

26.03.2020

Особенности ведения пациентов с болезнями системы кровообращения во время пандемии COVID-19

Коронавирусная инфекция (COVID-19) - инфекционное респираторное заболевание, вызываемое коронавирусом SARS-CoV-2. COVID-19 способен оказывать весомое влияние на пациентов с сердечно-сосудистой патологией, утяжеляя их состояние и повышая риск смерти. Кроме того, осложнениями самой коронавирусной инфекции могут быть острое повреждение миокарда, миокардит, аритмии, эмболии и другие кардио-респираторные заболевания. Следует так же учитывать возможное негативное влияние на сердечно-сосудистую систему лекарственных средств, используемых в лечении COVID-19.

По предварительным данным от 25% до 50% пациентов с COVID-19 имеют фоновые заболевания. Показатели летальности для коморбидных пациентов существенно выше, чем в среднем у населения при наличии следующей патологии: рак, гипертония, хронические респираторные заболевания, диабет, сердечно-сосудистые заболевания. Опубликованные и неофициальные отчеты указывают на случаи острой сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, миокардита и остановки сердца; как с любой острой болезнью, более высокая кардиометаболическая потребность может ускорить сердечные осложнения. С учетом высокой смертности у пациентов с имеющейся фоновой кардиоваскулярной патологией и COVID-19 особенное значение имеет коррекция ведения пациентов в таких случаях.

Артериальная гипертензия¹

В настоящее время в мире развивается пандемия вируса COVID-19. Одними из главных факторов тяжелого протекания COVID-19-ассоциированной инфекции являются сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет. Если в общей популяции заболевших новым коронавирусом смертность составляет 2,3%, то среди пациентов с хроническими заболеваниями летальность повышается в 2-3 раза и составляет около 6-7% (при наличии АГ - 6,0%, онкологических заболеваний - 5,6%, хронических болезней легких - 6,3%, сахарного

¹ Подготовлено заведующим лабораторией артериальной гипертензии к.м.н. Павловой О.С.

диабета - 7,3). В последние 2 недели появляются сообщения об опасности приема пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА). В экспериментальных моделях установлено, что рецепторы АПФ2 являются "входными воротами" для коронавируса при его проникновении в клетки человека. В этой связи появились предположения о том, что прием иАПФ и БРА может повышать риск заболевания коронавирусной инфекцией у пациентов, принимающих эти группы препаратов. Поскольку иАПФ и БРА являются важным компонентом лечения у миллионов пациентов с АГ и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, Американский колледж кардиологов, Американская ассоциация сердца и Американское общество сердечной недостаточности опубликовали 17 марта 2020 года совместное заявление, в котором подчеркивается, что на данный момент нет никаких серьезных доказательств наличия каких-либо специфических эффектов от приема иАПФ и БРА у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, заболевших COVID-19. Не следует отменять препараты этих групп, если они были назначены пациентам до возникновения вирусной инфекции. Первичная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), в том числе в легких, а не ее ингибирование, повышает вероятность неблагоприятных исходов, особенно у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Европейское общество кардиологов (ESC) выступило с [официальным заявлением-призывом](#) к лечащим врачам и пациентам не доверять необоснованным сообщениям о том, что прием определенных лекарств против АГ (блокаторов РААС) может ухудшать состояние пациентов при заболевании коронавирусной инфекцией. ESC настоятельно рекомендует не менять терапию и продолжать принимать назначенные лекарства.

Ишемическая болезнь сердца²

Согласно наблюдениям Guan et al. (2020) стабильная болезнь коронарных артерий (БКА) диагностирована у 27 (2,5%) из 1099 пациентов с COVID-19, встречаемость у тяжелых и нетяжелых, умерших и выживших пациентов существенно не различалась. По данным Zhou et al. (2020) стабильная БКА имела место у 15 (7,9%) из 191 пациента с COVID-19, при этом в 2 раза чаще диагностировалась у умерших в сравнение с живыми.

