.

COVID-19 PANDEMİSİNDE HİPERTANSİYON TEDAVİSİ

Dr. Aycan Fahri Erkan, Dr. Berkay Ekici

Dr. Aycan Fahri Erkan, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji A.D.
Dr. Berkay Ekici, Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji A.D.

GİRİŞ:

Koronavirüsler çok çeşitlilik gösteren bir virüs ailesidir. Pozitif-zincirli RNA virüsleri olan korona virüslerin zarfları mevcut olup; yüzeylerinde taç benzeri çıkıntılarının bulunmasıyla karakterize edilmektedirler. Simetrik ve segmentsiz pozitif-zincirli RNA'yı içeren sarmal yapılı nükleokapsit kısımları, zarf yapılarının iç kısmında yer almaktadır (1). 2019 yılının sonlarında Çin' in Hubey eyaletinin Wuhan şehrindeki bir pnömoni vakası kümesi ilk olarak bir beta koronavirüs enfeksiyonu olan "2019 yeni koronavirüs enfeksiyonu" olarak adlandırıldı. Zaman zaman Wuhan koronavirüsü olarak da bildirildi. Bu virüsün genomikleri sıralandığında, 2002-2003 salgınına neden olan SARS-CoV genetik dizinin %79.5'u ile uyumlu olması sebebi ile bu virüse SARS-CoV2 olarak yeniden isim verildi. 2020 Şubat ayına gelindiğinde kıtalar arası yayılımla uzun süre sonra ilk defa Pandemi kelimesi telaffuz edildi (2,3). Çin'deki COVID-19 (+) hastaların ortak özelliklerine baktığımızda diabetes mellitus, hipertansiyon ve KV hastalıklarla birlikte olma olasılıklarının oldukça yüksek olduklarını görmekteyiz. Bu komorbid durumların birlikteliğinde ölüm, mekanik ventilasyon gerekliliği ve yoğun bakım yatışı gibi kötü sonlanımların 3-4 kat daha sıklıkla olduğunu söyleyebiliriz (4). Burada ölen hastaların çoğunun >75 yaş olup, bahsedilen komorbiditelerin sıkça birlikte olduğu bilinmektedir. COVID-19 enfeksiyonunun hipertansiyon gibi kronik hastalalıklarla sıkça birlikte görülmesi durumu, ileri yaşlarda bu komorbiditelerin prevalansının daha fazla olması ve de yaşlı hasta grubunun enfeksiyonlara karşı daha hassas yapısı ile açıklanabilir.

