

IVABRADINA IN POTS (Postural orthostatic tachycardia syndrome) POST COVID

Giuseppe Trisolino – Spec. in Cardiologia, Segretario Regionale ANCE Emilia Romagna

La pandemia da Covid sta generando una nuova categoria di pazienti, quelli che vengono chiamati “long-haulers”, ovvero coloro che dopo mesi dall’infezione iniziale (spesso lieve o moderata), non riescono ancora a guarire. Sono stimati dal 10 al 30 % e si ipotizza che il virus riesca a persistere in piccole quantità nascondendosi in alcuni organi nel corpo, ma il sistema immunitario continua a percepirne la presenza. In particolare le mast cells e i macrofagi continuano a secernere non più una “tempesta di citochine” ma una “pioggia di citochine” che sono segno di infiammazione cronica persistente e che causano i sintomi debilitanti e l’incapacità a guarire completamente. La sindrome da tachicardia ortostatica posturale (Postural orthostatic tachycardia syndrome o POTS) è una forma di disfunzione neurovegetativa caratterizzata da un incremento esagerato e sostenuto della frequenza cardiaca durante l’ortostatismo (almeno 30 battiti/minuto), in assenza di cali significativi della pressione arteriosa. Questa condizione può influire gravemente sulla qualità della vita. E’ tipicamente causata da un’infezione virale, un trauma, un intervento chirurgico o dovuta al riposo a letto forzato e più comunemente colpisce le giovani donne che sono atleti o molto attive. Recentemente POTS è stato identificato come un sintomo “long-haulers” di COVID-19. Allo stato delle conoscenze non vi sono motivi di sospettare che i pazienti affetti da POTS siano a rischio più elevato rispetto alla popolazione generale, tuttavia, se i pazienti hanno anche ipertensione, diabete, asma o una malattia autoimmune, il rischio incrementa in modo significativo. Inoltre, nei pazienti con POTS, la febbre può causare un aumento ancora maggiore della frequenza cardiaca rispetto alle persone sane. Gli attuali trattamenti farmacologici sono molto limitati e vanno all’aumento dell’introito di sale e liquidi alle calze compressive, dall’esercizio fisico di tipo aerobico (passeggiate, nuoto, bicicletta) alla terapia cognitivo comportamentale oltre ai beta-bloccanti, fludrocortisone ecc. Un gruppo di ricercatori della University of California San Diego School of Medicine, ha studiato l’effetto dell’ivabradina, molecola che è in grado di ridurre la frequenza cardiaca attraverso un’inibizione selettiva della corrente pacemaker specifica If (corrente “funny”) che controlla la depolarizzazione spontanea delle cellule del nodo, senza influenzare la pressione arteriosa, sui pazienti con POTS. Gli autori hanno misurato fattori come la frequenza cardiaca, la qualità della vita (QOL) e i livelli di norepinefrina (NE), ormone dello stress e neurotrasmettitore che viene utilizzato come misura dell’attività del sistema nervoso simpatico. I 22 pazienti con POTS iperadrenergici (definiti da livelli plasmatici di NE > 600 pg/ml e test anomalo al tilt test) che hanno completato lo studio (età media di 33,9 +/- 11,7 anni, 95,5% donne), sono stati randomizzati a iniziare ivabradina o placebo per 1 mese. Alla fine del mese, tutti i partecipanti sono stati sottoposti a un periodo di washout in cui né il farmaco né il placebo sono stati presi per una settimana. Dopo il periodo di washout, i partecipanti che avevano precedentemente ricevuto ivabradina sono passati al placebo e viceversa per un mese. Il follow up è stato di 2,5 mesi. La frequenza cardiaca, il QOL e i livelli di NE nel plasma sono stati misurati al basale e alla fine di ogni mese di trattamento. Prima dello studio, i pazienti POTS avevano una frequenza cardiaca elevata compresa tra 100 e 115 battiti al minuto in ortostatismo. L’outcome primario, la variazione della frequenza cardiaca (in piedi o in posizione supina) a 1 mese, è stato di 13,1 bpm nel gruppo ivabradina, assunta due volte al giorno, rispetto a 17,0 bpm nel gruppo placebo (p = 0,001) con una diminuzione di circa 77 battiti/min. Vi erano stati miglioramenti significativi nella QOL alla RAND 36-Item Health Survey 1.0 sul piano fisico (p = 0,008) e sociale (p = 0,021). La variazione della noradrenalina (in piedi vs. supina) a 1 mese è stata di 442 pg / ml nel gruppo ivabradina rispetto a 532 pg / ml nel gruppo placebo (p = 0,056). I pazienti in trattamento con ivabradina non hanno avuto effetti collaterali significativi, come bradicardia o ipotensione. In conclusione, l’ivabradina, in questo studio che ha utilizzato un disegno crossover randomizzato, in

doppio cieco, controllato con placebo, è apparsa sicura ed efficace nel migliorare significativamente la frequenza cardiaca e la qualità della vita nei pazienti con POTS iperadrenergici. L'ivabradina può rappresentare, quindi, una possibile opzione per i pazienti in cui viene confermata la diagnosi di POTS. Pam Taub, ricercatore dello studio, ha sottolineato che “quando possiamo abbassare la frequenza cardiaca, stiamo fornendo a questi pazienti la capacità di alzarsi in piedi, qualcosa che prima non potevano fare senza difficoltà a causa della loro diagnosi POTS”.

Riferimenti

- 1) Blair P. Grubb *Postural Tachycardia Syndrome Circulation*. 2008;117:2814–2817
- 2) Prerna Garg, Umang Arora et al. *The “post-COVID” syndrome: How deep is the damage? Journal of Medical Virology, Wiley, 29 settembre 2020, DOI:10.1002/jmv.26465.*
- 3) Pam R Taub 1, Adena Zadourian et al. *Randomized Trial of Ivabradine in Patients With Hyperadrenergic Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome J Am Coll Cardiol*. 2021 Feb 23;77(7):861-871. doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.029.