

KARDIOLOGIA

Czy zespoły post-COVID i wpływają na wybór leków w terapii sercowo-

Dlaczego w dobie COVID-19 i post-COVID warto wybierać zofenopril i nebiwolol w terapii hipotensyjnej, wyjaśnia prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak.

Powikłania postcovidowe mogą się okazać większym wyzwaniem niż zachorowania na COVID-19. Zespoły post-COVID i long COVID to wiele problemów zdrowotnych pojawiających się nawet kilka czy kilkanaście tygodni po przebiegu przez pacjenta infekcji SARS-CoV-2.

Czym są zespoły post-COVID i long COVID

– Na początku pandemii baliśmy się przede wszystkim powikłań kardiologicznych związanych z ostrą fazą COVID-19, czyli tą w okresie szpitalnym. Dziś wiemy, że są one niezwykle rzadkie. Oczywiście zdarzają się pacjenci, którzy doznają zawału serca, zaostrenia niewydolności serca, napadów arytmii, ale te zdarzenia są z reguły wtórne do niewydolności krążeniowo-oddechowej. Nas kardiologów bardziej niepokoją zespoły postcovidowe. Jest to szereg różnych objawów, także kardiologicznych, które rozwijają się nawet kilka tygodni po przechorowaniu COVID-19. Co interesujące, mogą one wystąpić nawet u osób, które przechodziły tę chorobę skąpoobjawowo lub w ogóle nie miały objawów – mówi prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, kardiolog, specjalista chorób wewnętrznych, hipertensjologii i farmakologii klinicznej, współautor i współredaktor pierwszego polskiego podręcznika medycznego o COVID-19.

Ostry COVID-19 to okres szpitalny – z reguły 5–10 proc. chorych wymagało hospitalizacji przez 10–14 dni, a w nowych mutacjach przez 12–18 dni. Wydalenie wirusa z organizmu następuje po kilkunastu–kilkudziesięciu dniach od infekcji. U części osób pozostaje on jednak aktywny nieco dłużej. Zespół post-COVID rozpoznajemy kilka tygodni po przebytej infekcji, również bezobjawowej. Charakteryzuje go istotne pogorszenie stanu zdrowia. Powikłaniami kardiologicznymi związanymi z tym zespołem są: powikłania zakrzepowo-zatorowe, zespół niewydolności wielonarządowej, zaostrenie niewydolności serca, pogorszenie kontroli ciśnienia tętniczego czy arytmii.

– Long COVID, czy też chronic COVID, eksperci najczęściej definiują jako brak powro-

tu do pełni zdrowia po 3–6 miesiącach od przebycia zakażenia SARS-CoV-2. Mieszczą się w nim objawy podobne do post-COVID. Mamy pacjentów, u których utrzymuje się tachykardia, pojawia się nadciśnienie płucne, obserwujemy pogorszenie kontroli innych schorzeń kardiologicznych – wyjaśnia prof. Krzysztof J. Filipiak.

Ekspert przypomina, że wirus SARS-CoV-2 atakuje nie tylko płuca, lecz także inne układy. Dzieje się tak, ponieważ powoduje ogólnoustrojowe zapalenie śródbłonna i uszkodzenia śródbłonkowe.

– O zapaleniu śródbłonna, czyli „endotheliitis”, mówiliśmy od samego początku pandemii COVID-19. Wiedzieliśmy, że wirus uszkadza nie tylko komórki układu oddechowego, lecz także śródbłonek. Nasza wiedza ewoluowała i z czasem zaczęliśmy mówić, że to nie „endotheliitis”, ale „endothelialitis”, czyli zapalenie nie tylko śródbłonna, lecz wszystkich struktur okołosródbłonkowych, oznaczające utratę połączeń międzykomórkowych, zapalenie okołonaczyniowe, nacieczenia limfocytowe, odczynową angiogenezę, mikrozatory – tłumaczy prof. Krzysztof J. Filipiak.



