

Особенности оказания медицинской помощи при коронавирусной инфекции пациентам с ишемической болезнью сердца.

д.м.н.Смакотина С.А.

Зав.каф.госпитальной терапии и клинической
фармакологии КемГМУ

Лекция основана на руководстве по диагностике и лечению болезней системы кровообращения (БСК) в контексте пандемии COVID-19 (краткая версия)

- Рабочая группа: Шляхто Е. В., Конради А. О., Виллевальде С. В., Звартау Н. Э., Яковлев А. Н., Соловьева А. Е., Медведева Е. А., Ситникова М. Ю., Трукшина М. А., Федотов П. А., Баутин А. Е., Бойцов С.А., Лебедев Д. С., Михайлов Е. Н., Моисеева О. М., Дупляков Д. В., Павлова Т. В., Певзнер Д. В., Хрипун А. В., Явелов И. С., Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г., Григорьева Н. Ю., Козиолова Н. А., Мальчикова С. В., Орлова Я. А., Петрова М. М., Ребров А. П., Фомин И. В., Чесникова А. И., Шапошник И. И.



«Единственное, что всерьез угрожает господству человека на планете, это – вирус»

Joshua Lederberg, Нобелевский лауреат по физиологии и медицине (1958)

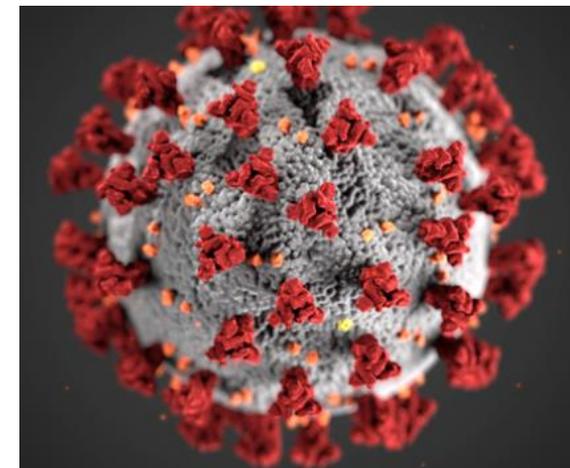
Коронавирусы (*Coronaviridae*) – это большое семейство РНК- содержащих вирусов, способных инфицировать человека и некоторых животных

Наиболее частые серотипы коронавирусов:

- HCoV-229E
- HCoV-NL63
- HCoV-OC43
- HCoV-NK41

Вирусная этиология синдрома острой простуды

1. Риновирус 30 – 50%
2. **Коронавирус 10 – 15%**
3. Грипп 5 – 15%
4. Респираторно-синцитиальный вирус 5%
5. Аденовирус <5%
6. Энтеровирус <5%
7. Метапневмонический вирус
8. Неизвестная этиология 20 – 30%



Эпидемиология COVID-19

- Выделение вируса от больного максимально в первые 1-3 дня от начала болезни и может начинаться за 48 часов до начала заболевания.
- Вирус может быть выделен из фекалий но пока доказательств реализации фекально-орального механизма передачи нет.
- Выделение вируса обычно продолжается до 12 дней в легких/умеренных случаях и в течение >2 недель в тяжелых случаях.
- У выздоровевших пациентов ПЦР может быть положительной после исчезновения симптомов.
- Существенной циркуляции вируса в популяции не наблюдается (0,14% из 320 000 протестированных лиц).
- Подавляющее большинство случаев заражения возникает при контакте с клинически манифестированными случаями (у 1-5% из 38 000 близких контактов развивается COVID-19).
- Передача в большинстве случаев осуществляется в семейных кластерах (75-85% кластеров).

Эпидемиология COVID-19

**ВОСПРИИМЧИВОСТЬ К ВОЗБУДИТЕЛЮ ВЫСОКАЯ У
ВСЕХ ГРУПП НАСЕЛЕНИЯ**

**По имеющимся данным молодые люди и дети менее
восприимчивы к коронавирусу нового типа**

**Группы риска тяжёлого течения заболевания и риска летального
исхода:**

- Лица старше 60 лет;**
- Пациенты с хроническими болезнями (сахарным диабетом, болезнями органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, онкологическими заболеваниями).**

Инфекция COVID-19

Вирус передаётся:

- воздушно-капельным (при кашле, чихании, разговоре);
- воздушно-пылевым;
- Контактным;
- фекально-оральным?

