Потенціал трифлузалу в лікуванні COVID-19 і профілактиці постковідних судинних ускладнень

Ендотелій судин є ключовим полем взаємодії крові та тканин. Площа моношару ендотеліальних клітин, який вистилає інтиму артерій, вен і мікросудин, сягає до 7000 м² (Aird W.C., 2013). Спектр функцій ендотелію дозволяє йому контролювати дилатацію та проникність судин, запалення, окисний стрес, а також формувати першу лінію захисту від патогенів, що передаються з кров'ю (Pober J.S., Sessa W.C., 2007). Однак надмірна активація захисних функцій ендотеліальних клітин може спричиняти несприятливі для організму-господаря реакції (Libby P., 1987).

За однією з теорій, коронавірусна хвороба (COVID-19), особливо на пізніх стадіях і за розвитку ускладнень, є ендотеліальним захворюванням. Ця концепція не лише узагальнює розуміння патофізіологічної картини хвороби, а й формує підґрунтя для раціональної стратегії лікування (Libby P., Luscher T., 2020).

Функції ендотелію в нормі та при патології

В нормальних фізіологічних умовах ендотеліальним клітинам притаманні антикоагулянтні й антитромботичні властивості, покликані запобігати внутрішньосудинному згортанню крові. При утворенні тромбу на поверхні інтими ендотеліальні клітини розпочинають експресувати активатори плазміногену, які запускають ендогенний фібриноліз, а також сприяють пригніченню функції тромбоцитів і підсиленню локального кровообігу, що дозволяє «змити» новоутворений згусток (Sawdey M.S., Loskutoff D.J., 1991). Однак ендотелію властивий і прокоагулянтний потенціал, який активується під дією прозапальних цитокінів і бактеріальних ендотоксинів (Croce K., Libby P., 2007; Folco E.J. et al., 2018). Фізіологічна роль цього механізму полягає в перекриванні судин при кровотечах чи травмах, проте при інфекційних і запальних хворобах активований ендотелій здатен підвищувати схильність до тромбоемболій (Libby P., Luscher T., 2020).

Ще однією фізіологічною роллю ендотелію є забезпечення вазодилатації за рахунок добре вивченого механізму, опосередкованого оксидом азоту (NO) (Furchgott R.F., 1999). З іншого боку, ендотеліоцити також продукують один із найпотужніших відомих вазодилататорів – ендотелін-1. Вироблення цього медіатора зростає у відповідь на вплив ангіотензину II, тромбіну чи окиснених ліпопротеїнів низької щільності (Gupta R.M. et al., 2020; Boulanger C.M. et al., 1992).

Ендотелій виступає своєрідним порталом, через який лейкоцити потрапляють у тканини. Взаємодія ендотелію та лейкоцитів опосередкована низкою молекул адгезії, які у фізіологічних умовах експресуються в надмалих кількостях. Під впливом прозапальних цитокінів (інтерлейкінів 1α та 1β, фактора некрозу пухлини α) експресія цих молекул зростає (Libby P., Luscher T., 2020).

Ендотеліоцитам притаманний цілий спектр захисних механізмів, здатних зменшувати місцевий окисний стрес, зокрема вироблення супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази, гемоксигенази. При впливі прозапальних цитокінів ендотеліальні клітини, навпаки, продукують супероксид-аніони, таким чином спричиняючи окисний стрес (Pennathur S., Heinecke J.W., 2007).

Інтактний ендотеліальний бар'єр має селективну проникність, яка допомагає підтримувати цілісність судин. Піроптоз та апоптоз ендотеліоцитів під дією прозапальних цитокінів призводять до підвищення проникності ендотеліального шару та неналежного обміну метаболітами між умістом судини, тканинним компартментом і позаклітинним простором (Kavurma M.M. et al., 2008; Franck G. et al., 2019; Libby P., 2019).

Ендотелій – нова терапевтична мішень при COVID-19

Отже, прозапальні цитокіни спричиняють порушення всіх фізіологічних функцій ендотелію: антикоагулянтної, протизапальної, судинорозширювальної, антиоксидантної й інтегративної. Особливо тяжкі наслідки це має в умовах так званого цитокінового шторму – надмірного вироблення прозапальних цитокінів при COVID-19 (Libby P., Luscher T., 2020).

Основний прояв COVID-19 – пневмонія – теж передбачає порушення ендотеліальної функції. Так, порушення бар'єрних властивостей легеневих судин сприяє накопиченню білків і рідини в альвеолярному просторі, а також неповноцінній оксигенації крові. Опосередкований ендотеліальною дисфункцією розлад протромботично-антитромботичної рівноваги призводить до тромбозу легеневих судин, який є частим проявом COVID-19 (Ackermann M. et al., 2020).

На сьогодні відомо, що SARS-CoV-2 чинить деструктивний вплив не лише на легені. Зміни тромботично-фібринолітичного балансу сприяють тромбозу у венах та артеріях мозку, зумовлюючи неочікувані інсульти у відносно здорових молодих людей; спричиняють порушення кровообігу у вінцевих артеріях та інших периферійних судинах, призводять до тромбоемболії легеневих артерій (Wichmann D. et al., 2020). Саме порушення ендотеліального гомеостазу є ключовою ланкою патогенезу численних ускладнень COVID-19 (Martinod K., Wagner D.D., 2014; Barnes B.J. et al., 2020; Zuo Y. et al., 2020).