Fot. istockphoto

Śródbłonek piętą achillesową chorych na COVID-19

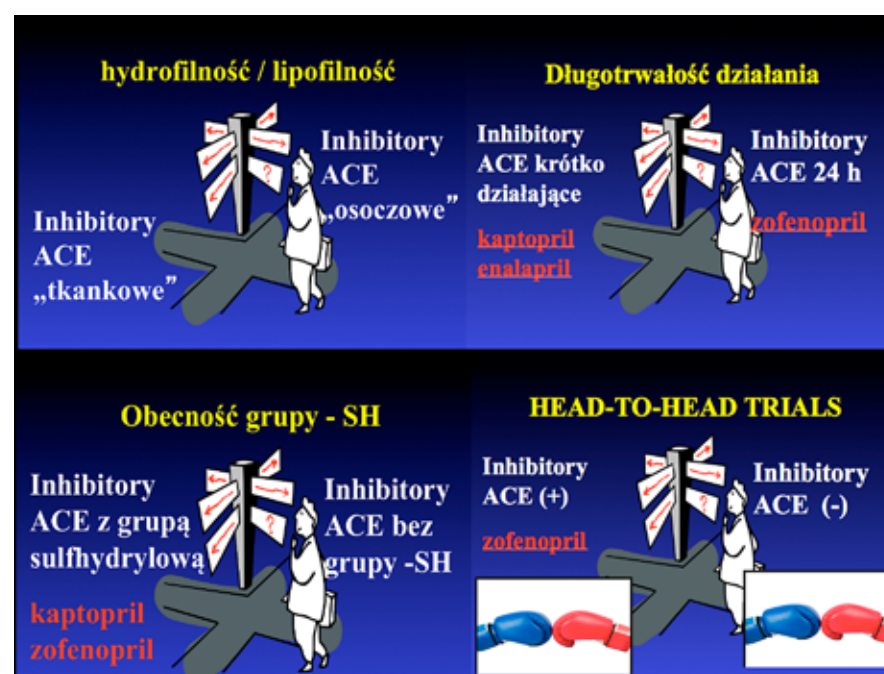
COVID-19 rzadko uszkadza serce. Udokumentowanych, dobrze opisanych przypadków zapalenia mięśnia sercowego po tej infekcji jest stosunkowo mało.

– Wirus jest groźny, bo uszkadza śródbłonek i wywołuje powikłania zakrzepowo-zatorowe – to nasz główny problem z COVID-19 i zespołami post-COVID. Ochrona śródbłonna w zakażeniu SARS-CoV-2 jest szczególnie ważna, bo jest on piętą achillesową chorych na COVID-19. Wirus jest groźny również z tego powodu, że może aktywować odpowiedź układu współczulnego, czyli powodować przetrwałą tachykardię i pogorszenie kontroli hipotensyjnej – mówi prof. Krzysztof J. Filipiak.

Ekspert wyjaśnia, dlaczego właśnie śródbłonek jest słabym punktem. Wirus może wnikać do komórek śródbłonna i wywoływać endotheliitis, czyli zapalenie komórek śródbłonkowych. Chorują nawet komórki sąsiadujące z zakażonymi, co do których wiadomo, że wirus w nie wniknął. Początkowo dochodzi do uszkodzenia glikokaliksu, czyli warstwy ochronnej na powierzchni komórki śródbłonna. Prowadzi to do nasilenia procesów prozakrzepowych i prozapalnych, zwiększonej agregacji płytek krwi i produkcji wolnych rodników.

Jak zapewnić ochronę śródbłonna?

– Wydaje się, że hamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) jest elementem protekcji śródbłonna. Również statyny, które działają przeciwzapalnie, będą zapewniały ochronę śródbłonna, podobnie jak stosowanie innych leków przeciwzapalnych. Bardzo ważne w ochronie śródbłonna okazują się proste działania, czyli walka z czynnikami ryzyka, takimi jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, pogłębiająca się niewydolność nerek. Być może również leki przeciwkrzepliwe i przeciwkrzepliwe działają protekcyjnie, ale w tym przypadku opinie ekspertów jeszcze się nie wykrystalizowały. Stosowanie wielu klasycznych leków przeciwkrzepliwych i przeciwkrzepliwych wiąże się jednak ze zbyt dużym ryzykiem krwawień, aby postulować rutynowo taką terapię u pacjentów z COVID-19. Wyniki badań prospektywnych są niejednoznaczne – wyjaśnia prof. Krzysztof J. Filipiak. – Leki blokujące układ RAA i statyny powinny być zatem standardem leczenia kardioprotekcyjnego, ponieważ służą korekcji uszkodzonego



Rycina 1. Aktualne definicje uszkodzenia śródbłonna w przebiegu COVID-19

long COVID

naczyniowej?

Iwona Kazimierska



”

prof. Krzysztof J. Filipiak:
Nas kardiologów
bardziej niepokoją

zespoły postcovidowe. Jest to szereg różnych objawów, także kardiologicznych, które rozwijają się nawet kilka tygodni po przechorowaniu COVID-19.

