

Review Article

**Taking Renin-Angiotensin Drugs in Patients with COVID-19:
Start, Continue, or Stop; a Literature Review**

Sharifkazemi MB*

Department of Cardiovascular Diseases, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

* *Corresponding author.* Tel: +987136126509, Fax: +987136126509, E-mail: Sharifkazemi@gmail.com

Received: Jul 27, 2020

Accepted: Oct 21, 2020

ABSTRACT

Considering the pandemic of the COVID-19 disease, the use of various drugs in patients has been investigated. Recently, numerous studies have been done on the effectiveness of drugs which used to treat the underlying disease such as congestive heart failure, hypertension, as well as coronary artery disease in various countries, because the patients with underlying conditions are more likely to develop COVID-19 disease.

Two classes of the most commonly used drugs in these underlying diseases are angiotensin converting enzyme inhibitor and angiotensin-receptor-blocking drugs. Because the two classes of drugs that mentioned above increase the levels of enzyme-converting enzyme receptor-2, it has been hypothesized that the initiation or continuation of such drugs will play some roles in initiation, progression or acceleration of the COVID-19 disease. In the case of a COVID-19 pandemic, there are some questions; which method should be chosen? start, continue or stop of the two classes of drugs as well as which one should be chosen to have a lower risk in patients suffering from COVID-19?. Accordingly, the studies reported from different countries which conducted with the aim of investigating this assumption, was reviewed in this article. As a result, all of those studies have announced this common result that the start-up order for these two groups of drugs in patients with COVID-19, who have underlying cardiovascular disease, should be treated in the same way as other patients, based on valid and accepted current guidelines. Furthermore, do not discontinue these medications if the patient has taken any of them before having COVID-19 disease.

Keywords: Renin-Angiotensin System; Covid-19; Cardiovascular Diseases

مصرف داروهای رنین- آنژیوتانسین در بیماران مبتلا به بیماری کووید ۱۹: شروع، ادامه و یا قطع؛ مروری بر مقالات منتشره

محمد باقر شریف کاظمی *

گروه قلب و عروق، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۷۱۳۶۱۲۶۵۰۹. فاکس: ۰۷۱۳۶۱۲۶۵۰۹. پست الکترونیک: dr.sharifkazemi@gmail.com

چکیده

با در نظر گرفتن بروز پاندمی بیماری کووید ۱۹ مصرف داروهای مختلف در نزد بیماران، مورد کنکاش قرار گرفته است. از آنجا که بیماران مبتلا به بیماری‌های زمینه‌ای مانند نارسایی احتقانی قلب، هیپرتانسیون و نیز بیماری‌های عروق کرونر، دارای شانس بالاتری برای ابتلا به این بیماری می‌باشند، میزان اثرگذاری داروهایی که به علت بیماری‌های زمینه‌ای مصرف می‌شده، بر ریسک بروز و درصد مرگ و میر مبتلایان به بیماری کووید ۱۹، در کوتاه زمان اخیر مورد مطالعات متعددی در کشورهای مختلف گردیده است. دو دسته داروهای مهارکننده‌های آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین و داروهای بلوک‌کننده گیرنده‌های آنژیوتانسین زیاد مورد استفاده قرار می‌گیرند. چون دو دسته دارویی ذکر شده، سبب افزایش میزان گیرنده‌های آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین شماره دو می‌گردند، این فرضیه مطرح گردید که شروع و یا ادامه مصرف اینگونه داروها، باعث روند تصاعدی ابتلا و یا سرعت بخشی به شدت بیماری می‌گردد. در شرایط پاندمی کرونا، کدام روش می‌بایست برگزیده شود؟ شروع، ادامه و یا قطع دو دسته داروها؟ کدامیک بایستی انتخاب گردد تا با ریسک کمتری در بیماران مواجه شویم؟ بر این اساس، مطالعات گزارش شده از کشورهای مختلف، مرور گردیده که در این مقاله، نتیجه گیری حاصل از آن‌ها آورده شده است. همگی آن مطالعات، این نتیجه مشترک را اعلام نموده‌اند که برای شروع این دو دسته از داروها در مبتلایان به کووید ۱۹، براساس گایدلاین‌های درمانی پذیرفته شده رفتار شود و چنانچه بیمار از قبل از ابتلا به کووید ۱۹، اینگونه داروها را مصرف می‌کرده است، قطع نشوند.

