

Брадикаініновий шторм як один з аспектів патогенезу COVID-19

Пандемія COVID-19, яка швидко поширюється у світі, спричинила перенавантаження систем охорони здоров'я. Для виходу із кризи уряди країн працюють над створенням контрзаходів, щоб зупинити руйнівні ефекти коронавірусу SARS-CoV-2. Медичні організації координують інформаційні потоки і видають директиви й рекомендації для ефективного зниження ризиків, тоді як вчені зосереджені на розробці діагностичних процедур, стратегій профілактики та лікування. Однак на сьогодні питання патогенетичного впливу вірусу на організм людини залишаються остаточно нерозв'язаними, а швидке вирішення є вкрай важливим, насамперед, через можливість розробки нових фармакотерапевтичних стратегій лікування COVID-19 з урахуванням супутньої патології пацієнтів.

Роль судинної системи у патогенезі COVID-19: «троянський кінь» для SARS-CoV-2

У патогенезі COVID-19 особливе значення має судинна система, особливо ендотелій, дисфункція якого зумовлює ті чи інші ускладнення. Зокрема, ендотеліальна дисфункція після інфікування SARS-CoV-2 спричиняє порушення судинного бар'єра, що призводить до набряку тканин, активації внутрішньосудинної коагуляції тощо (Garvin et al., 2020).

Варто зауважити, що найчастішими супутніми патологіями в осіб, які хворіють на COVID-19, є артеріальна гіпертензія (АГ) та цукровий діабет (ЦД), які можуть суттєво ускладнювати перебіг інфекційного захворювання (ESC, 2020; van Eijk et al., 2021).

Незважаючи на те, що велику увагу лікарі приділяють органам респіраторного тракту, зокрема ураженню легень, SARS-CoV-2 також може чинити несприятливий вплив і на інші органи: кишківник, печінку, нирки, мозок, очі та серце (Wadman, 2020). Так, майже у п'ятій частині госпіталізованих пацієнтів спостерігається ураження серця, при цьому в більшості випадків хворі до інфікування COVID-19 не мали в анамнезі серцево-судинних (СС) захворювань (Shi et al., 2020). Було виявлено, що ураження серця зумовлені гострим пошкодженням міокарда внаслідок коронавірусної інфекції, включають гострий міокардит й аритмії. Це узгоджується з високою експресією у серцевій тканині рецептора SARS-CoV-2 — ангіотензинперетворювального ферменту 2-го типу (АПФ2) (Driggin et al., 2020).

Як відомо, рецептор АПФ та його гомолог АПФ2, наявні у тканинах легень, серця, нирок і мозку, є важливими елементами ренінангіотензинової системи (РАС), яка бере участь у регуляції артеріального тиску (АТ). Через пандемію SARS-CoV-2 ці білки опинилися в центрі уваги, оскільки було встановлено, що вірус використовує білок АПФ2 для проникнення у клітини людини. У зв'язку з тим, що у пацієнтів, інфікованих вірусом COVID-19, спостерігається широка варіативність клінічних реакцій, були досліджені молекулярні механізми та патофізіологія клітинної відповіді на проникнення коронавірусу. Виявлено, що різноманітність відповідей на інфекцію SARS-CoV-2 зумовлено різним рівнем експресії АПФ-рецепторів, застосуванням певних препаратів, а також наявністю декількох варіантів генів, що кодують білки АПФ (Ghafouri-Fard et al., 2020).

Встановлено, що S-білок (від англ. *spike* — шип) вірусу SARS-CoV-2 зв'язується з АПФ2 з утворенням комплексу, завдяки якому вірус потрапляє до клітини. Таким чином, АПФ2-рецептор можна назвати «троянським конем», оскільки він дозволяє SARS-CoV-2 та іншим коронавірусам проникати до клітин господаря. Водночас у процесі досліджень було виявлено, що певна роль у патогенезі захворювання належить ендотеліальному вазодилатору брадикиніну — пептиду, який розширює кровеносні судини й підвищує їхню проникність (Garvin et al., 2020).

Брадикинін викликає гіпотонію та вазодилатацію і руйнується під дією АПФ. На АПФ вірус діє фармакологічно як інгібітор, пригнічуючи експресію його РНК у 10 разів (рис. 1).

