



# Pleiotropné účinky sulodexidu a statínov a ich možný prínos u pacientov s Covid-19

Autor:



MUDr. **Ľubomír Fľak**, PhD.  
Klinika Angiológie LF UK a NÚSCH a.s. Bratislava

## Úvod

U pacientov s Covid-19 bola jednoznačne potvrdená zvýšená morbidita a mortalita spôsobená tromboembolickými komplikáciami vo venóznom (hlboká žilová trombóza, pľúcna embólia) a v menšej miere i arteriálnom riečisku (infarkt myokardu, ischemická mozgová príhoda, iné arteriálne a aortálne trombózy) (1). V etiopatogenéze vaskulárnych komplikácií infekcie Covid-19 zohráva dôležitú úlohu poškodenie endotelu (endotelitída), nadmerná zápalová odpoveď organizmu (tzv. cytokínová búrka) a navodený protrombogénny stav (2). Z týchto zistení vyvstala otázka, či lieky používané v kardiovaskulárnej (KV) medicíne, hlavne tie, ktoré ovplyvňujú funkciu endotelu a majú aj protizápalové pôsobenie budú mať pozitívny vplyv na priebeh ochorenia a prognózu pacientov s Covid-19.

Ako lieky s takýmito tzv. pleiotropnými účinkami vnímame v dnešnej KV medicíne sulodexid a statíny. Sulodexid je pre svoje antitrombotické, protizápalové a endotelprotektívne vlastnosti indikovaný u pacientov so žilovými i arteriálnymi ochoreniami, pri ktorých je žiadúce obnovenie poškodeného endotelialneho glykokalyxu a zníženie rizika tromboembolizmu. Prínos statínov v primárnej a sekundárnej prevencii KV ochorení je daný nie len ich účinkom na zníženie LDL cholesterolu, ale ich pozitívny efekt na morbiditu a mortalitu je daný taktiež ich antioxidantnými, endotelprotektívnymi a protizápalovými účinkami.

## Sulodexid a Covid-19, výsledky klinickej štúdie

Vo februári 2021 boli v časopise *Thrombosis and Haemostasis* publikované výsledky randomizovanej klinickej štúdie mexických autorov (3), ktorí sledovali, či pridanie sulodexidu do liečby pacientom vo včasnom symptomatickom štádiu Covid-19 zlepší klinický priebeh ochorenia.

Išlo o **prospektívnu, randomizovanú, placebom kontrolovanú štúdiu**, do ktorej boli zaradení ambulantní pacienti so včasnými klinickými príznakmi Covid-19, muži i ženy vo veku 40-80 rokov, ktorí v čase randomizácie nevyžadovali liečbu kortikoidmi ani antikoagulantmi. V štúdiu bolo analyzovaných 243 pacientov (124 v ramene s liečbou sulodexid 2x2 cps denne a 119 v placebovom ramene) a liečba trvala 21 dní. Demografické a klinické charakteristiky pacientov v oboch skupinách boli podobné. Primárnymi

endpointami štúdie bola potreba a dĺžka hospitalizácie, potreba a dĺžka oxygenoterapie. Sekundárnymi endpointami bola potreba umelej pľúcnej ventilácie, výskyt tromboembolických príhod, veľkých krvácajúcich príhod, mortalita, sérové hladiny CRP a D-diméru.

V priebehu štúdie došlo k zhoršeniu stavu s potrebou domácej oxygenoterapie u 29,4% pacientov v ramene liečenom sulodexidom versus 42% pacientov v placebovom ramene ( $P=0.047$ ). Hospitalizácia bola nutná u 17,7% pacientov liečených sulodexidom a u 29,4% pacientov v placebovom ramene ( $P=0,032$ ). Sulodexid štatisticky signifikantne redukoval riziko oxygenoterapie a hospitalizácie s relatívnym rizikom 0,6 (0,37-0,96;  $p=0,03$ ) a NNT (number needed to treat) na dosiahnutie benefitu bolo 8,5. Počas štúdie zomreli 3 pacienti liečení sulodexidom (2,4%) oproti 7 pacientom v placebovom ramene (5,8%), rozdiel však nebol štatisticky signifikantný ( $P=0,19$ ). Vo výskyte tromboembolických príhod nebol pozorovaný žiadny rozdiel, 2 pacienti (1,6%) v oboch ramenách ( $P=0,96$ ).