FİZYOPATOLOJİ: HİPERTANSİYON VE ANTİHİPERTANSİF AJANLARLA BAĞLANTI

Koronavirüsün konakçı hücre içine girmesinde anjiotensin dönüştürücü enzim-2 (ADE-2) önemli rol oynar. Koronavirüsün yüzeyindeki ince sivri proteinler (spike proteini), hedef hücre yüzeyindeki ADE-2 reseptörlerine bağlanır. Sonrasında tip-2 transmembran serin proteazı ADE-2 reseptörüne bağlanır ve onu ikiye böler. Bu süreçte koronavirüs proteini aktive edilir ve sonrasında ikiye bölünmüş ADE-2 ve aktifleşmiş virüs spike proteinin hücreye girişi kolaylaşır (5,6). Transmembran serin proteazının ekspresyonu koronavirüsün hücre içine alınmasını arttıran bir faktördür (7). Daha sonra virüs replikasyonu gerçekleşerek, enfeksiyonun ilerleyişi devam eder. Bilindiği üzere hipertansiyon, kalp yetersizliği, ateroskleroz ve diyabetik nefropati gibi hastalıkların tedavisinde RAAS blokajı tedavinin temelini oluşturmaktadır. Burada kullanılan ADEİ'leri ve ARB'ler kişileri AT-2'nin zararlı etkilerine karşı korurlar. Ancak, bu olumlu etkilerinin yanında son zamanlarda yapılan bir takım çalışmalarda, ADEİ ve ARB kullanımı ile hücre membranında koronavirüsün hücre içine girmesinde reseptör görevi olan ADE2'nin upregüle olduğu ve böylelikle COVID-19'a yakalanma yatkınlığı oluşabileceği bildirilmiştir. Ancak bu bilgilerin çoğunluğunun hayvan çalışmaları oluşturmaktadır. Bunlara ek olarak, literatürde çözünür rekombinan ADE-2 kullanılarak, AT-2'den AT 1-7 dönüşümü ile bir takım olumlu etkiler elde etmenin yanında, virüsün inaktivasyonunda da etkili olabileceği bildirilmiştir.(8) Renin anjiyotensin aldosteron siteminde (RAAS) ADE-2, AT-2'nin AT 1-7 gibi uç ürünlere dönüşmesini sağlar. Bu son ürünler vazodilatör özelliklere sahiptir. Aynı zamanda kardiyovasküler sistemde protektif etkilere sahiptir (9). RAAS inhibisyonun, ADE-2'nin upregülasyonu ve viral yükün artırılması yolu ile COVID-19' a bağlı zararlı sonuçlara sebep olup olmadığı sorusu ortaya çıkmıştır. ADE-2'nin RAAS inhibisyonu ile olan upregülasyonu ve teorik olarak ilişkili enfeksiyona daha yüksek duyarlılık riskine rağmen, şu anda ADE-2 aktivitesi ile SARS-CoV-2 ilişkili mortalite arasında nedensel bir ilişki olduğunu kanıtlayan bir veri bulunmamaktadır. Ayrıca, ADE-2 ekspresyonu mutlaka enfeksiyon derecesi ile ilişkili olmayabilir. ADE-2'nin SARS-CoV-2 enfeksiyonu için