Отже, вірус SARS-CoV-2 використовує АПФ2 для проникнення до клітин людини, що зумовлює зниження рівня АПФ, тоді як концентрація АПФ2 зростає. Це підвищує рівень брадикиніну та зумовлює розвиток так званого брадикинінового шторму.

Брадикиніновий шторм

У багатьох пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, розвиваються легкі симптоми, зокрема кашель, підвищення температури тіла і втрата нюху, тоді як в інших прояви інфекції можуть бути відсутніми. Однак у деяких осіб мають місце серйозніші, небезпечні для життя симптоми, що вражають легені, серце і мозок.

Теорія брадикинінового шторму пояснює різноманітність симптомів, які спостерігаються при COVID-19, — від втрати нюху і смаку до утворення гелеподібної речовини у легенях та аномальної коагуляції. Коронавірус SARS-CoV-2 порушує як РАС, так і шляхи калікреїн-кініну, що перешкоджає передачі кисню з легень до крові, а потім і до інших тканин, що є поширеною аномалією у пацієнтів із COVID-19 (Kaplan, Ghebrehwet, 2020).

Порівняння експресії генів у клітинах легень дев'яти інфікованих SARS-CoV-2 пацієнтів та 40 неінфікованих осіб показало, що у разі COVID-19 був зафіксований

надзвичайно високий рівень (підвищений майже у 200 разів) АПФ2 (Jacobson, 2020). Взаємодія вірусу з АПФ2 викликає порушення регуляції брадикиніну. Водночас концентрація АПФ, що бере участь у розщепленні брадикиніну, у хворих на COVID-19 була меншою, ніж у контрольній групі. Пацієнти із COVID-19 порівняно з контролем також мали підвищену регуляцію генів, відповідальних за синтез гіалуронової кислоти — полімеру, який може поглинати воду більш ніж у 1000 разів від своєї ваги, а також знижену регуляцію генів, відповідальних за її деградацію (Garvin et al., 2020).

Отже, порушення на генному рівні регуляції брадикиніну може викликати зниження проникності кровеносних судин, тоді як гіперпродукція гіалуронової кислоти призводить до накопичення її великої кількості гелеподібної речовини в альвеолах (рис. 2). Дана інформація підтверджується патологоанатомічними дослідженнями легень пацієнтів із COVID-19. Тому в певних випадках навіть штучна вентиляція легень не є ефективною процедурою, адже незалежно від кількості кисню, що подається, газообмін у капілярах та альвеолах не відбувається.

Таким чином, модель брадикинінового шторму передбачає надлишкове утворення брадикиніну через збільшення АПФ2-рецепторів, а також при зниженні його деградації через інгібування АПФ (van de Veerdonk et al., 2020).

Грунтуючись на цій моделі, слід зазначити, що симптоми при COVID-19, імовірно, пов'язана зі специфічним розподілом вірусу в тих чи інших тканинах та має

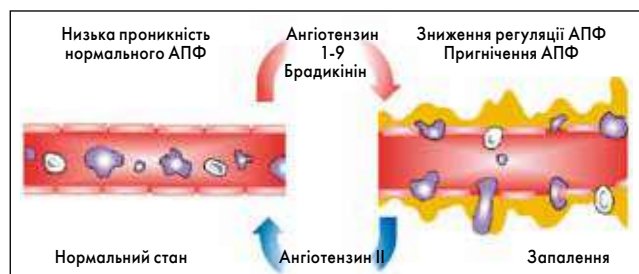


Рис. 1. Вазодилатація судин, порушення проникності та інфільтрація запальних клітин як результат гіперактивації брадикинінової системи

Примітка: Адаптовано за M.R. Garvin et al., 2020.



Рис. 2. Підвищення регуляції гіалуронсинтази та зниження регуляції гіалуронідази у поєднанні з брадикинін-індукованою гіперпроникністю мікросудин легень призводить до утворення НА-гідрогелю, який інгібує газообмін в альвеолах хворих на COVID-19

Примітка: НА — гіалуронова кислота.

