

Literature Review: Pengaruh Pemberian Terapi ACE/ARB Terhadap Mortalitas dan Adverse Outcome pada Pasien Covid-19

Literature Review: Impact of ACEI/ARB Therapy on Mortalities and Adverse Outcome in Patients with Covid-19

Siti Olega Adawiyah Murni ^{1*}

Tri Murti Andayani ²

Ika Trisnawati ³

¹Fakultas Farmasi, Magister Farmasi Klinik,
Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta,
Indonesia

^{2,3}Fakultas Kedokteran Kesehatan
Masyarakat dan Keperawatan, Departemen
Ilmu Penyakit Dalam, Divisi Pulmonologi,
Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta,
Indonesia

*email:

siti.olega.adawiyah.murni@gmail.ugm.ac.id

Abstrak

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 merupakan virus pembawa corona virus disease 2019, yang terkait dengan tingginya insiden disfungsi multiorgan dan kematian menginfeksi manusia bergantung pada angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) sehingga keamanan penggunaan pengobatan yang bekerja untuk meningkatkan ekspresi reseptor ACE2 seperti ACEI/ARB masih diperlukan pembuktian. Literature review ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh ACEI/ARB terhadap kejadian mortalitas dan adverse outcome pada pasien COVID-19. Penelitian menggunakan literatur dari database Scopus, PubMed dan Science Direct. Pencarian literatur dengan kata kunci COVID-19, ACEI/ARB, Antihipertensi, Mortality dan outcome. Hasil penyaringan literatur diperoleh 19 artikel studi yang masuk kriteria inklusi. Ulasan ini menunjukkan hasil yang beragam terkait pengaruh ACEI/ARB terhadap perburukan klinis pasien COVID-19. Namun berdasarkan sejumlah artikel sistematis review dan meta-analisis dengan jumlah sampel yang cukup besar menunjukkan penggunaan ACEI/ARB tidak terkait dengan mortalitas dan perburukan klinis pasien (tidak dikaitkan dengan resiko admisi ke ICU, resiko penggunaan ventilasi mekanis invasif maupun non-invasif, peningkatan resiko rawat inap, serta resiko terinfeksi virus COVID-19). Kesimpulan: Penggunaan ACEI/ARB tidak berhubungan dan tidak mempengaruhi mortalitas serta perburukan luaran klinis pasien COVID-19, penggunaan ACEI/ARB sebelum terinfeksi direkomendasikan untuk dilanjutkan pada pasien COVID-19 untuk efek perbaikan pada kondisi pasien.

Kata Kunci:

ACE/ARB
Covid-19
Antihipertensi
Perburukan Klinis

Keywords:

ACE/ARB
Covid-19
Antihypertensives
Adverse Outcome

Abstract

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 is the carrier virus of corona virus disease 2019, which is associated with a high incidence of multiorgan dysfunction and death infected depend on angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) so, the safety of drugs that act to elevate the expression of ACE2 receptors such as ACEIs/ARBs still needs to be proven. So this literature review was conducted to determine the effect of ACEI/ARB on the incidence of mortality and adverse outcomes in COVID-19 patients. This study is using literature from the Scopus, PubMed and Science Direct databases. The literature search used the keywords COVID-19, ACEI/ARB, Antihypertensive, Mortality and outcome. The results of the literature screening obtained 19 study articles that met the inclusion criteria. This review shows mixed results regarding the effect of ACEI/ARB on the clinical worsening of COVID-19 patients. However, based on a number of systematic review articles and meta-analyses with a sizeable sample size, the use of ACEI/ARB was not associate with mortality and clinical worsening of patients (was not relate with the risk of admission to the ICU, the risk of used invasive or non-invasive mechanical ventilation, increased risk of hospitalization, and being infected with the COVID-19 virus). Conclusion: The use of ACEI/ARB is not related and does not affect the mortality and worsening of clinical outcomes of COVID-19 patients, the use of ACEI/ARB before infection is recommend to continue in COVID-19 patients for its improving effects on patient conditions.



PENDAHULUAN

Golongan obat *Angiotensin-converting-enzyme inhibitors* (ACEI) atau / *Angiotensin 2 receptor blockers* (ARB) pada kondisi umum merupakan pilihan utama pada pengobatan hipertensi. Mewabahnya pandemi COVID-19 menyebabkan terdapat bukti dalam literatur mengenai adanya perubahan efektivitas dari pengobatan penghambat sistem renin-angiotensin seperti ACEI/ARB pada penderita COVID-19, terjadi karena adanya perbedaan mekanisme penurunan tekanan darah pada golongan obat yang berbeda pada pasien yang terinfeksi. Terdapat perbedaan klinis dan laboratorium pada subjek hipertensi yang menerima pengobatan penghambat sistem renin-angiotensin pada pasien yang terinfeksi virus corona. Telah ditemukan laporan yang menunjukkan bahwa penggunaan obat antihipertensi pada pasien COVID-19 dapat meningkatkan angka kematian pada pasien yang terinfeksi SAR-COV2 (Ivanov, 2023). Sejumlah penelitian telah melaporkan hubungan antara penggunaan obat penghambat enzim pengubah angiotensin (ACEI) dan penghambat reseptor angiotensin-II (ARB) dengan kejadian atau tingkat keparahan penyakit COVID-19 (Najafi, 2023). Meskipun sebagian besar penelitian tidak menunjukkan efek negatif dari virus pada tekanan darah, terdapat informasi terkait adanya efek yang berbeda dari kelas renin-angiotensin system inhibitors (iRAS) (Ivanov, 2023).

Penelitian yang lain menunjukkan bahwa peningkatan regulasi ACE2 akibat dari penggunaan ACEI/ARB memiliki dampak protektif terhadap COVID-19 serta dapat mengurangi respon inflamasi pada paru-paru pasien yang telah terinfeksi Virus COVID-19 (Vaduganathan et al., 2020). Studi dengan hasil yang berbeda juga telah dipaparkan terkait tidak ada hubungan yang signifikan yang terdeteksi antara penggunaan ACEI/ARB dan hasil yang merugikan pada pasien hipertensi dengan COVID-19 (Sharma, 2022).

Hubungan antara ACEI dan ARB dengan luaran COVID-19 perlu dievaluasi secara menyeluruh (Duvvuri, 2022).

Literature review ini dilakukan atas belum didapatkannya kesimpulan akhir terkait pengaruh pemberian terapi antihipertensi baik ACEI/ARB dan non-ACEI/ARB pada perburukan klinis pasien COVID-19 sehingga ulasan ini bertujuan untuk mengetahui efek perburukan klinis dari pemberian terapi ACEI/ARB pada pasien COVID-19. Mengingat tingginya prevalensi hipertensi di Indonesia serta penggunaan ACEI/ARB merupakan pilihan utama pada tatalaksana pengobatan hipertensi maka sangat penting untuk mengevaluasi manfaat dan risiko yang terkait dengan penggunaan ACEI/ARB pada pasien COVID-19.

