



Marek Derkacz, 2020-03-27 11:55

Jak leczyć nadciśnienie podczas pandemii COVID-19



Z dr. hab. n. med. Michałem Tomaszewskim, kardiologiem, adiunktem Katedry i Kliniki Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie – rozmawia Marek Derkacz.

Marek Derkacz: Dlaczego koronawirus tak łatwo się rozprzestrzenia oraz jak długo może utrzymywać się w powietrzu oraz na powierzchniach? Czy zna Pan jakieś wiarygodne dane na ten temat?

Michał Tomaszewski: Amerykańscy naukowcy (N. van Doremalen i wsp.) w badaniu opublikowanym 17.03.2020 r. na łamach prestiżowego czasopisma New England Journal of Medicine wykazali, że koronawirus SARS-CoV-2 powodujący chorobę COVID-19 jest wykrywalny w aerozolu do 3 godzin, do 4 godzin na elementach miedzianych, do 24 godzin na papierze i na kartonie oraz najdłużej, ponieważ aż do 2-3 dni na plastiku i stali nierdzewnej. Co ciekawe liczby te są porównywalne dla koronawirusa SARS-CoV-1, który wywołał epidemię SARS w 2003r. o znacznie mniejszym zasięgu niż obecna pandemia wywołana przez wirusa SARS-CoV-2. Badacze wskazują, że powodem tak dużego rozprzestrzeniania się koronawirusa SARS-CoV-2 jest duży ładunek wirusa w drogach oddechowych oraz fakt, że zarażają osoby asymptomatyczne oraz takie u których występują jedynie łagodne, a przez to niezauważalne objawy.

Źródło: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32182409>

Marek Derkacz: W związku z COVID-19 w mediach pojawiło się sporo sprzecznych informacji, także takich, że należy odstawić pewne grupy leków stosowanych między innymi w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Czy tak jest rzeczywiście?

Michał Tomaszewski: Aktualnie najważniejsze towarzystwa kardiologiczne (europejskie i

amerykańskie) nie zalecają zmiany w terapii nadciśnienia tętniczego w związku z COVID-19.

Marek Derkacz: To skąd ta cała wrzawa medialna? O jakie leki chodziło?

Michał Tomaszewski: Szum medialny rozpętał się wokół bardzo często stosowanych w terapii nadciśnienia tętniczego leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI), takich jak m.in. captopril, peryndopril, enalapril, ramipril oraz antagonistów receptora angiotensyny II (ARB), takich jak m.in. walsartan, kandesartan, telmisartan, tzw. „sartanów”. Leki te mają również zastosowanie w leczeniu niewydolności serca oraz w chorobie niedokrwiennej serca. Informacja ta dotyczyła także bardzo popularnego preparatu z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) – ibuprofenu.

Marek Derkacz: Skąd pojawiły się te pogłoski? Czy istnieje jakaś podstawa naukowa, aby obawiać się określonych grup leków u pacjentów z COVID-19?

Michał Tomaszewski: Głośno na temat ibuprofenu zrobiło się po niedawnym ostrzeżeniu wystosowanym przez Ministra Zdrowia Francji Oliviera Vérana, który publicznie odradził stosowanie tego leku oraz innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych u chorych z COVID-19. Minister powołał się na informacje uzyskane od lekarzy ze szpitala uniwersyteckiego w Tuluzie na temat młodych pacjentów chorujących na COVID-19, których stan miał się pogorszyć po zastosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Konsternacje na temat leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego (ACEI i ARB) pojawiły się też w związku z publikacją w prestiżowym czasopiśmie naukowym Lancet. Sugestia na temat tych leków była wynikiem znanego mechanizmu inwazji koronawirusów do komórek ludzkich poprzez konwertazę angiotensyny typu 2 (ACE2), enzymu którego ekspresja zachodzi m.in. w komórkach nabłonkowych płuc, jelit, nerek oraz naczyń krwionośnych. Podstawą do rozważań był fakt, że ilość ACE2 zwiększa się na skutek stosowania w/w leków.