Priemerná hodnota D-diméru bola v druhom týždni štúdie signifikantne nižšia v skupine liečenej sulodexidom oproti placebovej skupine (464,75 vs. 897,7 ng/dl;  $p<0,01$ ). Signifikantne nižšia bola v skupine liečenej sulodexidom i hodnota CRP (12,5 vs. 17,8 mg/dl;  $p<0,01$ ). Z ďalších sledovaných parametrov bola zistená nižšia potreba bronchodilatancii v skupine liečenej sulodexidom (70 vs 85 pacientov,  $p=0,01$ ) a signifikantne nižší celkový počet pacient-hospitalizačných dní (počet pacientov x priemerná dĺžka hospitalizácie), 136 v sulodexidovom ramene vs 273 v placebovom ramene ( $P= 0,02$ ).

Hlavnou limitáciou prezentovanej štúdie bol malý počet zaradených pacientov a heterogénne zloženie farmakoterapie pacientov. Sami autori zdôrazňujú potrebu ďalších multicentrických randomizovaných štúdií na potvrdenie nimi zistených dát. V poslednom roku boli publikované i ďalšie práce, ktoré uviedli, že vzhľadom na známe farmakologické vlastnosti sulodexidu, výsledky in-vitro štúdií a klinické skúsenosti, by mohol byť sulodexid vhodnou iniciálnou liečbou ambulantných pacientov s Covid-19 (4, 5).

## Statíny a Covid- 19

Od začiatku Covid-19 pandémie prichádzali údaje o vzťahu užívania statínu k priebehu ochorenia Covid-19. Väčšina prác hovorila o pozitívnom prínose (6, 7), ale boli i také, kde sa prínos užívania statínu nezistil.

Jeden z najväčších súborov pacientov s Covid-19, u ktorého sa sledoval prínos liečby statínom bol **register AHA (American Heart Association)** zahrňujúci **10.541 pacientov** starších ako 40 rokov hospitalizovaných v 104 nemocniciach v USA od januára do septembra 2020 z dôvodu Covid-19 infekcie. Výsledky boli publikované v júli 2021 v časopise PLOS Medicine (9) (Impact factor 11,069 za rok 2020). Z tohto súboru pacientov 4449 (42%) užívalo pred hospitalizáciou statín.

Primárny „outcome“ bola celková hospitalizačná mortalita, pričom v priebehu sledovania zomrelo v tomto súbore 2212 pacientov (21%) (66% z nich malo artériovú hypertenziu, 41% bolo obéznych, 40% malo diabetes mellitus, 32% KV ochorenie). Sekundárny „outcome“ bola potreba hospitalizácie na JIS alebo potreba umelej pľúcnej ventilácie (UPV) alebo smrť, čo bolo označené ako „ťažký priebeh“. Vyskytol sa u 4161 pacientov (39%). 30% pacientov vyžadovalo hospitalizáciu na JIS a 19% vyžadovalo UPV.

V skupine pacientov bez KV ochorenia či hypertenzie (3107 pacientov) viedlo užívanie statínu k 16% redukcii rizika smrti a 8% redukcii „ťažkého priebehu“, ale tento rozdiel nebol štatisticky signifikantný. V skupine pacientov s KV ochorením a hypertenziou viedlo užívanie statínu k štatisticky signifikantnej

41% redukcii rizika smrti (aOR 0,59, 95% CI 0,50-0,69) a štatisticky signifikantnej 25% redukcii rizika „ťažkého priebehu“ (aOR 0,73, 95% CI 0,63-0,84).

Podobné výsledky priniesla i čerstvo publikovaná (10/2021) *observačná populačná štúdia zo Švédska*, ktorá sledovala vplyv užívania statín na Covid-19 mortalitu obyvateľov Štokholmu nad 45 rokov (10). Analyzovaných bolo **963.876 osôb** v období od 1. marca 2020 do 11. novembra 2020. Statín užívalo 169.642 osôb (17,6%). V priebehu sledovania umrelo na Covid-19 infekciu 2 545 osôb. Zistilo sa, že *užívanie statínu pred infekciou viedlo k štatisticky signifikantnému zníženiu rizika smrti o 12 % (aOR 0,88, 95% CI 0,79-0,97, P=0,01)*, pričom tento benefit bol prítomný bez rozdielu na vek, pohlavie alebo indikáciu statínovej liečby. Ak bol statín nasadený až v priebehu infekcie, taktiež došlo k redukcii rizika, ale nie štatisticky signifikantnému (aOR 0,78, 95% CI 0,59-1,05, P=0,10).

