

# Inhibitory konwertazy angiotensyny i sartany we współczesnej terapii – czy dowolność wyboru zawsze jest zasadna?

Jakub Jasiczek<sup>1</sup>, Adrian Doroszko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Kardiologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny i Ośrodek Badawczo-Rozwojowy, Wrocław, Polska

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Onkologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Polska

## STRESZCZENIE

Hamowanie aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), obok blokady układu adrenergicznego, jest jednym z kluczowych elementów współczesnej terapii kardiologicznej. W licznych badaniach klinicznych przeprowadzonych na przestrzeni ostatnich trzech dekad udowodniono korzystny wpływ blokady układu RAA na redukcję częstości występowania punktów końcowych w postaci zdarzeń i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz śmiertelności całkowitej.

O ile w przypadku układu  $\beta$ -adrenergicznego istnieje tylko jedna grupa leków, co do których istnieją liczne dowody na brak istnienia tak zwanego efektu klasy, o tyle w przypadku układu RAA sytuacja jest bardziej skomplikowana. Obecnie istnieje możliwość farmakologicznej blokady układu RAA na czterech piętrach, przy czym perspektywy sukcesu klinicznego mogą być odmienne w zależności od zastosowanej grupy leków i konkretnego schorzenia będącego przedmiotem terapii. Wiadomo, że stosowanie inhibitorów reniny, poza działaniem hipotensyjnym, nie przekłada się znamienne na spadek częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych i redukcję śmiertelności, natomiast blokada układu RAA na jego niższych piętrach, obejmujących hamowanie konwertazy angiotensyny, blokadę receptora-1 dla angiotensyny II oraz dla mineralokortykoidów, w wielu sytuacjach znacząco poprawia rokowanie odległe.

W praktyce klinicznej inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I) i antagoniści receptora-1 dla angiotensyny II (ARB, sartany) często są stosowane zamiennie w związku z panującym przekonaniem o dowolności wyboru między tymi dwiema grupami inhibitorów układu RAA. Ponadto, decyzja o wyborze danego przedstawiciela z grupy ACE-I lub sartanów często podejmowana jest empirycznie, na podstawie własnych doświadczeń, wobec przekonania o istnieniu efektu klasy.

W niniejszej pracy w sposób syntetyczny podsumowano najistotniejsze badania zestawiające ze sobą te dwie grupy leków hamujących układ RAA i na podstawie ich wyników oraz z uwzględnieniem obowiązujących standardów postępowania dokonano próby pozycjonowania ACE-I i sartanów we współczesnej terapii.

**Słowa kluczowe:** ACE-I; sartany; śmiertelność; zdarzenia sercowo-naczyniowe; ryzyko sercowo-naczyniowe

*Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce 2021, tom 7, nr 1, strony: 1-11*

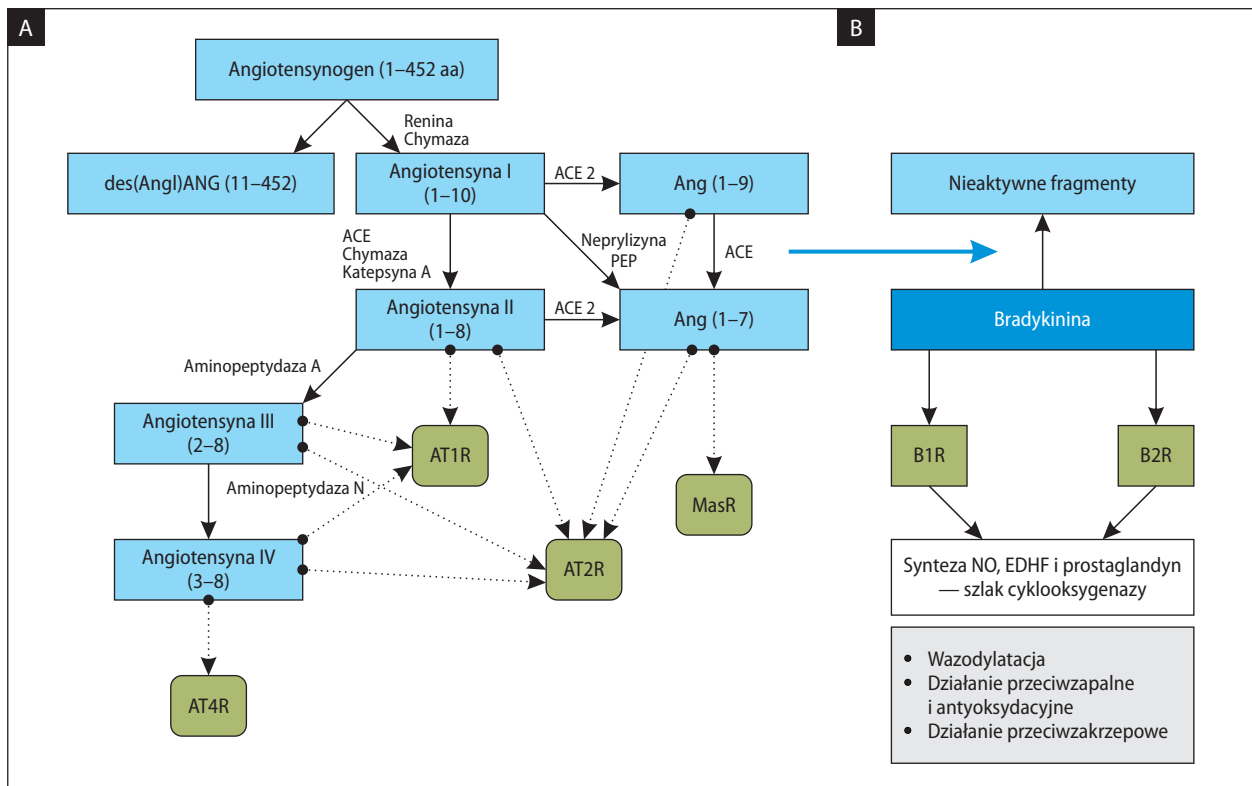
## ACE-I i sartany – różne piętra blokady, różne skutki

Układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAAS, *renin–angiotensin–aldosterone system*) jest jednym z najważniejszych enzymatyczno-hormonalnych systemów homeostatycznych ustroju (ryc. 1A). Poprzez swoją plejotropową aktywność kontroluje między innymi czynność układu sercowo-naczyniowego, nerek oraz nadnerczy. Za pośrednictwem regulacji ciśnienia tętniczego i gospodarki wodno-elektrolitowej wpływa on na efektywną objętość krwi krążącej oraz równowagę wodno-elektrolitową i kwasowo-zasadową [1]. Jego nadmierna aktywacja znajduje się w centrum patofizjologicznych procesów prowadzących do rozwoju nadciśnienia tętniczego, miażdżycy, niewydolności serca czy przewlekłej choroby nerek [2].