Довідка «ЗУ»

Комбіновані препарати валсартану компанії ACINO — **Діокор** (валсартан 80/160 мг, гідрохлоротіазид 12,5 мг) та **Діфорс** (валсартан 80/160 мг, амлодипін 5/10 мг) — застосовують для лікування есенціальної АГ в осіб, АТ яких не регулюється монотерапією.

У пацієнтів з АГ валсартан сприяє зниженню АТ, не впливаючи при цьому на частоту пульсу. В більшості осіб після застосування разової дози препарату початок антигіпертензивної активності відзначається у межах 2 год, а максимальне зниження АТ досягається впродовж 4-6 год. Антигіпертензивна дія валсартану зберігається більш як 24 год після приймання разової дози. За умови регулярного використання препарату максимальний терапевтичний ефект зазвичай досягається протягом 2-4 тижнів і утримується на досягнутому рівні під час тривалої терапії.

Валсартан загалом добре переноситься та характеризується сприятливим профілем безпеки, що відповідає БРА (Lou-Meda et al., 2019). При застосуванні у комбінації з гідрохлоротіазидом спостерігається ефективніше зниження АТ.

Своєю чергою тривала терапія комбінацією амлодипіну/валсартану демонструє хорошу переносимість та забезпечує клінічно значуще і стійке зниження АТ (Hu et al., 2014).

розглядатися в контексті надактивної відповіді організму на брадикинін. Значна частка брадикиніну, що циркулює у крові, має розщеплюватися у легенях під дією АПФ. За наявності COVID-19 відбувається восьмикратне зниження АПФ у мікросудинному легеновому руслі, що спричиняє системні ефекти брадикиніну та зумовлює гетерогенність клінічної симптоматики коронавірусної хвороби (Garvin et al., 2020).

Надлишок брадикиніну також може викликати електролітний дисбаланс, зокрема, призвести до розвитку гіпокаліємії (Zhang et al., 2018). Це може спричинити ангіоневротичний набряк, аритмію, раптову серцеву смерть, діарею та зниження когнітивних функцій, про випадки яких повідомлялося у пацієнтів із COVID-19 (Huang et al., 2020; Guo et al., 2020; Wang et al., 2020). На сьогодні доведено, що гіпокаліємія виникає у тяжких випадках COVID-19 (Lippi et al., 2020).

Аналіз транскриптомів окремих клітин показав, що калікреїн-кінінова система, РАС та система згортання крові коекспресуються із АПФ2 в альвеолярних клітинах (Sidarta-Oliveira et al., 2020). Ці асоціації можуть допомогти прояснити, як зміни в АПФ2, викликані інфекцією SARS-CoV-2, можуть зумовлювати розвиток серйозних клінічних симптомів COVID-19, серед яких набряк легень, СС-дисфункція, тромбоемболія тощо. Експресія АПФ2 та інгібування АПФ також пов'язані зі втратою смаку або нюху. Нарешті, у пацієнтів із COVID-19 часто спостерігаються шкірні висипання, зокрема «ковідно-пальчикові», які, ймовірно, також корелюють із дисфункцією судинної мережі.

Таким чином, патологія COVID-19 зі значною ймовірністю є результатом брадикинінового шторму. Але слід зазначити, що цитокіновий шторм, описаний при тяжкій формі COVID-19 на ранніх стадіях пандемії, не виключає наявності брадикинінового шторму. Як варіант, обидва типи реакцій можуть виникати одночасно при інфекції COVID-19, а з огляду на індукцію інтерлейкіну 2 за допомогою брадикиніну, ці два явища, ймовірно, тісно пов'язані (Kaplan, Berhane, 2021).

Застосування іАПФ та БРА в епоху COVID-19

Як було зазначено вище, пацієнти з супутніми захворюваннями, такими як АГ, ЦД, а також ішемічна хвороба серця (ІХС), серцева недостатність (СН), характеризуються тяжчим перебігом та підвищеним ризиком виникнення ускладнень і смертності через COVID-19 (Shi et al., 2020). Більшість хворих на АГ застосовують блокатори РАС, а саме інгібітори АПФ (іАПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину ІІ (БРА) (Vaduganathan et al., 2020). Відомо, що різке припинення терапії може зумовлювати зростання ризику ускладнень / повторних загострень хвороби. В осіб з АГ припинення приймання чи перехід на інший препарат може призвести до повторної АГ і тимчасового неоптимального контролю АТ, що асоційовано з ризиком розвитку СС-подій.

