

Farmakoterapia przewlekłych zespołów wieńcowych w celu poprawy rokowania u pacjentów w związku z pandemią COVID-19

Pharmacotherapy of Chronic Coronary Syndromes for Improvement of Prognosis in Patients in Association with COVID-19 Pandemic

Małgorzata Mierzejewska, Marcin Grabowski

I Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Rola telemedycyny, zarówno e-recept i teleporad, znacząco wzrosła wraz z rozprzestrzenianiem się koronawirusa SARS-CoV-2 oraz obostrzeniami związanymi z izolacją społeczeństwa – z tego względu skuteczne zlecenie i kontynuacja terapii u dużej grupy pacjentów stała się jeszcze bardziej kluczowa. W tym artykule przedstawiono zagadnienia związane z farmakoterapią przewlekłych zespołów wieńcowych w celu poprawy rokowania w tych grupach terapeutycznych, biorąc pod uwagę bezpieczeństwo, uwagi dotyczące dawkowania, cele terapeutyczne i działania niepożądane. (*Farm Współ 2020; 13: 195-199*)

Słowa kluczowe: farmakoterapia, przewlekły zespół wieńcowy, telemedycyna, SARS-CoV-2

Abstract

The contribution of telemedicine, such as e-prescriptions and medical e-consultations, has increased significantly with the spread of the SARS-CoV-2 coronavirus and the lockdown – therefore, effective guidance and continuation of the therapy in a large group of patients has become even more crucial. This article discusses the issues related to the pharmacotherapy of chronic coronary syndromes in order to improve prognosis in these therapeutic groups, taking into consideration the safety, dosing observations, therapeutic goals and adverse effects of such therapy. (*Farm Współ 2020; 13: 195-199*)

Keywords: pharmacotherapy, chronic coronary syndrome, telemedicine, SARS-CoV-2

Choroba wieńcowa jest patologicznym procesem, związanym zarówno z potocznie zwaną miażdżycą, czyli tworzeniem się blaszek miażdżycowych w tętnicach wieńcowych, a także, w zaawansowanych przypadkach, z niedokrwieniem poprzez istotne zwężenie, a nawet zamknięcie tych naczyń. Jest ona chorobą przewlekłą i postępującą, wymagającą modyfikacji stylu życia, a w drugiej kolejności także indywidualnej, „szytej na miarę” farmakoterapii [1,2].

Ze względu na charakter choroby wyróżniamy ostre zespoły wieńcowe (ACS) i przewlekłe zespoły wieńcowe (CCS) – to właśnie CCS związane są z istotnym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych w przyszłości, takich jak nagłego zgonu sercowego i zawału serca, stąd stabilizacja i regresja choroby jest niezwykle istotna. Ryzyko to zmniejsza się w przypadku właściwej

modyfikacji stylu życia, skutecznego leczenia farmakologicznego, a także niekiedy w przypadku zastosowania skutecznych zabiegów rewaskularyzacyjnych. Tego rodzaju strategia charakteryzuje się prewencją długoterminową i długotrwałym złagodzeniem lub ustąpieniem objawów choroby wieńcowej [1].

Celami terapeutycznymi poza obniżeniem ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych w przewlekłych zespołach wieńcowych jest złagodzenie niedokrwienia oraz objawów dławicowych, czyli uczucia ucisku czy dyskomfortu w klatce piersiowej w związku z wysiłkiem fizycznym, które ustępują po odpoczynku lub w ciągu pięciu minut po przyjęciu azotanów, najczęściej preparatów nitrogliceryny podjęzykowo. Tutaj istotną rolę odgrywają zarówno regularna aktywność fizyczna, edukacja pacjenta

i leczenie farmakologiczne zmniejszające ryzyko zdarzeń niedokrwiennych, a także zmniejszające postęp dysfunkcji lewej komory [1].

Leczenie farmakologiczne

1. β -adrenolityki

Działanie tej grupy leków na miokardium polega na antagonistycznym wpływie na receptory β_1 - i β_2 -adrenergiczne, wpływając m.in na kurczliwość mięśnia sercowego, prędkość przewodzenia impulsów czy rytm serca.

Dzielimy je pod względem:

- selektywności w stosunku do receptorów β_1 , czyli **kardioselektywności** – aktualnie preferujemy stosowanie kardioselektywnych β -adrenolityków od niekardioselektywnych preparatów w farmakoterapii we wszystkich wskazaniach,
- **wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej (ISA)**, której to właściwości pozwalają na działanie mieszane jako agonista-antagonista, jednocześnie blokując i częściowo pobudzając receptor β -adrenergiczny. Aktualnie nie preferujemy β -adrenolityków cechujących się ISA,
- dodatkowego **działania wazodylatacyjnego**

Są one grupą leków, których stosowanie wiąże się z istotnym zmniejszeniem częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz śmiertelności u części chorych z przebyłym zawałem w ostatnim czasie, a także u chorych z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF). Z drugiej jednak strony, brakuje badań kontrolowanych *placebo* potwierdzających ich korzyści w postaci poprawy rokowania w grupie pacjentów bez niedawno przebytego zawału ani niewydolności serca [1].