На основі наведених даних можна дійти висновку, що ендотелій може виступати мішенню лікування при COVID-19 (Libby P., Luscher T., 2020). Як терапевтичні стратегії захисту ендотелію та нормалізації його порушеної функції розглядаються стимуляція вироблення NO, застосування дезагрегантів й антитромбоцитарна терапія. Ці стратегії можна реалізувати за допомогою трифлузалу (Дісгрен, J. Uriach & Cia, Іспанія).

Трифлузал: антитромбоцитарний препарат та ендотеліопротектор

Трифлузал (2-ацетокси-4-трифторметилбензоєва кислота) за своєю хімічною природою споріднений з аспірином (Murdoch D., Plosker G.L., 2006). Однак, на противагу останньому, трифлузал не впливає на каскад арахідонової кислоти в судинному ендотелії, натомість стимулюючи вироблення NO та сприяючи розширенню периферійних судин (Campia U. et al., 2002; De la Cruz J.P. et al., 1988; De Miguel L.S. et al., 2000). Трифлузал також забезпечує декілька механізмів, спрямованих на гальмування судинного запалення (антицитокіновий ефект). Встановлено, що трифлузал, на відміну від аспірину, перешкоджає виділенню медіаторів запалення, таких як інтерлейкін-1, -6, TNF-α. Трифлузал вірогідно знижує рівень С-реактивного протеїну (маркера запалення).

У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні S. Shin і співавт. (2015) взяли участь пацієнти, які отримували трифлузал (300 мг 2 р/добу) або аспірин (150 мг 2 р/добу) протягом 6 тижнів. Надалі учасники витримували період вимивання (2 тижні), після чого розпочинали прийом іншого із цих двох препаратів. Застосування трифлузалу забезпечувало зниження індексу тяжкості непереносимості холоду (CISS) з 64,4±12,0 до 47,4±16,1 (p<0,001), що свідчить про кращі показники відповіді судин на перепади температури довкілля. При переході з аспірину на трифлузал спостерігалося подальше зменшення індексу CISS (з 55,9±12,0 до 41,5±20,2; p<0,001). Загалом застосування трифлузалу забезпечувало достовірно вираженіше зменшення симптомів, ніж використання аспірину. Пікова систолічна швидкість, визначена на променевій артерій, також достовірно зростала на тлі застосування трифлузалу (з 58,3±18,2 до 67,3±17,6; p<0,001). Вираженість цієї зміни була більшою в групі трифлузалу порівняно з групою аспірину. Крім того, трифлузал забезпечував більше підсилення перфузії, ніж аспірин (за флуоресцентною візуалізацією з використанням індоціаніну зеленого). Важливо, що трифлузал зменшував уміст у плазмі ендотеліну-1, який, як уже було сказано, є потужним вазоконстриктором. Автори зробили висновок, що трифлузал значно покращує мікроциркуляцію, знижує вираженість інтраваскулярного запалення та запобігає надмірній вазоконстрикції.

Трифлузалу притаманний дозозалежний інгібіторний вплив на агрегацію тромбоцитів. Найефективнішою дозою для реалізації цього ефекту є 600 мг/добу (Kang S. et al., 1998). Метааналіз кількох масштабних рандомізованих клінічних досліджень за участю пацієнтів з ішемічним інсультом чи транзиторною ішемічною атакою (n=2113) виявив, що за ефективністю трифлузал у дозі 600 мг/добу заставний з аспірином у дозі 325 мг/добу в профілактиці серйозних судинних подій, частота яких становила 12,7% та 13,1% відповідно (Matías-Guiu J. et al., 2003). Дослідження трифлузалу при інфаркті міокарду також не виявило різниці між трифлузалом та аспірином за комбінованою кінцевою точкою, яка включала смерть, нефатальний повторний інфаркт міокарда та нефатальні цереброваскулярні події (9,1% проти 10,2%) (Cruz-Fernández J.M. et al., 2000). Таким чином, трифлузал є антитромбоцитарним засобом, який може замінити аспірин.

Арсенал медиків для лікування COVID-19 наразі не включає жодних спеціалізованих протикоронавірусних медикаментів і переважно складається з добре вивчених препаратів для терапії інших захворювань, які було обрано як засоби-кандидати у зв'язку з їхніми властивостями (протизапальними, дезагрегантними, антиоксидантними). Аналіз, проведений C. Zambrana та співавт. (2021) із застосуванням системи штучного інтелекту, виявив 149 засобів, схвалених Управлінням з контролю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) для лікування інших хвороб, які можуть бути успішно застосовані при COVID-19. До цих препаратів належить і трифлузал.

Висновки

1. **COVID-19 можна вважати хворобою з переважним ураженням ендотелію, що зумовлює багатогранну клінічну картину цього захворювання.**
2. **Ендотеліопротекція, а також дезагрегантний та антитромбоцитарний вплив є важливими терапевтичними стратегіями при COVID-19.**
3. **Препарат Дісгрен чинить антиагрегантну й ендотеліопротекторну дію, підвищує синтез оксиду азоту, нормалізує ендотеліальну функцію, знижує вираженість запалення в судинній стінці, покращує перфузію тканин. Це дає можливість запобігти розвитку судинних ускладнень COVID-19.**

Підготувала ***Лариса Стрільчук***