Факторы передачи:

- воздух;
- пищевые продукты;
- предметы обихода, контаминированные COVID-19.

Подозревать инфекцию новым коронавирусом можно, если человек:

- имеет симптомы ОРВИ, бронхита, пневмонии;
- за последние 14 дней побывал в странах, где сейчас имеет место вспышка заболевания;
- контактировал с побывавшими из эпид неблагополучных стран по COVID-19;
- контактировал с заражёнными вирусом COVID-19.



Стандартное определение случая, рекомендуемое ВОЗ

Подозрительный случай на COVID-19 инфекцию:

- ✓ Наличие клинических проявлений острой респираторной инфекции, бронхита, пневмонии **в сочетании** со следующими данными эпидемиологического анамнеза:
 - посещение за последние 14 дней до появления симптомов эпидемиологически неблагополучных по COVID-19 стран и регионов;
 - наличие тесных контактов за последние 14 дней с лицами, находящимися под наблюдением по инфекции, вызванной новым коронавирусом COVID-19, которые в последующем заболели;
 - наличие тесных контактов за последние 14 дней с лицами, у которых лабораторно подтверждён диагноз.

Вероятный случай:

- ✓ Случай, соответствующий определению подозрительного случая, при котором результат лабораторного исследования на наличие COVID-19 является сомнительным или положительным.

Подтверждённый случай:

- ✓ Случай лабораторного подтверждения инфекции, вызванной COVID-19, независимо от клинических симптомов.

Клинические особенности коронавирусной инфекции

Инкубационный период составляет от 2 до 14 суток.

Основные симптомы:

- Повышение температуры тела (>90%);
- Кашель преимущественно сухой или с небольшим количеством мокроты, (80%);
- Одышка (55%), наиболее тяжелая к 6-8-му дню от момента заражения;
- Миалгии и утомляемость (44%);
- Ощущение заложенности в грудной клетке (>20%);
- Спутанность сознания (9%);
- Головная боль (8%);
- Кровохарканье (5%);
- Диарея (3%);
- Тошнота, рвота;
- Сердцебиение.

Данные симптомы в дебюте инфекции могут наблюдаться в отсутствии повышения температуры тела

Классификация по степени тяжести течения COVID-19

- **Легкая степень тяжести** - с поражением только верхних дыхательных путей;
- **Средне-тяжелое течение** - развитие пневмонии без дыхательной недостаточности;
- **Тяжелая** - развитие пневмонии с развитием дыхательной недостаточности (ЧДД ≥ 30 в минуту, сатурации $\leq 93\%$, $P_{aO_2}/F_{iO_2} < 300$, или появлением инфильтратов в легких в виде матового стекла», занимающих более 50% легких в течение 24-48 часов);
- **Очень тяжелая/критическая форма** - пневмония, ОРДС, сепсис, септический шок, полиорганная недостаточность

Клинические варианты течения коронавирусной инфекции

Острая респираторная инфекция

- Слабость без выраженного ухудшения общего состояния
- Увеличение лимфоузлов шеи (характерно для болеющих детей)
- Боль при глотании
- Першение в горле
- Сухой кашель
- Заложенность носа
- Ринорея (редко)
- При осмотре: гиперемия слизистой задней стенки глотки, гиперемия и отек слизистой оболочки носа

*Если заболевание не осложнено, то оно длится
около 5 - 7 дней*

Ухудшение может наступать на 3 - 7 день заболевания

Симптомы COVID-19 в сравнении с привычными

Симптомы	COVID-19	Простуда	Грипп	Аллергия
Жар	Часто	Редко	Часто	Иногда
Сухой кашель	Часто	Умеренно	Часто	Иногда
Затрудненное дыхание	Часто	Нет	Нет	Часто
Головная боль	Иногда	Редко	Часто	Иногда
Боли в мышцах	Иногда	Часто	Часто	Нет
Больное горло	Иногда	Часто	Часто	Нет
Утомление	Иногда	Иногда	Часто	Иногда
Диарея	Редко	Нет	Иногда (у детей)	Нет
Насморк	Редко	Часто	Иногда	Часто
Чихание	Нет	Часто	Нет	Часто

По данным: CDC, ВОЗ, American College of Allergy, Asthma and Immunology, Business Insider