METODOLOGI

Pencarian literatur dilakukan melalui beberapa sumber data seperti *Pubmed*, *Science Direct* dan *Scopus*. Pencarian literatur menggunakan kata kunci COVID-19 “AND” dan “OR” ACEI/ARB “AND” dan “OR” Antihipertensi “AND” dan “OR” Mortality “AND” dan “OR” Outcome. Kriteria inklusi pada telaah literatur ini antara lain: 1. Original artikel yang menyelidiki pengaruh penggunaan terapi anatara terapi golongan ACEI/ARB dan Antihipertensif golongan yang lain terhadap mortalitas dan luaran klinis yang lain pada pasien COVID-19; 2. Desain penelitian yang memenuhi syarat seperti uji coba terkontrol secara acak (RCT), uji klinis non-acak, studi kohort, dan studi kasus-kontrol; 3. Artikel dapat diakses secara *full text*; 4. Artikel yang diakses merupakan terbitan 5 tahun terakhir. Artikel yang hanya berupa ulasan, komentar studi in vitro, artikel tanpa teks lengkap, publikasi yang diduplikasi, laporan yang tidak memiliki data, artikel yang tidak melaporkan hasil yang relevan serta artikel dalam bahasa non-Inggris tidak dimasukkan dalam analisis. Ekstraksi data dilakukan dengan teliti dan kritis. Ekstraksi data dilakukan berdasarkan beberapa tahap seperti menentukan kata kunci pencarian data, menentukan kriteria inklusi dan eksklusi, menyeleksi literatur (seperti menghilangkan duplikasi dan literatur yang tidak

relevan) dilanjutkan dengan menganalisis hasil. Sejumlah 3.731 artikel didapatkan untuk dinilai kelayakannya dengan menggunakan kata kunci yang ditentukan. Ulasan kritis dan identifikasi sumber data dilakukan dan didapatkan artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 19 artikel. Lokasi penelitian yang diikutsertakan mencakup Asia, Eropa, dan Amerika Utara. Proses ekstraksi data selanjutnya dilakukan dengan menjabarkan data-data yang dapat dilihat pada tabel 1.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sejak awal pandemi *coronavirus disease 2019* (COVID-19) telah ada laporan peningkatan angka kematian di antara pasien yang menerima pengobatan untuk hipertensi dan peran RAAS yang telah banyak dipelajari (Ivanov, 2023). ACEI dan ARB adalah obat yang bekerja menghambat sistem renin-angiotensin (RAS), yang memediasi vasokonstriksi, peningkatan tekanan darah, homeostasis cairan dan elektrolit, dan inflamasi melalui aksis ACE-AngII-AT1R (Kreutz, 2020). Pada sistem renin-angiotensin, ACEI mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II, yang mengakibatkan vasokonstriksi dan peningkatan tekanan darah. Angiotensin II diubah dan dinonaktifkan oleh angiotensinase I-7 di bawah pengaruh ACE2 (Schiffrin et al., 2020). Interaksi antara SARS-CoV-2 dan ACE2 dikemukakan sebagai mekanisme penting untuk masuknya SARS-CoV-2 ke dalam sel, dan pemberian ACEI dan ARB meningkatkan ekspresi dan aktivitas ACE2 dalam beberapa studi eksperimental, menunjukkan bahwa pasien yang menggunakan ACEI atau ARB secara eksperimental dapat terpapar pada risiko yang lebih tinggi dari infeksi COVID-19 (Ferrario et al., 2005). Masuknya virus melalui ACE2 juga menyebabkan terjadinya penurunan regulasi dari ACE2. Telaah literatur ini akan mengemukakan, menjabarkan dan menjelaskan efek penggunaan pengobatan golongan obat ACEI/ARB terhadap perburukan luaran klinis yang

pada pasien COVID-19 berdasarkan sumber literatur yang telah didapatkan.

Hasil Klinis yang Merugikan dari Pemberian ACEI/ARB pada Pasien yang Terinfeksi COVID-19

Studi dampak merugikan dari penggunaan ACEI/ARB terkait adanya resiko kerusakan organ, adanya gangguan pada ginjal serta kemungkinan perbedaan klinis dan laboratorium pada individu dengan COVID-19 dan hipertensi yang menggunakan *inhibitors of the renin-angiotensin system* (iRAS) sudah dilakukan. Ivanov (2023) melakukan sebuah studi pada pasien COVID-19 dengan hipertensi baik dengan CKD maupun tanpa CKD. Penelitian dilakukan dengan desain *prospective randomized two medical center trial*. Jumlah data yang memenuhi kriteria pada penelitian ini sebanyak 108 pasien hipertensi dimana 83 pasien diantaranya mengalami gangguan ginjal. Rincian penggunaan pengobatan antihipertensi yaitu ACEI 42 (39%), ARB 35 (32%) dan *direct renin inhibitors* (Dri) 31 (29%). Lebih rinci lagi terdapat 84 subjek (78%) menerima terapi kombinasi penghambat RAS dengan penghambat saluran kalsium (CCB) dan diuretik, 17 partisipan (16%) menggunakan kombinasi iRAS dengan beta-bloker, 7 (6%) menerima monoterapi penghambat RAS. Analisis data menunjukkan bahwa 16 (38%) pasien hipertensi yang menggunakan ACEI ditemukan adanya resiko perkembangan hipotensi dan direkomendasikan untuk menurunkan dosis pada 10-14 hari pertama terinfeksi COVID-19. Hasil penelitian mendapatkan penggunaan ACEI secara signifikan meningkatkan risiko hipotensi berat. Terdapat perburukan fungsi ginjal yang ditandai dengan penurunan nilai eGFR terbesar yang teridentifikasi pada partisipan yang telah menggunakan ACEI, minggu ke 0-24: koefisien korelasi (r) adalah 0.815.