Obe prezentované práce sú observačné a teda nemajú váhu randomizovaných prospektívnych štúdií, ktoré v súčasnosti prebiehajú. Predpokladá sa, že za tento pozitívny vplyv statínov sú zodpovedné ich pleiotropné (protizápalové, imunomodulačné) účinky. O statínoch je dlhšie známe, že znižujú hladiny zápalových markerov, pozitívne modulujú priebeh zápalových procesov v organizme a bol popisovaný i lepší priebeh komunitnej bronchopneumónie (11). Dá sa predpokladať, že aj pri infekcii Covid-19, kde dochádza k postihnutiu makro- a mikrocirkulácie na podklade silnej zápalovej reakcie s cytokínovou búrkou a poškodením endotelu, sa uplatnia tieto ich komplexné vlastnosti.

## Záver

Prezentované výsledky možno zhrnúť do nasledovných bodov:

- u pacientov vo včasnom štádiu ochorenia Covid-19 môže užívanie sulodexidu viesť k významnému zníženiu potreby hospitalizácie a oxygenoterapie; sú potrebné ďalšie štúdie na potvrdenie tohto zistenia
- prínos sulodexidu je zrejme daný kombináciou antitrombotického a endotel-protektívneho účinku
- nízky výskyt nežiadúcich účinkov vrátane krvácania zvyraňuje potenciál sulodexidu vo včasnej ambulantnej liečbe pacientov s Covid-19
- na základe dát z veľkých populačných registrov možno predpokladať, že užívanie statínov (hlavne u pacienta s KV ochorením) vedie k zníženiu rizika smrti a ťažkého priebehu infekcie u pacientov s Covid-19
- pozitívny efekt statínov u pacientov s Covid-19 je pravdepodobne taktiež daný ich protizápalovými a imunomodulačnými vlastnosťami

## Literatúra

- (1) Tan BK, Mainbourg S, Friggeri A, et al, Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level meta-analysis, Thorax 2021;7 6:970-979
- (2) McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, et al. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. Lancet Rheumatol 2020; 2:e437–45

- (3) Gonzelez-Ochoa AJ, Raffetto J, Hernandez Ibarra AG, et al. Sulodexid in the treatment of patients with early stages of Covid-19: a randomized controlled trial. *Thromb Haemost* 2021,121(07):944-954, published online 2021 Feb 15. doi:10.1055/a-1414-5216)
- (4) Magnani HN. Rationale for the Role of Heparin and Related GAG Antithrombotics in COVID-19 Infection. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021 Jan-Dec;27:1076029620977702. doi: 10.1177/1076029620977702
- (5) Schulman S, Harenberg J. Anticoagulant treatment of COVID-19 as early as possible – Sulodexide and per-spectives. *Thromb Haemost* 2021. doi: 10.1055/a-1477-3569
- (6) Daniels LB, Sitapati AM, Zhang J, et al. Relation of Statin Use Prior to Admission to Severity and Recovery Among COVID-19 Inpatients. *Am J Cardiol*. 2020;136:149–55. pmid:32946859
- (7) Saeed O, Castagna F, Agalliu I, et al. Statin use and in-hospital mortality in patients with diabetes mellitus and COVID-19. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(24):e018475. Epub 2020/10/24. pmid:33092446
- (8) Butt JH, Gerds TA, Schou M, et al. Association between statin use and outcomes in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a nationwide cohort study. *BMJ Open*. 2020;10(12):e044421. Epub 2020/12/06. pmid:33277291
- (9) Daniels LB, Ren J, Kumar K, et al. (2021) Relation of prior statin and anti-hypertensive use to severity of disease among patients hospitalized with COVID-19: Findings from the American Heart Association’s COVID-19 Cardiovascular Disease Registry. *PLoS ONE* 16(7): e0254635. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254635>
- (10) Bergqvist R, Ahlqvist VH, Lundberg M, et al. (2021) HMG-CoA reductase inhibitors and COVID-19 mortality in Stockholm, Sweden: A registry-based cohort study. *PLoS Med* 18(10): e1003820. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003820>.
- (11) Grudzinska FS, Dosanjh DP, Parekh D, et al. Statin therapy in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Med (Lond)*. 2017;17(5):403–7. Epub 2017/10/05. pmid:28974587