



Uloga inhibitora renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava u patogenezi koronavirusne bolesti (COVID-19)

The role of inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system in the pathogenesis of COVID 19

Marijana Knežević Praveček^{1,3,4} , Blaženka Kljaić Bukvić^{2,3,4}, Blaženka Miškić^{1,3,4}

¹ Služba za internističke djelatnosti, Opća bolnica „Dr. Josip Benčević“, Slavonski Brod

² Odjel za pedijatriju, Opća bolnica „Dr. Josip Benčević“, Slavonski Brod

³ Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

⁴ Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Deskriptori

INFEKCIJE KORONAVIRUSOM – komplikacije, virologija;
BETAKORONAVIRUS; KARDIOVASKULARNE BOLESTI
– farmakoterapija, komplikacije;
ANGIOTENZIN KONVERTIRAJUĆI ENZIM – metabolizam;
INHIBITORI ANGIOTENZIN KONVERTIRAJUĆEG ENZIMA
– farmakologija, terapijska uporaba;
BLOKATORI RECEPTORA ANGIOTENZINA II TIP 1
– farmakologija, terapijska uporaba;
RENIN-ANGIOTENZINSKI SUSTAV – djelovanje lijeka

Descriptors

CORONAVIRUS INFECTIONS – complications, virology;
BETACORONAVIRUS; CARDIOVASCULAR DISEASES
– complications, drug therapy; PEPTIDYL-DIPEPTIDASE
A – metabolism; ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME
INHIBITORS – pharmacology, therapeutic use;
ANGIOTENSIN II TYPE 1 RECEPTOR BLOCKERS
– pharmacology, therapeutic use;
RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM – drug effects

Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Marijana Knežević Praveček, dr. med.,
<https://orcid.org/0000-0002-8727-7357>
Služba za internističke djelatnosti,
Opća bolnica „Dr. Josip Benčević“,
Andrije Štampara 42, 35000 Slavonski Brod;
e-pošta: marijana@aip.hr

Primljeno 8. svibnja 2020.,
prihvaćeno 6. kolovoza 2020.

SAŽETAK. Koronavirusna bolest (COVID-19) zarazna je bolest koju uzrokuje novi koronavirus odnosno virus teškoga respiratornog sindroma (engl. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 – SARS-CoV-2*). U većeg broja zaraženih bolest obilježavaju opći simptomi infekcije koji su praćeni upalnim promjenama donjih dišnih putova. U osoba starije dobi s komorbiditetima, osobito s kardiovaskularnim bolestima, koronavirusna bolest češće napreduje prema akutnom respiratornom distresu, akutnoj ozljedi miokarda, višestrukom zatajenju organa i mogućem smrtnom ishodu. Bolest se prvi put pojavila u prosincu 2019. u kineskom gradu Vuhanu i do danas je poprimila razmjere pandemije, s više od 70 milijuna oboljelih i 1,6 milijuna umrlih. Koronavirus SARS-CoV-2 inficira stanice domaćina preko receptora enzima koji konvertira angiotenzin tipa 2 (engl. *Angiotensin converting enzyme 2 – ACE2*) i važna je komponenta renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (engl. *Renin-angiotensin-aldosterone system – RAAS*). Kao membranski protein, ACE2 je prisutan u plućima, srcu, bubrežima i crijevima. Patologija koronavirusne bolesti pokazuje povezanost s raspodjelom ACE2 po tkivima. RAAS je presudan u homeostazi kardiovaskularnog sustava. Inhibitori RAAS-a (inhibitori enzima koji konvertira angiotenzin, blokatori receptora angiotenzina II tipa 1) primjenjuju se u liječenju kardiovaskularnih bolesti, hipertenzije i šećerne bolesti. Iz prekliničkih radova poznato je da inhibitori RAAS-a mogu povećati ekspresiju ACE2. U vrijeme pandemije koronavirusne bolesti javila se zabrinutost o sigurnosti njihove primjene. Razmatra se kako povećana ekspresija ACE2 može utjecati na tijek te bolesti: povećanjem infektivnosti koronavirusa (SARS-CoV-2) ili zaštitnim, organoprotektivnim učincima koji vode do smanjene smrtnosti. Znanstvenici su postulirali potencijalno štetne učinke inhibitora RAAS-a u patogenezi koronavirusne bolesti (COVID-19), kao i njihove moguće korisne učinke, međutim, rezultate eksperimentalnih i prekliničkih radova ne možemo potpuno primijeniti na ljudsku fiziologiju. Stručna društva preporučila su nastavak primjene inhibitora RAAS-a za vrijedeće kardiovaskularne indikacije. Potrebna su klinička ispitivanja o sigurnosti i učinkovitosti rekombinantnoga humanog ACE2 i drugih inhibitora RAAS-a u koronavirusnoj bolesti. Dotad inhibitore RAAS-a treba i dalje primjenjivati u liječenju stabilnih pacijenata bez obzira na rizik ili koronavirusnu bolest.