Для лечения стабильной БКА используются:

² подготовлено заведующим лабораторией хронической ИБС д.м.н. Суджаевой О.А. на основании документа: Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Bondi-Zoccai G, Brown TS, Nigoghossian CD, Zidar DA, Haythe J, Brodie D, Beckman JA, Kirtane AJ, Stone GW, Krumholz HM, Parikh SA, Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic, Journal of the American College of Cardiology (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>.

1. **Лекарственные средства, влияющие на симптомы/ишемию миокарда (антиангинальные):** бета-адреноблокаторы, антагонисты ионов кальция, нитраты пролонгированного действия, ивабрадин, ранолазин, никорандил, триметазидин.

2. **Лекарственные средства для вторичной профилактики развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий:** *дезагреганты* (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, тикагрелор, празугрел), *антикоагулянты* (ривароксабан), *лекарственные средства для лечения дислипидемии* (статины, фибраты, селективные ингибиторы абсорбции холестерина и некоторых растительных стеринов в кишечнике).

По показаниям назначаются лекарственные средства для лечения сахарного диабета, сердечной недостаточности (иАПФ, БРА, сердечные гликозиды, мочегонные, антагонисты минералокортикоидных рецепторов), артериальной гипертензии, противоаритмические препараты, авитамины К, новые оральные антикоагулянты.

Лекарственные средства, используемые для лечения и профилактики COVID-19 инфекции, обладают различным воздействием на сердечно-сосудистую систему (вплоть до развития кардиотоксичности), могут потенцировать побочные эффекты препаратов для лечения БКА, оказывать влияние на их метаболизм, что следует учитывать при проведении терапии стабильной БКА.

Ингибиторы HMG-CoA редуктазы (статины) могут взаимодействовать с противовирусными лекарственными средствами лопинавир/ритонавир, что может привести к миопатии из-за повышения концентрации статинов при совместном применении. В частности, **ловастатин и симвастатин противопоказаны для совместного применения с лопинавиром/ритонавиром из-за риска рабдомиолиза.** Другие статины, в том числе аторвастатин и розувастатин, должны быть назначены в минимально возможной дозе, не превышая максимальную дозу, указанную производителем.

Лопинавир/ритонавир могут влиять на активность ингибиторов рецепторов P2Y₁₂ тромбоцитов через ингибирование цитохрома CYP3A4, что приводит к снижению концентрации активных метаболитов **клопидогрела** и прасугрела в сыворотке и повышению сывороточных концентраций тикагрелора. Учитывая повышение уровня тикагрелора в сыворотке на фоне совместного применения с указанными противовирусными препаратами, их одновременное использование не рекомендуется в США и Канаде из-за повышенного риска кровотечений.

Есть доказательства того, что клопидогрель не всегда может обеспечить достаточное ингибирование тромбоцитов при одновременном назначении с лопинавиром/ритонавиром, что не имело место для прасугрела по данным VerifyNow P2Y₁₂ assay.

Если ингибирование P2Y₁₂ необходимо при лечении лопинавиром/ритонавиром (например, после ЧКВ, ОКС, при непереносимости ацетилсалициловой кислоты), при стабильной БКА можно

использовать прасугрел. Однако, если он противопоказан (т.е. инсульт или ТИА, низкий индекс массы тела или активное патологическое кровотечение), могут использоваться другие дезагреганты с использованием анализа агрегатограммы и функции тромбоцитов.