У сучасних настановах рекомендоване використання іАПФ/БРА у пацієнтів із супутніми СС-патологіями, але є припущення щодо підвищення ризику інфікування COVID-19 та тяжкості перебігу захворювання при використанні деяких препаратів (Mahajan et al., 2020). Зокрема, терапія із застосуванням інгібіторів пептидази, таких як іАПФ та інгібітори неприлізину, підвищує концентрацію брадикиніну (Campbell, 2018). Отже, для підтримки нормального АТ організм повинен збалансувати рівні АПФ і АПФ2. Незважаючи на те що регуляція АПФ/АПФ2 є складним процесом, цілком імовірно, що за відсутності АПФ накопичення ангіотензину І може зумовити посилення регуляції АПФ2 (Ghafouri-Fard et al., 2020).

Передбачається, що оскільки коронавірус прикріплюється до рецептора ангіотензину на поверхні клітини і підвищує синтез АПФ2, потрапляючи за допомогою цієї молекули у клітину, це викликає значне збільшення концентрації брадикиніну (брадикиніновий шторм) та критичні ускладнення, особливо у пацієнтів з АГ, які приймають іАПФ для регулювання АТ.

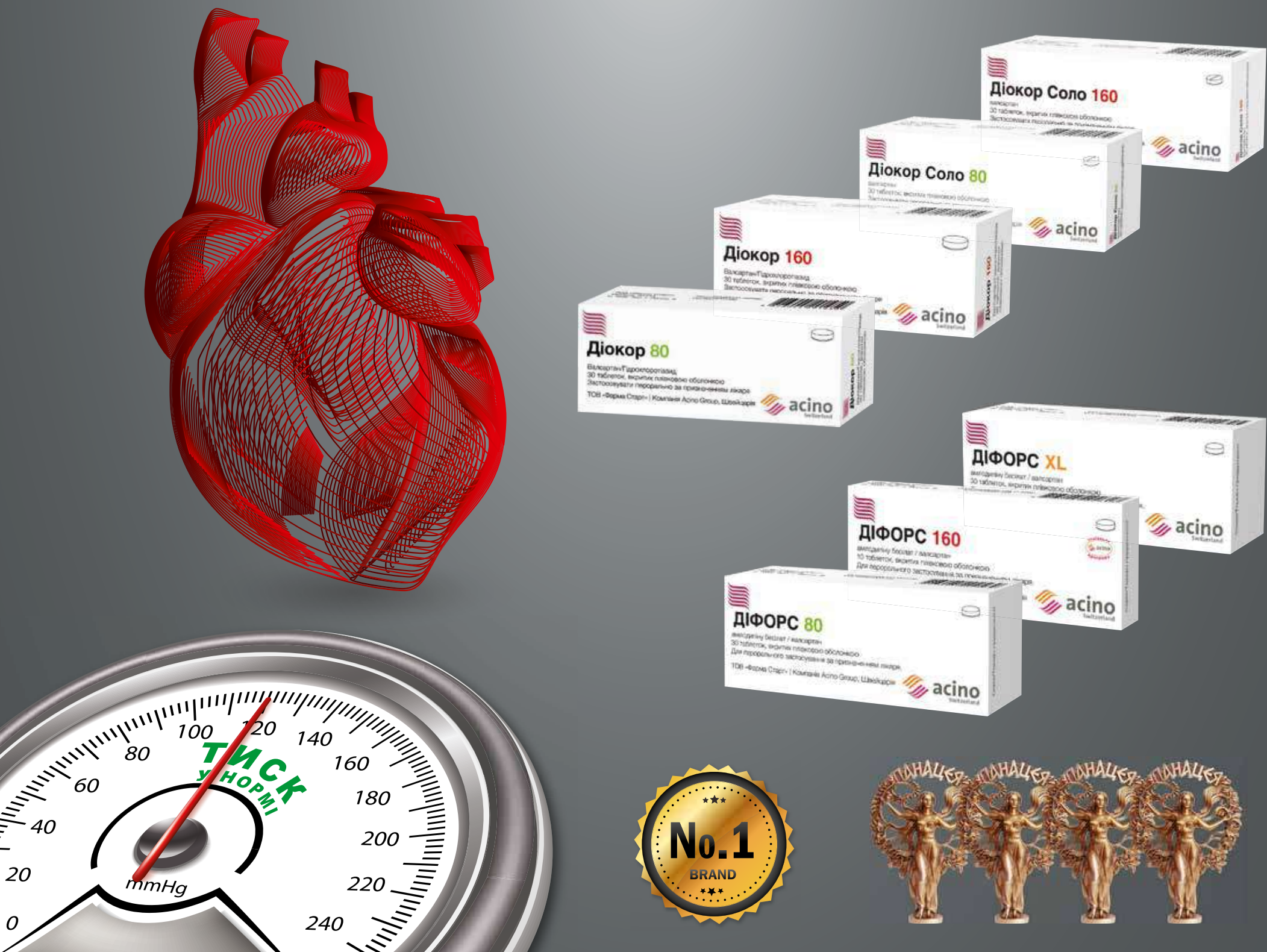
Наявні на даний час БРА або сартани, як-то валсартан, здатні блокувати цей патологічний процес. Валсартан може сприяти інгібуванню РАС ефективніше, ніж іАПФ, при цьому він не пригнічує АПФ із наступним утворенням надлишкового брадикиніну та не спричиняє розвиток брадикинінового шторму (Torga, 2020).