U pacjentów, których poddano zabiegowi pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG), zarówno z przebyłym zawałem jak i bez, stosowanie tej grupy leków wiązało się ze zmniejszonym długoterminowym ryzykiem śmierci oraz niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych, jednakże u pacjentów poddanych planowanej przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI), β -adrenolityki nie dawały podobnego efektu.

Dawka β -adrenolityku powinna być dobrana w taki sposób, aby częstotliwość rytmu serca utrzymywała się na poziomie od 55 do 60 uderzeń/min w spoczynku, ze względu na ich docelowe działanie zwalniające rytm serca, ale także wiążące się z tym zmniejszenie śmiertelności u pacjentów, u których taki przedział częstotliwości rytmu serca jest utrzymywany [1,4].

Przewlekłe stosowane β -adrenolityki mogą przyczynić się do zjawiska uzależnienia, objawiającego się zespołem odstawiennym w przypadku gwałtownego zaprzestania terapii – poprzez nagłe wzrosty ciśnienia, a także zaostrzenie przebiegu objawów obecnych chorób układu krążenia. Należy z tego względu zachować pewną ostrożność poprzez stopniowe odstawianie.

Do najczęstszych i najważniejszych działań niepożądanych β -adrenolityków zalicza się męczliwość, bradykardię, obniżenie nastroju, skurcz oskrzeli, obkurczenie naczyń obwodowych, hipotensję ortostatyczną czy impotencję i maskowanie objawów hipoglikemii [1].

Należy zachować ostrożność stosując zarówno β -adrenolityk, jak i niedihydropirydynowe antagonisty kanałów wapniowych, takie jak werapamil i diltiazem, ze względu na możliwość wystąpienia objawów zaostrzenia niewydolności serca oraz spowodowania nadmiernej bradykardii i/lub bloku przedsionkowo-komorowego.

2. Leki przeciwplatekcyjne

Ze względu na to, że istotną rolę w poprawie rokowania u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym odgrywa prewencja wystąpienia objawowej zakrzepicy wieńcowej, najistotniejszymi przedstawicielami grupy leków przeciwplatekcyjnych pozostają kwas acetylosalicylowy (ASA) oraz doustne inhibitory receptora $P2Y_{12}$ – to właśnie podwójne leczenie przeciwplatekcyjne (DAPT) jest podstawą leczenia przeciwzakrzepowego po zawałe serca i w następstwie zabiegu przezskórnej rewaskularyzacji. [1]

Kwas acetylosalicylowy (ASA)

Głównym efektem działania kwasu acetylosalicylowego jest zahamowanie syntezy COX-1 i tym samym tromboksanu TXA_2 , więc zatrzymana w ten sposób prozakrzepowa aktywacja i agregacja płytek krwi jest nieodwracalna przez cały okres życia płytki krwi, a wraz z długotrwałą terapią pozostaje niemalże całkowicie zablokowana.

ASA w dawkach pomiędzy 75 mg a 325 mg stosowana jest jako lek przeciwplatekcyjny, natomiast większe dawki mają już działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, jednakże zjawisko nieadekwatnego zwiększenia dawki wiązane jest z częstszym występowaniem działań niepożądanych pod postacią krwawień w obrębie przewodu pokarmowego. Aktualne dane przemawiają za stosowaniem dawki

75-100 mg u chorych z chorobą niedokrwienną serca lub po przebytym zawale w wywiadzie, celem prewencji zdarzeń niedokrwiennych. [1,5]

Jednoczesne stosowanie ASA i niesteroidowych leków przeciwzapalnych, takich jak np. ibuprofen, istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia niepożądanych zdarzeń sercowo- naczyniowych. [5]

Klopidogrel

Leki z grupy doustnych inhibitorów receptora P2Y₁₂, takie jak klopidogrel czy prasugrel, powodują nieodwracalne zmiany receptora dla ADP znanego jako P2Y₁₂, przez co zahamowana zostaje aktywność cykazy adenylowej, a płytki krwi nie ulegają należytej aktywacji do procesu tworzenia skrzepliny. [1] Ze względu na dwuetapowy metabolizm leku, właściwa odpowiedź na terapię klopidogrelem jest kwestią indywidualną – należy tu brać pod uwagę nie tylko dawkę i możliwe interakcje z innymi lekami, ale także metabolizm wątroby i zmienność genetyczną dotyczącą enzymów cytochromu P450, której występowanie u niektórych pacjentów będzie powodować, że terapia ta może być mniej nieskuteczna.