Penelitian yang membahas resiko hasil positif COVID-19 dan terjadinya COVID-19 yang parah dari luaran klinis gabungan mortalitas dan kebutuhan untuk perawatan intensif atau intubasi akibat dari penggunaan

ACEI/ARB juga telah dilakukan di Hongkong. Penelitian *case-control* pada 213.788 pasien yang melakukan tes COVID-19 (dengan 2774 pasien terinfeksi positif dan 211.014 dengan hasil negatif). Pasien positif (adalah kasus) dan pasien dengan hasil tes negatif (adalah kontrol). Studi dilakukan dengan menganalisis pasien yang hanya menggunakan ACEI atau ARB (N=12329) untuk mendapatkan perbandingan langsung antara kedua kelas obat. Terdapat 162 pasien (5,83%) memenuhi *outcome* keparahan dari 2774 pasien positif. Penggunaan ACEI/ARB secara signifikan lebih tinggi di antara kasus dibandingkan kontrol (n=156/2774, 5,62% vs. n=6708/211014, 3,17%; $P<0,0001$). Terdapat hubungan yang signifikan antara penggunaan ACEI/ARB dan hasil positif COVID-19 serta penyakit yang parah bahkan setelah penyesuaian analisis multivariat. Penggunaan ACEI/ARB tetap menjadi prediktor yang signifikan untuk hasil yang lebih buruk setelah disesuaikan dengan komorbiditas, penggunaan obat yang berbeda, dan tes laboratorium. Telah dikemukakan bahwa ACEI dan ARB dapat berdampak berbeda-beda pada prognosis pasien positif COVID-19 (Tse, 2021). Uraian meta analisis juga telah diulas, studi ini mengulas 16 studi kohort dan studi kasus-kontrol. Terdapat 9 artikel yang menganalisis hubungan antara ACEI/ARB terhadap hasil yang merugikan pada pasien dengan

COVID-19 serta 8 studi yang menilai korelasi antara ACEI/ARB dan kejadian COVID-19. Penggunaan ACEI/ARB secara keseluruhan adalah 27% pada populasi umum dan 41,0% pada populasi dengan hipertensi. Penggunaan ACEI/ARB pada populasi umum berhubungan dengan resiko morbiditas pada pasien COVID-19 (OR 1.20, 95%; CI 1.07-1.33, $P=0.001$) dilain sisi nilai $P=0.660$ yang mengartikan tidak ada hubungan peningkatan morbiditas pemberian terapi ACEI/ARB terhadap individu yang terinfeksi COVID-19 yang disertai hipertensi, serta didapatkan tidak ada hubungan penggunaan ACEI/ARB pada peningkatan keparahan penyakit COVID-19 dan mortalitas. Hasil ini menunjukkan bahwa faktor risiko yang utama untuk COVID-19 adalah hipertensi, bukan penggunaan ACEI atau ARB yang digunakan untuk mengobati penyakit (Z. Ma, 2021). Penelitian dengan pengambilan data pada rekam medis lainnya diujikan untuk memperlihatkan terdapat hasil klinis yang buruk berupa adanya resiko kematian pasien COVID-19 pada pasien yang menggunakan ACEI/ARB. Offlar (2022) dalam penelitian observasional retrospektif, *single-center*, menguji 183 pasien yang dirawat di rumah sakit karena COVID-19. Penggunaan ARB secara signifikan lebih tinggi pada pasien yang meninggal dunia dibandingkan pasien yang selamat (11[34.3%]vs23[15.2%], $p=0.011$)

Tabel 1. Karakteristik Literatur

Penulis	Pengobatan	Tempat	Judul	Metode	Hasil
Negreir- (2020)	Caamán ACEI/ARB dan (loop diuretic, thiazid, beta blocker, antagonist aldosterone, calcium channel antagonist, and α -blocker untuk indikasi kardiovaskuler)	Spanyol	<i>Impact of Treatment with Renin-Angiotensin System Inhibitors on Clinical Outcomes in Hypertensive Patients Hospitalized with COVID-19</i>	<i>Single-centre observational cohort study</i>	Penggunaan ACEI/ARB tidak secara langsung dikaitkan dengan kejadian akhir gabungan kematian dan penggunaan ventilasi mekanis. Penggunaan ACEI atau ARB dikaitkan dengan kejadian kematian dari semua penyebab kematian yang lebih rendah pada pasien hipertensi dengan COVID-19

Pranata, (2020)	ACEI/ARB	PubMed, EuropePM, ProQuest, dan Cochrane Central Databases	The use of renin angiotensin system inhibitor on mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis	Systematic review dan meta-analysis	Pemberian penghambat sistem renin angiotensin (RAS), tidak dikaitkan dengan peningkatan mortalitas atau keparahan COVID-19 pada pasien hipertensi.
Xu et al., (2020)	ACEI/ARB dan NON ACEI/ARB	Wuhan, China	Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers in context of COVID-19 outbreak: a retrospective analysis.	Single-center, retrospective analysis	Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara pengobatan ACEI/ARB dengan kematian, admisi ke ICU, penggunaan ventilasi mekanis invasif dan hasil COVID-19 yang parah.
Alrashed, (2021)	ACEI/ARB dan non-ACEI/ARB	Riyadh, Saudi Arabia.	Severity of COVID-19 infection in ACEI/ARB users in specialty hospitals: A retrospective cohort study	Retrospective cohort study	Secara umum, tetapi terutama di antara pasien dengan hipertensi, diabetes, dan/atau penyakit ginjal, penggunaan ACEI/ARB dikaitkan dengan risiko yang jauh lebih tinggi terhadap penyakit COVID-19 yang parah atau kritis, dan perawatan di ICU.
An, (2021)	ACEI/ARB dan Non ACEI/ARB	California Selatan Amerika Serikat.	COVID-19 morbidity and mortality associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers use among 14,129 patients with hypertension from a US integrated healthcare system	Studi kohort	Penggunaan ACEI atau ARB selama rawat inap dikaitkan dengan risiko yang lebih rendah dari semua penyebab kematian
Baslilar dan Saylan, (2021)	ACEI/ARBs antihipertensi lain dan yang	Turki	Patients with hypertension hospitalized with COVID-19 pneumonia using angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers or other antihypertensives: retrospective analysis of 435 patients	Retrospektif.	Penggunaan ACEI/ARB mungkin tidak terkait dengan prognosis yang buruk pada pasien COVID-19. Penggunaan ACEI/ARB mungkin tidak meningkatkan infektivitas SARS-CoV-2.
Bauer (2021)	ACEI, ARB, beta blockers, calcium channel blockers, and thiazide diuretics.	Lowell, Massachusetts, United States	Hypertension, medications, and risk of severe COVID-19: A Massachusetts community-based observational study	Community-based observational study	Tidak didapatkan adanya peningkatan risiko COVID-19 yang parah di antara pasien yang menggunakan obat antihipertensi.
Choksi (2021)	ACEI, ARB, dan CCB	Chicago	Outcomes of Hospitalized COVID-19 Patients Receiving Renin Angiotensin System Blockers and Calcium Channel Blockers	Retrospective cohort study	Paparan ACEI/ARB maupun CCB tidak berhubungan dengan efek pada mortalitas, tetapi paparan ACEI/ARB berhubungan dengan 42% penurunan risiko masuk ICU begitupun dengan penggunaan kombinasi dengan