Клинические варианты течения коронавирусной инфекции

Внебольничная пневмония

- Острое начало
- Головная и мышечная боль
- Резкое повышение температуры (до 38 градусов и более)
- Озноб
- Выраженный кашель
- Заложенность нос
- Расстройства пищеварения (диарея, рвота)
- Повышение артериального давления
- Тахикардия
- Гипоксемия – SpO₂ < 90% (по данным пульсоксиметрии)

Тяжелое течение COVID-19

Перкуссия:

- определяется притупление легочного звука

Аускультация:

- с обеих сторон выслушиваются влажные крепитирующие и мелкопузырчатые хрипы
- на высоте вдоха хрипы становятся более интенсивными, после кашля они не исчезают, не меняются в зависимости от положения тела больного

Рентгенография:

- инфильтрация преимущественно в периферических отделах легочных полей
- при прогрессировании процесса инфильтрация нарастает, зоны поражения увеличиваются, присоединяется ОРДС

- **Признаком тяжелого течения COVID-2019 является быстрое прогрессирование дыхательной недостаточности, увеличение одышки, снижение сатурации кислорода по данным пульсоксиметрии.**
- **Эти симптомы являются основными клиническими ориентирами для экстренной госпитализации больных в отделение интенсивной терапии.**

Поражение сердечно-сосудистой системы и COVID-19

Возможные механизмы повреждения миокарда:

- Взаимодействие вируса через ACE-2 рецепторы с клетками миокарда;
- Повреждение миокарда вследствие цитокинового шторма;
- Кардиотоксичность назначаемых противовирусных препаратов;
- Гипоксемия и респираторная дисфункция;
- Сочетание нескольких факторов

НЕОБХОДИМО НАЗНАЧЕНИЕ КАРДИОПРОТЕКТОРОВ В ГРУППАХ РИСКА, ПРИ СРЕДНЕ-ТЯЖЕЛОМ И ТЯЖЕЛОМ ТЕЧЕНИИ COVID-19

Zheng, Y. Y., Ma, Y. T., Zhang, J. Y., & Xie, X. (2020). COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology*, 1-2.

Общий алгоритм при COVID-19



Диагностика COVID-19

- Выявление РНК 2019-nCoV методом ПЦР
- Биологическим материалом для исследования являются: материал, полученный при взятии мазка из носа, носоглотки и/или ротоглотки, промывные воды бронхов, полученные при фибробронхоскопии (бронхоальвеолярный лаваж), (эндо)трахеальный, назофарингеальный аспират, мокрота, биопсийный или аутопсийный материал легких, цельная кровь, сыворотка, моча.

Основным видом биоматериала для лабораторного исследования является мазок из носоглотки и/или ротоглотки.

Table 2. Results of Real-Time Reverse-Transcriptase–Polymerase-Chain-Reaction Testing for the 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV).*

Specimen	Illness Day 4	Illness Day 7	Illness Day 11	Illness Day 12
Nasopharyngeal swab	Positive (Ct, 18–20)	Positive (Ct, 23–24)	Positive (Ct, 33–34)	Positive (Ct, 37–40)
Oropharyngeal swab	Positive (Ct, 21–22)	Positive (Ct, 32–33)	Positive (Ct, 36–40)	Negative
Serum	Negative	Negative	Pending	Pending
Urine	NT	Negative	NT	NT
Stool	NT	Positive (Ct, 36–38)	NT	NT

* Lower cycle threshold (Ct) values indicate higher viral loads. NT denotes not tested.

Общая лабораторная диагностика при COVID-19

- **Исследование уровня СРБ** в сыворотке крови. Уровень СРБ коррелирует с тяжестью течения, распространенностью воспалительной инфильтрации и прогнозом при пневмонии. Быстрое и существенное повышение уровня С-реактивного белка указывает на возможность **присоединение вторичной инфекции** (вирусно-бактериальная пневмония).
- **Биохимический анализ крови** (мочевина, креатинин, электролиты, печеночные ферменты, билирубин, глюкоза, альбумин). Не дает какой-либо специфической информации, но обнаруживаемые отклонения могут указывать на наличие органной дисфункции, декомпенсацию сопутствующих заболеваний и развитие осложнений, имеют определенное прогностическое значение, оказывают влияние на выбор лекарственных средств и/или режим их дозирования - **повышение аминотрансфераз**.
- **Определение D-димера** - **существенно возрастает**, что потенциально служит фактором риска для неблагоприятного прогноза.
- **Уровень прокальцитонина** - **в норме**.
- **Определение уровень IL-6 и IL-10**. У пациентов в тяжелом состоянии экспрессия значительно **повышается**. Можно использовать в оценке риска развития тяжелого состояния.

