

## COVID19 και φάρμακα. Τι πρέπει να προσέχουμε?

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΤΣΙΟΥΦΗΣ

Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Ιπποκράτειο ΓΝΑ

---

**Λέξεις Ευρετηρίου:** Covid-19, κορονοϊός, καρδιολογικά φάρμακα

Η εξάπλωση του ιού SARS-Cov-2, που προκαλεί τη νόσο Covid-19 σε διαστάσεις πανδημίας έχει κινητοποιήσει την επιστημονική κοινότητα προκειμένου να κατανοήσει τον τρόπο δράσης του ιού και τον μηχανισμό δημιουργίας των επιπλοκών του. Σε αυτό το πλαίσιο, νέα δεδομένα έχουν προκύψει για τη αλληλεπίδραση φαρμάκων με την εξέλιξη της νόσησης από τον κορονοϊό.

### **Φάρμακα καρδιαγγειακών παθήσεων που μπορεί να επηρεάζουν τη εξέλιξη της νόσησης από SARS-COV2**

Αν και το κύριο χαρακτηριστικό της νόσησης covid -19, είναι η ενεργοποίηση ενός φλεγμονώδη καταρράκτη όπου κύριο ρόλο παίζουν οι κυττοκίνες, υπάρχουν έντονα ερωτηματικά και αβεβαιότητες ως προς την επίδραση των μη στεροειδών αντιφλεγμονοειδών φαρμάκων στη πορεία νόσησης από SARS-COV-2 και η σύσταση είναι να αποφεύγεται η χρήση του (1). Ωστόσο, δεν έχουμε πειστικές ενδείξεις ότι οι ασθενείς που τα λαμβάνουν για την θεραπεία χρόνιων φλεγμονωδών νόσων θα πρέπει να διακόψουν την εν λόγω αγωγή τους.

Η κολχικίνη, φάρμακο φθινό με αποδεδειγμένες αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες (πχ. ποδάγρα, οξεία περικαρδίτιδα) και υποσχόμενες ωφέλιμες δράσεις στη πρόληψη των φλεγμονωδών αντιδράσεων από τον SARS-COV-2 δοκιμάζεται σε ελληνική πολυκεντρική κλινική μελέτη (GRECCO-19: The Greek study in the Effects of Colchicine in Covid-19 complications prevention) και αναμένουμε τα αποτελέσματά της με ιδιαίτερο ενδιαφέρον.

Είχε υποτεθεί ότι τα φάρμακα που μπλοκάρουν το σύστημα ρενίνης αγγειοτασίνης αλδοστερόνης μπορεί αυξάνουν τον κίνδυνο για ανάπτυξη σοβαρής ή/και θανατηφόρου λοίμωξης από COVID-19 μέσω άμεσων ή έμμεσων επιδράσεων στο μετατρεπτικό ένζυμο -2 της αγγειοτενσίνης (ACE-2) που παίζει σπουδαίο ρόλο τόσο στην καρδιακή λειτουργία και στην παθογένεση της υπερτασικής νόσου όσο και στην είσοδο του SARS-COV-2 στα κύτταρα (2-5). Οι υποδοχείς του ACE-2 εκφράζονται στα επιθηλιακά κύτταρα των πνευμόνων, του λεπτού εντέρου, των νεφρών, της καρδιάς και των αγγείων.

Ο SARS-CoV2 χρησιμοποιεί το ACE-2 ως κυτταρικό υποδοχέα (προσδεδεμένος με την

### Φάρμακα καρδιαγγειακών παθήσεων που μπορεί να επηρεάζουν τη εξέλιξη της νόσησης από SARS-COV2

- Αναστολείς ΣΡΑ (α-ΜΕΑ, σαρτάνες)
- ΜΣΑΦ
- Κορτικοειδή
- Αναστολείς IL-1
- Κολχικίνη