zorunlu olduğu düşünülmesine rağmen; bazı ADE-2 eksprese eden hücre tiplerinde SARS-CoV-2 enfeksiyonu görülmezken; görünüşte ADE-2 içermeyen hücrelerde enfeksiyon mevcut olması, hücresel enfeksiyon için ek kofaktörlerin gerekli olabileceğini düşündürmektedir (10). Tüm bunların aksine, literatürde SARS-CoV veya SARS CoV sivri tutunma proteinlerinin ADE2'nin down regülasyonuna ve farelerde daha ciddi akciğer hastalığına sebep olduğunu bildiren çalışmalar da vardır. ARB uygulaması ile bu hasarın azaldığının deneysel gösterilebilmesi, ARB'lerin SARS-CoV ile ilişkili akciğer hasarında korucu bir rol oynayabileceğini düşündürtmektedir (11,12). Küçük bir çalışmada, COVID-19'lu hastalarda, yüksek viral yük ve akciğer hasarı derecesi ile ilişkili olan yüksek seviyelerde plazma anjiyotensin II olduğu görülmüştür (13). Bu durumlar, KV hastalarda RAAS'ın primer aktivasyonunun, inhibisyonundan ziyade hastaları kötü sonlanımlara daha yatkın hale getirebileceği hipotezine yol açmaktadır. ADE-2'nin etkisi altında AT-2'den AT son ürünleri üretiminin artması, AT 1-9'dan üretimin azalmasına rağmen, kısmen COX-2 sentezinin inhibisyonunun aracılık ettiği antiinflamatuar aktivitenin artmasına neden olabilir ve virüsün neden olduğu akciğer hasarından bir miktar korunma sağlayabilir. Bununla birlikte, AT-2 konsantrasyonları, ADE1 inhibitörleri tarafından azaltıldığından, bunun büyük bir etki olması muhtemel değildir. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun geçirildiği bir dönemde, ADE-1 inhibitörlerinin veya ARB'lerin beklenen yararlarının, potansiyel zararlardan daha ağır bastığını bilmiyoruz. Halihazırda ADE-1 inhibitörleri veya ARB alan hastalara genellikle ilaçlarını kullanmaya devam etmeleri önerilmiştir. Avrupa Kardiyoloji Derneği Hipertansiyon Konseyi, COVID-19 pandemisi bağlamında, ADE-1 inhibitörlerinin ve ARB'lerin zararlı etkisini destekleyen herhangi bir kanıt bulunmadığını vurgulamıştır (14). Ancak, kanıt eksikliği, söz konusu yararın enfekte hastalarda potansiyel zararlardan daha ağır basacağını göstermemektedir. Amerikan Kardiyoloji Koleji, "kardiyovasküler hastalığı olan hastalara, COVID-19 tanısı konması durumunda, her hastanın hemodinamik durumuna ve klinik görünümüne

göre bireysel tedavi kararları verilmelidir” demiştir. Bu mantıklı bir tavsiye olarak görünmektedir.

