

Постковідний синдром: раціональна фармакотерапія у пацієнтів із симптомами з боку серцево-судинної системи

Більшість пацієнтів повністю одужують після інфікування коронавірусом SARS-CoV-2. Однак близько 10% осіб повідомляють про погане самопочуття та несприятливі симптоми після трьох та більше тижнів хвороби. Особливе місце у структурі захворюваності на постковідний синдром займають пацієнти з високим серцево-судинним (СС) ризиком та верифікованими кардіоваскулярними патологіями.

Стан після COVID-19: термінологія та епідеміологія

Значна частка пацієнтів, які перенесли коронавірусну хворобу COVID-19, повідомляє про симптоми, що тривають тижнями та навіть місяцями після видужання (Yelin et al., 2020). На сьогодні у науковій літературі визнані такі терміни, як «тривалий COVID-19» (Long COVID-19), також відомий як «хронічний COVID-19» (Chronic COVID-19) та «післягострий COVID-19» (Post Acute COVID-19), а також «постковідний синдром» (Post-COVID-19 syndrome).

Зокрема, Національний інститут охорони здоров'я та досконаленого надання медичної допомоги Великої Британії (NICE) визначає тривалий COVID-19 як симптоми, що залишаються або розвиваються після гострої інфекції COVID-19, та які не можна пояснити альтернативним діагнозом. Цей термін охоплює тривалий симптоматичний COVID-19 протягом 4-12 тижнів після інфікування вірусом SARS-CoV-2 та постковідний синдром після 12 тижнів із моменту зараження. Своєю чергою Національний інститут охорони здоров'я США (NIH) визначає тривалий COVID-19 як наслідки, що тривають більш ніж чотири тижні після первинного інфікування (Crook et al., 2021; NICE, 2021).

У міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) постковідний синдром представлений неонов'язковим кодом «U09.9 – стан після COVID-19 неуточнений», що дозволяє зв'язати з коронавірусною хворобою персистуючі симптоми на поствірусному етапі патології.

Вважають, що 10% пацієнтів мають несприятливі симптоми після ≥ 3 тижнів хвороби (Salamanna et al., 2021). За іншими даними, вони можуть зберігатися у 32,6-51,87% осіб навіть через два місяці після інфікування (Crook et al., 2021). Ці докази не є повністю підтвердженими, але вони підкреслюють важливість досліджень тривалих наслідків COVID-19 та пошуку оптимальних терапевтичних стратегій.

Клінічні ознаки

Через кілька тижнів і місяців після початку гострого захворювання COVID-19 люди продовжують мати такі симптоми, як:

- кардіальні та неврологічні симптоми;
- порушення нюху;
- несприятливі прояви з боку дихальної системи, нирок тощо (Puntmann et al., 2020; Hugon et al., 2022).

Для частини цих пацієнтів повернення до колишньої траєкторії здоров'я відбувається повільно та вкрай болісно. При цьому йдеться не лише про осіб, які одужували після тяжкої форми гострого захворювання COVID-19, але й також про таких із перебігом патології легкої та середньої тяжкості. Резюме найпоширеніших довгострокових скарг пацієнтів, які одужали від гострого COVID-19, можна представити наступним чином: втома, м'язова слабкість, знижена температура тіла, неможливість зосередитися, порушення пам'яті, дзвін у вухах, періодичний «туман у голові», зміни настрою, труднощі зі сном, головний біль, відчуття поколювання у кінцівках, шкірний висип, діарея та напади блювання, втрата смаку й запаху, біль у горлі та труднощі з ковтанням, загострення цукрового діабету і гіпертонії, задишка, біль у грудях, прискорене серцебиття тощо (Mao et al., 2020; Bellan et al., 2021; Remuzzi et al., 2021).

Вплив на серцево-судинну систему та кардіальні симптоми

Подібно до інших коронавірусів, SARS-CoV-2 використовує ангіотензинперетворювальний фермент 2 (АПФ2) для проникнення у клітини (Long et al., 2020). Так, згідно з дослідженнями на тваринах, SARS-CoV-2 може знижувати експресію АПФ2, полегшувати інфільтрацію нейтрофілами та, згодом, прискорювати ураження легень і міокарда (Middeldorp et al., 2020).

За даними NICE (2021), COVID-19 також здатний безпосередньо призводити до:

- розвитку вірусного міокардиту;
- підвищення рівня маркерів ураження міокарда, серцевих тропонінів (сTn) і креатинінази.

Ураження серця та збільшений вміст сTn асоційовані зі зростанням ризику смерті у пацієнтів, госпіталізованих із гострою інфекцією COVID-19. Результати когортного дослідження продемонстрували, що залишковий міокардит і підвищений рівень сTn у значній кількості пацієнтів (навіть молодих осіб та спортсменів) спостерігалися через 71 день після встановлення діагнозу COVID-19. Своєю чергою, біль у грудях, ймовірно, внаслідок міокардиту, був звичайним проявом через 60,3 дня після виникнення симптомів коронавірусної хвороби, про який повідомили 21,7% із 143 учасників.