SUMMARY. COVID-19 is a contagious disease caused by a new coronavirus, called the severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2, SARS-CoV-2. In many infected people the disease is characterized by general symptoms of infection, which are accompanied by inflammatory changes in the lower respiratory tract. In the elderly persons with comorbidities, especially cardiovascular disease, the disease progresses more frequently to acute respiratory distress, acute myocardial injury, multiple organ failure, and possible fatal outcome. The disease first appeared in December 2019 in the city of Wuhan, China, and has received pandemic proportions to date, with over 70 millions patients and 1.6 millions patients deaths. SARS-CoV-2 infects host cells via the angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) receptor, which is an important component of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). ACE2 is a membrane protein, present in the lungs, heart, kidneys and intestines. The pathology of COVID-19 disease shows an association with tissue distribution of ACE2. RAAS is crucial in the homeostasis of the cardiovascular system. RAAS inhibitors (angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II type 1 receptor blockers) are used in the treatment of cardiovascular disease, hypertension and diabetes. It is known from preclinical work that RAAS inhibitors can increase ACE2 expression. Concerns have been raised about the safety of their application during the COVID-19 pandemic. It is discussed how increased ACE2 expression may affect the course of COVID-19 through increased infectivity of SARS-CoV-2 or through protective, organoprotective effects leading to reduced mortality. Scientists have postulated the potentially harmful and potentially beneficial effects of RAAS inhibitors in the pathogenesis of COVID-19, however, the results of experimental and preclinical studies cannot be fully applied to human physiology. Expert societies have recommended the continued use of RAAS inhibitors for valid

cardiovascular indications. Clinical trials on the safety and efficacy of recombinant human ACE2 and other RAAS inhibitors in COVID-19 are required. Until then, RAAS inhibitors should continue to be used in the treatment of stable patients regardless of the risk or disease of COVID-19.

Nekoliko članova porodice *Coronaviridae* stalno kruži među ljudima u kojih obično uzrokuje blage respiratorne bolesti. Suprotno tomu, od početka 21. stoljeća tri koronavirusa prešla su granice između vrsta i uzrokovala smrtonosne upale pluća kod ljudi: koronavirusni teški akutni respiratorni sindrom (engl. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* – SARS-CoV),¹ bliskoistočni koronavirusni respiratorni sindrom (engl. *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* – MERS-CoV)² i koronavirusni teški akutni respiratorni sindrom tipa 2 (engl. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* – SARS-CoV-2).