Hakeam dkk (2021)	ACE-I/ARB	Riyadh, Saudi Arabia	Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Blockers With Severity of COVID-19: A Multicenter, Prospective Study.	Multi-center, prospective study	CCB (45%) secara signifikan. Penggunaan terapi ACE-I/ARB tidak memiliki risiko yang lebih tinggi mengalami COVID-19 yang parah, admisi ke ICU, penggunaan ventilasi mekanis, dan mortalitas.
Li dkk (2021)	ACEI/ARB	Amerika Serikat	The association of COVID-19 occurrence and severity with the use of angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin-II receptor blockers in patients with hypertension.	Retrospektif	Penggunaan ACEI, dikaitkan dengan peningkatan kemungkinan penggunaan ventilator mekanis secara signifikan pada pasien rawat inap COVID-19 dibandingkan pasien rawat jalan.
Y. Ma (2021)	Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI), angiotensin-receptor blockers (ARB), β -blockers, calcium channel blockers (CCB), statins, and aspirin.	China	Sex Differences in Association Between Anti-Hypertensive Medications and Risk of COVID-19 in Middle-Aged and Older Adults	Prospective cohort study	ACEI dikaitkan dengan risiko kematian 1,15 kali lipat lebih tinggi pada pasien laki-laki dan bukan perempuan, CCB dikaitkan dengan risiko rawat inap yang lebih rendah di antara pasien laki-laki, sementara risiko kematian yang lebih rendah diamati pada ARB di antara pasien perempuan.
Z. Ma (2021)	ACEI/ARB	Embase, MEDLINE, PubMed, and Cochrane Library databases	Does taking an angiotensin inhibitor increase the risk for COVID19? – a systematic review and meta-analysis	Meta-analysis	Penggunaan ACEI/ARB pada populasi umum yang terinfeksi COVID-19 berhubungan dengan resiko morbiditas pada pasien COVID-19.
Tse (2021)	ACEI/ARB	Hongkong	Relationship between angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers and COVID-19 incidence or severe disease	Case-control	Terdapat hubungan yang signifikan antara penggunaan ACEI/ARB dan hasil positif COVID-19 serta penyakit yang parah.
Kabia (2022)	ACEI/ARB dan pengobatan antihipertensi lainnya.	MEDLINE via PubMed, the Cochrane Central Register of Controlled Trials	The effects of hypertension on the prognosis of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis on the interactions with age and antihypertensive treatment	Sistematic review dan meta-analysis	Pengobatan ACEI/ARB tidak meningkatkan kematian di rumah sakit dan hasil buruk lainnya pada pasien COVID-19 dengan hipertensi.
Oflar (2022)	ACEI/ARB dan anti HT yang lain	Turki	The Effect of Renin-Angiotensin Blockers on COVID-19 Related Mortality: A Tertiary Center's Experience	Retrospective, single-center, observational study	Penggunaan ARB secara signifikan lebih tinggi pada pasien yang meninggal dibandingkan yang selamat. Terdapat hubungan antara ARB dan kematian.
Safizadeh (2022)	ACEI/ARB dan β -blocker (BB), calcium-channel	Inggris	Association of renin-angiotensin-aldosterone system	Prospective cohort	Adanya efek perlindungan dari penggunaan

	blocker (CCB) atau diuretik			inhibition with Covid-19 hospitalization and all-cause mortality in the UK biobank		penghambat RAS terutama ACEI terhadap kejadian rawat inap dan kematian akibat COVID-19.
Sharma dkk (2022)	ACEI/ARB	PubMed, Google Scholar, dan Situs web MedRxiv		<i>Drugs acting on the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and deaths of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis of observational studies.</i>	<i>Systematic review and meta-analysis of observational studies</i>	ACEI/ARB tidak signifikan terkait dengan kematian pasien COVID-19.
Yin dkk (2022)	ACEI/ARB dan Non ACEI/ARB	PubMed, Cochrane Library databases, Chinese National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang database, Chinese BioMedical (CBM) database, medRxiv, and bioRxiv	Embase, Chinese National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang database, Chinese BioMedical (CBM) database, medRxiv, and bioRxiv	<i>Effects of Renin-Angiotensin System Inhibitors on Mortality and Disease Severity of COVID-19 Patients: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials.</i>	<i>Meta-analysis of Randomized Controlled Trials</i>	ACEI/ARB tidak terkait dengan risiko mortalitas dan tingkat keparahan penyakit pada pasien COVID-19.
Ivanov (2023)	ACEI, ARB, direct renin inhibitors (DRI)		Ukraine	<i>The dynamics of hypertension and renal function in CKD and non-CKD patients affected with COVID-19 final results of BIRCOV trial</i>	<i>Open prospective randomized two medical center trial</i>	Penggunaan ACEI secara signifikan meningkatkan risiko hipotensi berat

Analisis ini mendapatkan hasil terkait beberapa hal yang terkait dengan kematian pada pasien diantaranya penggunaan pengobatan ARB (OR: 0,032, 95% CI 1,045-2,623, $p = 0,032$). Hasil penelitian memaparkan tingkat kematian yang serupa di antara jenis-jenis ARB dalam penelitian. Sebuah studi kohort retrospektif yang dilakukan pada 2 rumah sakit di Arab Saudi. Total 354 pasien positif COVID-19 diikuti dan 146 menggunakan ACEI/ARB dan 208 pasien menggunakan Non-ACEI/ARB. Penelitian observasional ini diujikan untuk menentukan efek penggunaan ACEI/ARB pada pasien dengan severe COVID-19. Partisipan pada penelitian ini adalah pasien yang telah diobati dengan ACEI/ARB 6 bulan sebelum terinfeksi dan dilanjutkan selama dirawat di rumah sakit dan setelah keluar dari rumah sakit. Dibandingkan dengan pengguna non-ACEI/ARB, pengguna ACEI/ARB memiliki risiko delapan kali lipat lebih tinggi mengalami COVID-19 yang kritis/parah (OR = 8,25, 95%CI = 3,32-20,53); hampir 7 kali lipat lebih tinggi untuk dirawat di ruang perawatan intensif (ICU) (OR = 6,76, 95%CI = 2,88-15,89) dan hampir 5 kali lipat lebih tinggi untuk membutuhkan ventilasi non-invasif (OR = 4,77, 95%CI = 2,15-10,55).

