

Jak prowadzić terapię nadciśnienia tętniczego w czasie pandemii COVID-19?

How to treat hypertension during the COVID-19 pandemic?

lek., mgr zdr. publ. Jan W. Pęksa^{1,2}, lek. Anna Malinowska-Karpień³

¹ Poradnia Lekarza Rodzinnego „COR VITA” w Krakowie

² Klinika Kardiologii i Elektrokardiologii Interwencyjnej oraz Nadciśnienia Tętniczego, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

³ Oddział Chorób Wewnętrznych z Pododdziałem Kardiologii i Pododdziałem Geriatrii, SP ZOZ w Brzesku

■ **Słowa kluczowe:** SARS-CoV-2, COVID-19, nadciśnienie tętnicze, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), antagoniści receptora angiotensyny II (ARB), blokery kanałów wapniowych (CCB), diuretyki, leki beta-adrenolityczne (beta-blokery, LBA).

■ **Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, hypertension, angiotensin-converting-enzyme inhibitors (ACEI), angiotensin II receptor blockers (ARB), calcium channel blockers (CCB), diuretics, beta-blockers (BB).

■ **Abstract:** About a year has passed since the first reported infection with SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2). Nevertheless, in most countries, a large number of new infections and deaths are reported every day in the course of the disease caused by this pathogen, COVID-19 (Coronavirus Disease 2019). Cardiovascular disease, including hypertension, is one of the risk factors for a severe infection. Hypotheses from the beginning of the pandemic with a higher risk of infection and a more severe course of the disease in people taking angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) or angiotensin II receptor antagonists (ARB) were not confirmed. The current research results even show the positive effect of blocking the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), both reduce the risk of getting infected with the SARS-CoV-2 and decrease mortality in COVID-19 patients. Arterial hypertension during a pandemic should be treated as before. Previously used blood pressure control substances (ACEI, ARB, beta-blockers, diuretics, calcium channel blockers and other drugs) should not be discontinued during a pandemic without a clear cause. Medical advice should be given, if possible, using available telemedicine tools. This reduces the exposure of patients and health care system workers to the possibility of SARS-CoV-2 infection.

■ Wprowadzenie

Zakażenia nowym koronawirusem SARS-CoV-2 (ang. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) zostały opisane po raz pierwszy w grudniu 2019 r. w Chinach. Choroba spowodowana infekcją tym patogenem, czyli COVID-19

(ang. *Coronavirus Disease 2019*), wpłynęła na systemy ochrony zdrowia większości państw. Konieczne było przesunięcie już dostępnych oraz zaangażowanie nowych zasobów, aby móc prowadzić terapię omawianej choroby zakaźnej [1–3]. Do końca grudnia 2020 r. zakażeniu

SARS-CoV-2 uległo ponad 83 mln osób, spośród których więcej niż 1,8 mln zmarło. Wyzdrowiało natomiast ponad 59 mln ludzi. W tym czasie zainfekowanych było więc ponad 22 mln osób z całego świata. Przytoczone dane obrazują skalę pandemii [4,5].

Nadzieje na zakończenie dalszego rozprzestrzeniania się infekcji są związane z wprowadzeniem do powszechnego użycia szczepionek przeciwko COVID-19. Preparaty te wykazują dużą skuteczność w ochronie przeciw zakażeniu SARS-CoV-2 [6,7]. Do końca grudnia 2020 r. na całym świecie przeciwko COVID-19 zaszczepiło się ponad 10 mln osób [8]. Pierwsze szczepienia w Polsce rozpoczęto 27 grudnia 2020 r. Szczepione są najpierw osoby najbardziej narażone na zakażenie nowym patogenem, w tym pracownicy systemu ochrony zdrowia. Następnie planowane jest szczepienie osób, u których ryzyko ciężkiego przebiegu choroby jest największe (ludzie starsi) [9].