Электрокардиография

- Не несет какой-либо специфической информации.
- Но, известно, что вирусная инфекция и пневмония помимо декомпенсации хронических сопутствующих заболеваний увеличивают риск развития нарушений ритма и острого коронарного синдрома.
- Определенные изменения на ЭКГ (например, удлинение интервала QT) требуют внимания при оценке кардиотоксичности ряда антибактериальных препаратов

Rg ОГК

- При отсутствии возможности выполнения КТ, необходимо выполнить **обзорную рентгенографию органов грудной клетки** в передней прямой и боковой проекциях.
- При неизвестной локализации воспалительного процесса целесообразно выполнять исследование в правой боковой проекции.
- При Rg ОГК выявляют двусторонние сливные инфильтративные затемнения.
- Чаще всего наиболее выраженные изменения локализуются в базальных отделах легких.
- Наличие небольшой количества плеврального выпота.

КТВР ОГК

- **Изменения в легких на КТ могут проявляться раньше, чем клинические симптомы.**
- На ранних стадиях часто обнаруживаются многоочаговые тени или субплевральные фокусы уплотнения по типу «матового стекла», расположенные на периферии лёгких, в субплевральной зоне и обеих нижних долях.
- В некоторых случаях субплевральных фокусов уплотнения по типу «матового стекла» наблюдаются междольковые септальные утолщения и внутридольковые интерстициальные утолщения, которые выглядят как субплевральный сетчатый узор - рисунок «булыжной мостовой».
- В небольшом числе случаев могут наблюдаться одиночные, локальные поражения или узелковое (очаговое) поражение, распределенное в соответствии с бронхом, с периферийными изменениями в виде субплевральных фокусов уплотнения по типу «матового стекла».
- Прогрессирование заболевания наблюдается чаще в течение 7-10 дней, при этом нарастает и увеличивается плотность поражённых участков по сравнению с предыдущим исследованием, а также наблюдаются уплотнённые поражённые участки с признаком воздушной бронхограммы.

КТВР ОГК

- В критических случаях может наблюдаться дальнейшее распространение уплотнения, когда плотность всего лёгкого в целом демонстрирует повышенную замутнённость, симптом «белое лёгкое».
- После того, как состояние пациента улучшится, субплевральные фокусы уплотнения по типу «матового стекла» могут полностью исчезать, а некоторые уплотнённые поражённые участки реализуются в фиброзные полосы или субплевральный сетчатый узор.
- Пациенты с несколькими дольковыми поражениями, особенно с обширными поражёнными участками, должны оставаться под наблюдением на предмет обострения заболевания.
- Пациенты с характерными лёгочными проявлениями заболевания по данным КТ должны быть изолированы, с последующим постоянным контролем биологических образцов на COVID-19, даже если ранее были отрицательные результаты.