Link do artykułu w czasopiśmie Lancet:

[https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30116-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30116-8/fulltext)

Marek Derkacz: A co na to krajowe i światowe gremia naukowe?

Michał Tomaszewski: Aby rozwiać wątpliwości lekarzy praktyków w Polsce na temat stosowania ibuprofenu w dniu 18 marca 2020r. ukazała się informacja Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych w sprawie komunikatu Europejskiej Agencji ds. Leków dotycząca niesteroidowych leków przeciwzapalnych stosowanych w zakażeniach spowodowanych wirusem SARS-CoV-2019 (COVID-19). <http://www.urpl.gov.pl/pl/informacja-prezesa-urzedu-z-dnia-18-marca-2020-r-w-sprawie-komunikatu-europejskiej-agencji-ds-lekow> W komunikacie tym Europejska Agencja ds. Leków stwierdza, że w chwili obecnej brak jest naukowych dowodów potwierdzających związek pomiędzy ibuprofenem, a pogorszeniem przebiegu choroby COVID-19. Sytuacja ta jest na bieżąco monitorowana, a każda nowa dostępna informacja będzie wnikliwie analizowana pod kątem trwającej pandemii.

Deklaracja Europejskiej Agencji Leków (EMA) link:

<https://www.mp.pl/covid19/covid19-aktualnosci/230106,stanowisko-europejskiej-agencji-ds-lekow-dot-nlpz-w-covid-19>

W tym samym dniu, tj. 18.03.2020r., kilka godzin po ogłoszeniu deklaracji Europejskiej Agencji Leków (EMA) oświadczenie wydała WHO. Było ono zbieżne z tym wydanym przez EMA. Wskazano w nim, że nie ma dowodów na to, aby stosowanie ibuprofenu w leczeniu objawów u pacjentów z COVID-19 prowadziło do pogorszenia przebiegu tej choroby. Z oświadczenia WHO wynika, że zostało ono skonsultowane z lekarzami zajmującymi się chorymi z infekcją wirusem SARS-CoV-2. Należy jednak

podkreślić, że przez cały okres trwania pandemii od początku stycznia do dziś nie opublikowano żadnych opisów przypadków, gdzie wykazano by związek stosowania ibuprofenu z ciężkością przebiegu zakażenia wirusem SARS-CoV-2. Pojawiają się jednak pojedyncze doniesienia naukowców głównie z Francji i Wielkiej Brytanii ostrzegających przed potencjalnie niekorzystnym wpływem niesterydowych leków przeciwzapalnych.

Źródło: Day M. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. BMJ. 2020 Mar 17;368:m1086. doi: 10.1136/bmj.m1086.

Marek Derkacz: A co Pan, jako kardiolog, sądzi o stosowaniu niesterydowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), takich jak np. ibuprofen u pacjentów ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego?

Michał Tomaszewski: Wszystkie leki z grupy NLPZ z wyjątkiem kwasu acetylosalicylowego zwiększają ryzyko sercowo-naczyniowe. Poprzez hamowanie syntezy prostacykliny i innych prostanoidów o działaniu wazodilatacyjnym zwiększają ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowozatorowych. Stosowanie leków z grupy NLPZ u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia niewydolności serca. NLPZ zmniejszają także skuteczność przeciwplatek kwasu acetylosalicylowego, stosowanego u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca. W sytuacji bezwzględnej konieczności podania leku z grupy NLPZ pacjentowi z chorobami układu sercowo-naczyniowego, najbezpieczniejsze wydaje się wybranie nimesulidu, naproksenu lub meloksykamu.

Marek Derkacz: Czy może Pan podsumować najnowsze doniesienia dotyczące ibuprofenu i przekazać, czym powinien kierować się lekarz praktyk w leczeniu gorączki i bólu u chorych z COVID-19?