واژه‌های کلیدی: سیستم رنین- آنژیوتانسین، کووید ۱۹، بیماری‌های قلبی- عروقی

پذیرش: ۱۳۹۹/۰۷/۳۰

دریافت: ۱۳۹۹/۰۵/۰۶

مقدمه

روانه سیستم درمانی نشده است. از آنجایی که در بیماران مبتلا شده به کووید ۱۹، تعداد بیماران با زمینه بیماری‌های قلب و عروق که دریافت‌کننده داروهای رنین- آنژیوتانسین می‌باشند، بیشتر می‌باشد و با توجه به مکانیسم ورود کووید ۱۹ به بدن از طریق آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین شماره ۲، برخی گمانه‌زنی‌ها حاکی از آن است که درمان قبلی یا فعلی با

از شیوع بیماری کرونا و تبدیل آن به پاندمی دیرزمانی نمی‌گذرد. این بیماری عفونی که بدلیل عامل ویروسی coronavirus SARS-CoV-2 ایجاد می‌شود، در انتهای سال ۲۰۱۹ میلادی و از شهر ووهان چین گزارش شد و تا زمان نگارش مقاله، هنوز درمان قطعی و نیز واکسن پیشگیری از آن، کشف و

تبدیل آنژیوتانسین شماره یک (که به آنژیوتانسین ۱-۱۰ نیز معروف است) به آنژیوتانسین ۱-۹ می‌گردد، که سپس توسط آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین شماره یک به آنژیوتانسین ۱-۷ تبدیل می‌شود. آنژیوتانسین ۱-۷، یک عامل گشادکننده عروق است که نقش مهمی در اندام‌های قلبی عروقی مانند قلب، رگ‌های خونی و کلیه‌ها دارد [۷]. چندین مطالعه در شرایط آزمایشگاهی نشان داد که آنژیوتانسین ۱-۷، در واقع از طریق اتصال به گیرنده Mas، باعث اتساع عروق و همچنین خواص ضد فیبروز و ضد التهابی می‌شود (شکل ۱).

در ضمن، آنژیوتانسین ۱-۷ دارای خواص مهم حمایتی و مراقبتی از قلب و عروق و آنتی‌ترومبوتیک از طریق اثرات ضد فیبروزی، ضد التهابی و افزایش سطح نیتریک اکسید می‌باشد که در بیماری کووید ۱۹، بعلاوه اشغال گیرنده‌های آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین شماره ۲، سطح این آنزیم، کاهش یافته و سبب به هم خوردگی بالانس در سطح آنژیوتانسین ۱-۷ و آنژیوتانسین ۲ می‌گردد و لذا افزایش ترومبوژنسیته را شاهد خواهیم بود (شکل ۲).

از جمله موارد گزارش شده در مقالات، بدلیل وجود سیستم رنین آنژیوتنسین موضعی در بافت‌های چربی و نیز هردو بخش درون‌ریز و برون‌ریز پانکراس، تاثیر تنظیمی در متابولیسم کربوهیدرات‌ها و لیپید توسط زنجیره ارتباطی آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین شماره ۲ با آنژیوتانسین ۱-۷ و گیرنده Mas را دارا می‌باشند [۱۰].

ویروس کووید ۱۹ از طریق آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین شماره ۲ برای ورود به سلول‌ها در ریه و همچنین قلب و عروق اقدام می‌کند (شکل ۳).

نشان داده شده است که اسپایک‌های پروتئینی در سطح ویروس سارس کووید ۲ در مقایسه با ویروس سارس کووید ۱، که در سال ۲۰۰۳ میلادی شیوع پیدا کرد، ده تا بیست برابر بیشتر دارای تمایل چسبندگی به گیرنده‌های آنزیم تبدیل‌کننده

مهارکننده‌های آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین یا داروهای بلوک‌کننده گیرنده‌های آنژیوتنسین، احتمالاً خطر ابتلا به کووید ۱۹ را در مقایسه با خطر ابتلای بیماران مصرف‌کننده سایر داروهای ضد فشارخون افزایش می‌دهد. با این حال، این مسئله چالش‌برانگیز بوده است و مرور مقالات منتشر شده تاکنون، هدف این مقاله می‌باشد.