Secara umum, khususnya di antara pasien yang menggunakan ACEI/ARB, dikaitkan dengan risiko yang jauh lebih tinggi mengalami penyakit COVID-19 yang parah atau kritis, dan perawatan di ICU. Hasilnya tetap signifikan setelah disesuaikan dengan analisis multivariat dan dikonfirmasi dalam analisis sensitivitas PSM. Secara klinis, diusulkan penghentian sementara ACEI/ARB pada pasien COVID-19 dengan pemantauan tekanan darah secara berkala serta opsi mengganti pengobatan dengan terapi lain yang sesuai terutama untuk pasien ICU yang berisiko lebih tinggi dibandingkan manfaat (jangka pendek) hingga uji coba terkontrol secara acak dapat membuktikan dampak dari penghentian sementara ACEI/ARB pada pasien COVID-19. Strategi penghentian pengobatan selama dua minggu yang diusulkan sebagai pendekatan klinis sementara, dapat mengurangi tingkat keparahan penyakit COVID-19, mengurangi waktu dan kebutuhan untuk perawatan di ICU, dan kebutuhan oksigen melalui ventilasi non-invasif. (Alrashed, 2021). Li (2021) menganalisis adanya resiko peningkatan penggunaan ventilator mekanis pada pasien COVID-19 yang menggunakan ACEI. Penelitian ini melibatkan 228.722 partisipan dari sumber data *Department of*

Veterans Affairs (VA) National Corporate. Tujuan dari studi untuk menyelidiki apakah penggunaan ACEI atau ARB selama dua tahun sampai sebelum pertama kali pasien terinfeksi positif COVID-19 dikaitkan dengan peningkatan peluang hasil tes COVID-19 positif, dan hasil klinis yang buruk (rawat inap, kematian, dan penggunaan unit perawatan intensif (ICU) dan / atau ventilasi mekanis) di antara pasien yang positif COVID-19 pada veteran di AS dengan hipertensi. Penggunaan ACEI, tetapi tidak pada penggunaan ARB, dikaitkan dengan peningkatan kemungkinan penggunaan ventilator mekanis yang signifikan (OR =1,265, (1,010, 1,584) dan OR =1,210, (1,053, 1,39) pada pasien rawat inap COVID-19 dibandingkan pasien rawat jalan.

Studi untuk mengetahui hasil luaran klinis yang berbeda-beda antara kelompok terapi antihipertensi juga dilakukan. Perbedaan luaran klinis ini terkait adanya hasil negatif, positif dan netral pada penggunaan terapi. Y. Ma (2021) yang melakukan penelitian dengan metode *prospective cohort study* di Inggris. Penelitian ini juga memberatkan pengaruh pemberian pengobatan pada jenis kelamin (laki-laki dan perempuan). Antara populasi laki-laki, 4819 (13,4%) dinyatakan positif, terdapat 2526 (52,4%) yang dirawat di rumah sakit, dan 263 (5,5%) berakhir dengan kematian. Antara populasi perempuan, 5676 (13,7%) dinyatakan positif, termasuk 2875 (50,7%) kasus rawat inap, dan 189 (3,3%) kematian. Hasil dari penelitian menunjukkan adanya perbedaan hasil luaran klinis diantara pemberian pengobatan dan jenis kelamin. Laki-laki yang menggunakan ACEI memiliki peningkatan risiko kematian akibat COVID-19 yang signifikan secara statistik (rasio odds OR 1,15, interval kepercayaan 95% CI 1,01-1,32). ARB melindungi perempuan dari kemungkinan kematian akibat COVID-19, sedangkan ACEI meningkatkan risiko kematian akibat virus pada laki-laki. Temuan klinis tambahan menunjukkan bahwa di antara pasien COVID-19 laki-laki, penggunaan CCB dikaitkan dengan penurunan insiden rawat inap (OR 0,87, 95% CI 0,79-0,96). Risiko terinfeksi COVID-19 tidak berkorelasi secara signifikan dengan kelas obat apa

pun di antara orang-orang yang berusia paruh baya atau lebih tua. Hasil serupa juga ditunjukkan pada penggunaan β -blocker, CCB, statin, dan aspirin yang tidak berhubungan dengan risiko terinfeksi positif COVID-19 atau keparahan COVID-19 pada total partisipan ($p > 0,05$). Penggunaan ACEI maupun ARB tidak terkait dengan risiko keparahan COVID-19.

Efek Protektif Penggunaan ACEI/ARB pada Luaran Klinis Pasien COVID-19

Tinjauan dari sudut yang berbeda juga telah diteliti dan dipublikasikan, beberapa penelitian menguraikan adanya pengaruh protektif pada penggunaan ACEI/ARB pada pasien COVID-19. Safizadeh (2022) menguraikan studi berbasis populasi secara prospektif pada pasien yang memiliki riwayat hipertensi dan terinfeksi pada saat 2 gelombang awal SARS-CoV-2 serta pasien belum vaksinasi dari sumber data UK Biobank. Penelitian hanya melibatkan partisipan hipertensi yang juga menggunakan antihipertensi sejumlah 124.143 (82,8%). Penggunaan β -blocker (BB), *calcium-channel blocker* (CCB) atau diuretik terkait dengan risiko rawat inap yang lebih tinggi pada pasien COVID-19 dari pada penggunaan ACEI (OR yang disesuaikan (95% CI): 1,66 [1,43-1,93]) dan penggunaan ARB (1,53 [1,30-1,81]). Risiko kematian 28 hari di antara pasien Covid-19 juga meningkat di antara pengguna BB, CCB atau diuretik jika dibandingkan dengan pengguna ACEI (1,74 [1,30-2,33]) tetapi tidak berbeda jika dibandingkan dengan pengguna ARB (1,26 [0,93-1,71]). Hubungan antara penggunaan BB, CCB atau diuretik dibandingkan dengan penggunaan ACEI terhadap mortalitas 28 hari di antara pasien Covid-19 yang dirawat di rumah sakit selama gelombang kedua SARS-CoV-2 signifikansi secara statistik (1,80 [1,15-2,83]). Hasil penelitian ini menggambarkan efek proteksi dari penghambat sistem renin-angiotensin-aldosteron terhadap resiko hospitalisasi dan kematian pasien COVID-19, khususnya pada terapi ACEI.

Studi kohort dilakukan pada sistem perawatan kesehatan terintegrasi yang cukup besar di Amerika

Serikat. Untuk mencegah hasil yang bias, peneliti menyelidiki efek penggunaan ACEI atau ARB sebelum dan sesudah infeksi COVID-19 secara terpisah. Sejumlah 14.129 pasien dengan hipertensi dan infeksi COVID-19 dianalisis (usia rata-rata 60 tahun, 48% laki-laki, 58% Hispanik), 21% dirawat di rumah sakit dalam waktu 30 hari setelah terinfeksi COVID-19. Dari pasien yang dirawat di rumah sakit, 24% dirawat di unit perawatan intensif, 17% membutuhkan ventilasi mekanis, dan 10% meninggal dalam waktu 30 hari setelah infeksi COVID-19. Penggunaan ACEI atau ARB pada saat rawat inap dikaitkan dengan risiko yang lebih rendah dari semua penyebab kematian (rasio odds untuk ACEI atau ARB vs yang lain = 0,50, 95% CI: 0,34, 0,72). Hasil lainnya menunjukkan jika penggunaan ACEI/ARB sebelum terinfeksi tidak berhubungan dengan peningkatan risiko rawat inap atau kematian dari semua penyebabnya (rasio untuk ARB dengan terapi hipertensi yang lain = 1,00, 95% CI: 0,90,-1,11; rasio untuk ACEI vs obat antihipertensi lainnya = 0,98, 95% CI: 0,88,-1,08) (An, 2021).