Najbardziej narażeni na ciężki i śmiertelny przebieg COVID-19 są: ludzie w starszym wieku, szczególnie z chorobami współistniejącymi, takimi jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, przewlekła obturacyjna choroba płuc, schorzenia sercowo-naczyniowe lub nowotwory. Zostało to wykazane w pojedynczych badaniach, a także w metaanalizach obejmujących wiele badań [10–12]. Na początku pandemii pojawiło się dużo wątpliwości dotyczących odpowiedniej farmakoterapii u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Hipotezy, w których sugerowano, że korzystne może być odstawienie leków z niektórych grup pojawiły się w znaczących periodykach naukowych [13–15]. W artykule przedstawiono aktualne dane dotyczące terapii nadciśnienia tętniczego w czasie wciąż trwającej pandemii.

Związek zakażenia SARS-CoV-2 z układem renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Wirus SARS-CoV-2 wnika do komórek gospodarza, łącząc się poprzez białko powierzchniowe S (ang. *spike*) z receptorem błonowym enzymu

konwertującego angiotensynę typu 2 (ang. *angiotensin-converting enzyme 2* – ACE2). Enzym ten w organizmie katalizuje przekształcanie angiotensyny II o działaniu naczynioskurczowym w angiotensynę 1–7 o działaniu rozszerzającym naczynia krwionośne (wazodylatacyjnym). ACE2 jest przyczepiony do błon komórkowych, zwłaszcza pęcherzyków płucnych typu II, enterocytów jelita cienkiego, komórek układu sercowo-naczyniowego, nerek, a także komórek nerwowych. Występowaniem tego enzymu w błonach komórek nerwowych tłumaczona jest możliwość wejścia do nich SARS-CoV-2 i wywoływanie często towarzyszących COVID-19 zaburzeń węchu i smaku [16,17].

W pierwszych miesiącach pandemii wysunięto hipotezę, że stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin converting enzyme inhibitors* – ACEI) lub antagonistów receptora angiotensyny II (ang. *angiotensin receptor blockers* – ARB), które zwiększają ilość ACE2 w organizmie (czyli miejsc wnikania wirusa do komórek), powoduje wzrost ryzyka zakażenia oraz ciężkiego przebiegu COVID-19. Wnioski te oparto na badaniach na modelach zwierzęcych, w których stwierdzono zwiększenie ekspresji ACE2 pod wpływem leków blokujących układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) [13,14,18]. Należy jednak podkreślić, że hipotezy te nie znalazły potwierdzenia w wynikach wykonanych do tej pory badań.

W listopadzie 2020 r. ukazał się przegląd systematyczny, w którym autorzy dokonali analizy badań klinicznych oceniających ryzyko zachorowania na zapalenie płuc (zarówno w przebiegu zakażenia SARS-CoV-2, jak i o innej etiologii) oraz przebieg tych infekcji u pacjentów stosujących leki blokujące układ RAA. Na podstawie analizy danych stwierdzono zmniejszenie ryzyka zakażenia wirusem SARS-CoV-2 u osób stosujących ACEI (redukcja ryzyka o 13%), a także innymi patogenami powodującymi zapalenie płuc (redukcja ryzyka o 26%). Taka zależność nie występowała u chorych stosujących leki z grupy

ARB. Sugerowany mechanizm protekcyjny działania ACEI ma mieć związek z podwyższeniem poziomu substancji P i bradykinin, działających uczulająco na zakończenia nerwowe w drogach oddechowych i wzmacniających „ochronny” odruch kaszlowy oraz połykanie. Dzięki temu zmniejsza się ekspozycja dróg oddechowych na wydzielinę z jamy ustnej. W przywołanej metaanalizie stwierdzono także 26% redukcję śmiertelności z powodu zapalenia płuc o innej etiologii niż COVID-19 u pacjentów leczonych ACEI oraz 31% zmniejszenie śmiertelności ze wszystkich przyczyn w grupie chorych stosujących ACEI/ARB zakażonych SARS-CoV-2 [19]. U chorych z ciężkimi zapaleniami płuc dochodzi do kompensacyjnej aktywacji układu RAA oraz układu współczulnego. Powoduje to podwyższenie ogólnoustrojowego oporu naczyniowego, a co za tym idzie zwiększenie obciążenia następczego lewej komory i zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen. Inhibitory układu RAA, przeciwdziałając tym efektom, miałyby poprawiać rokowanie u osób z zapaleniami płuc [19,20].

