

COVID-19 και φάρμακα του άξονα: υπάρχει συσχέτιση;

➡ **Κωνσταντίνος Γ. Θωμόπουλος**

Επιμελητής Α΄, Καρδιολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Μ.Α. "Ελενα Βενιζέλου"

Κατά τη διάρκεια και λίγο μετά την περίοδο της καραντίνας λόγω της νόσου COVID-19, έχουν δημοσιευτεί αρκετές επιδημιολογικές μελέτες παρατήρησης για την επίδραση των φαρμάκων του άξονα (αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου και αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης) στην κλινική εκδήλωση και τη βαρύτητα της νόσου, που προκαλείται από τον ιό SARS-CoV-2. Ο σχετικά μεγάλος αριθμός των εν λόγω δημοσιεύσεων οφείλεται στο παθοφυσιολογικό δεδομένο, ότι ο ιός, για να μπορέσει να εισέλθει στα κύτταρα, χρησιμοποιεί ως λειτουργικό υποδοχέα επί της κυτταρικής μεμβράνης την αμινοπεπτιδάση ACE2, που εκφράζεται στο παρέγχυμα διαφορετικών οργάνων, συμπεριλαμβανομένου του πνεύμονα. Τα φάρμακα του άξονα, που χρησιμοποιούνται ευρέως στους ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα (καρδιακή ανεπάρκεια, στεφανιαία νόσος), συμπεριλαμβανόμενης της υπέρτασης, εξ' ορισμού αυξάνουν τη συγκέντρωση της ACE2. Άρα, φαίνεται λογική η υπόθεση εργασίας, ότι οι ασθενείς, που λαμβάνουν φάρμακα του άξονα, ενδεχομένως πρόκειται να εκδηλώσουν πιο συχνά και με μεγαλύτερη κλινική βαρύτητα την COVID-19, σε σχέση με αυτούς που δεν λαμβάνουν φάρμακα του άξονα. Τα αποτελέσματα, από τις μέχρι σήμερα μελέτες παρατήρησης, υποστηρίζουν, ότι η λήψη των φαρμάκων του άξονα δεν συσχετίζεται με αυξημένη επίπτωση της νόσου και δεν προδιαγράφουν χειρότερη κλινική έκβαση. Μάλιστα, στο σύνολό τους οι μεγάλες διεθνείς επιστημονικές εταιρίες, που μελετούν τα

καρδιαγγειακά νοσήματα, έχουν από την πρώτη στιγμή (και ίσως πριν τη δημοσίευση των μελετών παρατήρησης) υποστηρίξει, ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα του άξονα δεν θα πρέπει να τα διακόψουν λόγω της πανδημίας.

Η όλη προσέγγιση του θέματος θα πρέπει να γίνει υπό το φως των υπάρχοντων δεδομένων, που σαφέστατα δεν είναι τυχαίοποιημένα, αλλά εμπίπτουν στην επιδημιολογία. Εκτός των εγγενών προβλημάτων στην ανάγνωση επιδημιολογικών δεδομένων, ο αναγνώστης των πρώτων μελετών, που αφορούν σε συσχετίσεις της COVID-19 με κλινικά (π.χ. λήψη φαρμάκων του άξονα, υποκείμενη καρδιαγγειακή νόσος) και δημογραφικά στοιχεία (π.χ. ηλικία, φύλο) θα πρέπει να είναι πολύ επιφυλακτικός. Πράγματι, τα στοιχεία από τα αρχεία νοσοκομείων των ασθενών με COVID-19 δεν έχουν ακόμη εξεταστεί και ερμηνευτεί με ακρίβεια από τους ερευνητές. Ορισμένοι ασθενείς με διάγνωση της λοίμωξης δεν σημαίνει ότι εκδήλωσαν σοβαρή ασθένεια λόγω της λοίμωξης, αλλά ενδεχομένως να εμφάνισαν επιπλοκές πνευμονικής, καρδιακής ή συστηματικής νόσου προϋπάρχουσας της λοίμωξη από τον SARS-CoV-2. Επίσης, οι ασθενείς με COVID-19 μπορεί να είχαν αρνητική έκβαση λόγω κάποιας νοσοκομειακής λοίμωξης. Επίσης, δεν είναι γνωστό το εάν οι ασθενείς με διάγνωση COVID-19, που δεν νοσηλεύτηκαν στο νοσοκομείο και κατέληξαν στο σπίτι, πραγματικά κατέληξαν λόγω της λοίμωξης ή άλλου παθολογικού αιτίου. Οι ασθενείς που θεωρήθηκε ότι λαμβάνουν φάρμακα του άξονα, δεν είναι γνωστό, εάν τη στιγμή