Co interesujące, mogą one wystąpić nawet u osób, które przeszły tę chorobę skąpoobjawowo lub w ogóle nie miały objawów

śródbłonna po przechorowaniu COVID-19 – dodaje.

Mechanizm farmakologicznego działania leków poprawiających funkcję śródbłonna polega na stymulowaniu syntezy tlenu azotu (NO), żeby śródbłonek „oddychał pełną piersią”, produkował NO, tkankowy aktywator plazminogenu, prostacykliny.

– Coraz gorszą opinię mają leki, które dostarczają śródbłonnemu gotowy NO. Na szczęście już nie zajmują one pierwszoplanowego miejsca w wytycznych. Wprawdzie przejściowo rozszerzają naczynia, np. po nitroglicerynie ustępuje ból wieńcowy, ale niestety zaobserwowano, że przewlekłe ich podawanie paradoksalnie zmniejsza aktywność syntazy NO. Nie chodzi bowiem o podawanie sztucznego NO, ale o stymulowanie jego produkcji. Tak właśnie działają statyny, inhibitory konwertazy angiotensyny, jeden jedyny β-adrenolityk, czyli nebiwolol, oraz – co ciekawe – inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5), które pierwotnie miały zastosowanie w zaburzeniach erekcji, a obecnie są standardem leczenia np. nadciśnienia płucnego – mówi prof. Krzysztof J. Filipiak.

Liczne zalety siarkowodoru

Zofenopril, najmłodszy spośród inhibitorów konwertazy angiotensyny (angiotensin-converting-enzyme inhibitors – ACE-I), ma dodatkowe właściwości. Wyróżnia go obecność grupy sulfhydrylowej, która jest kofaktorem reakcji przejścia L-cysteiny w siarkowodor (H₂S). A więc ten ACE-I, podobnie jak stary, krótko działający kaptopril, oprócz tego że jest inhibitorem konwertazy angiotensyny, powoduje wzrost produkcji siarkowodoru. Taka reakcja zachodzi w całym śródbłonnku.

– Siarkowodor jest trujący w dużych stężeniach, natomiast w małych jest gazem życia. Okazuje się, że jest tak ważnym gazotransmiterem komórkowym, za jaki kiedyś uważano NO – przypomina prof. Krzysztof J. Filipiak.

Siarkowodor jest produkowany w ścianie każdej tętnicy, ma bardzo krótki okres półtrwania, czyli działa tylko parakrylnie na sąsiednie komórki, otwiera kanały potasowe ATP-zależne, więc wywołuje hiperpolaryzację komórki.

– Jakie to ma skutki fizjologiczne? Ich lista jest długa: dodatkowa wazodylatacja, dodatkowy spadek ciśnienia tętniczego, dodatkowa poprawa czynności śródbłonna i wzrost aktywności syntazy NO. Jeden gazotransmiter napędza zatem działanie drugiego, czyli wyprodukowanie siarkowodoru wpływa na dodatkowe wyprodukowanie NO, a więc i dodatkową kardioprotekcję i poprawę funkcji śródbłonna – tłumaczy prof. Krzysztof J. Filipiak.

– Siarkowodorowi przypisuje się rolę w hamowaniu zapalenia i w kardioprotekcji. Mówi się nawet o pewnym inotropowo dodatnim jego efekcie, roli w wazodylatacji, ale również w działaniu antyagregacyjnym na płytki. Mamy dane wskazujące, że ten gaz pochodzenia śródbłonkowego może sprzyjać procesom naprawczym komórek uszkodzonych przez COVID-19. Może wspierać poprawę energetyki komórki, wpływając na funkcję energetyczną mitochondriów. Do tego ingeruje we wszystkie procesy adhezji komórek zapalnych do śródbłonna – jest to jego kolejna właściwość kardioprotekcyjna – wylicza zalety H₂S prof. Krzysztof J. Filipiak.

Pozycja zofenoprilu wśród ACE-I

– Zofenopril jest długo działającym inhibitorem tkankowym posiadającym grupę sulfhydrylową (-SH), który wypadł korzystnie w badaniu head to head z ramipilem, prowadzonym metodą podwójnego zaślepienia. To pozwala w pewien sposób pozycjonować ACE-I. Dokonałem ostatnio próby pozycjonowania leków z tej grupy w ośmiu kategoriach, wskazując te, które wypadają szczególnie dobrze – mówi prof. Krzysztof J. Filipiak.