U prosincu 2019. godine uočeno je grupiranje oboljelih od upale pluća u gradu Vuhanu, u kineskoj provinciji Hubej. Bolesnici su imali simptome povišene tjelesne temperature i otežanog disanja, a epidemiološki su bili povezani s boravkom na veleprodajnoj tržnici morskih životinja i drugih živih životinja *Huanan Seafood Wholesale Market*. Kao uzročnik njihove bolesti identificiran je novi koronavirus (SARS-CoV-2), koji pripada istoj porodici koronavirusa kao i SARS-CoV. Bolest koju uzrokuje SARS-CoV-2 poslije je nazvana koronavirusna bolest iz 2019. godine (engl. *Coronavirus Disease 2019* – COVID-19). U siječnju 2020. potvrđeni su pojedinačni slučajevi bolesti uzrokovane novim koronavirusom i u drugim gradovima i provincijama Kine, što je bio početak brzoga nacionalnog i međunarodnog širenja infekcije, koje uskoro poprima obilježja pandemije. Svjetska zdravstvena organizacija 30. siječnja 2020. održala je sastanak Odbora za hitna stanja na kojem je izbijanje epidemije koronavirusa SARS-CoV-2 proglašeno javnozdravstvenim hitnim stanjem od međunarodnog značenja (engl. *Public Health Emergency of International Concern* – PHEIC).³

Prema podatcima Europskog centra za prevenciju i kontrolu bolesti (ECDC), do 2. svibnja 2020. u svijetu je od koronavirusne bolesti (COVID-19) oboljelo 3.307.600 osoba, a umrla je 228.431 osoba.⁴ U Republici Hrvatskoj u istom se razdoblju bilježi 2088 osoba oboljelih od te bolesti i 77 umrlih.⁵ Ukupna stopa smrtnosti od koronavirusne bolesti vrlo je specifična za svaku zemlju, a ovisi o fazi epidemije, testiranju, registraciji, demografiji, organiziranosti zdravstvene skrbi i vladinim odlukama. Broj oboljelih u RH najveći je u dobnoj skupini od 50 do 59 godina, a stopa smrtnosti najviša je u dobnoj skupini starijih od 80 godina. U Kini je stopa smrtnosti za dobnu skupinu iznad 80 godina iznosila 14,8%. Stopa smrtnosti bila je viša u muškaraca (2,8%) nego u žena (1,7%). Prema podatcima Kineskog centra za kontrolu i prevenciju bolesti, koji je objavio najveću seriju bolesnika s koronavirusom

u kontinentalnoj Kini (72.314 oboljelih ažurirano je do 11. veljače 2020.), starije osobe s komorbiditetima imaju veću vjerojatnost težih oblika bolesti, a osobito one s pridruženom hipertenzijom, koronarnom bolesti ili šećernom bolesti. Vjerojatnije je da će se u bolesnika s kardiovaskularnom bolesti razviti klinički teži oblici koronavirusne bolesti. U prosjeku, oko 96% oboljelih imalo je blagu kliničku sliku, a njih 4% tešku. Ukupna stopa smrtnosti od koronavirusne bolesti iznosila je 2,3%, dok je u bolesnika s komorbiditetima bila znatno viša: 10,5% za kardiovaskularne bolesti, 7,3% za dijabetes, 6,3% za kronične respiratorne bolesti, 6,0% za hipertenziju i 5,6% za karcinome.⁶ Predležće kardiovaskularne bolesti poput hipertenzije, akutnoga koronarnog sindroma ili kronične srčane insuficijencije u većine su bolesnika s koronavirusnom bolesti povezane s teškim kliničkim oblicima i letalnim ishodom.^{7,8} Osim komorbiditeta, i dob je rizičan čimbenik za teže kliničke oblike pa tako podatci pokazuju da su bolesnici stariji od 60 godina imali zahvaćenost više organskih sustava i teže upale pluća nego mlađe dobne skupine.