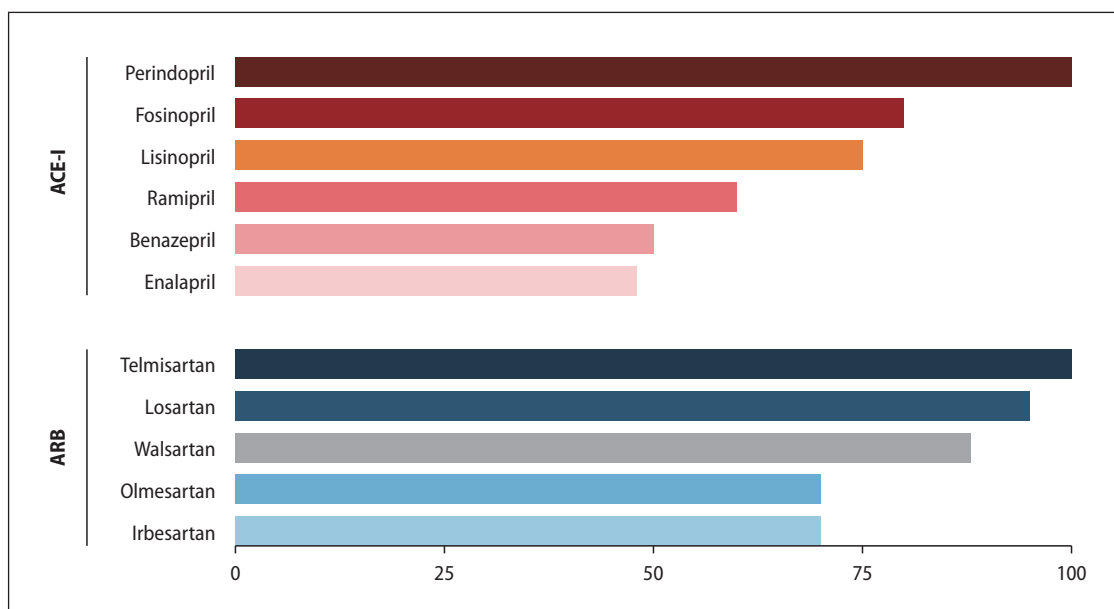
Główny mechanizm działania inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE-I, *angiotensin-converting enzyme inhibitors*) polega na hamowaniu enzy-  
mu przekształcającego angiotensynę I w II, co w efekcie prowadzi do spadku stężenia angiotensyny II (Ang II), a tym samym do ograniczenia wielu opisanych wyżej niekorzystnych efektów jej działania. Dodatkowo jednak ACE-I hamują degradację bradykininy, która, łącząc się ze swoistymi receptorami B1 i B2, powoduje wzrost syntezy prostacykliny i tlenu azotu w śródbłonku naczyniowym, co odpowiada za unikalne plejotropowe działanie tej grupy leków, obejmujące poprawę wazodylatoryjnej funkcji śródbłonka, działanie przeciwzapalne, hamujące rozwój miażdżycy i destabilizację blaszek (ryc. 1B) [3]. W nielicznych przypadkach bradykinina odpowiedzialna jest jednak także za występowanie takich działań niepożądanych, jak kaszel i obrzęk naczynioruchowy [4].

Hamowanie receptora-1 dla angiotensyny II (AT1R) jest z kolei kluczowym mechanizmem działania sartanów. Jego ekspresję wykazano w wielu

Hamowanie receptora-1 dla angiotensyny II (AT1R) jest z kolei kluczowym mechanizmem działania sartanów. Jego ekspresję wykazano w wielu



**Rycina 1. A.** Układ renina–angiotensyna–aldosteron (schemat własny); **B.** Szlak kininogenezy; aa (*amino acids*) — aminokwasy; ACE (*angiotensin-converting enzyme*) — enzym konwertazy angiotensyny; ACE 2 (*angiotensin-converting enzyme type 2*) — enzym konwertazy angiotensyny typu 2; Ang (1–7) — angiotensyna (1–7); Ang (1–9) — angiotensyna (1–9); AT1R — receptor angiotensynowy typu 1; AT2R — receptor angiotensynowy typu 2; AT4R — receptor dla angiotensyny IV; MasR — receptor Mas; PEP — propyl-endopeptydaza; B1R i B2R — receptor 1 i 2 dla bradykininy; EDHF (*endothelium-derived hyperpolarizing factor*) — czynnik hiperpolaryzujący pochodzenia śródbłonkowego; NO (*nitric oxygen*) — tlenek azotu. Opracowano na podstawie: [3]



**Rycina 2.** 24-godzinna skuteczność: wskaźnik *trough-to-peak* (T/P) dla inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE-I) i sartanów (ARB) [7–9, 44, 45]

tkankach między innymi w sercu, nerkach, mózgu, nadnerczach, naczyniach krwionośnych oraz w błonie komórkowej płytek krwi. W mechanizmie sprzężenia zwrotnego sartany zwiększają ilość krążącej Ang II, a tym samym nasilają jej działanie na niezablokowane receptory typu 2 (AT2R). Aktywacja receptora AT2 może modyfikować działanie hipotensyjne sartanów. Pewne znaczenie ma także zwiększone wytwarzanie Ang (1–7) przy udziale enzymu typu 2 konwertującego angiotensynę (ACE2, *angiotensin-converting enzyme type 2*) i aktywacja receptora MAS<sup>154</sup>. Degradacja bradykininy przez ACE nie jest hamowana przez ARB, tym samym w przypadku sartanów polekowy kaszel, obserwowany przy stosowaniu ACE-I, pojawia się rzadziej, jednak należy pamiętać, że w literaturze opisano pojedyncze przypadki jego wystąpienia [5]. Prawdopodobny mechanizm wyzwalania odruchu kaszlu może wiązać się ze zwiększoną aktywacją AT2R [6]. Fakt utrzymanego rozpadu bradykininy wobec zachowanej aktywności ACE pozbawia jednak sartany omówionego wyżej korzystnego mechanizmu plejotropowego działania, typowego dla ACE-I (ryc. 1B).

## Zapomniane fakty z farmakologii – krok ku personalizacji terapii

Jak wskazuje *International Society of Hypertension* (ISH), wysoki wskaźnik *through-to-peak* (T/P) jest

jednym z elementów, jakim powinien charakteryzować się tak zwany lek idealny. Wartości wskaźnika T/P zbliżone do 100% wskazują na stabilny efekt działania w ciągu całej doby, bez konieczności podawania dawek dzielonych (ryc. 2) [7–9]. Pozostałymi cechami takiego leku powinny być:

- dowody z badań klinicznych (EBM, *evidence-based medicine*) potwierdzające zmniejszenie chorobowości i/lub śmiertelności, determinujące jego znaczenie rokownicze — dowody te powinny wynikać z badań obejmujących populację o profilu podobnym do profilu chorego, u którego planuje się zastosowanie leku;
- stosowanie w maksymalnie prostym schemacie dawkowania (raz na dobę o stałej porze), co powinno zapewnić stały efekt terapeutyczny w każdym aspekcie działania leku;
- optymalny wskaźnik korzyść pacjenta/koszt terapii;
- bardzo dobry profil tolerancji, relatywnie mało, lecz ściśle określonych przeciwwskazań.