Ekspert wyróżnił następujące kategorie ACE-I:

- długo działające, wymagające podawania raz na dobę – praktycznie wszystkie poza kaptopilem i enalapilem,
- wykazujące duże powinowactwo do tkankowych frakcji ACE-I – chinapril,

Nie ENDOTHELIITIS, ale ENDOTHELIALITIS

Zapalenie śródbłonna (endotheliitis) – bezpośrednia infekcja komórek wirusem

Zapalenie śródbłonna i struktur okołosródbłonkowych (endothelialitis) – bezpośrednia infekcja komórek wirusem, utrata połączeń międzykomórkowych, zapalenie okołonaczyniowe (vasa vasorum), nacieczenia limfocytowe, odczynowa angiogeneza, mikrozatory

Rycina 2. Wybrane płaszczyzny porównywania leków z grupy ACE-I – przykłady

- perindopril, ramipril, trandolapril, zofenopril,
- mające perspektywne, randomizowane badania kliniczne z twardymi punktami końcowymi – kaptopril, lisinopril, perindopril, ramipril, trandolapril, zofenopril,
- mające badania, w których porównano je z innymi ACE-I (badanie perspektywne, prowadzone metodą podwójnego zaślepienia – implikacje cyklu badań SMILE) – zofenopril,
- z dodatkowym mechanizmem działania plejotropowego – kaptopril, zofenopril,
- wymienione jako preferowane przy współistnieniu nadciśnienia tętniczego i zespołów wieńcowych przez polskie wytyczne (wytyczne PTNT 2019) – perindopril, ramipril, zofenopril,
- dostępne na polskim rynku farmaceutycznym w największym garniturze połączeń, w tym jako leki w połączeniach combo dwu- i trzyskładnikowych, a także w połączeniach hybrydowych ze statyną – perindopril,
- oceniane przez przyrządy najczęstszego stosowania przez polskich lekarzy lub najszybciej rosnącego preparatu wśród ACE-I w Polsce vs najszybciej tracące rynek (ilościowo i procentowo) w obrębie grupy – dane do początku 2000 r. wg analizy rynku – najczęściej stosowane perindopril i ramipril, najszybciej rośnie zofenopril.
- Podsumowując miejsce zofenoprilu – przegrywa on tylko w konkurencji połączeń, ponieważ nie są dostępne dwu- i trójlewkowe połączenia z antagonistami wapnia czy statynami, a jedynie – jak praktycznie w przypadku wszystkich pozostałych ACE-I – połączenie z lekiem moczopędnym. Biorąc pod uwagę

osiem zaproponowanych przeze mnie kategorii, można powiedzieć, że jest 7 : 1 dla zofenoprilu – komentuje prof. Krzysztof J. Filipiak.

Nebiwolol – jedyny β-adrenolityk poprawiający funkcję śródbłonna

– Drugi lek, który na pewno korzystnie wpływa na śródbłonek, to nebiwolol. Ponieważ powoduje wzrost uwalniania NO, działa antyoksydacyjnie, co oznacza, że zmniejsza się oksydacja cholesterolu LDL (LDL-C). Upraszczając, mówimy, że LDL-C jest odpowiedzialny za miażdżycę, jednak tak naprawdę odpowiada za nią oksydowany LDL-C. Żeby blaszka miażdżycowa rosła i była destabilizowana przez LDL-C, musi on być, mówiąc w uproszczeniu, utlenowany. Nebiwolol ma zdolność hamowania oksydacji LDL-C. Hamuje również metaloproteiny, inne czynniki destabilizujące blaszkę miażdżycową – tłumaczy prof. Krzysztof J. Filipiak.

Ekspert dodaje, że nebiwolol zaskakuje także oddziaływaniem na receptor β₃, co oznacza, że wpływa na tkankę tłuszczową, lipolizę i komórki macierzyste tkanki tłuszczowej. Lek ten zajmuje szczególne miejsce, bo jest zarówno wazodylatacyjny, jak i wysoce kardioselektywny. Jako jedyny β-adrenolityk poprawia funkcję śródbłonna w mechanizmie wzrostu produkcji NO. – To pokazuje, że te dwa leki – zofenopril i nebiwolol – stanowią bardzo dobry wybór farmakoterapeutyczny w dobie COVID-19 i post-COVID – podsumowuje prof. Krzysztof J. Filipiak. ■

Tekst powstał na podstawie wykładu wygłoszonego podczas XVII Zjazdu Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, Gdańsk, 24–26 czerwca 2021 r.