W patomechanizmie uszkodzenia płuc w przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 podkreśla się rolę zaburzenia równowagi między dwoma głównymi ramionami układu RAA – klasycznym (ACE/angiotensyna II/receptor angiotensyny II typu 1) oraz, będącym w opozycji, ramieniem „anty-RAAS” (ACE2/angiotensyna 1–7/receptor Mas). Zmniejszenie stężenia ACE2 w wyniku wiązania koronawirusów SARS aktywuje klasyczną drogę układu RAA, prowadząc do uszkodzenia płuc poprzez działanie prozapalne, wazokonstrykcyjne i prozakrzepowe. Jednocześnie dochodzi do osłabienia działającego przeciwstawnie (ochronnie) ramienia „anty-RAAS”. W kilku modelach eksperymentalnych stwierdzono, że leki z grup ACEI i ARB przywracają równowagę między tymi dwoma szlakami i zapobiegają ostremu uszkodzeniu płuc [21,22].

Niewątpliwie konieczne jest przeprowadzanie dalszych, dobrze zaprojektowanych badań klinicznych oceniających efekt działania inhibito-

rów układu RAA w kontekście ryzyka zakażenia SARS-CoV-2 i ciężkości przebiegu COVID-19. Aktualnie jednak nie ma żadnych podstaw, aby eliminować leki takie jak ACEI lub ARB z terapii nadciśnienia tętniczego u pacjentów z COVID-19.

■ Jak leczyć nadciśnienie tętnicze w czasie pandemii?

Obecnie nie ma dowodów wskazujących na to, że nadciśnienie tętnicze samo w sobie jest niezależnym czynnikiem ryzyka ciężkiego przebiegu lub zgonu w przebiegu COVID-19. Istotny jest fakt, że występuje ono znacznie częściej u pacjentów starszych, obciążonych chorobami współistniejącymi, co ma decydujący wpływ na gorsze rokowanie [23,24].

Terapia nadciśnienia tętniczego podczas pandemii COVID-19 nie powinna się różnić od wcześniej stosowanej. Eksperti Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *European Society of Cardiology* – ESC) w stanowisku z lipca 2020 r. zalecają **stosowanie się do istniejących przed pandemią rekomendacji terapii hipotensyjnej**.

Dotyczy to także kontynuacji lub rozpoczęcia leczenia lekami z grup ACEI oraz ARB. W wytycznych podkreślono konieczność częstego monitorowania stężenia potasu we krwi u pacjentów z ciężką postacią COVID-19. **Hipokaliemia**, często spotykana u tych chorych, jest związana ze zwiększonym ryzykiem pojawienia się groźnych dla zdrowia i życia zaburzeń rytmu serca. Niektórzy z pacjentów mogą wymagać czasowego odstawienia leków hipotensyjnych z uwagi na spadek ciśnienia tętniczego krwi w przebiegu infekcji lub pojawienie się ostrego uszkodzenia nerek [23].

W stanowisku zwrócono uwagę na konieczność **ograniczenia rutynowych medycznych wizyt kontrolnych w trakcie pandemii**. Zalecane są częste domowe pomiary ciśnienia tętniczego krwi, z możliwością konsultacji telefonicznej lub wideokonferencji z lekarzem, jeśli jest taka potrzeba [23].