Podwójne leczenie przeciwplatekcyjne (DAPT)

Zastosowanie klopidogrelu ma największe znaczenie w terapii podwójnej (DAPT) wraz z ASA – według aktualnych zaleceń, pacjent powinien regularnie przyjmować terapię podwójną przez 6-12 miesięcy od zabiegu przezskórnej interwencji wieńcowej z wszczęciem stentu [1].

3. Leki hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron

Do tej grupy leków należą inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI), antagoniści receptora dla angiotensyny II (ARB, inaczej sartany) oraz antagoniści receptora aldosteronowego, jednakże ze względu na najistotniejsze znaczenie inhibitorów konwertazy angiotensyny w poprawie rokowania u pacjentów, jedynie ich zagadnienie zostanie rozwinięte.

Poprzez znoszenie efektu pobudzenia układu RAA i jednoczesne hamowanie układu współczulnego w mechanizmie obwodowym, ta grupa leków charakteryzuje się istotnie plejotropowym działaniem: od rozkurczu naczyń krwionośnych, skutkującego zmniejszeniem oporu naczyniowego, zmniejszeniem retencji sodu i wody oraz obniżeniem ciśnienia, po wpływ hemodynamiczny poprzez zmniejszenie obciążenia

wstępnego i następczego bez odruchowej tachykardii, ponadto u osób z niewydolnością serca przyczyniając się do wzrostu objętości wyrzutowej wraz z postępowaniem leczenia [6].

Do potencjalnych działań „wieńcowych” inhibitorów ACE należą przede wszystkim hamowanie hipertroficznego i hiperplastycznego wpływu angiotensyny II na komórki mięśni gładkich naczyń, w tym także na włóknienie mięśnia serca oraz poprawę stanu śródbłonna naczyń krwionośnych, zarówno poprzez zmniejszenie migracji, adhezji i aktywacji makrofagów, hamowanie agregacji płytek oraz właściwości antyoksydacyjne w tej grupie leków.

ACEI mogą przyczyniać się do zmniejszenia śmiertelności oraz częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych takich jak zawał serca, udar czy niewydolność serca u pacjentów z m.in. dysfunkcją lewej komory, cukrzycą wysokiego ryzyka oraz innymi chorobami sercowo-naczyniowymi w wywiadzie, dlatego też zaleca się ich zastosowanie w leczeniu przewlekłych zespołów wieńcowych, kiedy nie obserwuje się występowania takich przeciwwskazań jak hiperkaliemia oraz ciężkie uszkodzenie nerek. Niejasne jest korzystne działanie ACEI u chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym bez niewydolności serca lub bez dużego ryzyka sercowo-naczyniowego, jednakże zaleca się takie postępowanie w celu kontroli ciśnienia tętniczego. W przypadku nietolerancji ACEI oraz chęci osiągnięcia efektu terapeutycznego zniesienia pobudzenia układu renina-angiotensyna-aldosteron stosuje się ARB, czyli sartany, będące antagonistami receptora typu I dla angiotensyny II [1].

Do działań niepożądanych zaliczamy przede wszystkim hipotensję, suchy kaszel, hiperkaliemię, ostrą niewydolność nerek, a także, ze względu na ich niekorzystny wpływ na płód, ACEI są przeciwwskazane w ciąży oraz w okresie prokreacji, jako że właściwe rozwinięcie układu RAA u płodu jest niezwykle istotne.

4. Statyny

Te leki hipolipemizujące należą do najszerzej zbadanych pod kątem zarówno prewencji pierwotnej jak i wtórnej chorób sercowo-naczyniowych, a ich skuteczność niezależna jest od wieku czy płci pacjenta [7].

Statyny dzielimy na pierwszej generacji, czyli statyny naturalne oraz drugiej generacji, czyli statyny syntetyczne i półsyntetyczne. Ich działanie polega na kompetycyjnym hamowaniu enzymu reduktazy HMG-CoA, więc w efekcie na zmniejszeniu wewnątrz-

komórkowego stężenia cholesterolu oraz zwiększeniu wychwytu lipoprotein LDL z krwi, w wyniku zwiększenia ekspresji receptora dla lipoprotein małej gęstości, czyli LDLR [7].

Jako, że pacjenci z chorobą wieńcową są istotnie obciążeni ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych należy u nich wprowadzić statyny do terapii niezależnie od stężenia cholesterolu LDL, wdrażając także zmianę stylu życia. Oprócz właściwej diety, aktywności fizycznej i tym samym kontroli wagi, zmniejszenie stężenia LDL-C poniżej wartości 70 mg/dl wiąże się ze zmniejszeniem tychże zdarzeń sercowo-naczyniowych [1].