Иммуномодулирующий препарат хлорохин активно исследуется для лечения COVID-19. Хлорохин, который использовался в качестве противомаларийного средства, блокирует вирусную инфекцию путем повышения рН эндосом, необходимых для слияния вируса/клетки. Хлорохин и тесно связанный гидроксихлорохин имеют промежуточную-замедленную кардиотоксичность. Факторы риска ее развития: длительный прием (> 3 месяцев), превышение дозы с учетом веса, ранее существовавшее заболевание сердца и почечная недостаточность. Хлорохиновая кардиотоксичность проявляется в виде рестриктивной или дилатационной кардиомиопатии или нарушений проводимости, что может быть обусловлено внутриклеточным ингибированием лизосомальных ферментов в кардиомиоцитах. Кроме того, из-за влияния хлорохина на ингибирование цитохрома CYP2D6 концентрация бета-адреноблокаторов, метаболизирующихся через CYP2D6 (например, метопролол, карведилол, пропранолол или лабеталол) может увеличиться. Увеличение концентрации бета-адреноблокаторов **требует тщательного контроля сердечного ритма и артериального давления**. На фоне терапии обоими препаратами, а также при их совместном использовании с другими QT пролонгирующими лекарственными средствами повышается риск развития тахикардии *torsade des pointes* у пациентов с электролитными нарушениями. Предполагается, что краткосрочное воздействие хлорохина при лечении COVID-19 обуславливает меньший риск этих зависимых от продолжительности терапии побочных эффектов.

Таким образом, накопленных данных недостаточно для того, чтобы сформировать рекомендации по ведению стабильной БКА у пациентов с COVID-19. При проведении терапии стабильной БКА необходимо придерживаться рекомендаций относительно дозирования препаратов с учетом лекарственного взаимодействия (табл. 1).

Таблица 1 - Рекомендации по дозированию и коррекции доз с учетом лекарственного взаимодействия

противовирусное лечение	Препарат для взаимодействия	Механизм лекарственного взаимодействия и коррекция дозы	Прочее
Рибавирин	<u>Антикоагулянты:</u> ВАРФАРИН	Механизм неизвестен. Коррекция дозы не требуется	Мониторирование МНО
Лопинавир/ ритонавир	<u>Антикоагулянты:</u> Апиксабан	Ингибирование цитохрома CYP3A4:	При отсутствии противопоказаний

	Ривароксабан	Апиксабан следует назначать в 50% дозы (не применять, если показано 2,5 мг в день). Ривароксабан одновременно не следует принимать.	й можно назначать дабигатран или варфарин
	<u>Антиагреганты:</u> Клопидогрел Тикагрелор	Ингибирование цитохрома CYP3A4: уменьшается эффект клопидогрела. Не назначать. Повышается эффект тикагрелора. Не назначать.	Рассмотреть прасугрел, если нет противопоказаний к применению. Если использовались другие дезагреганты, рассмотреть тестирование функциональной активности тромбоцитов (агрегатограмма)
	<u>Статины:</u> Аторвастатин Розувастатин Ловастатин Симвастатин	Ингибирование OATP1B1 и BCRP: Розувастатин следует скорректировать до максимальной дозы 10 мг/сут. Ингибирование CYP3A4: Аторвастатин должен быть скорректирован до максимальной дозы 20 мг/сут Ловастатин и симвастатин не должны назначаться	Начинать с минимально возможной дозы розувастатина и аторвастатина и титровать. Правастатин и питавастатин также могут быть рассмотрены
	<u>Антиаритмические препараты:</u> Пролонгирующие интервал QT Дигоксин	Ингибирование P-гликопротеина Мониторирование концентрации дигоксина, снижение дозы дигоксина	Использовать с осторожностью с противоритмическими препаратами
Хлорохин/г	<u>Бета-</u>	Ингибирование CYP	Использовать с

идроксихлорохин	<u>адреноблокаторы:</u> метопролол, карведилол, пропранолол, лабетолол Пролонгирующие интервал QT Дигоксин	2D6 Рассмотреть уменьшение дозы бета-адреноблокаторов Ингибирование Р-гликопротеина Мониторирование концентрации дигоксина, снижение дозы дигоксина	осторожностью с противоаритмическими препаратами
Финголимоид	<u>Препараты, вызывающие брадикардию</u> Бета-адреноблокаторы, антагонисты ионов кальция, ивабрадин <u>Антиаритмические препараты:</u> Пролонгирующие интервал QT Класс I Класс III	Ингибитор рецептора сфингозин-1-фосфата (на миоцитах предсердий): не совмещать с классами IA и III антиаритмиков	Использовать с осторожностью с лекарственными средствами, удлиняющими QT
Метилпреднизолон	<u>Антикоагулянты:</u> ВАРФАРИН	Механизм неизвестен. Дозирование с учетом МНО	Мониторирование МНО