Zgodnie z zaleceniami ESC i Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ang. ESH – *European Society of Hypertension*) z 2018 r. oraz, w dużej mierze opartymi na nich, wytycznymi Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2019 r., terapię nadciśnienia tętniczego powinno rozpoczynać się w większości przypadków **od leku złożonego, dwuskładnikowego – w postaci pojedynczej tabletki** (ang. *single pill combination* – SPC). W razie potrzeby dalszej intensyfikacji leczenia powinien być wprowadzony **preparat trójskładnikowy**. Podstawowe połączenia dwulekowe wykorzystywane do rozpoczęcia leczenia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym to ACEI lub ARB w kombinacji z dihydropirydynowym antagonistą kanału wapniowego albo diuretykiem tiazydowym/tiazydopodobnym [24,25]. Kryteria rozpoczęcia leczenia hipotensyjnego i cele terapeutyczne różnią się przede wszystkim w zależności od wieku pacjentów. Przedstawiono je, podążając za wytycznymi ESC/ESH oraz PTNT, w tab. 1.

Jeśli w ciągu pół roku terapii nie udaje się uzyskać docelowych wartości ciśnienia tętniczego, pomimo stosowania trzech leków (w tym diuretyku) w pełnych dawkach (nadciśnienie tętnicze odporne), pogorszeniu uległa wcześniej

uzyskana dobra kontrola ciśnienia bądź wystąpiły objawy świadczące o wtórnej przyczynie nadciśnienia – **należy rozważyć konsultację specjalistyczną** [24, 25].

Z nadciśnieniem tętniczym wiążą się również sytuacje wymagające szybkiej interwencji medycznej. **Stany pilne** (ang. *urgencies*) w postaci np. silnego bólu głowy czy krwawienia z nosa charakteryzują się dużym wzrostem ciśnienia tętniczego krwi, ale bez towarzyszących istotnych powikłań narządowych. Wymagają podaży krótko działających leków hipotensyjnych (np. kaptopryl, labetalol, klonidyna) i modyfikacji leczenia przewlekłego. Zwykle tacy pacjenci nie wymagają hospitalizacji. Często wystarcza jedynie kilkugodzinna obserwacja w izbie przyjęć.

Odmienne postępowanie dotyczy **stanów nagłych** (ang. *emergencies*). Są one związane ze wzrostem ciśnienia tętniczego >180/120 mmHg i towarzyszą im powikłania narządowe, takie jak ostry zespół wieńcowy, kardiogeny obrzęk płuc, ostre rozwarstwienie aorty czy zrzucawka, czyli stany stanowiące bezpośrednie zagrożenie życia. Są to sytuacje wymagające hospitalizacji, często w oddziałach intensywnej opieki medycznej i zazwyczaj szybkiego rozpoczęcia parenteralnej terapii hipotensyjnej [25,26].

Tabela 1. Kryteria rozpoczęcia terapii hipotensyjnej i docelowe wartości ciśnienia tętniczego krwi

	Pacjenci z HTN w wieku < 65 lat	Pacjenci z HTN w wieku 65-80 lat	Pacjenci z HTN w wieku > 80 lat	Izolowane skurczowe HTN
Kryterium BP rozpoczęcia terapii [mmHg]	≥ 140/90	≥ 140/90	≥ 160/90	≥ 140
Pośredni cel terapeutyczny [mmHg]	< 140/90	-	-	< 140
Ostateczny cel terapeutyczny (w razie dobrej tolerancji) [mmHg]	< 130/80	< 140/80	< 150/80	< 130
BP niezalecane [mmHg]	< 120/70	< 130/70	< 130/70	< 120/65

BP (ang. *blood pressure*) – ciśnienie tętnicze krwi, HTN (ang. *arterial hypertension*) – nadciśnienie tętnicze. Opracowano na podstawie [24,25].

■ Telemedycyna a leczenie nadciśnienia tętniczego

W czasie aktualnie trwającej pandemii znaczenie porad telemedycznych gwałtownie wzrosło. Wynika to z faktu, że korzystając z takich narzędzi można zmniejszyć narażenie pacjentów oraz personelu medycznego na infekcję SARS-CoV-2. Poza tym nowe technologie są coraz łatwiej dostępne, a ich użycie spotyka się z rosnącą akceptacją społeczeństwa [27–30].