W sytuacji konieczności stosowania politerapii należy preferować połączenia złożone z dwóch lub trzech leków jako docelowy schemat terapii, co między innymi poprzez poprawę *compliance* ze strony pacjenta może się przyczynić do większej efektywności leczenia w praktyce. Dobierając wówczas poszczególne składowe takiej terapii skojarzonej, należy dążyć do tego, aby każda z nich

spełniała lub była bliska spełnienia kryteriów leku idealnego.

Niestety, obecnie niewiele dostępnych leków z grupy ACE-I i sartanów spełnia te kryteria (ryc. 2). W przypadku ACE-I relatywnie największą biodostępnością cechują się perindopril i kaptopril, przy czym niski wskaźnik T/P w przypadku tego drugiego eliminuje go praktycznie ze stosowania w terapii przewlekłej.

Uwzględniając kwestie farmakodynamiki, kluczowym elementem jest stabilność działania leku, co łatwe jest do określenia w przypadku, gdy miarą skuteczności jest efekt hipotensyjny. Natomiast jest to dużo bardziej problematyczne, gdy efekt jest trudniej mierzalny, jak na przykład w przypadku oczekiwanego plejotropowego działania u chorych z zaawansowaną miażdżycą bądź antyremodelingowego i modulującego aktywność neurohumoralną u chorych z niedokrwiennym uszkodzeniem mięśnia sercowego, czy szerzej — w przebiegu dysfunkcji skurczowej lewej komory serca.

Decyzja o rekomendacji poszczególnych cząsteczek z danej klasy często jest podejmowana intuicyjnie, bez racjonalnego uwzględnienia podstawowych faktów z zakresu farmakokinetyki. Poza standardami terapii przewlekłej niewydolności serca, gdzie jednoznacznie zalecane są ściśle określone ACE-I (kaptopril, enalapril, lizinopril, ramipril, trandolapril, a także perindopril i chinapril — w wytycznych amerykańskich i kanadyjskich), a w przypadku ich nietolerancji — jako leki drugiego rzutu ARB (tylko kandesartan, walsartan lub losartan), w pozostałych standardach postępowania Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) i Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK) zakłada się istnienie efektu klasy. W związku z tym, przy braku w pełni przekonujących danych z badań porównawczych *head-to-head*, dokumenty te nie obligują jednoznacznie do preferowania danej cząsteczki, pozostawiając swobodę wyboru opartą na doświadczeniu. Warto jednak zauważyć, że większość danych z badań klinicznych nad ACE-I przytaczanych w tych dokumentach, w tym u pacjentów z przewlekłymi zespołami wieńcowymi, pochodzi głównie z badań nad perindopilem i ramipilem. Zaznaczona jest też wyraźnie hierarchia

wyboru ze wskazaniem ACE-I jako preferowanej grupy. W dobie personalizacji terapii, nabierającej szczególnego znaczenia przy współistnieniu szerokiego spektrum chorób towarzyszących, warto zwrócić uwagę na obiektywne, podstawowe fakty z zakresu farmakokinetyki [10–18]. Ustalone działanie nefroprotektoryjne leku może być bowiem zniwelowane poprzez nieprzewidywalny toksyczny wzrost jego stężenia w surowicy w przypadku znacznej dominacji nerkowej drogi eliminacji. Farmakokinetyka telmisartanu czy losartanu sprawia, że ich stosowanie u chorych z zaawansowaną niewydolnością nerek może być ryzykowne, jednocześnie leki te powinny być preferowane w przypadku współistniejącego uszkodzenia wątroby, na przykład w przebiegu marskości lub dekomensacji zaawansowanej niewydolności serca obejmującej dysfunkcję prawokomorową (w ostatnim przypadku — jedynie losartanu jako ARB rekomendowanego przez ESC). Pozostałe sartany cechują się dość zrównoważoną drogą eliminacji, warto jednak zauważyć, że biodostępność często stosowanego walsartanu znacząco spada, gdy jest przyjmowany wraz z posiłkiem. Może to stanowić istotną wadę zarówno w formułowaniu zaleceń (preferencyjne przyjmowanie na czczo), ale także u chorych z zespołem złego wchłaniania nasilającym się między innymi w przebiegu dekomensacji niewydolności serca. Olmesartan z kolei może sporadycznie powodować zaburzenia żołądkowo-jelitowe, obejmujące nudności, wymioty, biegunkę, utratę masy ciała i dyselektroliamię, występujące powszechnie wśród osób z celiakią [19]. Wyniki badań sugerują, że ta forma enteropatii może być spowodowana zahamowaniem szlaków sygnałowych transformującego czynnika wzrostu  $\beta$  (TGF- $\beta$ , *transforming growth factor*  $\beta$ ) skutkującym zachwianiem homeostazy jelitowej. Nadal jednak nie jest jasne, dlaczego tego działania nigdy nie zaobserwowano w przypadku innych ARB [20]. Farmakokinetyka perindoprilu, chinaprilu, ramiprilu oraz trandolaprilu wobec zrównoważonej drogi eliminacji sprawia, że zarówno w zaawansowanej niewydolności nerek, jak i w przypadku ciężkiej dysfunkcji wątroby nie występuje znaczne ryzyko toksycznej akumulacji leku, umożliwiając zachowanie korzystnego profilu farmakodynamicznego.