ОКС³

С учетом противопоказаний рекомендовано назначение лекарственных средств, потенциально стабилизирующих атеросклеротические бляшки (статины, бета-блокаторы, ацетилсалициловая кислота, ингибиторы ангиотензин превращающего фермента) пациентам с ОКС.

На основании клинико-anamnestических данных (эпидемиологический анамнез, измерение температуры) рационально разделить поступающих с диагнозом “ОКС” пациентов на следующие категории:

³ Подготовлено заведующим лабораторией неотложной кардиологии к.м.н. Стельмашком В.И.

- лица с минимальной вероятностью инфицирования COVID-19 (отсутствие контактов с инфицированными пациентами+отсутствие гипертермии);
- лица, контактировавшие с инфицированными пациентами (уровни контактов 1 и 2);
- лица, инфицированные COVID-19.

Пациентам с ОКС, имеющим минимальную вероятность инфицирования COVID-19, оказание медицинской помощи должно выполняться в соответствии с клиническим протоколом (постановление МЗ РБ №59 от 06.06.2017 г.)

Решение о типах лечебных мероприятий и их агрессивности для остальных групп лиц должны приниматься в соответствии с клиническим течением как ОКС, так и коронавирусной инфекции.

При ОКС без подъема сегмента ST у инфицированных COVID-19 пациентов (за исключением случаев тяжелой пневмонии), а также лиц уровня контактов 1 и 2;

- проведение инвазивной стратегии лечения показано только при наличии высокого риска, стратифицируемого по шкале GRACE;

- в клиниках, имеющих несколько более одного ангиографического аппарата, рекомендовано выполнение коронарографии и ЧКВ в специальных изолированных рентгеноперационных;

- при мультифокальном характере поражения коронарных артерий отдавать предпочтение выполнению ЧКВ, а не коронарного шунтирования, при условии технической возможности проведения рентгенэндоваскулярного лечебного вмешательства;

- пациентам с тяжелой пневмонией, вне зависимости от тяжести течения ОКС, первоначально показано консервативное лечение; решение вопроса о проведении диагностических и лечебных рентгенэндоваскулярных вмешательств рекомендовано принимать после прогрессивного улучшения течения пневмонии;

- при наличии низкого и среднего риска рекомендовано консервативная терапия; решение вопроса о проведении диагностических и лечебных рентгенэндоваскулярных вмешательств рекомендовано принимать после исключения наличия вируса в организме пациента.

- проведение неинвазивных инструментальных методов исследования должны быть ограничены, программы реабилитации - сокращены.

При ОКС с подъемом сегмента ST у инфицированных COVID-19 пациентов (за исключением случаев тяжелой пневмонии), а также лиц уровня контактов 1 и 2;

- лица, поступившие спустя 12 ч от момента развития ОКС, в случае стабильного течения заболевания, должны получать исключительно консервативную терапию;

- лицам, поступившим в течение первых 12 ч от момента развития ОКС, в качестве реперфузионной терапии, при отсутствии противопоказаний, должна выполняться тромболитическая терапия;

- ЧКВ должно быть выполнено в следующих клинических ситуациях: наличие противопоказаний к проведению тромболитической терапии, рецидив ангинозных болей, злокачественные нарушения ритма, нестабильность гемодинамики после успешно выполненной тромболитической терапии, рецидив ангинозных болей, злокачественные нарушения ритма, нестабильность гемодинамики у пациентов, изначально леченных консервативно;

- в клиниках, имеющих несколько более одного ангиографического аппарата, рекомендовано выполнение коронарографии и ЧКВ в специальных изолированных рентгенооперационных;

- пациентам с тяжелой пневмонией, вне зависимости от тяжести течения ОКС, первоначально показано консервативное лечение; решение вопроса о проведении диагностических и лечебных рентгенэндоваскулярных вмешательств рекомендовано принимать после прогрессивного улучшения течения пневмонии;

- проведение неинвазивных инструментальных методов исследования должны быть ограничены, программы реабилитации - сокращены.