Michał Tomaszewski: Reasumując, użycie każdego produktu leczniczego niesie ze sobą korzyści i ryzyko. Jest to szczegółowo opisane w charakterystyce danego produktu leczniczego. W przypadku rozpoczęcia leczenia gorączki lub bólu u chorych z COVID-19, należy rozważyć wszystkie dostępne opcje terapeutyczne, włączając paracetamol i niesterydowe leki przeciwzapalne (m.in. ibuprofen). Zalecane jest, aby leki te stosować w najmniejszej skutecznej dawce oraz przez możliwie najkrótszy okres. Należy także pamiętać, że większość wytycznych zaleca paracetamol jako lek pierwszego wyboru w leczeniu gorączki i bólu. W chwili obecnej, na podstawie dostępnych informacji, nie ma uzasadnienia, aby pacjenci przyjmujący ibuprofen przerywali leczenie tym preparatem. Jest to szczególnie ważne u pacjentów przyjmujących ibuprofen lub inne niesteroidowe leki przeciwzapalne z powodu chorób przewlekłych. Biorąc jednak pod uwagę krótki czas jaki upłynął od początku pandemii i naszą ograniczoną wiedzę na temat tej nowej choroby, nie lekceważyłbym nawet pojedynczych doniesień naukowców. Osobiście, wybrałbym paracetamol jako lek pierwszego rzutu w objawowym leczeniu gorączki i bólu u pacjentów z COVID-19, zwłaszcza u osób ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego.

Marek Derkacz: A jak wygląda sytuacja ze stosowaniem leków na nadciśnienie tętnicze, zwłaszcza z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny i sartanów (ACEI i ARB) w codziennej praktyce kardiologa? Czy spotyka się Pan z samowolnym odstawianiem leków przez pacjentów?

Michał Tomaszewski: W chwili obecnej w większości przychodni praca jest wstrzymana bądź ograniczona do jedynie pilnych przypadków, zatem trudna jest ocena tego zjawiska. Otrzymuję wiele telefonów, e-maili z zapytaniem o wspomniane wcześniej doniesienia medialne. Swoim pacjentom, w kontekście opublikowanych oficjalnych stanowisk Europejskiego i Amerykańskiego Towarzystwa

Kardiologicznego, nie rekomenduję nagłych i pochopnych zmian w leczeniu.

Marek Derkacz: A może są pacjenci, którzy proszą Pana o zamianę tych leków na preparaty działające w innym mechanizmie?

Michał Tomaszewski: Tak, zdarzają się takie prośby. W sytuacji, w której pacjent w obawie przed wystąpieniem potencjalnych powikłań miałyby całkowicie zaprzestać leczenia nadciśnienia tętniczego, rozważyłbym zmianę leku z grupy ACEI lub ARB. Mógłby być to preparat z innej grupy leków hipotensyjnych, np. antagonistą receptora wapniowego, który działa w innym mechanizmie (bez udziału receptora ACE2). Nadmieniam, że podyktowane byłoby to wyłącznie aspektem praktycznym i psychologicznym, gdyż lepsza jest zamiana leku niż całkowite zaprzestanie terapii przez pacjenta. Stanowczo odradzam jednak samowolną modyfikację leczenia bez konsultacji z lekarzem. Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym zazwyczaj wymagają terapii skojarzonej (połączenia leków z wielu grup), które często stosowane są w postaci preparatów złożonych. Każda zmiana leczenia wymaga szczegółowej analizy dotychczasowej terapii farmakologicznej z uwzględnieniem chorób towarzyszących, wyników badań laboratoryjnych oraz przeglądu pomiarów ciśnienia tętniczego z ostatniego okresu.

Marek Derkacz: Czy są jakieś oficjalne rekomendacje dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego u pacjentów zarażonych wirusem SARS-CoV-2? Czy są jakieś leki bardziej lub mniej bezpieczne dla pacjentów z COVID-19?