Dla przykładu atorwastatyna w dużych dawkach w okresie okołozabiegowym u pacjentów poddanych angioplastyce wieńcowej wykazywała się zmniejszeniem częstości niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, zarówno u pacjentów przyjmujących ją przewlekłe, jak i tych, którzy wcześniej nie stosowali tej farmakoterapii [1].

Działania niepożądane statyn obejmują przede wszystkim bóle mięśniowe – gdy objawom towarzyszy także co najmniej dziesięciokrotnie podwyższenie aktywności kinazy kreatynowej oraz mioglobinuria możemy mieć do czynienia z rhabdomyolizą, czyli najcięższą postacią działania niepożądanego w formie miopatii, jednakże której częstość jest stosunkowo rzadka. Gdy stosowane są szczególnie duże dawki, możemy mieć do czynienia ze wzrostem aktywności aminotransferazy alaninowej w osoczu, ale także należy mieć na uwadze możliwe interakcje z innymi lekami metabolizowanymi za pośrednictwem cytochromu P450, jak leki przeciwniekcyjne czy antagonisty wapnia. Mimo tego, zaleca się stosowanie terapii statynami u pacjentów z grupy ryzyka niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych w największej tolerowanej dawce, ze względu na liczne korzyści z ich stosowania [7,8].

Podsumowanie

W związku z obecną pandemią COVID-19, telemedycyna stała się niezwykle kluczowa w praktyce

medycznej, umożliwiając świadczenie usług medycznych na odległość, dzięki teleporadom i e-receptom [9]. Z tego względu, optymalizacja leczenia jest szczególnie konieczna, poprzez zapewnienie nie tylko jego dostępności, ale także właściwą kontrolę objawów, dobierając farmakoterapię indywidualnie do każdego pacjenta [1].

W przypadku farmakoterapii przewlekłych zespołów wieńcowych znaczenie mają przede wszystkim jak najniższe ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych przy możliwie jak najmniejszej ilości działań niepożądanych oraz jak największej współpracy ze strony pacjenta – wobec tego należy leczenie dostosować do indywidualnej tolerancji pacjenta na dane leki, jego innych chorób współistniejących i obecnie przyjmowanych leków [1,2].

Poprawa rokowania w tej grupie pacjentów wiąże się z czterema wymienionymi grupami leków, czyli ze stosowaniem głównie β -adrenolityków, leków przeciw-płytkowych, inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz statyn, natomiast początkowe leczenie oprócz leków stosowanych w prewencji wtórnej chorób sercowo-naczyniowych obejmuje także jeden lub dwa leki przeciwdławicowe [1,2].

Obecnie nadal nie jest jasne, czy łączenie tych dwóch wymienionych leków zmniejsza częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych skuteczniej niż przy zastosowaniu tylko jednego leku z grupy β -adrenolityków czy antagonistów wapnia [1].

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Marcin Grabowski

I Katedra i Klinika Kardiologii

Warszawski Uniwersytet Medyczny

UCK WUM

ul. Banacha 1a; 02-097 Warszawa

☎ (+48 22) 599-19-58

✉ grabowski.marcin@me.com

Piśmiennictwo/References

1. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w przewlekłych zespołach wieńcowych. Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłych zespołów wieńcowych (2019). Zeszyty edukacyjne – Kardiologia Polska 1/2020.
2. Diaz A, Bourassa MG, et. al. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. Eur Heart J. 2005;26:967–974. doi: 10.1093/eurheartj/ehi190.
3. Grabowski M. Leczenie farmakologiczne objawów choroby wieńcowej. Farmacja Współczesna 2020; 13: 155-157.

4. Motivala AA, Parikh V, Roe M, et. al. Predictors, Trends, and Outcomes (Among Older Patients ≥ 65 Years of Age) Associated With Beta-Blocker Use in Patients With Stable Angina Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention: Insights From the NCDR Registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9:1639–1648. doi: 10.1016/j.jcin.2016.05.048.
5. Mierzejewska M, Grabowski M. Dostosowanie do terapii przeciwpłytkowej ze szczególnym uwzględnieniem kwasu acetylosalicylowego a ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów starszych. *Farm Współ.* 2019; 12:158-161.
6. Herman LL, Padala SA, Annamaraju P, et. al. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEI). StatPearls Publishing; 2020 Jan.
7. Mierzejewska M, Grabowski M. Nowe cele terapeutyczne i zastosowanie wysokich dawek statyn w leczeniu dyslipidemii – porównanie wytycznych europejskich i amerykańskich. *Farm Współ.* 2019; 12:194-198.
8. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (EAS) do spraw leczenia zaburzeń lipidowych. Wytyczne ESC/EAS dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych w 2016 roku. *Kardiol Pol.* 2016; 74,11: 1234–1318; doi: 10.5603/KP.2016.0157
9. Grabowski M. Recepta farmaceutyczna w praktyce – zmiany w związku z pandemią COVID-19. *Farm Współ.* 2020; 13:111-112.