### Φάρμακα που στοχεύουν στη εξέλιξη της νόσησης από SARS-COV2 που μπορεί να έχουν καρδιαγγειακές επιδράσεις

- Χλωροκίνη
- Αζιθρομυκίνη
- Σταθερός συνδυασμός αναστολέων πρωτεασών
- Λοπιναβίρης/Ριτοναβίρης (anti-HIV)
- Νταρουναβίρης\Κομπισιστάτης
- Τοσιλιζουμάμπη or Anakira (ανταγωνιστής των υποδοχέων IL-6)
- Remdesivir (Ανάλογο νουκλεοτιδίου, αναστέλει την RNA πολυμεράση του ιού)

ακίδα του [πρωτεΐνη spike (S)] στο ACE-2 ) για την είσοδο του στον πνεύμονα προκαλώντας πνευμονία ή στην καρδιά προκαλώντας μυοκαρδίτιδα. Μετά από αυτήν την αρχική σύνδεση με το ACE-2 γίνεται «κατανάλωση» του ενζύμου από τον ιό με συνέπεια η μη αντிரρόπηση της δραστηριότητας της αγγειοτενσίνης II μπορεί να ευθύνεται, τουλάχιστον μερικώς, για τη βλάβη των οργάνων στη λοίμωξη COVID-19. Υποστηρίζεται ότι με την σύνδεση του ιού με το ACE-2 στους πνεύμονες, μειώνεται η δράση του ενζύμου με αποτέλεσμα να ενεργοποιείται τοπικά το σύστημα ΣΡΑ και την είσοδο ουδετερόφιλων, με αποτέλεσμα επιτάχυνση και περαιτέρω ενεργοποίηση της φλεγμονής. Σε μικρή μελέτη, ασθενείς με COVID-19 εμφάνιζαν υψηλά επίπεδα Ang II τα οποία συσχετίστηκαν με το ολικό φορτίο ιού καθώς και με το βαθμό τραυματισμού του πνεύμονα. Η χορήγηση ανασυνδυασμένου ACE-

2 μπορεί να μειώσει τη διεργασία βλάβης στον πνεύμονα ασθενών καθώς και να ελαττώσει σημαντικά τις τιμές της Ang II. Στην καρδιά η διαταραχή του ACE-2 λόγω COVID-19 συμβάλει στη μυοκαρδιακή βλάβη και αιμοδυναμική επιβάρυνση των ασθενών.

Από την άλλη μεριά υπάρχουν και οι αποδεδειγμένες ωφέλιμες δράσεις του το ACE-2. Φυσιολογικά, το ACE-2, αποδομεί την αγγειοτενσίνη II (ANG II) σε αγγειοτενσίνη (Ang) 1-7 και ακολούθως μετατρέπει την Ang I σε Ang 1-9 . Έτσι, μέσω του ACE2 , προκαλείται αγγειοδιαστολή και ασκείται καρδιονεφρική προστασία μέσω ελάττωσης των επιπέδων της Ang II και παράλληλης αύξησης των επιπέδων της Ang 1-7. Για τον λόγο αυτό ευοδωτές της δράσης του ACE-2 δοκιμάστηκαν και δοκιμάζονται ως πιθανά αντιυπερτασικά φάρμακα . Μελέτες σε ζωικά μοντέλα έδειξαν πως η χρήση αναστολέων του συστήματος ΣΡΑ μπορούν

δυνητικώς να αυξήσουν την έκφραση του ACE2 και έτσι υποστηρίχθηκε η υπόθεση πως η χρήση τους σε ασθενείς μπορεί να αυξάνει τη λοιμογονικότητα του COVID-19, μέσω αύξησης του φορτίου του ιού που εισέρχεται ενδοκυττάρια. Η υπερέκφραση (upregulation) του ACE-2 έχει ευρέως καταδειχτεί στη καρδιά, στα αγγεία, στους νεφρούς, αν και δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα ότι κάτι αντίστοιχο συμβαίνει στον πνεύμονα ή στην αναπνευστική οδό. Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η υπερέκφραση του ACE-2 εμφανίζεται ισχυρότερη και πιο σταθερή με τη χρήση των ARBs σε σύγκριση με τους ACEIs. Ωστόσο, διαφορές στα χρησιμοποιούμενα ζωικά πρότυπα (νορμοτασικά ή υπερτασικά) καθώς και στη δόση των φαρμάκων κάνουν δύσκολη την συγκριτική αξιολόγηση και την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