ACE2 – receptor za SARS-CoV-2 i sastavnica RAAS-a

Ulazak koronavirusa u stanicu ovisi o vezanju šiljastog proteina virusa za receptore stanice domaćina, a zatim o proteolitičkoj aktivaciji šiljastog proteina virusa djelovanjem specifičnih staničnih proteaza. Koronavirus SARS-CoV-2 služi se enzimom koji konvertira angiotenzin tipa 2 (engl. *Angiotensin-converting enzyme 2* – ACE2) kao ulaznim receptorom i prepoznaje ga sa sličnim afinitetom kao i izolati koronavirusa SARS-CoV.⁹ ACE2 jest membranska peptidaza, sastavnica renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (engl. *Renin-angiotensin-aldosterone system* – RAAS), koji je bitan u regulaciji krvnog tlaka i homeostazi elektrolita. Kao membranski protein, ACE2 prisutan je u stanicama više organa i organskih sustava, a nalazimo ga u plućima, jetri, testisima, srcu, bubrežima i crijevima.¹⁰ Prisutan je i u slobodnom obliku u cirkulaciji, osobito u plućima.¹¹ Upravo je višestruka uloga ACE2, i u infekciji koronavirusom SARS-CoV-2 i pri funkcioniranju kardiovaskularnog i bubrežnog sustava, razlog intenzivnih pokušaja rasvjetljivanja njegove uloge u infekciji, patogenezi teških oblika koronavirusne bolesti te mogućnostima terapijskih intervencija.

Uloga komponenata RAAS-a u kardiovaskularnim bolestima

Prije više od pedesetak godina otkriven je enzim koji konvertira angiotenzin (ACE), a godine 2000. ot-

kriven je i njegov bliski homolog ACE2. ACE i ACE2 pripadaju ACE-porodici karboksidipeptidaza i unatoč sličnosti imaju dvije suprotstavljene fiziološke funkcije. ACE katalizira hidrolizu angiotenzina I u angiotenzin II koji se veže za receptor angiotenzina II tipa 1 (engl. *Angiotensin II type 1 receptor* – AT1R). Štetni učinci na kardiovaskularni sustav, nastali aktivacijom RAS-a preko angiotenzina II/AT1R i blokadom bradikina, posljedica su vazokonstrikcije, oksidativnog stresa, mitohondrijske disfunkcije, upale i fibroze. Suprotno tomu, ACE2 inaktivira angiotenzin II, stvara angiotenzin-(1-7), heptapeptid koji ima snažnu vazodilacijsku funkciju preko receptora gena Mas, a manjim dijelom također može stvoriti angiotenzin-(1-9) iz angiotenzina I, koji se zatim djelovanjem ACE-a ili neprilizina može pretvoriti u angiotenzin-(1-7). ACE2 i angiotenzin-(1-7) djeluju kao fiziološki peptidi koji se suprotstavljaju učincima angiotenzina II/AT1R te promoviraju vazodilataciju, sniženje krvnog tlaka, antitrombotski, antiproliferativni i antihipertrofijski učinak. Velika je ekspresija ACE2, kao i povišenje razine angiotenzina-(1-7) u miokardu kod kardiovaskularnih bolesti poput hipertenzije, ishemične kardiomiopatije¹² i srčanog zatajivanja te u glomerulima pri dijabetičkoj nefropatiji.¹³ Protektivni učinak ACE2, angiotenzina-(1-7) i stabilnih analoga angiotenzina-(1-7) razmatra se u liječenju kardiopulmonalnih i vaskularnih bolesti.¹⁴

Iako istraživanja navode na višestruke terapijske opcije, terapija zasnovana na pravilima dobre kliničke prakse¹⁵ u liječenju navedenih stanja zasad jest primjena lijekova koji blokiraju renin-angiotenzinski sustav: inhibitori ACE-a, blokatori receptora angiotenzina II tipa 1 (engl. *AT1-receptor blockers* – ARBs), antagonisti aldosterona, a posljednjih godina i fiksna kombinacija inhibitora neprilizina i ARB-a.¹⁶