Analisis *systematic review* dan *meta-analysis* dari studi observasional retrospektif diuraikan. Sebanyak 15 studi dianalisis dengan total 7410 pasien. Secara terpisah, penggunaan ARB dikaitkan dengan angka kematian yang lebih rendah (OR 0.51 [0.29, 0.90], $p = 0.02$; I²: 22%, $p = 0.28$). Terlepas dari potensi manfaat atau dampak buruk dari ACEI/ARB, pengendalian tekanan darah tetap penting untuk mencegah komplikasi kardiovaskular (Pranata, 2020).

Studi Meta-analisis dari penelitian *Randomized Controlled Trials* juga dilakukan untuk menyelidiki lebih lanjut efek dari penghambat sistem renin-angiotensin aldosteron terhadap kematian dan penyakit yang parah (didefinisikan sebagai masuk ke unit perawatan intensif, penggunaan ventilasi mekanis noninvasif atau invasif, atau kematian). Sebanyak 7 studi RCT diulas pada penelitian, serta total pasien COVID-19 yang dianalisis sejumlah 1321. Analisis subkelompok dilakukan untuk menguji perbedaan pengaruh pada sub kelompok yang

hanya menggunakan ACEI atau ARB vs yang dikombinasi dengan obat lain. Hasil pada sub analisis menunjukkan penggunaan ARB dibandingkan dengan yang menggunakan selain ACEI/ARB memiliki penurunan angka kematian yang signifikan ($P = 0.55$) dan mengurangi keparahan penyakit (nilai $P = 0.007$) (Yin et al., 2022).

Choksi (2021) melakukan penelitian kohort retrospektif yang melibatkan 841 pasien terinfeksi COVID-19, 453 diantara memiliki riwayat hipertensi. Data diambil dari rekam medis di Pusat Medis Universitas Chicago, AS). Setelah disesuaikan dengan demografi dan faktor perancu dengan nilai *odds ratio* 0,58, CI 0.35-0.95 serta nilai $p = 0.03$ menunjukkan paparan ACEI/ARB berhubungan dengan 42% penurunan risiko masuk ICU begitupun dengan penggunaan kombinasi dengan CCB (45%) yang signifikan secara statistik dengan skor p sebesar 0.029, (OR 0,55, 95% CI 0,32-0,94). Pada pasien yang juga memiliki riwayat hipertensi dan menggunakan ACEI, terdapat kecenderungan penurunan angka kematian. Negreira-Caamaño (2020) juga menyimpulkan hasil penelitian yang sama. Hasil yang sejalan juga dipaparkan pada penelitian *multy-center, prospective study* di 4 Rumah Sakit di Riyadh Arab Saudi. Melanjutkan terapi ACEI/ARB selama rawat inap dikaitkan dengan penurunan angka kematian (dengan nilai *odds ratio* 0,22, dan *confident interval* 95% senilai 0,073-0,67; $P = 0.008$) (Hakeam et al., 2021).

Terdapat beberapa limitasi dari penelitian-penelitian yang telah diulas yaitu, penelitian bersifat observasional dan faktor perancu yang tidak diketahui mungkin berkontribusi terhadap hasil temuan serta melibatkan populasi yang relatif kecil, uji coba dengan jumlah sampel yang lebih banyak dan meluas akan memberikan penjelasan yang lebih baik. Penelitian lebih lanjut, termasuk melakukan uji RCT, sangat dibutuhkan. Jumlah RCT yang lebih banyak diperlukan untuk membantu menjelaskan efek yang sebenarnya dari penggunaan ACEI/ARB pada pasien dengan COVID-19.

Penggunaan ACEI/ARB Tidak Berhubungan dengan Perburukan Klinis Pasien COVID-19

Beberapa penelitian yang lain, memaparkan tidak adanya hubungan antara pengobatan antihipertensi terhadap resiko perburukan klinis pasien COVID-19. Studi sistematik review dan meta-analisis menguraikan total 7087 artikel dinilai sesuai dengan kriteria inklusi penelitian. Sejumlah 86 artikel masuk kriteria kemudian di analisis dan dibahas lebih lanjut. Desain studi pada semua penelitian adalah observasional dan tidak terdapat ulasan pada penelitian uji klinis acak (RCT). Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara penggunaan ACEI/ARB pada pasien hipertensi yang juga terinfeksi COVID-19 terhadap resiko kematian pada analisis *model fixed-effect* jika dibandingkan dengan penggunaan inhibitor non RAAS [0,97 (0,87-1,08)]. Serta tidak ada hubungan yang signifikan yang terdeteksi antara penggunaan ACEI/ARB dan hasil yang merugikan pada pasien hipertensi dengan COVID-19 (AOR: 0,93, 95% CI: 0,68-1,27; P ¼ 0,636; I2 ¼ 64%) (Kabia, 2022). Kesimpulan yang sama juga di temukan pada penelitian yang lain (Sharma, 2022). Uraian meta analisis yang lain telah diulas. Studi ini mengulas 16 studi kohort dan studi kasus-kontrol. Pada kelompok pasien COVID-19 yang disertai hipertensi didapatkan bahwa penggunaan ACEI/ARB tidak berhubungan dengan peningkatan resiko morbiditas (coefficient 1.00, 95% CI 1.00-1.00, P=0.660),keparahan penyakit COVID-19 (OR 0.90, 95%CI 0.55-1.47, P=0.664),mortalitas (OR 1.43, 95%CI 0.972-1.10, P=0.070) serta tidak terkait dengan peningkatan risiko terinfeksi SARS-COV2 atau hasil yang merugikan pada pasien COVID-19 (Z. Ma, 2021). Pranata (2020) dan Yin et al., (2022 juga menyimpulkan hasil yang sama terkait tidak terdapat korelasi pemberian ACEi/ARB terhadap mortalitas dan keparahan COVID-19.