Σε ανθρώπους έχουμε ελάχιστα δεδομένα σχετικά με την υπερέκφραση του ACE-2 μετά χορήγηση αναστολέων ΣΠΑ για μία σειρά μεθοδολογικών λόγων που σχετίζονται κυρίως με την δυσκολία στη μέτρηση του κυκλοφορούντος ACE2 και στη σύγκρισή του με το ACE2 στα ούρα. Να τονισθεί ότι δεν υπάρχει μέχρι σήμερα αναφορά για υπερέκφραση του ACE 2 στον πνεύμονα μετά χορήγηση αναστολέων ΣΠΑ. Αντίθετα, υφίστανται ισχυρά πειραματικά δεδομένα, σύμφωνα με τα οποία η ενεργοποίηση της ANGI II προάγει, ενώ το ACE-2 προασπίζει την βλάβη του πνεύμονα (lung injury). Φαρμακολογικές παρεμβάσεις σε ζωικά μοντέλα με τη χρήση αναστολέων του συστήματος RAS έχουν δείξει προστατευτικά οφέλη σε βλάβες του πνεύμονα

και σε μοντέλα ιογενών λοιμώξεων (6-7). Με βάση αυτές τις παρατηρήσεις η χρήση των αναστολέων του συστήματος RAS θα μπορούσε να προασπίζει έναντι της παθογονικότητας του ιού σε ασθενείς που πάσχουν από τον COVID-19. Θα πρέπει να διερευνηθεί εάν τυχόν πολυμορφισμοί του ACE2, που συνδέονται με υπέρταση και τον Διαβήτη, ιδιαιτέρως μεταξύ Ασιατικών πληθυσμών, πιθανώς να δηλώνουν μια γενετική προδιάθεση ορισμένων για αυξημένο κίνδυνο νόσησης από τον SARS-CoV-2.

Πρόσφατα δημοσιεύθηκαν ταυτόχρονα στο NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE 3 μελέτες παρατήρησης όπου εξετάστηκε η έκβαση των ασθενών που νοσούσαν από sars-cov 2 και λάμβαναν αναστολείς του ΣΠΑ σε σχέση με τους μη λαμβάνοντες. Και οι τρεις μελέτες έδειξαν τα ίδια ευρήματα (8-10). Η αγωγή με αΜΕΑ ή σαρτάνες δεν φαίνεται να επηρεάζει αρνητικά την έκβαση αυτών των ασθενών. Μάλιστα υπάρχουν βάσιμες ενδείξεις ότι η αγωγή με τα εν λόγω φάρμακα επιδρά ευνοικά στη περίπτωση αυτή.

Οι μελέτες αυτές-και εν αναμονή των τυχαιοποιημένων μελετών που ήδη βρίσκονται σε εξέλιξη- δικαιώνουν τη εκφρασθείσα θέση των επιστημονικών εταιρειών ότι η θεραπεία με αναστολείς του συστήματος ΣΠΑ, όπως επί παραδείγματι οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACEIs) ή οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ARBs) που αποτελούν σήμερα τον πυρήνα του αλγορίθμου της θεραπείας της αρτηριακής υπέρτασης, πρέπει να συνεχίζεται κανονικά και σε υπερτασικούς ασθενείς με

μόλυνση COVID-19 σύμφωνα με τις οδηγίες των θεραπόντων ιατρών (11).