На додаток до традиційних серцевих скарг було виявлено тенденцію щодо розвитку нового синдрому постуральної ортостатичної тахікардії (POTS) в осіб після інфікування SARS-CoV-2 через вегетативну дисфункцію (Crook et al., 2021).

Відповідно до рекомендацій Канадського кардіоваскулярного товариства (CCS), можливі наступні тривалі сценарії COVID-19 (>4 тижнів), що потребують консультування фахівцями-кардіологами:

1. Постійний або новий незрозумілий біль у грудях.
2. Задишка (серцева етіологія більш імовірна за підвищеного рівня натрійуретичного пептиду В-типу, дисфункції лівого шлуночка при візуальних методах обстеження та/або рентгенологічних ознаках набряку легень).
3. Постуральне запаморочення (особливо якщо є документально підтверджена ортостатична гіпотензія).
4. Часте серцебиття.

В останньому випадку серцева етіологія є ймовірнішою, якщо тахікардія пов'язана із переднепритомним станом чи непритомністю та/або виявлено значну аритмію за допомогою холтеровського моніторингу тощо. У пацієнтів зі стійкою синусовою тахікардією слід враховувати серцеву етіологію за відсутності системних причин (наприклад, лихоманки, анемії та гіпоксії) (Paterson et al., 2021).

Артеріальна гіпертензія (АГ) корелює із більшою імовірністю розвитку тяжкої форми COVID-19 і вищим рівнем смертності у цих пацієнтів. Також наявні дані, що гострий COVID-19 призводить до зростання систолического і діастолічного артеріального тиску (АТ) та може спричинити розвиток АГ, що варто враховувати при веденні пацієнтів у постковідному періоді (Акрек, 2021).

Загалом найчастішими проявами постковідного синдрому з боку СС-системи є підвищення АТ та частоти серцевих скорочень (ЧСС) (Polyakova et al., 2021).

Обґрунтування застосування β_1 -адреноблокаторів

Фармакотерапію, яка є невід'ємним компонентом догляду за пацієнтами з постковідним синдромом та тривалим COVID-19, слід корегувати з урахуванням супутніх захворювань, які можуть вплинути на вибір препарату та дозування. Своєю чергою стратегії лікування АГ в осіб із постковідним синдромом не відрізняються від таких за його відсутності, але з огляду на поширеність тахікардії мають низку особливостей (Polyakova et al., 2021).

Згідно з європейськими рекомендаціями щодо діагностики й лікування АГ, основними використовуваними класами антигіпертензивних препаратів є (Williams et al., 2018):

- інгібітори АПФ (іАПФ);
- блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА);
- блокатори кальцевих каналів (БКК);
- бета-блокатори (ББ);
- тіазидні й тіазидоподібні діуретики.

За даними багатоцентрового дослідження (n=2190), до пріоритетних класів антигіпертензивних ліків при веденні пацієнтів із COVID-19 відносять іАПФ, БРА, БКК та ББ (Yan et al., 2020). Також є відомості, що припинення приймання БРА, іАПФ та ББ у хворих, госпіталізованих із приводу COVID-19, призводило до підвищення ризику смерті у 2-4 рази (Singh et al., 2021). Зокрема, скасування ББ в осіб із СС-патологією та COVID-19 супроводжувалося збільшенням летальності від COVID-19 у 3,6 рази (Singh et al., 2021).

Окрім того, в об'єднаному голландсько-німецькому випробуванні за участю 1134 пацієнтів, нещодавно госпіталізованих із приводу COVID-19, лікування БКК погіршило основні результати, іАПФ або БРА не мали впливу на них, тоді як ББ значно знижували ризик серйозних клінічних наслідків. Також спостерігалася статистично незначуща тенденція до погіршення основних результатів на тлі терапії діуретиками. При цьому АГ була найчастішою супутньою патологією у німецькій частині дослідження (Pinto-Sietsma et al., 2020).

У ретроспективному дослідженні, в якому оцінювали зв'язок між первинною тахіаритмією та смертю у хворих на тяжку форму COVID-19, було показано, що шлуночкові тахіаритмії асоціювалися із трикратним збільшенням імовірності летальних випадків, а приймання ББ сприяло зниженню ризику смерті на 80% (Gao et al., 2021).

При постковідному синдромі особливу увагу також приділяють використанню ББ (Kjeldsen et al., 2020). Антигіпертензивна дія зазначених препаратів реалізується за рахунок блокування β -рецепторів першого типу в серці та нирках, що приводить до зниження частоти/сили серцевих скорочень та секреції реніну, а також до збільшення вивільнення вазодилатувальних

речовин, що зменшують загальний периферичний судинний опір. Ця група ліків, на додаток до позитивного впливу на баланс ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, здатна пригнічувати активність симпатoadреналової системи, що зумовлює її ефективність при СС-проявах постковідного синдрому (Vasanthakumar, 2020; Alsagaff, Mulia, 2021).