Utjecaj inhibitora RAAS-a na ekspresiju ACE2

Interakcija između virusa SARS-CoV-2 i ACE2 prihvaćena je kao potencijalan čimbenik infektivnosti,^{17,18} a rizične skupine bolesnika za teže i letalne oblike koronavirusne bolesti (COVID-19) upravo su kardiovaskularni bolesnici, ponajprije osobe starije dobi s hipertenzijom. Izvješća iz Kine navode hipertenziju kao najčešći rizični čimbenik, premda valja naglasiti da je ona u mnogo većem opsegu prisutna i u drugim virusnim infekcijama, a da je manjem broju ovih bolesnika bila preporučena primjena blokatora RAAS-a.^{19,20} S obzirom na to da blokatori RAAS-a mijenjaju razinu dostupnosti ACE2, nametnulo se pitanje može li promjena ekspresije ACE2 inducirana lijekovima biti odgovorna za virulenciju bolesti u pandemiji koronavirusne bolesti.^{21,22} Međutim, istraživanja pokazuju i potencijalno zaštitne učinke inhibitora RAAS-a u vi-

rusnim infekcijama, pa tako i u infekciji koronavirusom SARS-CoV-2.

Pokazalo se da različiti inhibitori RAAS-a, djelujući na različitim razinama, imaju heterogene učinke na razinu ACE2, a rezultati pretkliničkih i kliničkih istraživanja nemaju ujednačene zaključke. Naime, inhibitori ACE-a imaju različite učinke na tkivnu ekspresiju i razinu ACE2. Pokazalo se da blokatori AT1R i blokatori mineralokortikoidnog receptora povisuju razinu ekspresije i aktivnosti ACE2 u različitim eksperimentalnim i kliničkim modelima.²³ Druga istraživanja ne nalaze povezanost blokatora AT1R i razine ACE2.²⁴ Kliničkih je istraživanja malo, ali uočeno je da kratkotrajna intravenska infuzija inhibitora ACE-a ne utječe na razinu angiotenzina-(1-7), dok njegove razine povisuje dugotrajna primjena kaptoprila, tijekom 6 mjeseci.²⁵ I klinička istraživanja imaju neujednačene rezultate pa tako, prema nekima, inhibitori RAAS-a mogu povećati ekspresiju ACE2, osobito u srcu i bubrezima, tijekom akutnog i kroničnog liječenja kardiovaskularnih bolesti kao što su hipertenzija,²⁶ infarkt miokarda²⁷ i srčano zatajivanje.²⁸ Suprotne rezultate iznose neke presječne studije prema kojima primjena inhibitora ACE-a ne utječe na razinu ACE2.^{29,30} Reevalucija dosad objavljenih pretkliničkih i kliničkih ispitivanja upućuje na složenost RAAS-a i na činjenicu da učinak inhibitora RAAS-a na ekspresiju ili koncentraciju cirkulacijskog ACE2 nije ujednačen. A razmatra se i koji od parametara – cirkulacijski ACE2 ili membranski – ima veću učinkovitost.

Koronavirus SARS-CoV-2, osim što rabi ACE2 kao receptor koji mu omogućava ulazak u stanicu, uzrokuje i smanjenu ekspresiju ACE2 te dovodi do pojačane aktivnosti angiotenzina II, čime slabi zaštitni učinak ACE2 na organe poput srca i pluća. Snižena razina ACE2 prebacit će ravnotežu RAAS-a na promociju ACE-a i povećanu sintezu angiotenzina II. Angiotenzin II pojačano se veže za receptore AT1, što dovodi do vazokonstrikcije plućnih žila, povećane propusnosti plućnih krvnih žila, upale, napredovanja citokinske oluje i ozljeda pluća.³¹ Kontinuirana virusna infekcija i replikacija pridonose smanjenoj membranskoj ekspresiji ACE2, barem u stanicama uzgojenima *in vitro*.³² Povećana aktivnost angiotenzina II djelomično je odgovorna za težinu ozljede organa u koronavirusnoj bolesti. Pretpostavlja se da će kronična terapija inhibitorima RAAS-a u bolesnika s koronavirusom SARS-CoV-2 povisiti razinu ACE2 i djelovati povoljno pri oštećenju organa poput srca i pluća, uzrokovanom virusom. Zbog povećane promocije ACE2 u RAAS-u ravnoteža će se prenositi prema povišenoj razini angiotenzina-(1-7) koji će, vežući se pojačano na Mas-receptore, imati protuupalno i antioksidativno djelovanje. Tako će se ostvariti kardiopulmonalna zaštita.³³ Istraživanja na životinjskim modelima pokazala su da ACE2 štiti od akutne ozljede pluća u ARDS-u različite