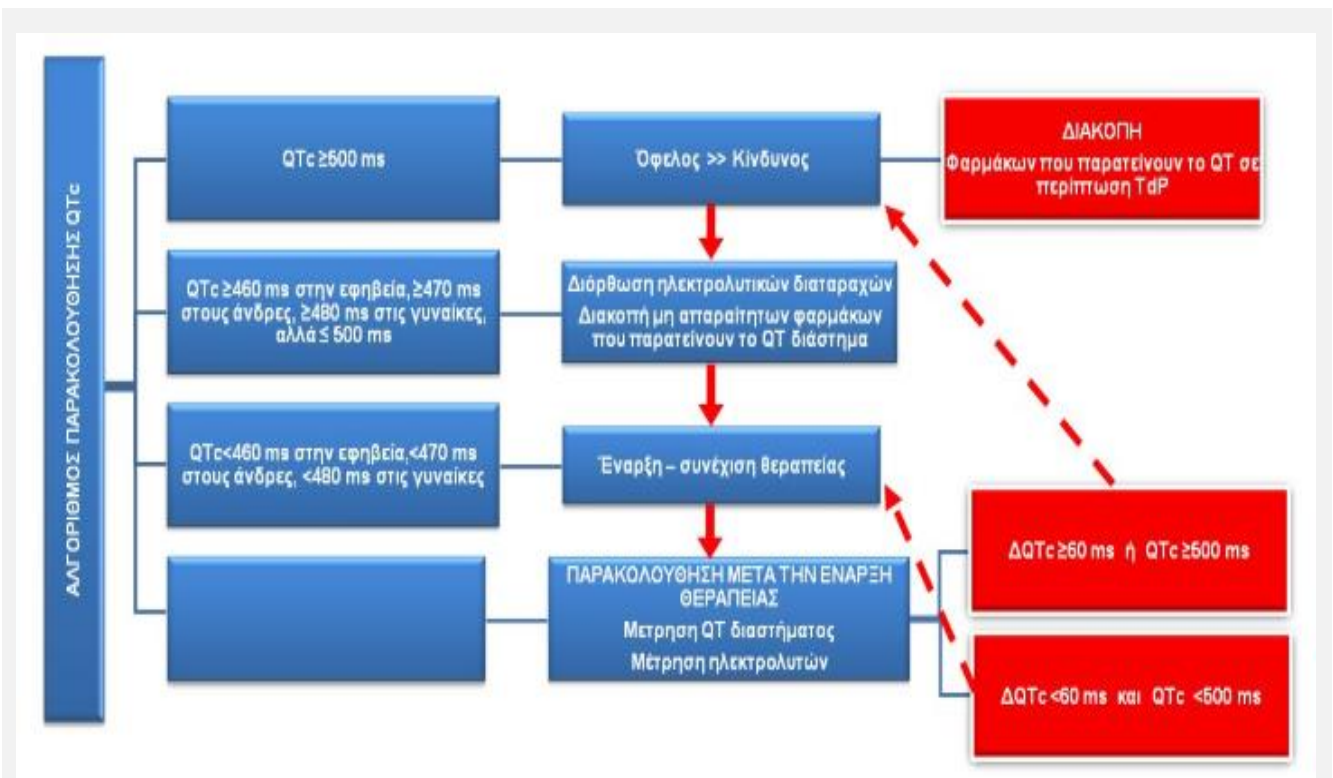
**Φάρμακα που στοχεύουν στη εξέλιξη της νόσησης από SARS-COV2 που μπορεί να έχουν καρδιαγγειακές επιδράσεις**

Από τη λίστα των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την υποστήριξη των ασθενών που νοσούν από SARS-COV-2 καρδιολογικό ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα φάρμακα εκείνα που προδιαθέτουν σε αρρυθμολογικές επιπλοκές κυρίως μέσω παράτασης του QT διαστήματος. Κύριοι εκπρόσωποι αυτής της κατηγορίας είναι η αρχικώς χρησιμοποιούμενη χλωροκίνη με ή χωρίς τον συνδυασμό της με αζιθρομυκίνη (12,13). Ηλικία>65 έτη, το γυναικείο φύλο, η υποκαλιαιμία, η ύπαρξη ιστορικού υποκείμενης καρδιοπάθειας ή γνωστού ιστορικού παράτασης του QT σε

προηγούμενο καρδιογράφημα σηματοδοτούν αυξημένο κίνδυνο για πρόκληση πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας σε λήψη χλωροκίνης με ή χωρίς αζιθρομυκίνη.