Загалом потенційні захисні механізми ББ при COVID-19 передбачають:

1. Зменшення проникнення SARS-CoV-2 у клітини.
2. Зниження рівня інтерлейкіну-6 та прозапальних цитокінів.
3. Поліпшення оксигенації.
4. Зменшення набряку легень і гіперсекреції слизу.
5. Зниження гіперкоагуляції та запобігання тромбоемболії легеневої артерії (Vasanthakumar, 2020; Heriansya et al., 2020; Kjeldsen et al., 2020).

Ключовою властивістю ББ є зниження ЧСС. Не менш важливо, що кардіоселективні ББ ефективні при лікуванні аритмії, а також являють собою потенційний терапевтичний варіант при подовженні інтервалу QT. Це особливо актуально при терапії гострого COVID-19, яка може включати препарати, на тлі застосування яких наявний ризик розвитку вказаного порушення ритму (азитроміцин, хлорохін, хінолон тощо) (Heriansyah et al., 2020).

До того ж під час обсерваційних досліджень було виявлено зниження частоти загострення та смертності внаслідок хронічного обструктивного захворювання легень, а також поліпшення якості життя (Gulea et al., 2021).

Отже, β_1 -селективні ББ можуть бути препаратами вибору для лікування пацієнтів кардіологічного профілю із респіраторними інфекціями та їх наслідками з боку дихальної системи, зокрема із гострим захворюванням COVID-19 та постковідним синдромом (Talasaz et al., 2020).

Терапевтичні можливості бісопрололу

У клінічній практиці основним вимогам успішного застосування ББ відповідає бісопролол, що має високу селективність, відсутність внутрішньої симпатоміметичної активності, наявність здатності розчинятися в жирах та 24-годинну тривалість дії (Ogarkov et al., 2014; Ibanez et al., 2018). Завдяки цьому ризик розвитку небажаних реакцій у разі його використання зводиться до мінімуму (Tsutsui et al., 2019). Бісопролол є препаратом тривалої дії з періодом напіввиведення 10-12 год, що зумовлює можливість його призначення один раз на добу.

У великих рандомізованих клінічних дослідженнях бісопролол довів свою ефективність при лікуванні пацієнтів, що мали:

- АГ;
- ішемічну хворобу серця;
- хронічну серцеву недостатність (Haasis, 1987; De Muinck et al., 1992; CIBIS-II Investigators, 1999; Hori et al., 2014; Williams et al., 2018; Kobalava et al., 2020).

Небіволол (представник III покоління) має додаткову судинорозширювальну дію, пов'язану з посиленням вивільнення оксиду азоту (NO) в судинній стінці, порівняно з бісопрололом (препаратом II покоління). Додатковий ефект небівололу на вивільнення NO може лежати в основі повідомлень про поліпшення еректильної функції у пацієнтів, які його приймають. Проте наявні дані не надають доказів ані щодо кращого впливу небівололу порівняно з бісопрололом на клінічні результати при серцевій недостатності зі зниженою фракцією викиду, ані щодо більшого впливу на АТ при АГ (Alhabeeb et al., 2021).

Зниження ЧСС у спокої є важливою детермінантою поліпшення прогнозу в пацієнтів із ризиком розвитку несприятливих СС-наслідків, які отримують кардіоселективні ББ. У рандомізованому клінічному дослідженні NEBIS спостерігалася потужна тенденція (p=0,06) до суттєвішого зниження ЧСС через 3 год після введення бісопрололу (середня зміна – 24 уд./хв) порівняно з небівололом (середня зміна – 15 уд./хв) (Czuriga et al., 2003).

Щодо ефективності бісопрололу порівняно із селективними ББ у лікуванні АГ, результати систематичного огляду та метааналізу дев'яти рандомізованих перехресних досліджень, у яких порівнювали бісопролол з атенололом та небівололом, повідомили про кращу ефективність бісопрололу щодо зниження АТ та ЧСС (Jadhav et al., 2021). В іншому метааналізі було підкреслено ефективність бісопрололу порівняно з атенололом, бетаксоліолом, есмололом, ацебутололом, метопрололом та небівололом у пацієнтів з АГ та метаболічними розладами. Бісопролол перевершував інші препарати у зниженні АТ та ЧСС, а також сприятливо впливав на ліпідний профіль (Jadhav et al., 2021).

Отже, застосування бісопрололу (препарату **Конкор**) є перспективною терапевтичною стратегією при лікуванні пацієнтів із COVID-19 та постковідним синдромом, який супроводжується підвищенням АТ і ЧСС.

Підготувала **Олександра Демецька**

UA-CONC-PUB-102022-091