اپیدمیولوژی

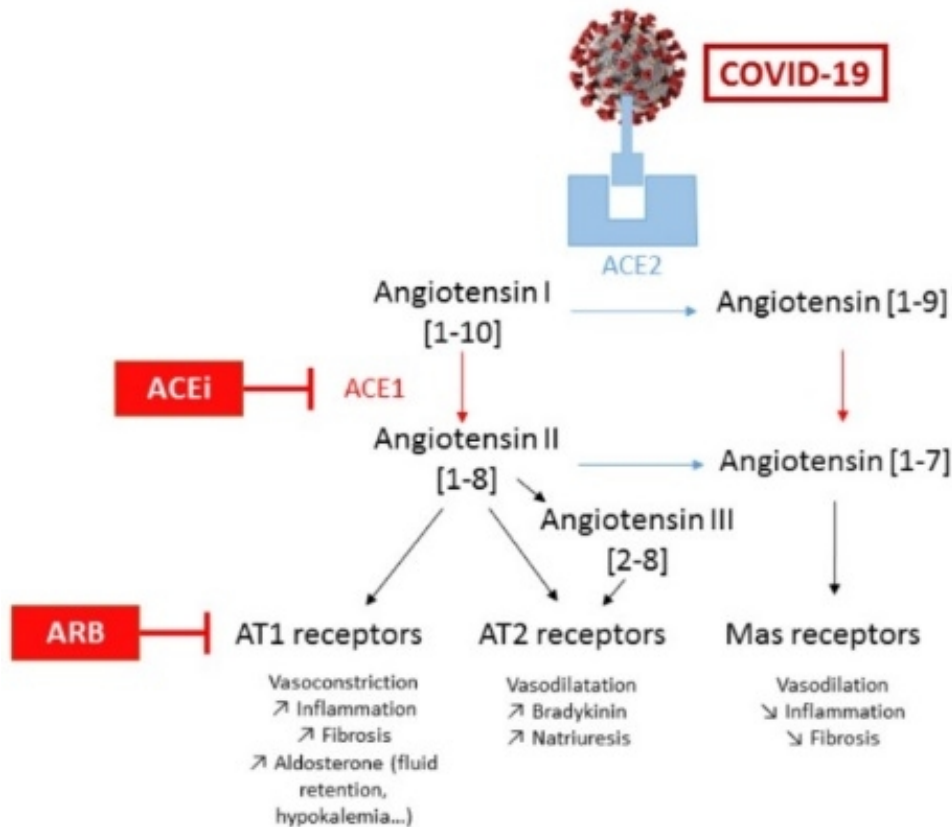
در آبان ماه ۱۳۹۹ مطابق با پایان اکتبر سال ۲۰۲۰، بر اساس آخرین گزارش سازمان بهداشت جهانی، بیش از چهل و شش میلیون مورد بیماری کرونا (کووید ۱۹) و بیش از یک میلیون و دویست هزار مرگ در سراسر جهان وجود دارد و این تعداد در حال افزایش است. در ایران و تا این تاریخ و بر اساس گزارش همان سازمان، موارد ثابت شده به بیش از ششصد و دوازده هزار نفر رسیده و متجاوز از سی و شش هزار نفر بعلاوه بیماری کرونا (کووید ۱۹)، در گذشته‌اند [۱]. آمار مبتلایان در بین مردها و زن‌ها نزدیک به هم می‌باشند؛ لکن، میزان مرگ در آقایان بیشتر است [۲]. آمار مرگ بیماران با افزایش سن مبتلایان، ارتباط مستقیم دارد بطوری که افراد بالاتر از شصت سال، بیست برابر بیشتر از افراد پایین‌تر از شصت سال فوت می‌کنند [۳].

پاتوژنز بیماری کرونا

بیماری بدلیل beta-corona virus SARS-CoV-2 ایجاد می‌شود [۴] که این ویروس حاوی یک رشته RNA^۱ بصورت محبوس می‌باشد که دارای برجستگی‌هایی در سطح پوشش ویروس می‌باشد که وظیفه اتصال به گیرنده‌های پروتئینی را دارا است [۵]. اگرچه منبع این ویروس را نوعی خفاش می‌دانند لکن تاکنون، میزبان واسط برای آن ناشناخته مانده است [۶]. در شرایط طبیعی، آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین شماره ۲ با اثربخشی ناشناخته‌ای سبب