etiologije.^{34–36} Skupina autora dokazala je da primjena rekombinantnog ACE2 normalizira razinu angiotenzina II u srčanim eksplantatima pri srčanom zatajivanju.³⁷ Inhibicija renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava ili primjena rekombinantnog ACE2 pokazala je zaštitne učinke na animalnim modelima, odnosno djelovala je na oporavak organa oštećenih upalom. U tijeku su klinička ispitivanja poput primjene rekombinantnog ACE2 u uspostavi ravnoteže u RAAS-u i sprječavanju ozljede organa, kao i učinkovitosti rekombinantnoga humanog ACE2 i ARB-a (lozartana) u koronavirusnoj bolesti.³⁸ Istraživanja upućuju na moguće korisne učinke inhibitora RAAS-a na prirodu koronavirusne bolesti (COVID-19) i pozitivnu modulaciju upalne kaskade.

Osim uloge ACE2, razmatra se i proturegulatorna uloga vitamina D u renin-angiotenzin-aldosteronskom sustavu. Skupina autora upozorila je da se distribucija smrtnih ishoda u bolesnika s koronavirusnom bolesti u svijetu dobro preklapa s populacijom koja ima insuficijenciju vitamina D. U zimskom dijelu godine znan je nedostatak vitamina D u populaciji sjeverne hemisfere, koja je zahvaćena pandemijom. Vitamin D negativan je endokrini regulator RAAS-a, a normalizacija njegove razine može smanjiti aktivnost RAAS-a transkripcijskim suzbijanjem ekspresije renina.³⁹ Istodobno, poznata je imunomodulatorna uloga vitamina D, a njegov nedostatak povezan je s višim rizikom od pokretanja pretjeranog i perzistentnog upalnog odgovora, pa i citokinske oluje koja obilježava akutni respiratorni distresni sindrom i letalne oblike koronavirusne bolesti. Iako nije dokazana klinička učinkovitost primjene visokih doza vitamina D pri teškim oblicima koronavirusne bolesti u bolesnika s nedostatkom vitamina D, razmatra se kako bi i kontinuirana supstitucija vitamina D u uobičajenim dozama pridonijela liječenju koronavirusne bolesti (COVID-19).⁴⁰

Zaključak

U tijeku je pandemija koronavirusne bolesti (COVID-19) koju u najvećeg broja bolesnika obilježavaju opći simptomi infekcije uz upalne promjene donjih dišnih putova. U manjeg broja zaraženih, u osoba starije dobi s komorbiditetima, a osobito onih s kardiovaskularnim bolestima, bolest napreduje prema akutnomu respiratornom distresu, akutnoj ozljedi miokarda, višestrukom zatajenju organa i mogućemu letalnom ishodu. Identifikacijom uzročnika novoga koronavirusa, nazvanog SARS-CoV-2, i receptora ACE2 preko kojeg se inficiraju stanice domaćina iznova se aktualizira uloga komponenata renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava u sustavnom i lokalnom odgovoru na infekciju. ACE2 djeluje organoprotektivno, i na pluća i na srce i bubrege, a njegova uloga može

biti modulirana infekcijom koronavirusom, pa i primjenom inhibitora RAAS-a. Pretklinička ispitivanja pokazuju da inhibitori RAAS-a mogu povećati ekspresiju ACE2, čime se otvara razmatranje o utjecaju na povećanje infektivnosti i virulencije virusa. Valja napomenuti da se rezultati eksperimentalnih i pretkliničkih radova ne mogu jednostavno i potpuno primijeniti na ljudsku fiziologiju niti se svi rezultati dosadašnjih kliničkih istraživanja mogu prihvatiti kao klinički važni. Potrebne su dodatne studije na ljudima koje bi bolje definirale jedinstvenu interakciju između koronavirusa SARS-CoV-2 i mreže RAAS-a.³⁸