## Nadciśnienie tętnicze – czy różnica między ACE-I a sartanami może mieć znaczenie?

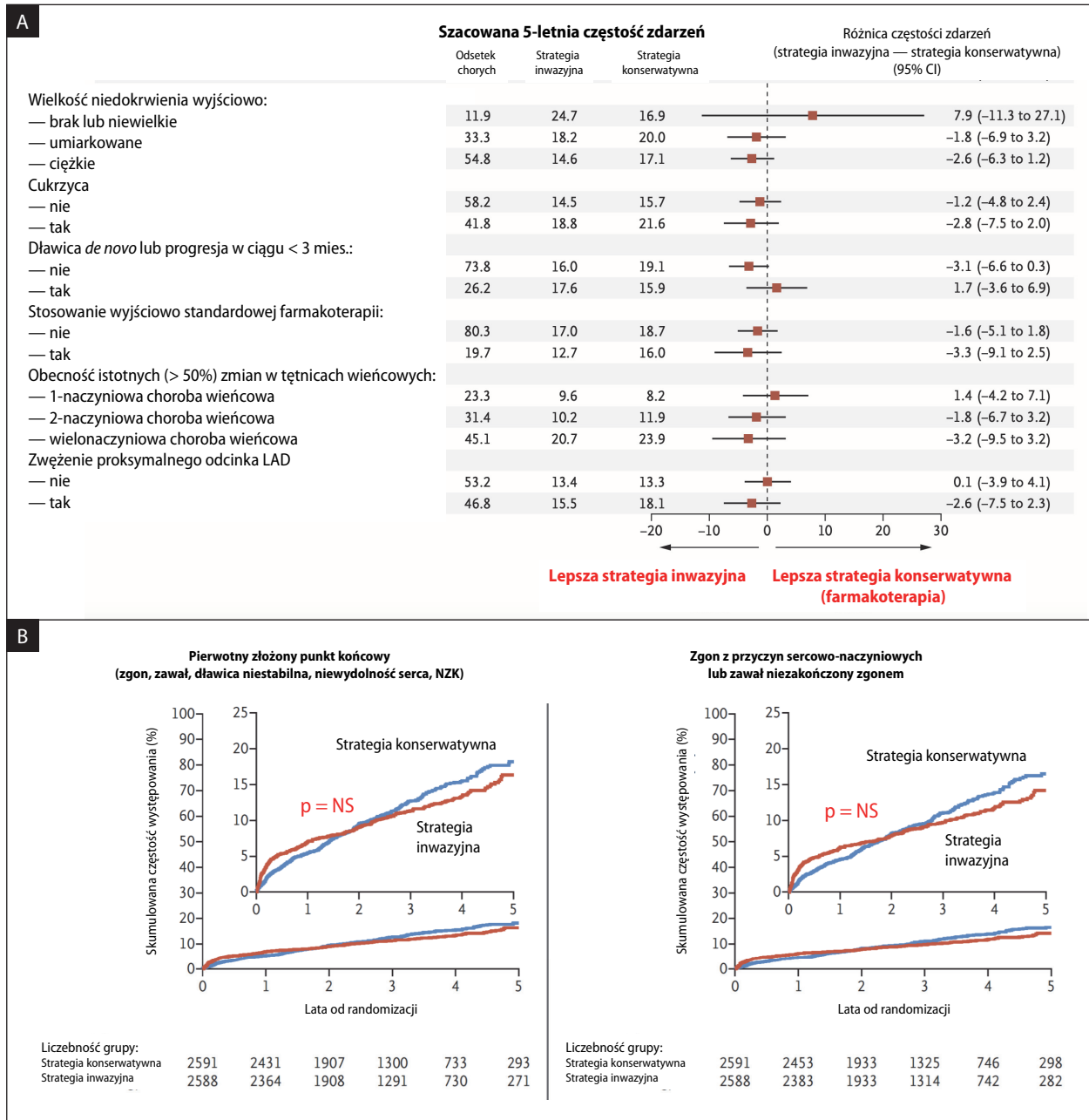
Metaanaliza autorstwa van Vark i wsp. [21] objęła niemal 160 000 pacjentów i miała na celu ocenę wpływu inhibitorów RAAS jako klasy leków na śmiertelność całkowitą oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych w ich głównym wskazaniu, jakim jest nadciśnienie tętnicze. Podsumowując, wyniki wskazują na 5-procentowe zmniejszenie śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny w 4-letnim okresie obserwacji związanym z klasą inhibitorów RAAS. Tę redukcję śmiertelności stwierdzono zarówno w porównaniu z placebo, jak i w porównaniu z innymi lekami obniżającymi ciśnienie tętnicze. Jednak w analizie stratyfikowanej według klasy leków wykazano, że obserwowane ogólne zmniejszenie śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny było niemal całkowicie wynikiem korzystnego efektu grupy ACE-I, podczas gdy ARB wykazywały neutralny efekt terapeutyczny. Wyniki są przekonujące, ponieważ analiza obejmowała dużą liczbę pacjento-lat (677 005) i punktów końcowych (15 061 zgonów). Odkrycia te mają znaczenie dla praktyki klinicznej, ponieważ opierają się na danych z dobrze zaprojektowanych badań z randomizacją, obejmujących szeroką populację pacjentów z wysokim ciśnieniem tętniczym, optymalnie leczonych z powodu współistniejących czynników ryzyka i reprezentujących typowych obecnie pacjentów z nadciśnieniem. Z badań tych wynika, że korzyść ze stosowania ACE-I zwiększa się wraz ze wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego lub liczbą chorób układu sercowo-naczyniowego współwystępujących u danego pacjenta. U chorych z niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym skuteczność obu grup leków jest zatem porównywalna, brakuje natomiast dowodów na przewagę sartanów nad ACE-I w którejkolwiek z subpopulacji.

Na podstawie przytoczonych powyżej danych w obowiązujących obecnie wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) pojawił się zapis stwierdzający, że u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zwłaszcza z powodu współistniejących powikłań sercowych, ACE-I powinny być preferowane względem sartanów [22]. Fakt ten należy

brać pod uwagę, zważywszy, że w rodzimym badaniu Pol-Focus, obejmującym polską populację, wysokie i bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe występuje u niemal 2/3 Polaków z dobrze kontrolowanym nadciśnieniem, a wzrasta do niemal 85% w przypadku występowania opornego nadciśnienia tętniczego [23].