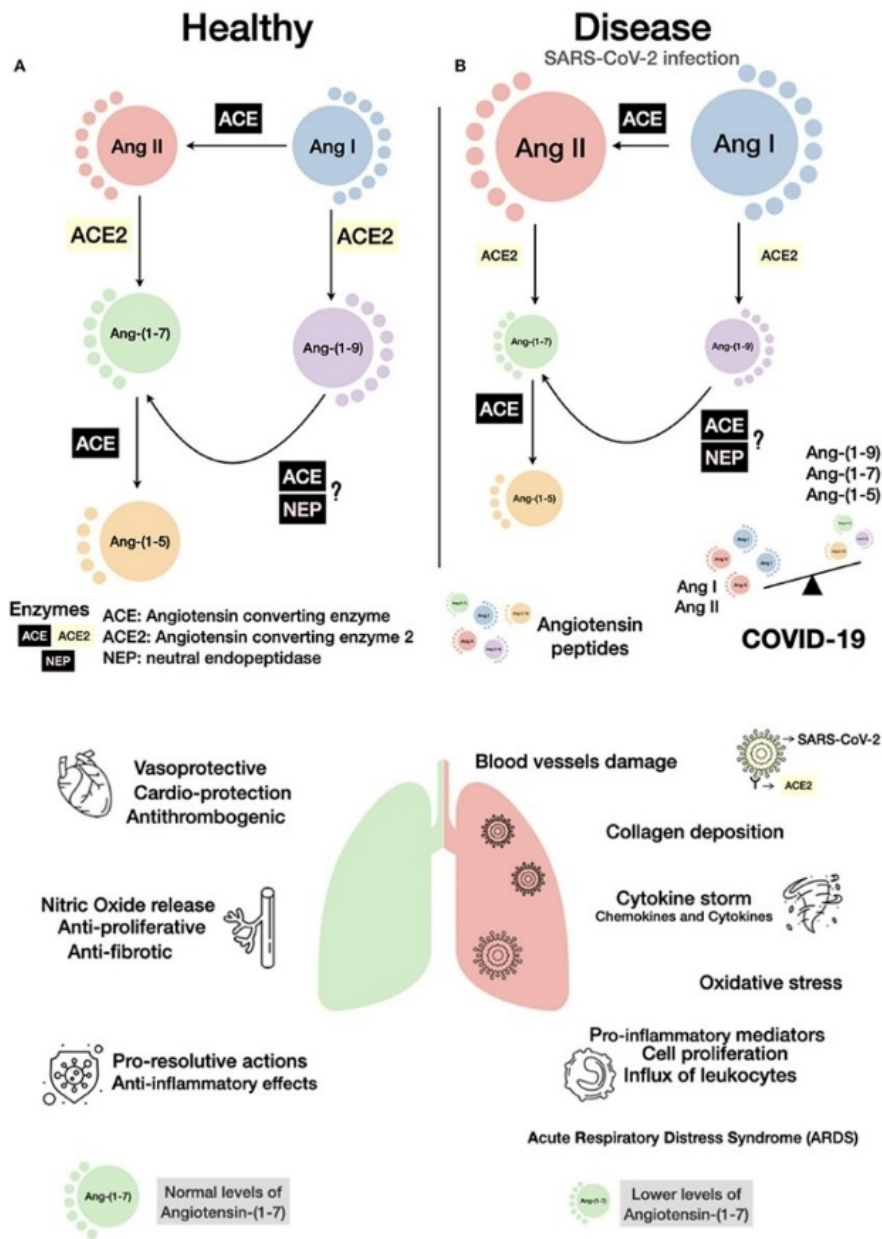
^۱ Ribonucleic Acid

آنژیوتانسین شماره ۲ هستند که همین مطلب، ممکن است سهولت انتقال انسان به انسان در پاندمی کنونی را توضیح دهد [۱۲].

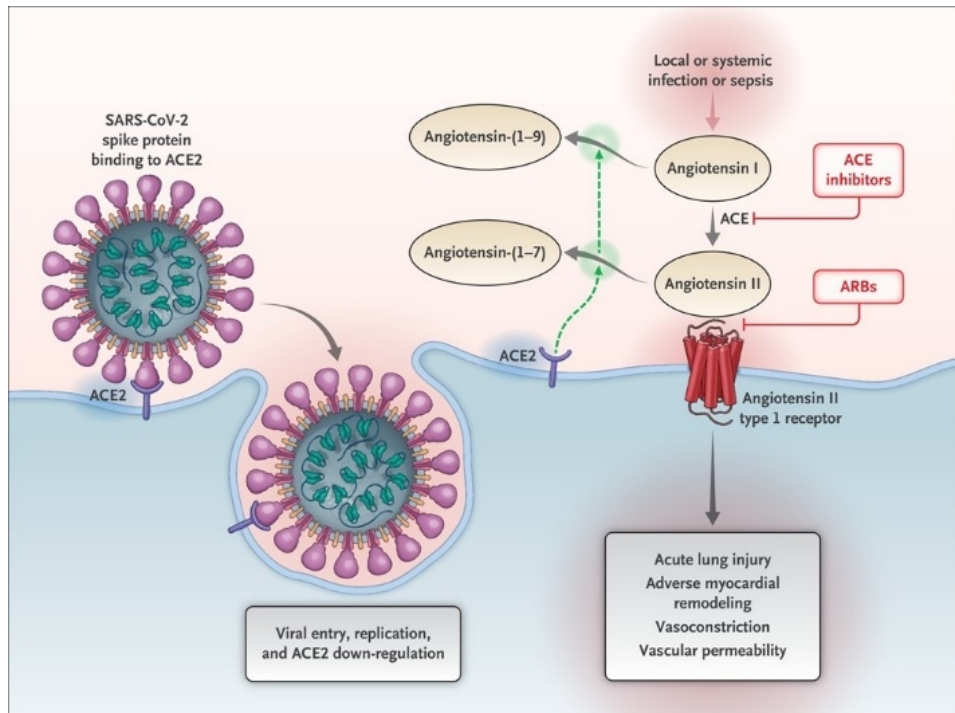


Abbreviation: ACE1: angiotensin-converting enzyme 1; ACE2: angiotensin-converting enzyme 2; ARB: angiotensin II receptor blocker; ACEi: angiotensin-converting enzyme inhibitor

شکل ۱. نمای کلی سیستم رنین- آنژیوتانسین- آلدوسترون در زمینه عفونت بیماری کووید ۱۹ [۸]



شکل ۲. نمایشگر تاثیرگذاری کووید ۱۹ بر روی سیستم رنین-آنژیوتنسین-آلدوسترون [۹]