Upravo u ovo vrijeme pandemije i opće nesigurnosti stručna kardiološka društva dala su preporuku o nastavku uzimanja inhibitora ACE-a i ARB-a za vrijedeće kardiovaskularne indikacije prema pravilima standardne kliničke prakse.⁴¹ U tijeku pandemije svakako treba naglasiti da prekid davanja inhibitora RAAS-a ili njihova zamjena nekom drugom skupinom antihipertenziva kod umjerenih hipertenzija neće imati nikakvih posljedica, dok u visokorizičnih kardioloških bolesnika, uključujući one koji imaju zatajivanje srca ili su imali infarkt miokarda, mogu rezultirati kliničkom nestabilnošću i nepovoljnim zdravstvenim ishodima bez obzira na koronavirusnu bolest. I dok se, s jedne strane, nadamo kraju pandemije, s druge strane, sve dok nam tekuće studije ne daju druge podatke ili stručna društva nove preporuke, davanje inhibitora RAAS-a trebalo bi nastaviti u liječenju stabilnih pacijenata bez obzira na rizik ili koronavirusnu bolest.

LITERATURA

1. Drosten C, Gunther S, Preiser W i sur. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;348(20):1967–76.
2. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 2012;367(19):1814–20.
3. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. 30. ožujka 2020. Dostupno na: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---30-march-2020>. Pristupljeno: 2. 5. 2020.
4. *European Centre for Disease Prevention and Control*. An agency of the European Union: Situation update worldwide, as of 2 May 2020. Dostupno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>. Pristupljeno: 2. 5. 2020.
5. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo* 2020. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/priopcenja-mediji/koronavirus-najnoviji-podatci/>. Pristupljeno: 2. 5. 2020.
6. *China Centre for Disease Control Weekly*. Vital Surveillances: The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19). China, 2020. Dostupno na: <http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e53946e2-c6c4-41e9-9a9b-fea8db1a8f51>. Pristupljeno: 2. 5. 2020.