Лечение пациентов с ОКС, инфицированных COVID-19, а также лиц уровня контактов 1 и 2, должно быть ускорено, с последующим переводом в специализированные инфекционные больницы.

Нарушения ритма⁴

Виды аритмий, подлежащих обязательной госпитализации:

- неконтролируемая фибрилляция предсердий (ФП) – пароксизм с высоким проведением на желудочки,
- желудочковая тахикардия (ЖТ) устойчивая или с нарушением гемодинамики,
- другие аритмии с нарушением гемодинамики и пресинкопальными/синкопальными состояниями.

Лечение данных пациентов должно быть ускорено, чтобы обеспечить быстрое лечение и выписку из стационара.

Брадикардия - стимуляция:

- срочные имплантации кардиостимуляторов для симптомной АВ блокады должны продолжаться в соответствии с текущими рекомендациями,
- имплантации при дисфункции синусового узла могут быть разумно отложены,
- рассмотреть возможность удаленного мониторинга устройств.

Имплантация ICD:

⁴ Подготовлено в.н.с лаборатории нарушения сердечного ритма РНПЦ «Кардиология» к.м.н. Часнойтем А.Р.

- срочные имплантации ИКД для вторичной профилактики после остановки сердца или ЖТ с синкопе должны продолжаться,
- имплантация ИКД для первичной профилактики должна оцениваться с учетом риска в каждом конкретном случае, и может быть отложена, принимая, что для пациента существует риск, связанный с задержкой имплантации,
- устройства желательно контролировать при использовании функции удаленного мониторинга.

Имплантация CRT:

- плановая имплантация или замена на CRT-P могут быть разумно отложены,
- CRT для пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью следует рассматривать в каждом конкретном случае,
- имплантации CRT-D для вторичной профилактики после остановки сердца или ЖТ с синкопе должны продолжаться,
- имплантация CRT-D для первичной профилактики должна оцениваться в каждом конкретном случае, но может быть отложена, с учетом риска, связанного с задержкой имплантации,
- устройства желательно контролировать при использовании функции удаленного мониторинга.

Замена ЭКС:

- большинство плановых замен ЭКС могут быть отложены,
- срочные замены, например, для EOL у ЭКС зависимых пациентов должны продолжаться.

Абляция:

- при незлокачественных аритмиях (без нарушения гемодинамики и отсутствия достоверно повышенного риска внезапной сердечной смерти) можно отложить,
- для ФП с быстрым проведением на желудочки у пациентов с WPW - выполнять,
- манифестирующий синдром WPW с синкопальными/пресинкопальными состояниями – выполнять,
- у пациентов с вторичной недостаточностью и кардиомиопатией, индуцированными тахикардией - выполнять,
- ЖТ у пациентов, которые невозможно контролировать с помощью лекарственных препаратов – выполнять абляцию.

Антиаритмическая терапия

В отношении медикаментозной антиаритмической терапии необходимо тщательно принимать во внимание возможные лекарственные взаимодействия антиаритмических препаратов и противовирусных и других сопутствующих медикаментов, особенно у лиц с такими состояниями как аритмогенная дисплазия (кардиомиопатия) миокарда правого желудочка, синдром удлиненного QT-интервала, синдром Бругада и др.