## Optymalne leczenie zaawansowanej choroby wieńcowej – czy czas na zmianę paradygmatu myślenia?

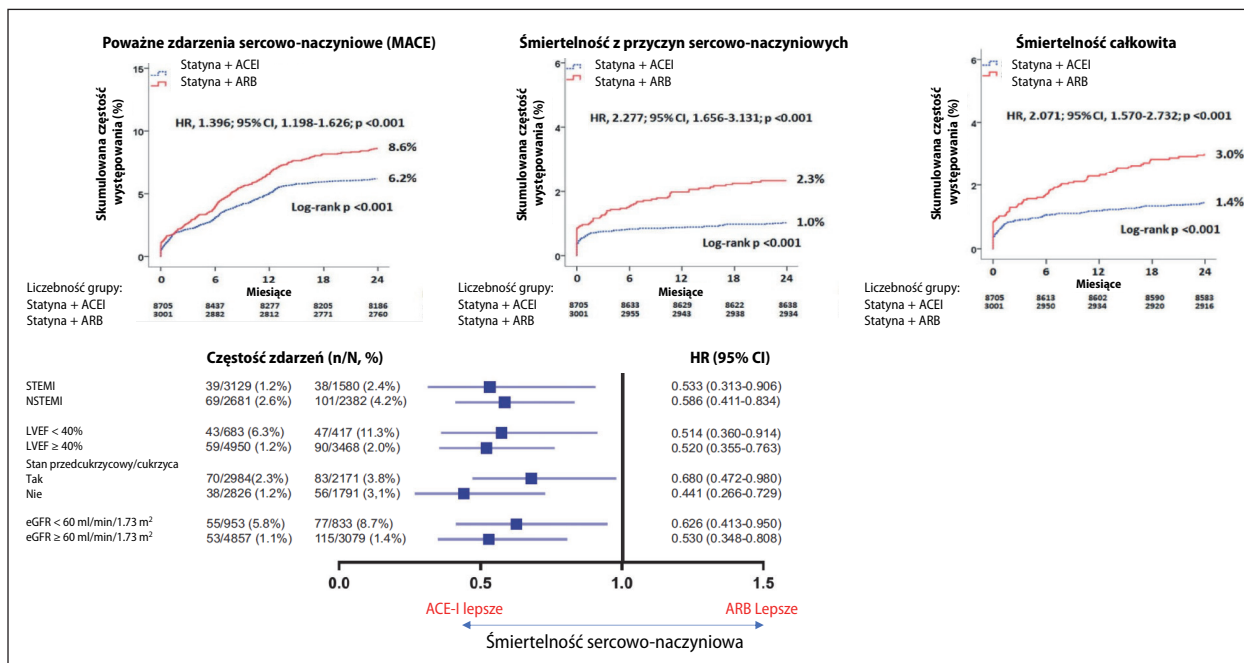
W ubiegłym roku na łamach czasopisma *New England Journal of Medicine* opublikowano wyniki dużego badania klinicznego obejmującego ponad 5000 chorych — *Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease* (ISCHEMIA) [24]. W badaniu tym u chorych z grupy wysokiego ryzyka z zaawansowaną chorobą wieńcową porównywano inwazyjną strategię postępowania ze strategią konserwatywną, obejmującą optymalizację farmakoterapii zgodnie z obowiązującymi standardami. Mediana czasu obserwacji wynosiła 3,2 roku. W tym czasie u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym (CCS, *chronic coronary syndrome*), u których stwierdzono umiarkowane lub ciężkie niedokrwienie w testach czynnościowych, początkowa strategia inwazyjna nie zmniejszyła częstości pierwotnego punktu końcowego w porównaniu z początkową strategią konserwatywną (ryc. 3). U pacjentów z grupy, w której przyjęto strategię inwazyjną, odnotowano więcej zawałów okołozabiegowych, zaś mniej pozabiegowych w okresie obserwacji. Częstość zgonów z jakiegokolwiek przyczyny była niska i podobna w obu grupach. W niniejszym badaniu nie wykazano, aby początkowa strategia inwazyjna zmniejszyła ryzyko niedokrwienych incydentów sercowo-naczyniowych lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Wyniki badania uwzględniały obowiązującą definicję zawału serca. Zważywszy na udokumentowane w starszych badaniach znaczenie rewaskularyzacji w przypadku choroby wielonaczyniowej z dużym obszarem żywego i jednocześnie objętego niedokrwieniem miokardium, racjonalnym wytłumaczeniem obserwowanych wyników może być przyjęcie tezy o doniosłym i zwiększającym się proporcjonalnie do wzrostu ryzyka znaczeniu optymalnej farmakoterapii.



**Rycina 3.** Podsumowanie wyników badania ISCHEMIA. LAD (*left anterior descending artery*) — tętnica przednia zstępująca; CI (*confidence interval*) — przedział ufności; NZK — nagłe zatrzymanie krążenia; NS (*non significant*) — nieznamienne statystycznie. Opracowano na podstawie: [24]

W tym kontekście warto przytoczyć wyniki niedawno opublikowanego na łamach czasopisma *Atherosclerosis* badania [25], w którym w grupie niemal 12 000 chorych w 2-letnim okresie obserwacji wykazano, że u pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST elevation myocardial infarction*) po udanej przeszłokornej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary interventions*) z implantacją stentu uwalniającego

go lek (DES, *drug eluting stent*) połączenie statyny z ACE-I może być korzystniejszą strategią leczenia w celu zmniejszenia śmiertelności niż terapia skojarzona z zastosowaniem statyny i ARB (ryc. 4). Wykazano bowiem, że połączenie w terapii ACE-I ze statyną cechuje się mniejszą częstością zdarzeń sercowo-naczyniowych, śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych i śmiertelnością całkowitą w porównaniu z leczeniem statyną i sartanem.



**Rycina 4.** Efektywność inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin-converting inhibitors*) w porównaniu z sartanami (ARB, *angiotensin receptor blockers*) w chorobie niedokrwiennej serca. **A.** Porównanie efektywności farmakoterapii opartej na połączeniu statyny z ACE-I vs. z ARB u pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST elevation myocardial infarction*), którzy przeszli zabieg skutecznej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary interventions*) z implantacją stentu uwalniającego lek (DES, *drug eluting stent*) w obserwacji 2-letniej. Przedstawiono różnice w zakresie częstości występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, *major adverse cardiovascular events*), śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych i całkowitej. **B.** Porównanie efektywności terapii ACE-I i ARB u chorych po przebyłym ostrym zespole wieńcowym [kohorta obejmowała zarówno chorych po STEMI, jak i po zawałe serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI, *no ST elevation myocardial infarction*)]. LVEF (*left ventricular ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa lewej komory serca; eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej; HR (*hazard ratio*) — współczynnik ryzyka; CI (*confidence interval*) — przedział ufności. Opracowano na podstawie: [25, 28]

W przytoczonej wcześniej metaanalizie [21] we wszystkich branych pod uwagę siedmiu dużych badaniach z udziałem ACE-I ich stosowanie wiązało się ze statystycznie istotnym 10-procentowym zmniejszeniem śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny. W analizie 13 badań obejmujących 1000 pacjentolat nie wykazano natomiast istotnego zmniejszenia śmiertelności podczas terapii z zastosowaniem ARB. Ta różnica w efekcie leczenia między ACE-I i ARB była statystycznie istotna i najwyraźniej obserwowane zmniejszenie śmiertelności w całej grupie inhibitorów RAAS było całkowicie wynikiem korzystnego działania ACE-I.

Spośród badań, w których oceniano ACE-I, największe zmniejszenie śmiertelności obserwowano w ASCOT-BPLA, ADVANCE i HYVET. W badaniach tych stosowano perindopril. Warto jednak podkreślić, że wśród badań oceniających ACE-I nie stwierdzono dowodów na heterogenność wpływu badanego schematu leczenia ACE-I na śmiertelność z ja-

kiegokolwiek przyczyny. Nie uzyskano również dowodów na niejednorodność wpływu poszczególnych ARB — w żadnym przypadku redukcja śmiertelności nie uzyskała znamienności statystycznej.

W innej metaanalizie 37 badań dotyczących sartanów również nie wykazano zmniejszenia śmiertelności ogólnej lub z przyczyn sercowo-naczyniowych w szerokiej populacji pacjentów [26]. Różnice w sposobie działania ACE-I i ARB oraz niewielkie, ale zdecydowane, niezależne od spadku ciśnienia tętniczego zmniejszenie śmiertelności z powodu choroby wieńcowej po zastosowaniu ACE-I, nieobserwowane w przypadku ARB lub innych leków hipotensyjnych, pośrednio potwierdzają znaczenie plejotropowego działania ACE-I [27].