Michał Tomaszewski: Nie, nie ma takich rekomendacji. Wydane oświadczenia Europejskiego i Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczyły jedynie bezpieczeństwa stosowania leków z grupy ACEI i ARB u pacjentów z COVID-19. Zgodnie z zaleceniami tych towarzystw wszystkie grupy leków dopuszczone do leczenia nadciśnienia tętniczego mogą być stosowane u pacjentów z COVID-19. W swoich stanowiskach towarzystwa podkreślają, że potrzebne są dalsze badania i analizy dotyczące wpływu leków blokujących układ renina-angiotensyna-aldosteron na przebieg kliniczny COVID-19. Autorzy zaleceń podkreślają, że opracowano je na podstawie aktualnych danych naukowych dostępnych w chwili publikacji. Zalecenia te mogą wymagać uaktualnienia w przypadku pojawienia się nowych doniesień naukowych. W wielu ośrodkach naukowych trwają bardzo intensywne prace badawcze nad wirusem SARS-CoV-2. W najbliższym czasie planowane jest między innymi przeprowadzenie badania klinicznego dotyczącego stosowania losartanu u dorosłych chorych z COVID-19 przez Uniwersytet w Minnesocie (USA).

Źródło: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04312009>

Marek Derkacz: Jakie są korzyści wynikające ze stosowania leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny lub sartanów oraz jakie mogą być skutki odstawienia tych leków bez porozumienia z lekarzem?

Michał Tomaszewski: Leki z wymienionych przez Pana grup poza obniżeniem ciśnienia tętniczego mają cały szereg korzystnych działań. Na poziomie molekularnym stwierdzono m.in., że hamują proliferację komórek mięśni gładkich, zapobiegają gromadzeniu się oraz aktywacji komórek zapalnych, poprawiają funkcję śródbłonna naczyniowego a także wykazują działanie antyoksydacyjne. Leki te wykazują działanie przeciwmiażdżycowe, nefroprotektoryjne, znany jest także ich wpływ na redukcję przerostu i włóknienia mięśnia sercowego. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że leki z grupy ACEI i ARB zmniejszają nasilenie uszkodzenia płuc w niektórych wirusowych zapaleniach płuc, co może sugerować potencjalne korzystne działanie tych leków u chorych na COVID-19. Na przestrzeni wielu lat leki z grupy ACEI i ARB zostały wnikliwie przebadane w wielu randomizowanych

badaniach klinicznych. Udowodniono ich wpływ na redukcję śmiertelności u pacjentów z niewydolnością serca, a także z chorobą niedokrwienną serca i nadciśnieniem tętniczym. Odstawienie tych leków u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym może spowodować nagły wzrost ciśnienia tętniczego, co może spowodować bardzo poważne konsekwencje zdrowotne. W perspektywie doraźnej może to wywołać nawet tzw. kryzę nadciśnieniową, czyli nagły wzrost ciśnienia tętniczego. Może to doprowadzić do poważnych powikłań takich jak obrzęk płuc, udar mózgu czy rozwarstwienie aorty. W perspektywie odległej nielezione nadciśnienie prowadzi do niewydolności serca, a niestosowanie wyżej wymienionych leków w omówionych uprzednio grupach chorych prowadzi do wzrostu śmiertelności.

Marek Derkacz: Jednym z głównych objawów infekcji koronawirusem jest kaszel, niekiedy duszność. Wiemy, że przyjmowanie leków hipotensyjnych z grupy ACEI może u niewielkiego odsetka pacjentów wywołać kaszel i co zrobić w przypadku jego wystąpienia? Które leki wydają się być bezpieczniejsze w kontekście infekcji wirusem SARS-CoV-2? ACEI czy ARB (sartany)?