Венозные тромбозы⁵

Инфицированные COVID-19 пациенты, вероятно, имеют повышенный риск венозных тромбозов (ВТЭ). Хотя пока нет опубликованных серий случаев, есть сообщения о том, что у госпитализированных пациентов с тяжелой COVID-19 инфекцией зачастую имеет место изменение параметров коагуляции. В многоцентровом ретроспективном когортном Китайском исследовании **повышение уровня Д-димера > 1 г/л ассоциировалось со смертью в стационаре** даже после многопараметрической адаптации⁶

В другом исследовании, сравнивающем выживших после COVID-19 с не выжившими, последние имели значительно более высокие уровни Д-димера и продуктов деградации фибрина. У 71,4% погибших имели место клинические критерии диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром)⁷

В дополнение к ДВС пациенты в критическом состоянии с длительной иммобилизацией подвержены высокому риску ВТЭ. Сосудистое воспаление также может способствовать гиперкоагуляции и эндотелиальной дисфункции у таких пациентов. У пациентов с COVID-19, находившихся в критическом состоянии, имевших клиническое ухудшение, о чем свидетельствует гипоксия или гемодинамическая нестабильность, также следует учитывать возможность развития ВТЭ.

Оптимальный режим тромбопрофилактики для пациентов, госпитализированных с применением COVID-19 не известен. Таким образом, у пациентов с COVID-19 должны использоваться современные руководства и одобренные стратегии⁸.

Учитывая лекарственное взаимодействие между некоторыми противовирусными препаратами и прямыми пероральными антикоагулянтами (табл. 1), **низкомолекулярные гепарины или нефракционированный гепарин** с или без механической профилактики ВТЭ предпочтительны в остром периоде у госпитализированных пациентов.

Противовирусные препараты, используемые для лечения COVID-19 (рибавирин и лопинавир/ритонавир) могут влиять на дозировку антикоагулянтов: рибавирин имеет различное влияние на дозирование варфарина. Использование лопинавира/ритонавира может потребовать

⁵ Подготовлено заведующим лабораторией хронической ИБС д.м.н. Суджаевой О.А.

⁶ Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020.

⁷ Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost 2020.

⁸ Witt DM, Nieuwlaat R, Clark NP et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. Blood Adv 2018;2:3257-3291

⁸ Подготовлено зав. лабораторией хронической сердечной недостаточности к.м.н. Курлянской Е.К.

снижения дозы или отказа от лекарств, опосредованных СYP3, таких как ривароксабан и аписабан.

Сердечная недостаточность⁸

Сердечная недостаточность наблюдается у 23,0% пациентов с COVID-19⁵. На сегодняшний день нет достоверных данных, является ли сердечная недостаточность причиной либо следствием коронавирусной инфекции.

Известно, что в 51,9% случаев сердечная недостаточность ассоциирована с летальным исходом и встречается чаще, чем острая почечная недостаточность.

При оценке тяжести сердечной недостаточности у пациента следует учитывать легочную гипертензию, ассоциированную с COVID-19, особенно в контексте с тяжелым поражением паренхимы легких и развитием острого респираторного дистресс - синдрома.

Трансплантация сердца и COVID-19

У лиц после ортотопической трансплантации сердца не выявлена более высокая заболеваемость COVID-19 при использовании рутинных мер профилактики⁹.

Текущие рекомендации мировых кардиологических обществ состоят в том, чтобы продолжить трансплантацию сердца без изменений в иммуносупрессивной терапии, если SARS-CoV-2 подтвержден лабораторно и нет клинических проявлений в течение 2-4 недель. Следует избегать доноров с подтвержденным COVID-19 либо при подозрении на коронавирусную инфекцию. Если у донора COVID-19 подтвержден лабораторно, то от момента отрицательной ПЦР должно пройти не менее 14 дней.

Следует использовать оптимальные стратегии скрининга у данной категории пациентов, чтобы предотвратить возможное инфицирование в будущем. Кроме того, рекомендуется проводить скрининг всех донорских сердец, учитывая наличие бессимптомных пациентов.

⁹ Wang H, Yang P, Liu K et al. SARS coronavirus entry into host cells through a novel clathrin and caveolae-independent endocytic pathway. *Cell Res* 2008;18:290-301.