Penelitian kohort retrospektif diujikan pada 188 pasien yang memiliki riwayat hipertensi. Sejumlah 101 pasien diantara pasien tersebut menggunakan terapi antihipertensi, ACEI/ARB (n=40) dan non-ACEI/ARB

(n=61). Tidak ada perbedaan yang signifikan dalam persentase kematian di rumah sakit (28% vs 34%, P = 0,46), rawat inap di ICU (20% vs 28%, P = 0,37), atau kebutuhan penggunaan ventilasi mekanis (18% vs 26%, P = 0,31). Analisis multivariabel juga tidak menunjukkan adanya hubungan penggunaan ACEI/ARB pada perburukan klinis pasien (Xu et al., 2020). Hasil yang sama juga dipaparkan dalam studi retrospektif yang lain (Baslilar dan Saylan, 2021; Negreira-Caamaño, 2020). Bauer (2021) dalam penelitian *community-based observational* melakukan studi untuk menyelidiki hubungan antara pengobatan pra-infeksi dengan obat hipertensi dengan kejadian COVID-19 yang parah (rawat inap atau kematian) di antara semua pasien yang didiagnosis dengan COVID-19 pada populasi berbasis komunitas di Massachusetts Tengah, United States. Data di ambil dari rekam medis elektronik. Pengaruh penggunaan ACEI/ARB secara bersamaan dan terpisah juga diamati. Hasil dari analisis kecocokan skor kecenderungan, baik penggunaan ACEI (OR = 1,30, 95% CI 0,93-1,81) atau penggunaan ARB sebelum terinfeksi (OR = 0,94, 95% CI 0,57-1,55) tidak dikaitkan dengan peningkatan risiko COVID-19 yang parah (resiko rawat inap atau kematian). Studi tidak merekomendasikan penghentian penggunaan ACEI/ARB pada pasien hipertensi yang terinfeksi COVID-19, sebagai tindakan pencegahan untuk mengurangi risiko penyakit COVID-19 yang parah. Limitasi studi yang bersifat observasional yang memungkinkan terdapat bias dan perancu. Studi yang lain perlu mengkonfirmasi tofik ini dengan menggunakan populasi yang lebih luas dan menggunakan desain studi lain termasuk uji coba terkontrol secara acak.

Sebanyak 19 artikel yang memenuhi kriteria di analisis. Hasil-hasil dari penelitian menunjukkan adanya perbedaan pengaruh dari penggunaan ACEI/ARB dan Non-ACEI/ARB terhadap luaran klinis pada pasien COVID-19. Beberapa studi menguraikan terdapat pengaruh perlindungan, beberapa penelitian lainnya menguraikan adanya efek merugikan serta studi yang

lain memaparkan tidak adanya pengaruh pemberian terapi pada luaran klinis pasien baik berupa perburukan maupun perbaikan hasil klinis pada pasien COVID-19. Beberapa uji telah dipublikasikan yang memaparkan bahwa ada pengaruh proteksi dari penggunaan ACEI/ARB seperti resiko kematian yang lebih rendah, mengurangi keparahan penyakit, menurunkan resiko admisi ke ICU, resiko rawat inap yang lebih pendek dibandingkan dengan penggunaan antihipertensi golongan selain ACEI/ARB, penurunan kemungkinan terinfeksi COVID-19, serta diuraikan juga terkait adanya pengaruh yang signifikan dari penggunaan ACEI/ARB terhadap kejadian eksasparasi yang lebih rendah pada pasien COVID-19. Analisis sebaliknya juga memaparkan adanya dampak merugikan dari penggunaan terapi ACEI/ARB pada hasil klinis pasien COVID-19. Paparan terapi ACEI maupun ARB dihubungkan dengan perburukan luaran klinis pasien berupa peningkatan resiko kematian, peningkatan keparahan penyakit COVID-19, meningkatkan kemungkinan pasien dirawat di ICU, terkait dengan kebutuhan penggunaan ventilator mekanis, peningkatan morbiditas, terkait dengan hasil tes positif COVID-19, resiko mengalami hipotensi, adanya tanda kerusakan ginjal serta adanya hubungan penggunaan terapi dengan hasil lab dan tanda-tanda vital yang buruk. Hasil penelitian yang berbeda juga telah memaparkan tidak adanya kaitan antara penggunaan pengobatan antihipertensi terhadap resiko kematian, peningkatan keparahan COVID-19, resiko admisi ke ICU, penggunaan ventilasi mekanis invasive maupun non-invasive, peningkatan resiko rawat inap, tidak terdapat hubungan antara gejala klinis pasien serta tidak adanya keterkaitan penggunaan terapi pada resiko terinfeksi virus COVID-19. Studi-studi ini memaparkan bahwa penggunaan golongan obat ACEI/ARB tidak berhubungan secara signifikan terhadap hasil klinis yang buruk pada pasien COVID-19. Hasil penelitian yang masih berbeda, yang tidak konsisten mungkin disebabkan oleh adanya perbedaan jumlah dan ukuran

sampel dari studi yang memenuhi kriteria pada masing-masing penelitian, atau perbedaan pada penyesuaian variabel perancu. Mencari sumber heterogenitas di antara populasi yang beragam sangat penting untuk dilakukan.

Mekanisme Aksi

Penelitian menunjukkan bahwa penggunaan penghambat RAAS, khususnya ACEI dan/atau ARB, dapat meningkatkan ekspresi reseptor ACE2 di saluran pernapasan dan kerentanan pasien terhadap masuknya virus dan meningkatkan penyebaran virus ke dalam sel inang, akan mengarah ke komplikasi COVID-19 yang membahayakan (Fang dkk., 2020; Guo dkk., 2020). Hasil yang berbeda terkait pengaruh ACEI dan ARB pada luaran klinis COVID-19 yang merugikan mungkin terkait dengan tipe dan mekanisme kerja yang berbeda dari RAAS (Vaduganathan *et al.*, 2020).

Patofisiologi di balik efek menguntungkan dari blokade sistem renin-angiotensin-aldosteron pada infeksi COVID-19 masih terus berkembang. Namun, telah dikemukakan bahwa efek protektif ini terjadi karena penghambat RAS menciptakan keseimbangan antara ACE-2 dan RAS. COVID-19 dapat menurunkan regulasi atau melepaskan ACE-2 dari membran eksternal ke dalam sistem sirkulasi sehingga mengurangi fungsi ACE-2 dan menyebabkan peningkatan aktivitas angiotensin II dan RAS. ACEI / ARB dengan sifat penghambatan RAS-nya, dapat membantu memulihkan keseimbangan antara AT-II dan Ang I-9 dan berpotensi membantu mengurangi risiko (Bloch, 2020). Mengingat kompleksitas interaksi antara penghambat RAS dan COVID-19, sehingga masih diperlukan penelitian yang lebih mendalam untuk menjawab adanya pertentangan hasil tersebut (Z. Ma, 2021). Telah diuraikan juga, jika pengobatan ACEI mengurangi hiperinflamasi AKIBAT COVID-19 dan meningkatkan respons antivirus intrinsik sel, sedangkan pengobatan ARB meningkatkan interaksi sel epitel-imun, berdasarkan data klinis ($n=1/4$ 144) dan data pengurutan sel tunggal ($n=1/4$ 48). Oleh karena itu, cukup beralasan untuk mengatakan bahwa

pengobatan ACEI/ARB memiliki efek positif atau netral terhadap hasil klinis pada pasien dengan COVID-19, meskipun secara teoritis memiliki dampak negatif (Trump *et al.*, 2021). Mekanisme yang menjelaskan terkait hubungan ACEI/ARB terhadap prognosis pasien COVID-19 masih kontroversial, karena mekanisme molekuler yang rumit dan tidak adanya bukti yang pasti yang diujikan pada manusia (Kabia, 2022).