En zor kararlar, renin-anjiyotensin sistemine etki eden ilaçların geri çekilmesi durumunda hızla bozulabilen ciddi hipertansiyon veya kronik kalp yetmezliği olan hastalarda alınmaktadır. Burada iki soru gündeme gelmiştir (15).

1. COVID-19 enfeksiyonundan önce RAAS inhibitörleri ile tedavi alanlardaki durum ne olmalıdır?
2. Enfeksiyon sırasında tedavinin devamı uygun mudur?

COVID ENFEKSİYONUNDAN ÖNCE ADE-i VE ARB TEDAVİSİ ALAN HASTALARIN TEDAVİYE DEVAM ETMESİ

Şiddetli hipertansiyon veya kalp yetersizliği nedeniyle tedavinin devamının COVID-19 enfeksiyon riskinden daha fazla olduğu hastalar, aksini ispat edilene kadar ilaçlarını almaya devam etmelidir. Bu hastaların beklendiği üzere yaşları ve komorbid durumları nedeniyle hâlihazırda korona enfeksiyonuna yatkın olduklarını da akılda tutmak gerekir.

AKUT KORONAVİRÜS ENFEKSİYONU SIRASINDA TEDAVİYE DEVAM EDİLMESİ

COVID-19’la ilgili klinik çalışmaların yokluğunda, ciddi kardiyovasküler hastalık için ADE inhibitörleri veya ARB'lerle tedavinin kanıtlanmış faydaları nedeniyle belirsiz zararlı etkilere rağmen tedavinin devamı muhtemelen en iyi yoldur. Hafif düzeyde diyabeti veya kardiyovasküler hastalığı olan ya da her ikisinin de birlikte olduğu hastalar bu ilaçları uzun vadeli yararları nedeniyle kullanmaktadırlar; ancak akut bir enfeksiyon sırasında tedavinin kesilmesi çok az zarara neden olur ve makul görülebilir. Daha çok genç sağlık çalışanlar gibi bu ilaçlardan marjinal fayda elde eden, ancak maruz kalma nedeniyle yüksek enfeksiyon riski altında olan hastalar salgın sırasında bu ilaçları almayı makul bir şekilde durdurabilir; ilacın kesilmesinin olumsuz etkileri az düzeyde olacaktır ve nicelikli olmasa da, özellikle enfeksiyon öncesinde ve sırasında tedaviye devam etme riskleri daha büyük olabilir. Enfeksiyondan kurtulduktan sonra tedaviye uygun şekilde devam edilmeli veya sürdürülmelidir.15 RAAS'ın potansiyel olarak zararlı etkilerini gösteren hayvan çalışmalarından elde edilen veriler olmasına rağmen, insanlarda bu mekanizmanın kanıtlanması hala eksiktir. Benzer şekilde, birkaç hayvan ve insan çalışması, henüz tanımlanmamış bir mekanizma yoluyla RAAS inhibisyonuna yanıt olarak ADE-2'nin upregülasyonunu bildirmektedir (16,17). Bununla birlikte bu durumun viral yükü kritik bir şekilde artırıp artırmadığı ve viral yükün hastalık şiddeti ile nasıl ilişkili olduğu bilinmemektedir. Öte yandan, ADE-2' nin viral reseptör ve RAAS aktivasyonunun bekçisi olarak ikili fonksiyonunu terapötik olarak kullanmayı öneren Haibo Zhang ve ark., COVID-19 hastalarında çözünür insan rekombinant ADE-2 (APN01) kullanılmasını yakın zamanda yaptıkları çalışmada önermişlerdir(18). Bu tedavi, hem viral yükü hem de anjiyotensin II aktivitesinin zararlı etkilerini azaltma potansiyeline sahip olabilir. Tai ve ark. 19 Mart 2020 yılında Cellular & Molecular Immunology dergisinde yayınladıkları çalışmada SARS-CoV-2 virüsünün de S proteinindeki Receptor Binding Domain (RBD) fragmentinin insan ADE2 reseptörüne güçlü bir şekilde bağlanarak hücrelere girdiğini göstermişlerdir. RBD polipeptidinin yarasa ADE2 reseptörüne de benzer şekilde bağlandığı gösterilmiştir, bu da SARS-CoV-2 kaynağının muhtemelen yarasa olduğuna işaret etmektedir. Tai ve ark. aynı çalışmada RBD polipeptidini tanıyan antikorların SARS-CoV-2’nin hücrelere girişini engellediğini göstermişlerdir. Dolayısıyla RBD-temelli aşıların SARS-CoV-2 enfeksiyonlarını önleyebileceği önerilmiştir. Aynı çalışmada SARS-CoV-2 RBD polipeptidi ve hücre membranına bağlı ADE2 arasındaki etkileşimin çözünür formdaki ADE2 (soluble ADE2) ile önemli derecede engellendiği de gösterilmiştir. Bu da hem SARS-CoV-2’nin ADE2 reseptörü üzerinden hücreye girdiğini, hem de sADE2 proteinlerinin SARS-CoV-2’nin insan hücrelerine girişini engelleyebileceğine işaret etmektedir.(19) Messerli ve ark.nın yakın zamanda yayınladıkları derlemesinde risk altındaki sağlıklı bireylerde, RAAS blokajının profilaktik olarak önerilmesi için kanıtların henüz yeterli olmadığı, RAAS blokajı tedavisi alan COVID-19-pozitif hastalarda ilaçlara devam edilmesi, pulmoner semptomları olan ateşli hastalarda kan basıncının, böbrek fonksiyonunun yakından izlenmesi ve RAAS blokörlerinin sadece klinik olarak gerekliyse kesilmesi tavsiye edilmiştir (20).