Michał Tomaszewski: Kaszel jako efekt uboczny leczenia lekami z grupy ACEI pojawia się u około 10% pacjentów (istotnie częściej u kobiet) zwykle już w pierwszym tygodniu leczenia. Wywołany jest zwiększonym stężeniem bradykininy w płucach spowodowanym zmniejszeniem jej rozkładu przez leki z grupy ACEI. Wystąpienie kaszlu nie zależy od dawki zastosowanego ACEI. W przypadku wystąpienia kaszlu po ACEI zalecane jest zastąpienie tych preparatów lekami z grupy ARB, które działają bezpośrednio na receptor AT1, bez wpływu na stężenie bradykininy odpowiedzialnej za kaszel. Można też oczywiście zastosować lek hipotensyjny z innej grupy (np. antagonistę receptora wapniowego czy lek moczopędny). Zarówno ACEI jak i ARB oddziałują na układ renina-angiotensyna-aldosteron i zwiększają poziom ACE2 zatem ich bezpieczeństwo jest porównywalne. W aktualnie trudnej sytuacji pandemii COVID-19, w przypadku pacjenta ze świeżo zdiagnozowanym nadciśnieniem tętniczym, rozważyłbym zastosowanie sartanu jako leku pierwszego rzutu zamiast ACEI. Takie postępowanie może zapobiec nieporozumieniom diagnostycznym w sytuacji wystąpienia kaszlu jako efektu niepożądanego po ACEI.

Marek Derkacz: Czy lekarze rodzinni, interniści, kardiolodzy czy hipertensjologowie w przypadku rozpoczynania terapii świeżo rozpoznanego nadciśnienia tętniczego powinni w okresie pandemii jako leki pierwszego rzutu wprowadzać leki z grupy ACEI, czy zaproponować alternatywnie zastosowanie leków z innych grup, np. blokerów kanałów wapniowych?

Michał Tomaszewski: W mojej opinii, w dobie aktualnej pandemii koronawirusa SARS-Cov-2, w przypadku rozpoczynania terapii u pacjentów ze świeżo rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego, rekomendowałbym zastosowanie w pierwszym rzucie leków z innych grup niż ACEI, z uwagi na potencjalny kaszel, który - choć występuje stosunkowo rzadko - może zostać pomyłony z objawami COVID-19. Podkreślam, że są to wyłącznie moje osobiste preferencje, wynikające jedynie z aspektów praktycznych. Wytyczne rekomendują stosowanie 5 podstawowych grup leków hipotensyjnych: - diuretyki tiazydowe (preferowane tiazydopodobne), - β -adrenolityki (preferowane wazodylatacyjne i wybitnie kardioselektywne), - antagoniści receptora wapniowego (preferowane pochodne dihydropirydynowe), - inhibitory konwertazy angiotensyny, - antagoniści receptora AT1 (sartany). Wybór danego leku w monoterapii lub terapii skojarzonej jest zawsze indywidualną decyzją lekarza, opartą na osobniczej analizie każdego pacjenta i uwzględnieniu wszelkich innych okoliczności (np. tachykardia), czy chorób towarzyszących (np. niewydolność nerek, cukrzyca, dna moczanowa). Alternatywne zastosowanie leków z innych grup powinno być zawsze skonsultowane z lekarzem prowadzącym.

Marek Derkacz: Obecnie na całym świecie podejmowane są próby leczenia COVID-19 różnymi lekami. Kilka dni temu lek Arechin (chlorochina) uzyskał w Polsce szybką rejestrację w leczeniu wspomagającym tej choroby. Czy w przypadku przyjmowania tego preparatu istnieją przeciwwskazania do stosowania któregokolwiek leku kardiologicznego lub istnieje potrzeba częstszej kontroli laboratoryjnej?

Michał Tomaszewski: Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego preparatu Arechin, jednoczesne stosowanie chlorochiny i hydroksychlorochiny z amiodaronem (lekiem stosowanym w zaburzeniach rytmu serca) jest przeciwwskazane z uwagi na zwiększanie ryzyka zaburzeń rytmu serca. Należy także zachować ostrożność podczas stosowania hydroksychlorochiny i chlorochiny u pacjentów leczonych digoksyną (lekiem stosowanym niekiedy do kontroli częstości akcji serca u pacjentów z utrwalonym migotaniem przedsionków), ponieważ leki te zwiększają stężenie digoksyny we krwi. Może to prowadzić do zatrucia digoksyną i poważnych zaburzeń rytmu serca. Dlatego u tych chorych należy rozważyć odstawienie digoksyny, bądź ściśle monitorowanie jej stężenia we krwi.