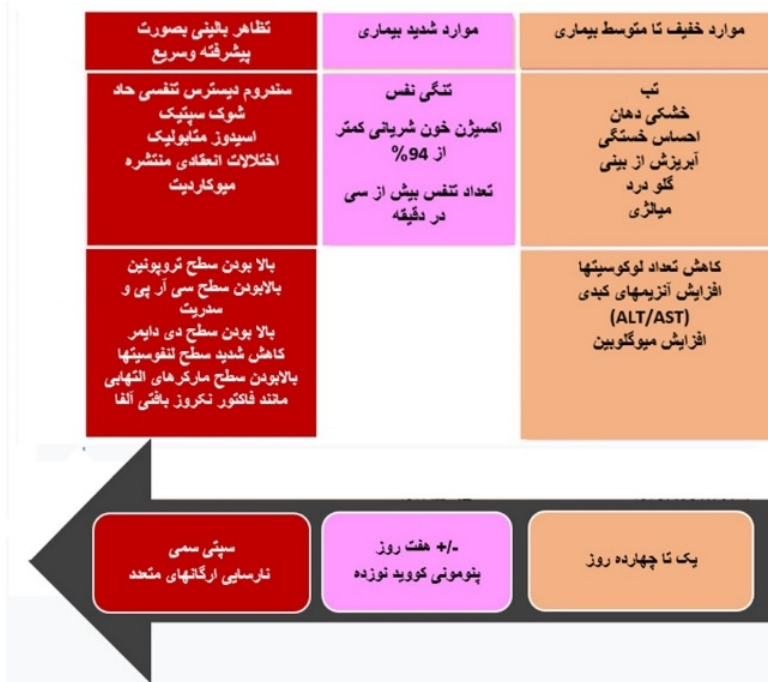


شکل ۳. اثر متقابل کووید ۱۹ و سیستم رنین- آنژیوتانسین- آلدوسترون [۱۱]

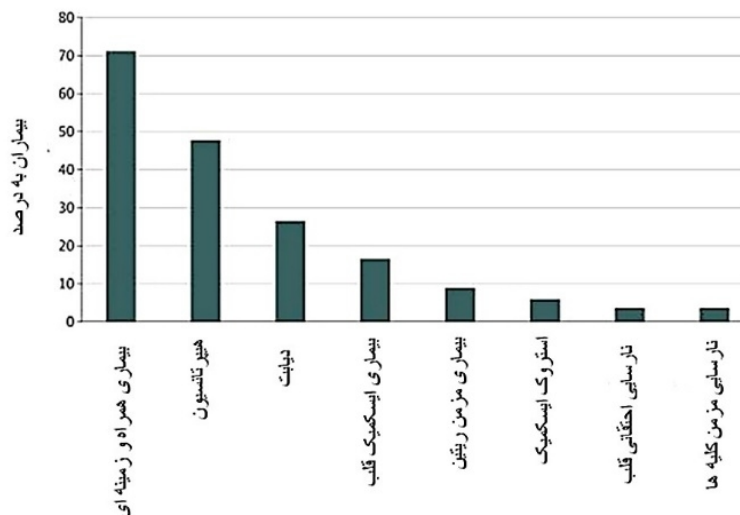
قلب و عروق و هیپرتانسیون، آسیب پذیری بالاتری نسبت به بیماری کرونا دارند [۱۴] (شکل ۵). لازم به ذکر است که در این گروه از بیماران، کسانی که دارای کمبود آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین شماره ۲ می باشند، رابطه ای تنگاتنگ با بروز علائم بالینی شدیدتر بیماری کووید دارند. لکن نقص در آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین شماره ۲، به تنهایی و بصورت اولیه نمی تواند بعنوان فاکتور اصلی در بیماری کووید ۱۹، تلقی گردد [۱۵].

روند بالینی بیماری کووید ۱۹

علائم بالینی بیماری کووید ۱۹ دارای طیف وسیع، از علائم خفیف تا بیماری شدید با وخامت سریع و ختم به شوک سپتیک که همراه با طوفان سایتوکاین می گردد، متغیر است (شکل ۴). در حقیقت، آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین شماره ۲، از نظر فیزیولوژیکی، دارای خواص ضدفعال شدن سیستم رنین- آنژیوتانسین- آلدوسترون می باشد. بیماران مبتلا به بیماری های زمینه ای قبلی، به ویژه



شکل ۴. تظاهرات علایم بالینی و بیوشیمیایی در فرآیند بیماری کووید [۱۳]