KESIMPULAN

Ulasan ini menunjukkan bahwa penggunaan ACEI/ARB tidak terkait dengan mortalitas atau hasil yang merugikan pada pasien COVID-19 berdasarkan pengujian pada jumlah sampel yang lebih besar dengan metode sistematis review dan meta-analisis. Penggunaan obat antihipertensi pada pasien COVID-19 direkomendasikan untuk tetap diberikan dan dilanjutkan dengan mempertimbangkan risiko ketidakstabilan tekanan darah setelah pergantian obat.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih untuk semua penulis artikel yang menjadi rujukan dalam ulasan literatur ini, serta dosen pembimbing yang telah membimbing sehingga review literatur ini bisa terselesaikan.

REFERENSI

Alrashed, A. A. 2021. Severity of COVID-19 infection in ACEI/ARB users in specialty hospitals: A retrospective cohort study. *Journal of Infection and Public Health*, 14(6), 726–733. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.03.004>,
An, J. 2021. COVID-19 morbidity and mortality associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers use among 14,129 patients with hypertension from a US integrated healthcare system. *International Journal of Cardiology: Hypertension*, 9(Query date: 2023-11-18 20:56:05). <https://doi.org/10.1016/j.ijchy.2021.100088>

Baslilar, S., & Saylan, B. 2021. Patients with hypertension hospitalized with COVID-19 pneumonia using angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers or other antihypertensives: Retrospective analysis of 435 patients. *Annals of Saudi Medicine*, 41(5), 268–273. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2021.268>.
Bauer, A. Z. 2021. Hypertension, medications, and risk of severe COVID-19: A Massachusetts community-based observational study. *Journal of Clinical Hypertension*, 23(1), 21–27. <https://doi.org/10.1111/jch.14101>.
Choksi, T. T. 2021. Outcomes of Hospitalized COVID-19 Patients Receiving Renin Angiotensin System Blockers and Calcium Channel Blockers. *American Journal of Nephrology*, 52(3), 250–260. <https://doi.org/10.1159/000515232>.
Hakeam, H. A., Alsemari, M., Duhailib, Z. A., Ghonem, L., Alharbi, S. A., Almutairy, E., Sheraim, N. M. B., Alsalhi, M., Alhijji, A., AlQahtani, S., Khalid, M., & Barry, M. 2021. Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Blockers With Severity of COVID-19: A Multicenter, Prospective Study. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 26(3), 244–252. <https://doi.org/10.1177/1074248420976279>.
Ivanov, D. 2023. The dynamics of hypertension and renal function in CKD and non-CKD patients affected with COVID-19 – final results of BIRCOV trial. *European Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 21(2), 230–238. <https://doi.org/10.15584/ejcem.2023.2.3>.
Kabia, A. U. 2022. The effects of hypertension on the prognosis of coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis on the interactions with age and antihypertensive treatment. *Journal of Hypertension*, 40(12), 2323–2336. <https://doi.org/10.1097/HJH.00000000000003266>.
Li, M., Wang, Y., Ndiwane, N., Orner, M. B., Palacios, N., Mittler, B., Berlowitz, D., Kazis, L. E., & Xia, W. 2021. The association of COVID-19 occurrence and severity with the use of angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin-II receptor blockers in patients with hypertension. *PloS One*, 16(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248652>.
Ma, Y. 2021. Sex Differences in Association Between Anti-Hypertensive Medications and Risk of COVID-19 in Middle-Aged and Older Adults. *Drugs and Aging*, 38(10), 921–

930. <https://doi.org/10.1007/s40266-021-00886-y>.
- Ma, Z. 2021. Does taking an angiotensin inhibitor increase the risk for COVID-19? – A systematic review and meta-analysis. *Aging*, 13(8), 10853–10865. <https://doi.org/10.18632/aging.202902>.
- Negreira-Caamaño, M. 2020. Impact of Treatment with Renin–Angiotensin System Inhibitors on Clinical Outcomes in Hypertensive Patients Hospitalized with COVID-19. *High Blood Pressure and Cardiovascular Prevention*, 27(6), 561–568. <https://doi.org/10.1007/s40292-020-00409-7>.
- Oflar, E. 2022. The Effect of Renin-Angiotensin Blockers on COVID-19 Related Mortality: A Tertiary Center’s Experience. *Cor et Vasa*, 64(3), 277–281. <https://doi.org/10.33678/cor.2021.123>.
- Pranata, R. 2020. The use of renin angiotensin system inhibitor on mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 14(5), 983–990. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.06.047>.
- Safizadeh, F. 2022. Association of renin–angiotensin–aldosterone system inhibition with Covid-19 hospitalization and all-cause mortality in the UK biobank. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 88(6), 2830–2842. <https://doi.org/10.1111/bcp.15192>.
- Sharma, R., Kumar, A., Majeed, J., Thakur, A. K., & Aggarwal, G. 2022. Drugs acting on the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and deaths of COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *The Egyptian Heart Journal: (EHJ): Official Bulletin of the Egyptian Society of Cardiology*, 74(1), 64. <https://doi.org/10.1186/s43044-022-00303-8>.
- Tse, G. 2021. Relationship between angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers and COVID-19 incidence or severe disease. *Journal of Hypertension*, 39(8), 1717–1724. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000866>.
- Xu, J., Huang, C., Fan, G., Liu, Z., Shang, L., Zhou, F., Wang, Y., Yu, J., Yang, L., Xie, K., Huang, Z., Huang, L., Gu, X., Li, H., Zhang, Y., Wang, Y., Hayden, F. G., Horby, P. W., Cao, B., & Wang, C. 2020. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers in context of COVID-19 outbreak: A retrospective analysis. *Frontiers of Medicine*, 14(5), 601–612. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0800-y>.
- Yin, J., Wang, C., Song, X., Li, X., & Miao, M. 2022. Effects of Renin-Angiotensin System Inhibitors on Mortality and Disease Severity of COVID-19 Patients: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *American Journal of Hypertension*, 35(5), 462–469. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpac001>.