7. Chan JF, Yuan S, Kok KH i sur. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020;395(10223):514–23.
8. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020;17(5):259–60.
9. 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(2):271–80.e8.
10. Turner AJ, Hooper NM. The angiotensin-converting enzyme gene family: genomics and pharmacology. *Trends Pharmacol Sci* 2002;23(4):177–83.
11. Serfozo P, Wysocki J, Gulua G i sur. Ang II (Angiotensin II) Conversion to Angiotensin-(1-7) in the Circulation Is POP (Prolyl oligopeptidase)-Dependent and ACE2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2)-Independent. *Hypertension* 2020;75(1):173–82.
12. Averill DB, Ishiyama Y, Chappell MC, Ferrario CM. Cardiac angiotensin-(1-7) in ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2003;108(17):2141–6.
13. Tikellis C, Johnston CI, Forbes JM i sur. Characterization of renal angiotensin-converting enzyme 2 in diabetic nephropathy. *Hypertension* 2003;41(3):392–7.
14. Jarajapu YP. Targeting ACE2/Angiotensin-(1-7)/Mas Receptor Axis in the Vascular Progenitor Cells for Cardiovascular Diseases. *Mol Pharmacol* 2021;99(1):29–38.
15. Predel HG, Graas F, Rudinger G, Randerath O. Management of arterial hypertension: Transfer from clinical guidelines into daily practice – Results of a survey in German practitioners offices. *J Educ Health Promot* 2020;9:34.
16. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD i sur. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Hearth Fail* 2019;21(10):1169–86.
17. Li W, Zhang C, Sui J i sur. Receptor and viral determinants of SARS-coronavirus adaptation to human ACE2. *Embo J* 2005;24(8):1634–43.
18. Wrapp D, Wang N, Corbett KS i sur. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020;367(6483):1260–3.
19. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y i sur. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382(18):1708–20.
20. Wang Z, Chen Z, Zhang L i sur. Status of Hypertension in China: Results From the China Hypertension Survey, 2012–2015. *Circulation* 2018;137(22):2344–56.
21. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Resp Med* 2020;8(4):e21.
22. Sommerstein R. Rapid Response: Re: Preventing a covid-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal Covid-19 2020. Dostupno na: <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m810/rr-2>. Pristupljeno: 2. 5. 2020.
23. Keidar S, Gamiel-Lazarovich A, Kaplan M i sur. Mineralocorticoid receptor blocker increases angiotensin-converting enzyme 2 activity in congestive heart failure patients. *Circ Res* 2005;97(9):946–53.
24. Burchill LJ, Velkoska E, Dean RG, Griggs K, Patel SK, Burrell LM. Combination renin-angiotensin system blockade and angiotensin-converting enzyme 2 in experimental myocardial infarction: implications for future therapeutic directions. *Clin Sci (Lond)* 2012;123(11):649–58.
25. Campbell DJ, Zeitz CJ, Esler MD, Horowitz JD. Evidence against a major role for angiotensin converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) in angiotensin peptide metabolism in the human coronary circulation. *J Hypertens* 2004;22(10):1971–6.
26. Klimas J, Olvedy M, Ochodnicka-Mackovicova K i sur. Perinatally administered losartan augments renal ACE2 expression but not cardiac or renal Mas receptor in spontaneously hypertensive rats. *J Cel Mol Med* 2015;19(8):1965–74.
27. Ishiyama Y, Gallagher PE, Averill DB, Tallant EA, Brosnihan KB, Ferrario CM. Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors. *Hypertension* 2004;43(5):970–6.
28. Furuhashi M, Moniwa N, Mita T i sur. Urinary angiotensin-converting enzyme 2 in hypertensive patients may be increased by olmesartan, an angiotensin II receptor blocker. *Am J Hypertens* 2015;28(1):15–21.
29. Epelman S, Shrestha K, Troughton RW i sur. Soluble angiotensin-converting enzyme 2 in human heart failure: relation with myocardial function and clinical outcomes. *J Card Fail* 2009;15(7):565–71.
30. Ramchand J, Patel SK, Srivastava PM, Farouque O, Burrell LM. Elevated plasma angiotensin converting enzyme 2 activity is an independent predictor of major adverse cardiac events in patients with obstructive coronary artery disease. *PLoS One* 2018;13(6):e0198144.
31. Xiao L, Sakagami H, Miwa N. ACE2: The key Molecule for Understanding the Pathophysiology of Severe and Critical Conditions of COVID-19: Demon or Angel? *Viruses* 2020;12(5).
32. Dijkman R, Jebbink MF, Deijns M i sur. Replication-dependent downregulation of cellular angiotensin-converting enzyme 2 protein expression by human coronavirus NL63. *J Gen Virol* 2012;93(9):1924–9.
33. Cole-Jeffrey CT, Liu M, Katovich MJ, Raizada MK, Shenoy V. ACE2 and Microbiota: Emerging Targets for Cardiopulmonary Disease Therapy. *J Cardiovasc Pharmacol* 2015;66(6):540–50.
34. Khan A, Benthin C, Zeno B i sur. A pilot clinical trial of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2017;21(1):234.
35. Kuba K, Imai Y, Rao S i sur. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 2005;11(8):875–9.
36. Zou Z, Yan Y, Shu Y i sur. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from lethal avian influenza A H5N1 infections. *Nat Commun* 2014;5:3594.
37. Basu R, Poglitsch M, Yogasundaram H, Thomas J, Rowe BH, Oudit GY. Roles of Angiotensin Peptides and Recombinant Human ACE2 in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(7):805–19.
38. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JVV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382(17):1653–9.
39. Yuan W, Pan W, Kong J i sur. 1,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter. *J Biol Chem* 2007;282(41):29821–30.
40. Marik PE, Kory P, Varon J. Does vitamin D status impact mortality from SARS-CoV-2 infection? *Med Drug Discov* 2020;6:100041.
41. *European Society of Cardiology*. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers 2020. 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). Pristupljeno: 2. 5. 2020.