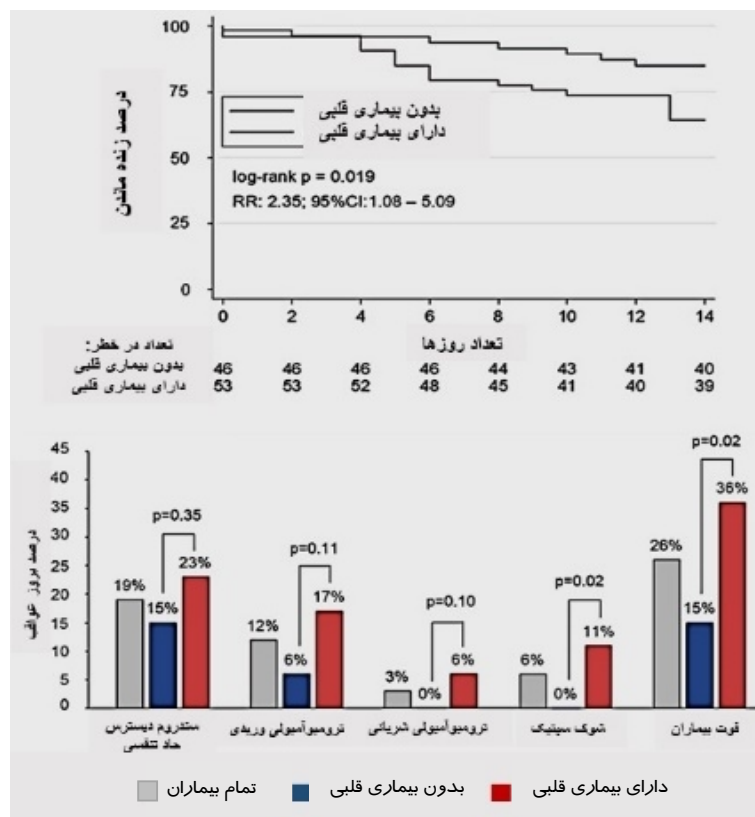
شکل ۵. بیماری‌های توأم و زمینه‌ای نزد درگذشتگان مبتلا به بیماری کرونا [۱۵]

بیمارانی که از قبل به بیماری قلب و عروق مبتلا بوده‌اند، آسیب پذیری بالاتری نسبت به بیماری کووید ۱۹ دارند. در ضمن، بیمارانی که در طی بیماری کووید ۱۹ دچار آسیب قلبی- عروقی می‌شوند، عوارض بالاتر و مرگ و میر بیشتری را متحمل می‌شوند.

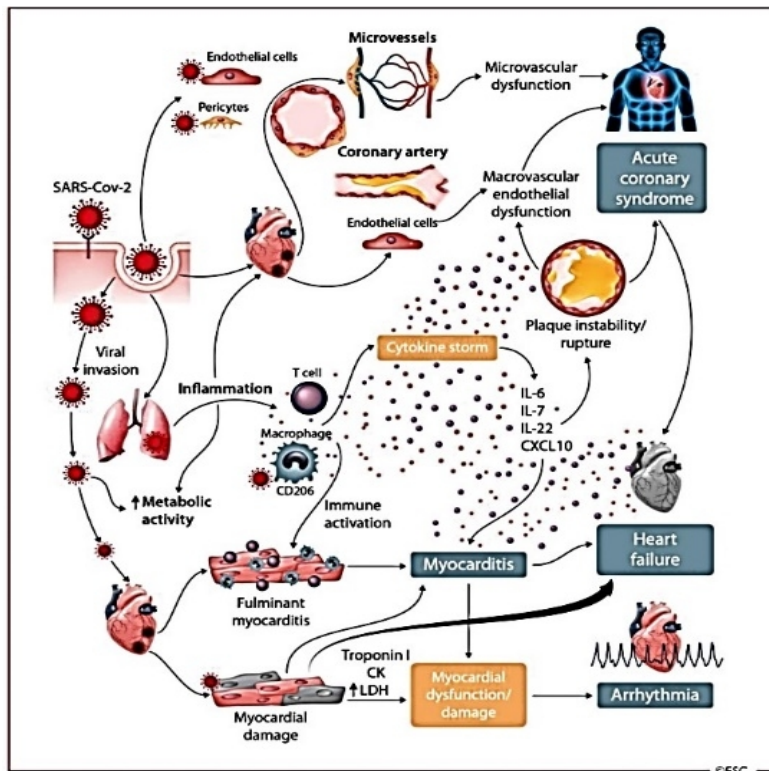
مکانیسم بیماری کووید ۱۹ در ارتباط با سیستم قلب و عروق
 اگرچه بیماری کووید ۱۹، در ابتدا درگیری ریتم و پنومونی را سبب شده و می‌تواند به سندروم دیسترس تنفسی حاد کشیده شود، لکن می‌تواند سایر ارگان‌ها بخصوص قلب و عروق را نیز درگیر کند.

ارتباط بین بیماری کووید ۱۹ با آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین شماره ۲ در نزد بیماران قلبی- عروقی بیماران قلبی- عروقی و نیز مبتلایان به هیپرتانسیون در افراد مبتلا به کووید ۱۹، دچار اختلال همزمان در سیستم رنین- آنژیوتانسین- آلدوسترون و نیز آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین شماره ۲ می‌شوند (شکل ۷).

گزارشی از چین نشان داده بود که تا ۴۰ درصد بیماران مبتلا به کرونا سابقه بیماری قلبی- عروقی از جمله فشار خون بالا را دارند [۱۶]. این بیماران ممکن است با سندروم حاد کرونر، آریتمی، نارسایی قلبی، انفارکتوس میوکارد نوع ۱ و ۲ و نیز ترومبوآمبولی شریانی و یا وریدی همراه با مرگ و میر بالا تظاهر کنند (شکل ۶).