της λοίμωξης ελάμβαναν τα φάρμακα αυτά ή τα είχαν διακόψει σε προγενέστερο χρόνο. Οι μελέτες, που τελικά δεν συσχετίζουν τη COVID-19 με τη χρήση φαρμάκων του άξονα, καταλήγουν σε αυτό το συμπέρασμα είτε μετά από διορθώσεις για παράγοντες σύγχυσης ή μέσω στατιστικών μοντέλων, όπως τα "propensity scores", έτσι ώστε να εξασφαλίσουν καλό επίπεδο στατιστικής σύγκρισης των ομάδων. Να σημειωθεί, ότι σε πολλές από τις αναλύσεις χωρίς διόρθωση για παράγοντες κινδύνου ή πριν την εφαρμογή των "propensity scores", η συσχέτιση μεταξύ COVID-19 και φαρμάκων του άξονα ήταν θετική και όχι ουδέτερη, όπως εμφανίζεται μετά από στατιστική επεξεργασία.

Ορισμένα ερωτήματα. Για ποιους παράγοντες διορθώνουν οι ερευνητές, εφόσον δεν γνωρίζουν σε ικανοποιητικό βαθμό, με τα παρόντα δεδομένα, την επιδημιολογία της COVID-19; Εφόσον οι μελέτες παρατήρησης στηρίζονται σε στοιχεία που συλλέγονται αναδρομικά, έχουν άραγε καταγραφεί όλοι οι παράγοντες σύγχυσης ή μπορούμε να είμαστε σίγουροι για την αξιοπιστία των αναλύσεων; Είναι

η εφαρμογή στατιστικών μεθόδων, που μιμούνται τυχαίοποίηση (π.χ. propensity score matching), αρκετά ασφαλής; Γνωρίζουμε εάν οι ίδιοι ασθενείς συμπεριλαμβάνονται σε διαφορετικές μελέτες; Είναι ο ορισμός της βαρύτητας της λοίμωξης ίδιος σε διαφορετικές μελέτες; Ποιό είναι το περιθώριο λάθους στα διαγνωστικά kit που χρησιμοποιήθηκαν σε διαφορετικές μελέτες; Έχει κάποιο ρόλο η συμμόρφωση στην αγωγή με φάρμακα του άξονα πριν την COVID-19; Τί συμβαίνει σε ασθενείς με ήπιας ή μέτριας βαρύτητας COVID-19, που δεν νοσηλεύτηκαν και κατέληξαν στο σπίτι;

Στα παραπάνω ερωτήματα, στα οποία ο καθένας από εμάς μπορεί να δώσει διαφορετικές απαντήσεις, είναι αμφιλεγόμενο, τουλάχιστον στο παρόν, το εάν η χρήση φαρμάκων του άξονα για καρδιαγγειακά νοσήματα συσχετίζεται ή όχι με COVID-19. Χρειάζεται πολύ προσεκτική ανάλυση των στοιχείων από τα νοσοκομειακά αρχεία για την άντληση ασφαλών επιδημιολογικών αποτελεσμάτων. Οι μέχρι στιγμής μελέτες είναι και πρέπει να θεωρούνται ως υποθέσεις εργασίας. ■

