005;26:369–75. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi114.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD i sur. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
- Zhou F, Yu T, Du R i sur. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- Arentz M, Yim E, Klaff L i sur. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA* 2020;323:1612–4. DOI: 10.1001/jama.2020.4326.
- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020;46:846–8. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x.
- Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G i sur. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:1–6. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1096.
- Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J* 2020;ehaa190. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa190.

16. Chen T, Wu D, Chen H i sur. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020;368:m1091. DOI: 10.1136/bmj.m1091.
17. Zeng JH, Liu YX, Yuan J i sur. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. *Infection* 2020;10:1-5. DOI: 10.1007/s15010-020-01424-5.
18. Mehra MR, Ruschitzka F. COVID-19 Illness and Heart Failure: A Missing Link? *JACC Heart Fail* 2020;8:512-4. DOI: 10.1016/j.jchf.2020.03.004.
19. Chung M, Bernheim A, Mei X i sur. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology* 2020;295:202-7. DOI: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200230>.
20. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I i sur. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;e203557. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3557.
21. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL i sur. Mount Sinai COVID Informatics Center. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:533-46. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.06.007.
22. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD i sur. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol* 2020;5(7):831-40. DOI:10.1001/jamacardio.2020.1286
23. de Abajo FJ, Rodríguez-Martín S, Lerma V i sur.; MED-ACE2-COVID19 study group. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. *Lancet* 2020;395:1705-14. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31030-8.
24. Mancina G, Rea F, Ludergrani M, Apolone G, Corrao G. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382(25):2431-40. DOI: 10.1056/NEJMoa2006923.
25. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C i sur. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:2441-8. DOI: 10.1056/NEJMoa2008975.
26. Mehta N, Kalra A, Nowacki AS i sur. 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:e201855. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1855.
27. Council on Hypertension of the European Society of Cardiology. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. European Society of Cardiology. Dostupno na: [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). Datum pristupa: 14. 8. 2020.
28. HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19. American College of Cardiology. Dostupno na: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>. Datum pristupa: 14. 8. 2020.
29. Losartan for Patients With COVID-19 Not Requiring Hospitalization. *ClinicalTrials.gov*. Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04311177>. Datum pristupa: 14. 8. 2020.
30. Losartan for Patients With COVID-19 Requiring Hospitalization. *ClinicalTrials.gov*. Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04312009>. Datum pristupa: 14. 8. 2020.
31. De Rosa S, Spaccarotella C, Basso C i sur.; Società Italiana di Cardiologia and the CCU Academy investigators group. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. *Eur Heart J* 2020;41:2083-8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa409.
32. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18(4):844-7. DOI: 10.1111/jth.14768.
33. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M i sur. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Ann Intern Med* 2020;M20-2003. DOI: 10.7326/M20-2003.
34. Bellosta R, Luzzani L, Natalini G i sur. Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia. *J Vasc Surg* 2020;S0741-5214(20)31080-6. DOI: 10.1016/j.jvs.2020.04.483.
35. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A i sur. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020;395:1771-8. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

prof. dr. sc. Maja Čikeš, dr. med.,
specijalist kardiolog
Klinika za bolesti srca i krvnih žila
KBC Zagreb
Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb
e-mail: maja_cikes@yahoo.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

4. kolovoza 2020./August 4, 2020

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

14. kolovoza 2020./August 14, 2020