شکل ۶. مقایسه میزان عوارض و نیز مرگ و میر در بیماران مبتلا به بیماری کووید ۱۹ همراه یا بدون وجود بیماری‌های قلبی- عروقی [۱۷، ۱۸]



شکل ۷. درگیری سیستم قلب و عروق در بیماری کووید ۱۹، تظاهرات بالینی و فرضیه‌های احتمالی [۱۸]

مبتلا به کووید که به دو گروه کنترل و مطالعه تقسیم شدند (که در گروه مطالعه، دریافت کننده این دسته از داروها بوده‌اند، لکن در گروه کنترل، دریافت کننده نبوده‌اند) نشان داده شد که مصرف این دسته از داروها، بر ریسک بیماری کووید تأثیرگذار نمی‌باشد [۲۱]. مطالعه‌ای دیگر از آمریکا و بر روی ۱۲۵۹۴ بیمار هیپرتانسیون که دریافت کننده یک یا چند نمونه از داروهای پنج کلاس پایین‌آورنده فشار خون بوده‌اند (از جمله دو دسته داروهای مهارکننده آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین یا داروهای بلوک کننده گیرنده‌های آنژیوتانسین)، نشان داد که مصرف این دسته از داروها بر روی افزایش خطر بروز و نیز شدت بیماری کووید ۱۹، اثرگذار نمی‌باشد [۲۲]. همچنین مطالعات کوچک‌تر از کشورهای انگلیس و چین نیز همین نتایج را گزارش نمودند [۲۴، ۲۳]. از طرف دیگر، در برخی مطالعات، نقش محافظتی ریوی و قلبی عروقی داروهای بلوک کننده گیرنده‌های

از لحاظ تئوری، استفاده از مهارکننده‌های سیستم رنین- آنژیوتانسین- آلدوسترون که می‌توانند تغییر و نیز افزایش در تظاهر آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین شماره ۲ را سبب شوند مسئول افزایش آسیب پذیری نسبت به ابتلا به بیماری کووید ۱۹ و شدت علائم بالینی در این بیماران می‌باشد، فرضیه‌ای که توسط برخی نویسندگان مطرح شده است [۱۹]. اما آنچه در واقعیت وجود دارد این است که، چون که سایت‌های فعال آنزیمی برای آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین با محل‌های فعال کننده آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین شماره ۲ تفاوت دارد، بنابراین، داروهای مهارکننده آنزیم آنژیوتانسین (مانند کاپتوپریل و انالاپریل) در استفاده بالینی، مستقیماً بر فعالیت آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین شماره ۲ تأثیر نمی‌گذارند [۲۰]. در مطالعه بزرگ انجام شده در شمال ایتالیا، که وسعت ابتلا به بیماری کووید ۱۹ چشمگیر بوده است، بر روی ۳۰۷۵۹ بیمار

مرگ و میر بیماران قلبی عروقی با استفاده از داروهای مهارکننده آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین یا داروهای بلوک کننده گیرنده های آنژیوتانسین می باشند، این دسته از داروها در بیماران نارسایی احتقانی قلب، با فشارخون بالا و نیز بدنبال سکتته های قلبی می بایست به مانند سایر بیماران در وضعیت قبل از پاندمی، بر اساس گایدلاین های درمانی معتبر و پذیرفته شده، شروع شوند و چنانچه بیمار از قبل از ابتلا به کووید ۱۹، اینگونه داروها را مصرف می کرده است، قطع نشوند چون که قطع آن ها، حتی می تواند سبب افزایش مرگ و میر در مبتلایان به بیماری کووید ۱۹ گردد.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله مراتب تشکر و قدردانی از نویسندگان مطالعات مورد استفاده در این پژوهش اعلام می گردد.

آنژیوتانسین (مانند والزارتان و لوزارتان) در مدل های حیوانی اثبات شده است [۲۵]. از سوی دیگر، در مطالعات مختلف، قطع این دسته از داروها را همراه با افزایش مرگ و میر در افراد دریافت کننده این داروها مشاهده و گزارش کرده اند [۲۶]. نتایج مطالعات آورده شده در فوق، سبب هم صدایی انجمن های قلب آمریکا و اروپا، در توصیه به ادامه این دو دسته از داروها و نیز عدم قطع آن ها در مبتلایان به بیماری کووید شده است [۲۷، ۲۸]. لازم است تاکید گردد و پاسخ این پرسش در بررسی های آینده نگر جستجو گردد که نقش هر کدام از عوامل مختلف در بروز علائم تنگی نفس در بیمار مبتلا به کووید ۱۹ چه می باشد [۲۹].