Вочевидь, потрібні цілеспрямовані проспективні рандомізовані дослідження щодо впливу антигіпертензивних препаратів на перебіг захворювання в осіб, інфікованих SARS-CoV-2. Водночас БРА мають певні переваги у пацієнтів із COVID-19, адже потенційно можуть запобігати розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому та появі небажаних ефектів із боку СС-системи (Saavedra et al., 2020).

Підготувала **Олександра Демецька**

ДІОКОР ДІФОРС

НАДІЙНА ПРОТИДІЯ ТИСКУ



БРЕНДИ №1 В УКРАЇНІ^{1,2}

1. PharmExplorer, Ukraine Q3 2008 – Q2 2019. Продажі в упаковках за даними Proxima Research, у конкурентній групі - INN: Valsartanum+Hydrochlorothiazidum, період - Q1 2008 – Q1 2020
2. PharmExplorer, Ukraine Q12013- Q1 2020. Продажі в упаковках по даним Proxima Research, в конкурентній групі - INN: Valsartanum + Amlodipine Q1 2013 – Q1 2020

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ДІФОРС 80, ДІФОРС 160, ДІФОРС XL (DIFORS 80, DIFORS 160, DIFORS XL).

Діючі речовини: амлодіпіну бесілат та валсартан; 1 таблетка містить амлодіпіну бесілату 6,94 мг у перерахуванні на амлодіпін 5 мг та 80 мг валсартану або амлодіпіну бесілату 6,94 мг у перерахуванні на амлодіпін 5 мг та 160 мг валсартану, або амлодіпіну бесілату 13,88 мг у перерахуванні на амлодіпін 10 мг та 160 мг валсартану. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II. Код АТХ C09D B01. Фармакологічні властивості. Діфурс містить два антигіпертензивні компоненти з додатковими механізмами контролю артеріального тиску у пацієнтів з есенціальною гіпертензією: амлодіпін належить до класу антагоністів кальцію, а валсартан – до класу антагоністів ангіотензину II. Комбінація цих інгредієнтів проявляє адитивний антигіпертензивний ефект, знижуючи артеріальний тиск більшою мірою, ніж кожен із компонентів окремо. Показання. Есенціальна гіпертензія у пацієнтів, артеріальний тиск яких не регулюється за допомогою монотерапії амлодіпіном або валсартаном. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної субстанції, похідних дігідропіридину або до будь-якого з компонентів препарату. Тяжкі порушення функції печінки, біліарний цироз печінки або холестази. Тяжкі порушення функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв/1,73 м²). Протипоказано пацієнтам, які перебувають на діалізі. Протипоказане одночасне застосування антагоністів рецептора ангіотензину (АРА), включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) з аліскіреном пацієнтам із цукровим діабетом або порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м²). Вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Тяжка гіпотензія. Шок (включаючи кардіогенний шок). Обструкція вивідного тракту лівого шлуночка (наприклад, гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія і стеноз аорти тяжкого ступеня). Гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда. Побічні реакції. Назофарингіт, грип, гіпокалемія, головний біль, набряки, набряк м'яких тканин, набряк обличчя, периферичний набряк, підвищена втомлюваність, почервоніння обличчя, приливи, астенія, гіперемія, блювання, сонливість, запаморочення, відчуття серцебиття, абдомінальний біль, нудота, припухлість щиколотки (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Затверджено Наказ Міністерства охорони здоров'я України 30.06.2017 № 732 Реєстраційне посвідчення № UA/12365/01/01, № UA/12365/01/02, № UA/12365/01/03. Виробник ТОВ «Фарма Старт».