W nowszym badaniu [28] po uwzględnieniu wielu czynników terapia ACE-I wiązała się z redukcją ryzyka dla rocznej śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych i śmiertelności całkowitej, czego nie zaobserwowano podczas leczenia z za-

stosowaniem ARB. W bezpośrednim porównaniu z terapią sartanami leczenie ACE-I wiązało się z niższymi współczynnikami ryzyka dla śmiertelności sercowo-naczyniowej i całkowitej. W kilku podgrupach zaobserwowano również przewagę ACE-I nad sartanami. Różnice w stopniu redukcji śmiertelności między dwiema grupami leczenia zostały utworzone w analizie statystycznego wpływu netto terapii (*propensity score matching*), zatem niezależnie od efektu hipotensyjnego.

## Pozycjonowanie ACE-I i sartanów w świetle obowiązujących wytycznych

Przytoczone powyżej fakty znalazły swoje odzwierciedlenie podczas formułowania zaleceń dotyczących farmakoterapii. Analiza poszczególnych dokumentów, zawierających obowiązujące aktualnie standardy postępowania opracowanych przez ESC i PTK, wskazuje na:

- równorzędność i dowolność wyboru pomiędzy ACE-I a sartanami w grupach pacjentów relatywnie mniej obciążonych schorzeniami układu sercowo-naczyniowego (m.in. wytyczne dotyczące prewencji sercowo-naczyniowej [29], postępowanie w stanie przedcukrzycowym i w niepowikłanej cukrzycy [30] oraz migotania przedsionków [31]);
- przewagę ACE-I nad sartanami — determinującą konieczność hierarchizacji w wyborze grupy leków, szczególnie u pacjentów z bardziej zaawansowanymi schorzeniami [m.in. wytyczne postępowania w niewydolności serca, ostrych i przewlekłych zespołach wieńcowych CSS — STEMI [32], ostrych zespołach wieńcowych bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS, *no ST elevation acute coronary syndrome*) oraz przewlekłych zespołach wieńcowych (CCS, *chronic coronary syndromes*) [33]; standardy postępowania u pacjentów poddawanych zabiegom rewaskularyzacji [34]; wytyczne dotyczące leczenia chorych z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z (bardzo) wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [35];
- brak przewagi sartanów nad ACE-I w żadnym ze schorzeń sercowo-naczyniowych, w którymkolwiek z dokumentów opublikowanych przez ESC, ale także amerykańskie (AHA, *American Heart Association*) i kanadyjskie (CCS, *Canadian*

*Cardiovascular Society*) towarzystwa kardiologiczne.

## SARS-CoV2 a leki blokujące układ RAA

Oprócz poruszanego w wielu badaniach związku izoformy 2 konwertazy angiotensyny (ACE2) z chorobami układu sercowo-naczyniowego enzym ten odgrywa także rolę funkcjonalnego receptora obecnego na powierzchni komórek gospodarza ułatwiającego wirusowi SARS-CoV-2 internalizację do cytozolu. Wykazuje on ekspresję w drogach oddechowych, przełyku, żołądku, wątrobie, sercu, naczyniach krwionośnych, nerkach, pęcherzu, jelicie krętym i jądrach, sugerując potencjalny rozwój dysfunkcji tych narządów w przebiegu infekcji [36–38].

W ostatnim czasie przeprowadzono wiele badań mających na celu wyjaśnienie roli ACE-I i sartanów w modyfikowaniu przebiegu COVID-19 oraz choroby podstawowej, stanowiącej wskazanie do stosowania inhibitorów układu RAA.

W przeprowadzonym w Madrycie badaniu populacyjnym, obejmującym ponad tysiąc przypadków COVID-19 i kilkunastotysięczną grupę kontrolną, wykazano, że inhibitory układu RAA nie zwiększają odsetka chorych z COVID-19 wymagających hospitalizacji, w tym zgonów i przyjęć na oddziały intensywnej terapii [39]. Z kolei wyniki badania obejmującego ponad 6000 chorych z regionu Lombardii potwierdziły, że ACE-I i ARB nie wpływają na podatność na zakażenie. W badaniu tym wykazano brak związku ciężkości oraz ostatecznego przebiegu zakażenia z faktem stosowania ACE-I lub ARB [40]. Podobne rezultaty uzyskano w przypadku ponad 12 000 przetestowanych pacjentów z Nowego Jorku, wykazując brak związku ACE-I i ARB z wynikiem testu (podatność) i ciężkością przebiegu zakażenia [41]. W innym badaniu z kolei odnotowano, że w przypadku występowania nadciśnienia tętniczego stosowanie w terapii leków z grup ACE-I/ARB przekładało się na redukcję śmiertelności: 9,8% w grupie nieleczonych blokerami układu RAA vs. 3,7% u pacjentów stosujących ACE-I lub ARB [42]. Wykazano także, że u hospitalizowanych chorych z COVID-19 i współistniejącym nadciśnieniem tętniczym stosowanie ACE-I lub sartanów skutkowało niższym ryzykiem wstrząsu septycznego, prowadząc do zmniejszenia śmiertelności całkowitej.



Podsumowując, pomimo kluczowej roli układu RAA (a zwłaszcza ACE2) na przebieg zakażenia SARS-CoV2 nie ma dowodów na to, że leki modulujące aktywność tego układu pogarszają przebieg infekcji. Wręcz przeciwnie — pojawia się coraz więcej danych z doświadczeń przedklinicznych i badań klinicznych demonstrujących korzystny wpływ ACE-I stosowanych w ramach terapii nadciśnienia tętniczego na łagodzenie przebiegu i redukcję śmiertelności z powodu COVID-19. Powyższe obserwacje, a także liczne obawy o bezpieczeństwo terapii, skutkowało opublikowaniem przez ESC konsensusu podkreślającego brak klinicznych i naukowych dowodów sugerujących, że leczenie ACE-I lub ARB powinno zostać przerwane z powodu zakażenia.

Pogorszenie kontroli ciśnienia tętniczego, częstsze dekomensacje niewydolności serca, zaostrenie przebiegu przewlekłych zespołów wieńcowych, czy pogorszenie kontroli zaburzeń rytmu serca w czasach pandemii znajdują swój wspólny mianownik w osłabieniu kontaktu na płaszczyźnie pacjent–lekarz. Dodatkowym problemem są trudności w przestrzeganiu skomplikowanych schematów terapii przez osoby starsze, często izolowane od młodszych członków rodziny ze względów bezpieczeństwa. Ponadto fakt kończących się leków w domu jest sygnalizowany z opóźnieniem, co w połączeniu z obawami epidemiologicznymi prowadzi do przerwy w stosowaniu leków o znaczeniu rokowniczym, skutkując dekomensacją pacjenta, występowaniem ostrych incydentów sercowo-naczyniowych lub zgonów, co stanowi kolejną ciemną stronę pandemii [44]. Poza rozwiązaniami natury *stricte* logistyczno-administracyjnej zasadne więc wydaje się maksymalne upraszczanie schematów terapii bez pogorszenia jej skuteczności i bezpieczeństwa. Osiągnąć ten cel można poprzez redukcję liczby stosowanych różnych leków (liczby przyjmowanych tabletek w ciągu doby), zastępując je preparatami złożonymi o sprawdzonym według zasad EBM, stabilnym i pewnym działaniu.