نتیجه گیری

در دوران فعلی که در مواجهه با پاندمی بیماری کووید ۱۹ هستیم، بنا به شواهد و نتایج مطالعاتی که در دسترس قرار گرفته که گواه بر نقش کاهش دهنده

References

- 1- World Health Organization. WHO health emergency dashboard. Geneva, Switzerland: WHO; 2020. Available from: <https://extranet.who.int/publicemergency>.
- 2- Epidemiology working group for NCIP epidemic response, Chinese center for disease control and prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (Covid-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020 Feb; 41(2): 145-151. [Full text in Chinese]
- 3- Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis*. 2020 Jun; 20(6): 669-677.
- 4- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Feb; 382(8): 727-733.
- 5- Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019 Mar; 17(3): 181-192.
- 6- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 Feb; 579(7798): 270-273.
- 7- Santos RA, Sampaio WO, Alzamora AC, Motta-Santos D, Alenina N, Bader M, et al. The ACE2/angiotensin-(1-7)/Mas axis of the renin-angiotensin system: focus on angiotensin-(1-7). *Physiol Rev*. 2018 Jan; 98(1): 505-553.
- 8- Alexandre J, Cracowski JL, Richard V, Bouhanick B. Drugs acting on renin angiotensin system and use in ill patients with Covid-19. *Therapie*. 2020 Jul-Aug; 75(4): 319-325.
- 9- Magalhães GS, Rodrigues-Machado MG, Motta-Santos D, Alenina N, Bader M, Santos RA, et al. Chronic allergic pulmonary inflammation is aggravated in angiotensin-(1-7) Mas receptor knockout mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2016 Dec; 311(6): L1141-L1148.

- 10- Santos RA, Ferreira AJ, Verano-Braga T, Bader M. Angiotensin-converting enzyme 2, angiotensin-(1-7) and Mas: new players of the renin-angiotensin system. *J Endocrinol.* 2013 Feb; 216(2): R1-r17.
- 11- Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Apr; 382(17): 1653-1659.
- 12- Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, et al. Covid-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res.* 2020 Aug; 116(10): 1666-1687.
- 13- Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, Luo C, Aihara H, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature.* 2020 May; 581(7807): 221-224.
- 14- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 May; 382(18): 1708-1720.
- 15- Xie J, Tong Z, Guan X, Du B, Qiu H. Clinical characteristics of patients who died of coronavirus disease 2019 in China. *JAMA Netw Open.* 2020 Apr; 3(4): e205619.
- 16- Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med.* 2020 Jun; 76: 14-20.
- 17- Inciardi RM, Adamo M, Lupi L, Cani DS, Di Pasquale M, Tomasoni D, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for Covid-19 and cardiac disease in Northern Italy. *Eur Heart J.* 2020 May; 41(19): 1821-1829.
- 18- European Society of Cardiology. ESC guidance for the diagnosis and management of cv disease during the Covid-19 pandemic. Sophia Antipolis Cedex: European Society of Cardiology; 2020 [updated 10 June 2020]. Available from: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>.
- 19- Sommerstein R, Kochen MM, Messerli FH, Gräni C. Coronavirus disease 2019 (Covid-19): do angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers have a biphasic effect? *J Am Heart Assoc.* 2020 Apr; 9(7): e016509.
- 20- Rice GI, Thomas DA, Grant PJ, Turner AJ, Hooper NM. Evaluation of angiotensin-converting enzyme (ACE), its homologue ACE2 and neprilysin in angiotensin peptide metabolism. *Biochem J.* 2004 Oct; 383(Pt 1): 45-51.
- 21- 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 Jun; 382(25): 2431-2440.
- 22- 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 Jun; 382(25): 2441-2448.
- 23- Bean DM, Kraljevic Z, Searle T, Bendayan R, Pickles A, Folarin A, et al. Treatment with ACE-inhibitors is associated with less severe disease with SARS-Covid-19 infection in a multi-site UK acute Hospital Trust. *MedRxiv [Internet].* 2020 Apr. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.07.20056788v1.full.pdf>.
- 24- Meng J, Xiao G, Zhang J, He X, Ou M, Bi J, et al. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of Covid-19 patients with hypertension. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Dec; 9(1): 757-760.
- 25- Danser AH, Epstein M, Batlle D. Renin-angiotensin system blockers and the Covid-19 pandemic: at present there is no evidence to abandon renin-angiotensin system blockers. *Hypertension.* 2020 Jun; 75(6): 1382-1385.
- 26- Halliday BP, Wassall R, Lota AS, Khalique Z, Gregson J, Newsome S, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomized trial. *Lancet.* 2019 Jan; 393(10166): 61-73.

27- American College of Cardiology. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in Covid-19. Washington, DC: American College of Cardiology; Mar 17, 2020. Available from: <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>.

28- European Society of Cardiology. Position statement of the ESC council on hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers. Sophia Antipolis Cedex: European Society of Cardiology; 13 Mar, 2020. Available from: [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).

29- Dehghani GA, Parvizi MR, Sharif-Kazemi MB, Raj H, Anand A, Paintal AS. Presence of lobeline-like sensations in exercising patients with left ventricular dysfunction. *Respir Physiol Neurobiol*. 2004 Oct; 143(1): 9-20.