Możliwości terapii pacjentów kardiologicznych przy użyciu telemedycyny zostały opisane m.in. w opinii ekspertów Komisji Informatyki i Telemedycyny Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK), Sekcji Elektrokardiologii Nieinwazyjnej i Telemedycyny PTK oraz Komitetu Nauk Klinicznych Polskiej Akademii Nauk z 2018 r. [31,32]. W dokumencie tym znalazły się m.in. następujące informacje:

- telekonsultacje między pracownikami systemu ochrony zdrowia a pacjentami mogą być rozważone, aby zoptymalizować opiekę nad chorymi w celu ograniczenia ryzyka dla zdrowia pacjentów związanego z problemami z dostępem do bezpośrednich konsultacji [31]. Taka sytuacja ma miejsce w trakcie pandemii wywołanych chorobami zakaźnymi [27,33];
- niewątpliwymi zaletami telekonsultacji są: możliwość szybkiego postawienia diagnozy i udzielenia pomocy w nagłych wypadkach, oszczędność czasu oraz kosztów potrzebnych do udzielenia danych świadczeń, opcja uczestniczenia w konsultacji dowolnej liczby osób przebywających w różnych miejscach [31];
- ograniczenia telekonsultacji wynikają z braku bezpośredniego kontaktu lekarz – pacjent. Nie jest możliwe przy ich użyciu przeprowadzenie pełnego badania opartego na wszystkich zmysłach lekarza. Nie ma możliwości udzielenia fizycznego świadczenia, np. podania leku czy wykonania czynności pielęgnacyjnych [31];

- telemedycyna może być skuteczną formą edukacji większości pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi, w tym z nadciśnieniem tętniczym [31,34];
- telemonitorowanie może być bardzo użyteczne jako element diagnostyki pacjentów z arytmiami. Do tego celu stosowane są m.in. wszczepialne rejestratory pętlowe (ang. *implantable loop recorder* – ILR) lub zewnętrzne rejestratory pętlowe (ang. *external loop recorder* – ELR) [31,35]. Przesyłanie danych na odległość jest także możliwe z zaimplantowanych urządzeń, takich jak kardiowery-defibrylatory (ang. *implantable cardioverter defibrillator* – ICD), jeśli są wyposażone w tę funkcję [31,36,37].

■ Podsumowanie

Stwierdzany w wielu badaniach związek między nadciśnieniem tętniczym a ryzykiem ciężkiego przebiegu i zgonu z powodu COVID-19 jest głównie spowodowany faktem, że nadciśnienie bardzo często występuje u ludzi starszych, z towarzyszącymi innymi znaczącymi obciążeniami zdrowotnymi. Starszy wiek jest czynnikiem mającym większy wpływ na rokowanie podczas zachorowania na COVID-19 niż sama obecność nadciśnienia tętniczego.

Pomimo wielu spekulacji, w których podnoszono możliwy niekorzystny wpływ ACEI lub ARB na przebieg infekcji SARS-CoV-2, wyniki przeprowadzonych badań podważają te hipotezy.

Postulowany jest natomiast pozytywny efekt blokowania układu RAA u pacjentów z COVID-19. Leczenie przeciwnadciśnieniowe w czasie pandemii powinno być więc prowadzone zgodnie z aktualnymi zaleceniami hipertensjologicznymi ESC/ESH oraz PTNT. Ponadto prawidłowa kontrola innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (profilu lipidowego, glikemii, zachowanie właściwej masy ciała, niepalenie tytoniu) jest także istotnym elementem, który poprawia rokowanie pacjentów kardiologicznych w obecnych czasach.