Bu gözlemler daha yakın tarihte iki adet randomize kontrollü çalışma ile teyit edilmiştir. BRACE-CORONA (21) ve REPLACE-COVID (22) çalışmalarında bir RAS blokörü (ACE inhibitörü ya da ARB) ile tedavi edilmekte iken COVID-19 tanısı alan hastalar 1:1 oranında tedavinin devamı ya da kesilmesi kollarına randomize edilmişlerdir. Her iki çalışmada da sağkalım süresi, yoğun bakımda geçen gün sayısı, mekanik ventilasyon desteği gereken gün sayısı, SOFA skoru gibi COVID-19 ciddiyet parametreleri bakımından RAS blokajı devam edilen ve kesilen kollar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Sonuç olarak, COVID-19 olgularında dahi RAS blokajına güvenle devam edilebileceği bir kez daha doğrulanmıştır.

TELEMONITORING HİPERTANSİYON TEDAVİSİNİ ETKİN BİR ŞEKİLDE YÖNLENDİREBİLİR Mİ?

Bilindiği üzere, pandemi sürecinde karşılaşılan en önemli handikaplardan birisi de, hastaların hastanedeki takiplerine ve kontrol randevularına düzenli gelememeleri olmuştur. Bu durum, takipte ve dolayısıyla hipertansiyon tedavisinde çok ciddi aksamalara yol açmıştır. Bu durumun üstesinden gelmek i.in devreye sokulabilecek stratejilerden biri de, telemonitoring yöntemiyle uzaktan non-invaziv kan basıncı takibi ve bu takiplere göre antihipertansif tedavinin yönlendirilmesi olmuştur. Günümüzde non-invaziv kan basıncı ölçümü yapan yeni nesil ev tipi ossilometrik cihazların çoğu, internete bağlanabilmekte ve çevrimiçi data transferi yapabilmektedir. Benzer çalışmalarla paralel olarak, İskoçya’nın Lothian bölgesinde 75 adet birinci basamak sağlık kuruluşunda toplam 3200 hipertansiyon hastasının tedavilerinin telemonitoring yöntemiyle yönlendirildiği bir çalışmada (23), ortalama sistolik kan basıncında 6.55 mmHg, ortalama diastolik kan basıncında 4.23 mmHg düşüş sağlanmıştır; ki bu düşüşler yüz yüze izlemle gerçekleştirilen majör hipertansiyon çalışmalarında elde edilen düşüşlerle kıyaslanabilir düzeylerdedir. Telemonitoring’in hekimlere ek iş yükü getirmediği, hasta uyumu ve memnuniyetinin de yüksek seviyede olduğu ayrıca not edilmiştir.
Telemonitoringin kan basıncı izlemindeki diğer avantajları, günün her saatinde, her mevsimde, her pozisyonda (supin, ayakta ya da otururken) elde edilen ölçümlerin değerlendirmesine izin vermesidir. Bir diğer önemli yönü de, kan basıncı datası hekime/sağlık kuruluşuna otomatize bir şekilde iletildiğinden, hastaların kan basıncı günlüklerindeki olası yanlılıkları

da elimine etmesidir (24).

SONUÇ

Netice itibarı ile, şu anda mevcut olan veri ve istatistiklere dayanarak, ADE-I veya ARB alımı ile COVID-19 enfeksiyonundaki kötü sonlanımlar arasında nedensel bir ilişki olduğu varsayımı meşru değildir. Aslında, bir ters nedensellik durumunda, ADE-İ veya ARB alan hastalar daha yaşlı, hipertansiyon, diyabet ve/ veya böbrek hastalığı olma olasılığı daha fazla olan bir popülasyon olmaları sebebi ile korona virüs enfeksiyonu için daha hassastır ve mortaliteleri daha yüksek olabilir. Burada, şuana kadar elde edilmiş kanıta dayalı verilerden elde edilen kılavuz bilgilerine uymak en mantıklı olanıdır. RAAS inhibitörlerinin kardiyovasküler hastalıkta mortaliteyi düşürücü etkilerine dair kanıt düzeyi yüksek birçok çalışma vardır. ADE-İ'leri, ARB' er ve MRA'lar, kalp yetersizliği, hipertansiyon ve miyokard infartüsü sonrasında mortalitenin azaltılmasına ilişkin en yüksek kanıt düzeyine sahip tedavilerin temel taşlarıdır. Hepsinde ortak olan, anjiyotensin II' nin anjiyotensin II reseptör tip-1 ile etkileşmesinden kaynaklanan olumsuz kardiyovasküler etkilerin inhibisyonu vardır. Kalp yetmezliği ve hipertansiyon tedavisinin ani olarak kesilmesi, kalp fonksiyonlarının bozulmasıyla mortalite oranlarının yükselmesine neden olabilir. Sonuç olarak, şu anda mevcut olan verilere dayanarak, kardiyovasküler hastalıkta mortalitenin azaltılmasına ilişkin ezici kanıtlar göz önüne alındığında, kalp yetmezliği, hipertansiyon veya miyokard infarktüsü olan hastalarda, SARSCoV2 enfeksiyonuna bakılmaksızın RAAS inhibitörlerini tolere eden hastalarda güncel kılavuzlara göre tedaviler sürdürülmeli veya başlatılmalıdır. Bu noktada RAAS inhibisyonunun geri çekilmesi veya alternatif ilaçlara geçiş yapılması tavsiye edilmez, çünkü kritik COVID19 hastalarında bu uygulama kardiyovasküler mortaliteyi bile arttırabilir.

Öte yandan, pandemi sürecinde hastane/hekim ziyaretlerini ve kontrollerini ister istemez aksatmak durumunda kalan, bu yüzden takip ve tedavileri aksayan hastaların imdadına telemonitoring stratejisiyle kan basıncının uzaktan takibi ve antihipertansif tedavinin buna göre yönlendirilmesi yetişebilecek gibi görünmektedir.