Ο παρακάτω αλγόριθμος βοηθά στη πρόληψη αυτής της θανατηφόρου επιπλοκής σε μη νοσοκομειακό περιβάλλον (εικόνα).

Όσο αφορά τα υπόλοιπα φάρμακα για την θεραπεία του COVID-19, η έρευνα είναι έντονη, πολύπλευρη και πολυεπίπεδη. Ωστόσο, μόνο οι καλά σχεδιασμένες τυχαιοποιημένες μελέτες με ομάδα ελέγχου (control group) μπορούν να δώσουν τη σωστή απάντηση στο ποιο φάρμακο είναι αποτελεσματικό και ασφαλές για την αντιμετώπιση της πανδημίας COVID-19.



Εικόνα. Αλγόριθμος χρήσης φαρμάκων που παρατείνουν το QT

### Βιβλιογραφία

1. NSAIDs in patients with viral infections, including Covid-19: Victims or perpetrators? Capuano A, et al. *Pharmacol Res.* **2020** Apr 29;157:104849. doi: 10.1016/j.
2. Kreutz R, et al. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19 - European Society of Hypertension COVID-19 Task Force Review of Evidence. *Cardiovasc Res*; 2020; doi: 10.1093/cvr/cvaa097
3. South AM, et al. Controversies of renin-angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic. *Nat Rev Nephrol*; 2020; doi: 10.1038/s41581-020-0279-4
4. Jarcho JA, et al. Inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system and Covid-19 – Editorial. *N Engl J Med*; 2020 May 1; doi: 10.1056/NEJMe2012924
5. Vaduganathan M, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Mar 30. doi: 10.1056/NEJMs2005760.
6. Zhang H, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Medicine.* 2020
7. Soler MJ, et al. Pharmacologic modulation of ACE2 expression. *Current hypertension reports.* 2008;10:410-4.
8. Mehra MR, et al. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. *N Engl J Med*; 2020 May 1. doi: 10.1056/NEJMoa2007621
9. Mancia G, et al. Renin – angiotensin – aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *N Engl J Med*; 2020 May 1; doi: 10.1056/NEJMoa2006923
10. Reynolds HR, , et al. Renin – angiotensin – aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. *N Engl J Med*; 2020 May 1; doi: 10.1056/NEJMoa2008975
- 11.ESH STATEMENT ON COVID-19. <https://www.eshonline.org/spotlights/esh-statement-covid-19/>
12. An Update on Current Therapeutic Drugs Treating COVID-19. Wu R, et al. *Curr Pharmacol Rep.* 2020 May 11:1-15. doi: 10.1007/s40495-020-00216-7.
13. Chloroquine and hydroxychloroquine for COVID-19: A word of caution. *Annangi S.Respirology.* 2020 May 11. doi: 10.1111/resp.13845.

**Υπεύθυνος Επικοινωνίας:** Κωνσταντίνος Τσιούφης  
Καθηγητής Καρδιολογίας ΕΚΠΑ, Ιπποκράτειο Γ.Ν.Α  
Πρόεδρος Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας (2017-18)  
President of European Society of Hypertension (2018-19)  
Διεύθυνση: Ιπποκράτειο Γ.Ν.Α, Βασ. Σοφίας 114, 11527 Αθήνα  
e-mail: [ktsioufis@hippocratio.gr](mailto:ktsioufis@hippocratio.gr)