## Podsumowanie

Współczesna optymalna farmakoterapia pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego bezsprzecznie przyczynia się do zmniejszenia częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych, śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych i śmiertelności całkowitej. Nie jest więc zaskakujące, że jej efekty

są tym bardziej widoczne, im wyższe jest wyjściowo globalne ryzyko lub im poważniejsza jest manifestacja już istniejącej choroby. Biorąc pod uwagę przedstawione powyżej dane z badań klinicznych i metaanaliz, znajdujące swoje odzwierciedlenie w sformułowanych standardach postępowania, należy zauważyć, że w miarę wzrostu ryzyka lub stopnia zaawansowania już istniejących chorób układu sercowo-naczyniowego rośnie też przewaga ACE-I nad sartanami. O ile więc dowolność wyboru między tymi dwiema grupami inhibitorów układu RAA może mieć miejsce u chorych z populacji relatywnie niskiego ryzyka, o tyle pacjenci z bardziej zaawansowanymi schorzeniami odniosą więcej korzyści z terapii ACE-I. Fakt ten należy brać pod uwagę podczas systematycznej optymalizacji terapii chorego, w miarę obserwowanego wzrostu ryzyka lub progresji choroby definiującej wskazanie do blokowania układu RAA.

## Piśmiennictwo

1. Crowley SD, Gurley SB, Oliverio MI, et al. Distinct roles for the kidney and systemic tissues in blood pressure regulation by the renin-angiotensin system. *J Clin Invest.* 2005; 115(4): 1092–1099, doi: [10.1172/JCI23378](https://doi.org/10.1172/JCI23378), indexed in Pubmed: [15841186](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15841186/).
2. Sayer G, Bhat G. The renin-angiotensin-aldosterone system and heart failure. *Cardiol Clin.* 2014; 32(1): 21–32, vii, doi: [10.1016/j.ccl.2013.09.002](https://doi.org/10.1016/j.ccl.2013.09.002), indexed in Pubmed: [24286576](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24286576/).
3. Taddei S, Bortolotto L. Unraveling the Pivotal Role of Bradykinin in ACE Inhibitor Activity. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2016; 16(5): 309–321, doi: [10.1007/s40256-016-0173-4](https://doi.org/10.1007/s40256-016-0173-4), indexed in Pubmed: [27260014](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27260014/).
4. Gauthier KM, Cepura CJ, Campbell WB. ACE inhibition enhances bradykinin relaxations through nitric oxide and B1 receptor activation in bovine coronary arteries. *Biol Chem.* 2013; 394(9): 1205–1212, doi: [10.1515/hsz-2012-0348](https://doi.org/10.1515/hsz-2012-0348), indexed in Pubmed: [23729620](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23729620/).
5. Talari G, Talari P, Sweigart J, et al. Rare case of losartan-induced cough complicated by rectus sheath haematoma: in a patient on rivaroxaban therapy. *BMJ Case Rep.* 2016; 2016, doi: [10.1136/bcr-2016-217801](https://doi.org/10.1136/bcr-2016-217801), indexed in Pubmed: [28011889](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28011889/).
6. Gohlke P, Pees C, Unger T. AT2 receptor stimulation increases aortic cyclic GMP in SHRSP by a kinin-dependent mechanism. *Hypertension.* 1998; 31(1 Pt 2): 349–355, doi: [10.1161/01.hyp.31.1.349](https://doi.org/10.1161/01.hyp.31.1.349), indexed in Pubmed: [9453327](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9453327/).
7. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, et al. Administration time-dependent effects of valsartan on ambulatory blood pressure in hypertensive subjects. *Hypertension.* 2003; 42(3): 283–290, doi: [10.1161/01.HYP.0000084855.32823.DA](https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000084855.32823.DA), indexed in Pubmed: [12874091](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12874091/).
8. Martell N, Gill B, Marin R, et al. Trough to peak ratio of once-daily lisinopril and twice-daily captopril in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens.* 1998; 12(1): 69–72, doi: [10.1038/sj.jhh.1000545](https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1000545), indexed in Pubmed: [9482137](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9482137/).
9. Diamant M, Vincent HH. Lisinopril versus enalapril: evaluation of trough:peak ratio by ambulatory blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens.* 1999; 13(6): 405–412, doi: [10.1038/sj.jhh.1000821](https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1000821), indexed in Pubmed: [10408591](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10408591/).
10. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet.* 2000; 355(9204): 637–645, doi: [10.1016/s0140-6736\(99\)10365-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(99)10365-9), indexed in Pubmed: [10696996](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10696996/).
11. Zusman R. Are there differences among angiotensin receptor blockers? *Am J Hypertens.* 1999; 12(4): 231–235, doi: [10.1016/s0895-7061\(99\)00116-8](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(99)00116-8), indexed in Pubmed: [10619576](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10619576/).