Kaynaklar

1. Siddell SG, Anderson R, Cavanagh D, Fujiwara K, Klenk HD, et al. Coronaviridae. Intervirology. 1983;20(4):181-9.
2. Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. Acta Biomed. 2020;91:157-60.
3. Spinelli A, Pellino G. COVID-19 pandemic: perspectives on an unfolding crisis. Br J Surg 2020 March 19 (Epub ahead of print).
4. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020.
5. Glowacka I, Bertram S, Muller MA, Allen P, Soilleux E, et al. Evidence that TMPRSS2 Activates the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Protein for Membrane Fusion and Reduces Viral Control by the Humoral Immune Response. J Virol. 2011;85:4122-34.
6. Heurich A, Hofmann-Winkler H, Gierer S, Liepold T, Jahn O, et al. TMPRSS2 and ADAM17 Cleave ACE2 Differentially and Only Proteolysis by TMPRSS2 Augments Entry Driven by the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Protein. J Virol. 2014;88:1293-307.
7. Shulla A, Heald-Sargent T, Subramanya G, Zhao J, Perlman S, Gallagher T. A Transmembrane Serine Protease Is Linked to the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Receptor and Activates Virus Entry. J Virol. 2011;85:873-82.
8. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. Circulation. 2005;111:2605-10.
9. Jiang F, Yang J, Zhang Y, Dong M, Wang S, Zhang Q, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin 1-7: novel therapeutic targets. Rev Cardiol. 2014;11:413- 26.
10. Gu J, Korteweg C. Pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. Am J Pathol. 2007;170:1136-47.
11. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. Drug Dev Res 2020. Epub ahead of print.
12. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. ReninAngiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2020 Apr 23;382(17):1653-1659.
13. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. Sci China Life Sci. 2020 Mar;63(3):364-374.
14. Simone G. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. 2020 March; https://www.escardio.org/Councils/ Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-angiotensin receptor blockers
15. Aronson JK, Ferner RE. Drugs and the reninangiotensin system in covid-19. BMJ. 2020;369:m1313.
16. Huang ML, Li X, Meng Y, Xiao B, Ma Q, et al. Upregulation of angiotensin-converting enzyme (ACE) 2 in hepatic fibrosis by ACE inhibitors. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2010;37(1):e1-6.
17. 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):PE21.
18. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. Intensive Care Med. 2020;46(4):586- 90.
19. Tai W, He L, Zhang X, Pu J, Voronin D, Jiang S, et al. Characterization of the receptorbinding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. Cell Mol Immunol. 2020 Mar 19. https://doi.org/10.1038/s41423-020-0400-4, 2020.
20. Messerli FH, Siontis GCM, Rexhaj E.COVID19 and Renin Angiotensin Blockers: Current Evidence and Recommendations. Circulation. 2020 Apr 13. doi: 10.1161/Circulation AHA.120.047022. [Epub ahead of print]

21. Lopes RD, Macedo AVS, De Barros E Silva PGM, Moll-Bernardes RJ, Dos Santos TM, Mazza L, et al. Effect of discontinuing vs continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on days alive and out of the hospital in patients admitted with COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA, J Am Med Assoc 2021;325:254e64.
22. Cohen JB, Hanff TC, William P, Sweitzer N, Rosado-Santander NR, Medina C, et al. Continuation versus discontinuation of renineangiotensin system inhibitors in patients admitted to hospital with COVID-19: a prospective, randomised, open-label trial.
Lancet Respir Med 2021;9:275e84.
23. 23. Hammersley V, Parker R, Paterson M, Hanley J, Pinnock H, Padfield P, Stoddart A, Park HG, Sheikh A, McKinstry B. Telemonitoring at scale for hypertension in primary care: An implementation study, PLoS Med. 2020 Jun 17;17(6):e1003124. doi: 10.1371/journal.pmed.1003124. eCollection 2020 Jun.
24. 24. Omboni S, Caserini M, Coronetti C. Telemedicine and M-health in hypertension management: technologies, applications and clinical evidence. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2016;23(3):187–196.