Ważne jest, aby do momentu zakończenia pandemii ograniczyć rutynowe wizyty pacjentów w poradniach kardiologicznych. Udzielanie świadczeń zdrowotnych poprzez wykorzystanie narzędzi telemedycyny (rozmowy telefoniczne, wideokonferencje itp.) zmniejsza ryzyko zakażenia SARS-CoV-2 zarówno pacjentów, jak i personelu medycznego. Oczywiście, gdy jest to konieczne, chorzy powinni być kierowani na tradycyjne wizyty lekarskie, a po zakończeniu pandemii wskazane jest przywrócenie wcześniejszej, pełnej opieki lekarskiej. © P

Autor korespondujący:
lek., mgr zdr. publ. Jan W. Pęksa
janwpeksa@gmail.com
Nadesłano: 11-01-2020

Piśmiennictwo:

- Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, et al. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus. [Updated 2020 Oct 4]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
- Morens DM, Breman JG, Calisher CH, et al. The Origin of COVID-19 and Why It Matters. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;103(3):955-9.
- Alanagreh L, Alzoughool F, Atoum M. The Human Coronavirus Disease COVID-19: Its Origin, Characteristics, and Insights into Potential Drugs and Its Mechanisms. *Pathogens.* 2020; 9(5):331.
- Worldometer. COVID-19 coronavirus pandemic. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
- John Hopkins University Medicine. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383:2603-15.
- Yuan P, Ai P, Liu Y, et al. Safety, Tolerability, and Immunogenicity of COVID-19 Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *medRxiv [Preprint].* 2020;2020.11.03.20224998.
- Bloomberg. More Than 10.0 Million Shots Given: Covid-19 Vaccine Tracker. <https://www.bloomberg.com/graphics/covid-vaccine-tracker-global-distribution/>
- Ministerstwo Zdrowia. Szczepienie przeciwko COVID-19. <https://www.gov.pl/web/szczepimysie/w-polsce-ruszyla-szczepienia-przeciw-covid-19-to-historyczny-moment>
- Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A, et al. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging Male.* 2020;10.1080/13685538.2020.1774748.
- Moazzami B, Chaichian S, Kasaeian A, et al. Metabolic risk factors and risk of Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(12):e0243600.
- Rod JE, Oviedo-Trespalacios O, Cortes-Ramirez J. A brief-review of the risk factors for covid-19 severity. *Rev Saude Publica.* 2020;54:60.
- Diaz JH. Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19. *J Travel Med.* 2020;27(3):taaa041.
- Fang L, Karakiulakis G, Roth, M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):e21.
- Sommerstein R, Kochen MM, Messerli FH, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Do Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers Have a Biphasic Effect? *J Am Heart Assoc.* 2020;9(7):e016509.
- Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol.* 2020;251(3):228-48.
- McLachlan CS. The angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptor

- in the prevention and treatment of COVID-19 are distinctly different paradigms. *Clin Hypertens.* 2020;26:14.
- Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation.* 2005;111(20):2605-10.
 - Chu C, Zeng S, Hasan AA, Hoher CF, et al. Comparison of infection risks and clinical outcomes in patients with and without SARS-CoV-2 lung infection under renin-angiotensin-aldosterone system blockade: Systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2020 Nov 20;10.1111/bcp.14660.
 - Li XC, Zhang J, Zhuo JL. The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. *Pharmacol Res.* 2017;125(Pt A):21-38.
 - Sarzani R, Giulietti F, Di Pentima C, et al. Disequilibrium between the classic renin-angiotensin system and its opposing arm in SARS-CoV-2-related lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2020;319(2):L325-36.
 - Kreutz R, Algharably EAE, Azizi M, et al. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. *Cardiovasc Res.* 2020;116(10):1688-99.
 - European Society of Cardiology. ESC Guidance for Diagnosis and Management of CVD during the COVID-19 Pandemic. <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology>
 - 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 and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36(10):1953-2041.

Całość piśmiennictwa dostępna na www.lekwpolsce.pl