12. Mojaverian P, Rocci ML, Vlases PH, et al. Effect of food on the bioavailability of lisinopril, a nonsulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitor. *J Pharm Sci.* 1986; 75(4): 395–397, doi: [10.1002/jps.2600750416](https://doi.org/10.1002/jps.2600750416), indexed in Pubmed: [3014110](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3014110/).
13. Muller HM, Overlack A, Heck I, et al. The influence of food intake on pharmacodynamics and plasma concentration of captopril. *J Hypertens Suppl.* 1985; 3: 135–136; 3(2): S135–S136, indexed in Pubmed: [3910768](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3910768/).
14. Swanson BN, Vlases PH, Ferguson RK, et al. Influence of food on the bioavailability of enalapril. *J Pharm Sci.* 1984; 73(11): 1655–1657, doi: [10.1002/jps.2600731146](https://doi.org/10.1002/jps.2600731146), indexed in Pubmed: [6097665](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6097665/).
15. Lecocq B, Func-Brentano CH, Lecocq V, et al. Influence of food on the pharmacokinetics of perindopril and the time course of angiotensin-converting enzyme inhibition in serum. *Clin Pharmacol Ther.* 1990; 47(3): 397–400, doi: [10.1038/clpt.1990.45](https://doi.org/10.1038/clpt.1990.45), indexed in Pubmed: [2311339](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2311339/).
16. Massarella IW, DeFeo TM, own AN, et al. The influence of food on the pharmacokinetics of and ACE inhibition of cilazapril. *Br J Clin Pharmac.* 1989; 27(Suppl 2): 205S–209S, doi: [10.1111/j.1365-2125.1989.tb03483.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1989.tb03483.x), indexed in Pubmed: [2527534](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2527534/).
17. Januszewicz A, Januszewicz W, Rużyło W. (ed). Inhibitory konwertazy angiotensyny w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego. *Medycyna Praktyczna, Kraków* 2005: 92.
18. Indeks leków Medycyny Praktycznej. MP00209. *Medycyna Praktyczna, Kraków* 2019.
19. De Petris G, Caldero SG, Chen L, et al. Histopathological changes in the gastrointestinal tract due to medications: an update for the surgical pathologist (part II of II). *Int J Surg Pathol.* 2014; 22(3): 202–211, doi: [10.1177/1066896913502230](https://doi.org/10.1177/1066896913502230), indexed in Pubmed: [24021900](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24021900/).
20. Rubio-Tapia A, Herman ML, Ludvigsson JF, et al. Severe spruelike enteropathy associated with olmesartan. *Mayo Clin Proc.* 2012; 87(8): 732–738, doi: [10.1016/j.mayocp.2012.06.003](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.06.003), indexed in Pubmed: [22728033](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22728033/).
21. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J.* 2012; 33(16): 2088–2097, doi: [10.1093/eurheartj/ehs075](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs075), indexed in Pubmed: [22511654](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22511654/).
22. Tykarski A, Filipiak KJ, Januszewicz A, et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2019 rok. Wytyczne PTNT. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce.* 2019; 5(1): 1–86.
23. Prejbisz A, Kłoczek M, Gaśowski J, et al. Factors associated with resistant hypertension in a large cohort of hypertensive patients: the Pol-Fokus study. *Pol Arch Med Wewn.* 2015; 125(4): 249–259, doi: [10.20452/pamw.2782](https://doi.org/10.20452/pamw.2782), indexed in Pubmed: [25764004](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25764004/).
24. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. ISCHEMIA Research Group. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2020; 382(15): 1395–1407, doi: [10.1056/NEJMoa1915922](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915922), indexed in Pubmed: [32227755](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32227755/).
25. Kim YH, Her AY, Jeong MH, et al. A comparison between statin with ACE inhibitor or ARB therapy in STEMI patients who underwent successful PCI with drug-eluting stents. *Atherosclerosis.* 2019; 289: 109–117, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.018](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.018), indexed in Pubmed: [31491742](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31491742/).
26. Bangalore S, Kumar S, Wetterslev J, et al. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: meta-analyses and trial sequential analyses of 147 020 patients from randomised trials. *BMJ.* 2011; 342: d2234, doi: [10.1136/bmj.d2234](https://doi.org/10.1136/bmj.d2234), indexed in Pubmed: [21521728](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21521728/).
27. Turnbull F, Neal B, Pfeiffer M. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens.* 2007; 25(5): 951–958, doi: [10.1097/hjh.0b013e3280bad9b4](https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e3280bad9b4), indexed in Pubmed: [17414657](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17414657/).
28. Choi InS, Park IeB, Lee K, et al. Korea Acute Myocardial Infarction Registry-National Institutes of Health (KAMIR-NIH) investigators. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Provide Better Long-Term Survival Benefits to Patients With AMI Than Angiotensin II Receptor Blockers After Survival Hospital Discharge. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2018 [Epub ahead of print]: 1074248418795897, doi: [10.1177/1074248418795897](https://doi.org/10.1177/1074248418795897), indexed in Pubmed: [30130974](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30130974/).
29. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016; 37(29): 2315–2381, doi: [10.1093/eurheartj/ehw106](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106), indexed in Pubmed: [27222591](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27222591/).
30. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020; 41(2): 255–323, doi: [10.1093/eurheartj/ehz486](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486), indexed in Pubmed: [31497854](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31497854/).
31. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2021; 42(5): 373–498, doi: [10.1093/eurheartj/ehaa612](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612), indexed in Pubmed: [32860505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32860505/).
32. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018; 39(2): 119–177, doi: [10.1093/eurheartj/ehx393](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393), indexed in Pubmed: [28886621](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28886621/).
33. Knuuti J. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020; 41(3): 407–447, doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>.
34. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019; 40(2): 87–165, doi: [10.1093/eurheartj/ehy394](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394), indexed in Pubmed: [30165437](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30165437/).
35. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J.* 2018; 39(33): 3021–3104, doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
36. Peters MC, Fahy JV, Peters MC, et al. COVID-19-related Genes in Sputum Cells in Asthma. Relationship to Demographic Features and Corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 202(1): 83–90, doi: [10.1164/rccm.202003-0821OC](https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0821OC), indexed in Pubmed: [32348692](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32348692/).
37. Parolin M, Parisotto M, Zanchetta F, et al. Coronaviruses and Endocrine System: a Systematic Review on Evidences and Shadows. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2020 [Epub ahead of print], doi: [10.2174/1871530320666200905123332](https://doi.org/10.2174/1871530320666200905123332), indexed in Pubmed: [32888287](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32888287/).
38. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020; 181(2): 271–280.e8, doi: [10.1016/j.cell.2020.02.052](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052), indexed in Pubmed: [32142651](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32142651/).
39. Abajo Fde, Rodríguez-Martín S, Lerma V, et al. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. *Lancet.* 2020; 395(10238): 1705–1714, doi: [10.1016/s0140-6736\(20\)31030-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31030-8), indexed in Pubmed: [32416785](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32416785/).
40. Mancia G, Rea F, Corrao G, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382(25): 2431–2440, doi: [10.1056/NEJMoa2006923](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006923), indexed in Pubmed: [32356627](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32356627/).
41. Reynolds HR, Adhikari S, Ilturrate E, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382(25): 2441–2448, doi: [10.1056/NEJMoa2008975](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2008975), indexed in Pubmed: [32356628](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32356628/).

42. Zhang P, Zhu L, Cai J, et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin--Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. *Circ Res.* 2020; 126(12): 1671–1681, doi: [10.1161/CIRCRESAHA.120.317134](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317134), indexed in Pubmed: [32302265](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32302265/).
43. Gao C, Cai Y, Zhang K, et al. Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: a retrospective observational study. *Eur Heart J.* 2020; 41(22): 2058–2066, doi: [10.1093/eurheartj/ehaa433](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa433), indexed in Pubmed: [32498076](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32498076/).
44. Flack JM, Nasser SA. Benefits of once-daily therapies in the treatment of hypertension. *Vasc Health Risk Manag.* 2011; 7: 777–787, doi: [10.2147/VHRM.S17207](https://doi.org/10.2147/VHRM.S17207), indexed in Pubmed: [22241952](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22241952/).
45. Song JC, et al. Olmesartan medoxomil (CS-866): An angiotensin II receptor blocker for treatment of hypertension. *Formulary.* 2001; 36(7): 487–499.