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ДІОКОР 80, ДІОКОР 160, (DIOCOR 80, DIOCOR 160). Склад: діючі речовини: валсартан, гідрохлоротіазид; 1 таблетка, вкриті плівковою оболонкою, містить: 80 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду (Діокор 80) або 160 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду (Діокор 160); Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Основні фізико-хімічні властивості: Діокор 80 – таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою білого кольору. Діокор 160 – таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою коричнево-оранжевого кольору. Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II. Валсартан та діуретики. Код АТХ C09D A03. Фармакологічні властивості. Діокор – антигіпертензивний препарат, до складу якого входять антагоніст рецепторів ангіотензину II і тіазидний діуретик. Валсартан – активний та специфічний антагоніст рецепторів ангіотензину II, призначений для внутрішнього застосування. У пацієнтів із гіпертензією препарат спричиняє зниження артеріального тиску, не впливаючи при цьому на частоту пульсу. В комбінації з гідрохлоротіазидом спостерігається ефективніше зниження ртеріального тиску. Внаслідок діуретичної дії спостерігається зменшення об'єму циркулюючої крові, у результаті чого підвищується активність реніну, секреція альдостерону, виведення з сечею калію і, отже, зниження концентрації калію у сироватці крові. Взаємозв'язок між реніном і альдостероном опосередковується ангіотензином II, тому застосування антагоніста рецепторів ангіотензину II зменшить втрату калію, пов'язану із застосуванням тіазидного діуретика. Немеланомний рак шкіри: відомо, що на підставі даних епідеміологічних досліджень було виявлено кумулятивний дозозалежний взаємозв'язок між прийомом гідрохлоротіазиду і розвитком немеланомного раку шкіри. Показання. Есенціальна артеріальна гіпертензія у пацієнтів, тиск крові яких відповідно не регулюється монотерапією. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого із компонентів препарату та до інших лікарських засобів, що є похідними сульфонамідів. Тяжкі порушення функції печінки, цироз печінки і холестази. Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), анурія. Рефрактерна гіпокалемія, гіпонатріємія, гіперкальціємія, симптоматична гіперурикемія. Вагітні та жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину (АРА), включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) з аліскіреном пацієнтам з цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м²). Побічні реакції. Головний біль, втома, кашель, нежить, фарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів, біль у спині, артралгія, гіпонатріємія, втрата апетиту; збільшення рівня ліпідів крові, гіпоміємія, гіперурикемія; постуральна гіпотензія, яка може посилюватися при застосуванні алкоголю, анестетиків, застосування засобів для наркозу або седативних препаратів; втрата апетиту, помірно виражена нудота і блювання; кропив'янка та інші види висипу; імпотенція (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Затверджено Наказ Міністерства охорони здоров'я України 26.04.2019 № 978 № UA/8318/01/02, № UA/8318/01/01. Зміни внесено Наказ Міністерства охорони здоров'я України 26.04.2019 № 978 № UA/8318/01/02, № UA/8318/01/01. Виробник. ТОВ «Фарма Старт», Україна.

Інформація для медичних і фармацевтичних працівників. Для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.