Характерные признаки COVID-19 по данным КТВР ОГК

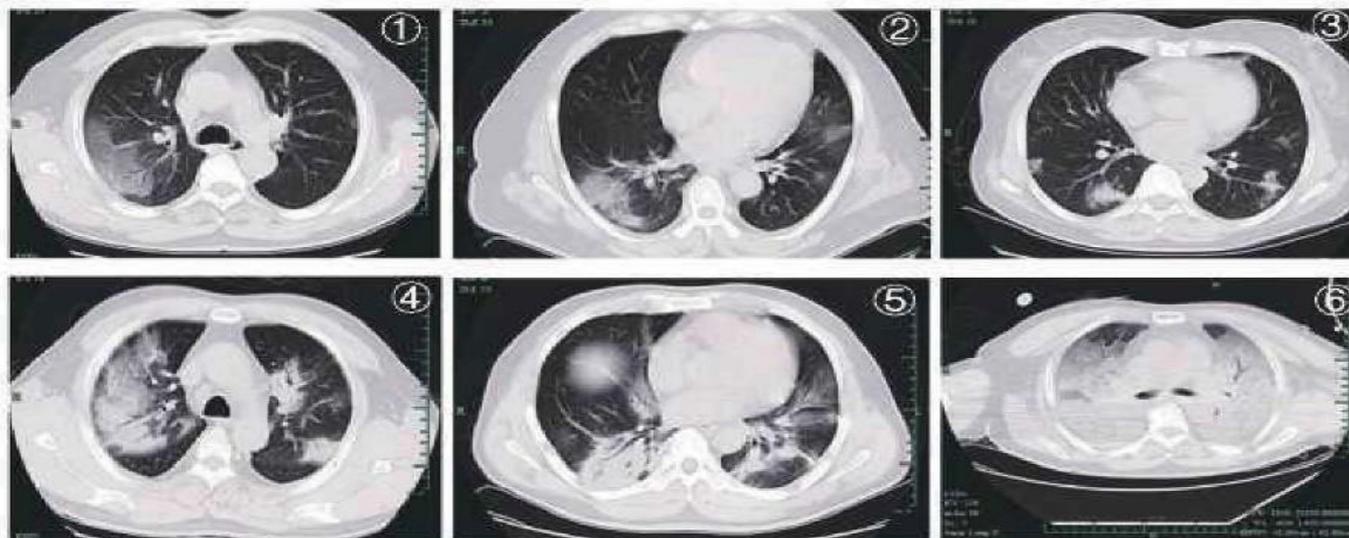


Рис. 1 и 2 Очаговые субплевральные фокусы уплотнения по типу «матового стекла»;

Рис. 3 Узелки и очаговая экссудация;

Рис. 4 и 5 Многоочаговые уплотнения на пораженных участках;

Рис. 6: Диффузные уплотнения, «белое лёгкое», «ватное легкое», «снежная буря».

Срочное выполнение КТ сердца

рекомендуется в следующих ситуациях:

- Острая боль в грудной клетке с достаточной клинической вероятностью ИБС;
- Стабильная боль в грудной клетке с высоким риском осложнений или при подозрении на коронарную анатомию высокого риска;
- Пациенты, требующие срочного вмешательства (например, транскатетерной имплантации/реконструкции аортального или митрального клапанов, закрытие ушка левого предсердия);
- Оценка состояния ушка левого предсердия при острой фибрилляции предсердий перед восстановлением синусового ритма;
- Острое развитие кардиомиопатии в стационаре при низкой промежуточной предтестовой вероятности ИБС, когда КТ сердца может изменить тактику ведения;
- Оценка дисфункции искусственного левого желудочка;
- Острая симптомная дисфункция протеза клапана, инфекционный эндокардит, перивальвулярное поражение при инфекционном эндокардите, возможный абсцесс клапана;
- Вновь выявленные образования сердца, предположительно злокачественные, при необходимости планирования биопсии или хирургического вмешательства;
- Исключение тромбоза левого желудочка при сомнительной ЭхоКГ, когда альтернативные диагностические исследования (например, магнитнорезонансная томография (МРТ)) невозможны

Принципы лечения COVID-19

Этиотропное

по клиническому опыту ведения пациентов с атипичной пневмонией, связанной с коронавирусами SARS-CoV и MERS-CoV, выделяют препараты этиологической направленности (как правило, использованных в комбинации):

- лопинавир+ритонавир;
- рибавирин;
- препараты интерферонов

Опубликованные на сегодня сведения о результатах лечения с применением данных препаратов не позволяют сделать однозначный вывод об их эффективности/неэффективности, в связи с чем их применение **допустимо по решению врачебной комиссии**, если возможная польза для пациента превысит риск.

Патогенетическое

- достаточное количество жидкости; при выраженной интоксикации показаны энтеросорбенты
- инфузионная терапия под контролем состояния у пациентов в тяжелом состоянии (с осторожностью)
- для профилактики отека мозга, легких целесообразно проводить инфузионную терапию на фоне форсированного диуреза
- мукоактивные препараты с целью улучшения отхождения мокроты
- бронхолитическая ингаляционная терапия бронхообструктивного синдрома

Симптоматическое

- купирование лихорадки
- комплексная терапия ринита / ринофарингита
- комплексная терапия бронхита

Жаропонижающие назначают при температуре выше 38,0°C.

При плохой переносимости лихорадочного синдрома, головных болях, повышении артериального давления и выраженной тахикардии (особенно при наличии ишемических изменений или нарушениях ритма) жаропонижающие используют и при более низких цифрах.

Наиболее безопасными препаратами являются ибупрофен и парацетамол

Этиотропная терапия COVID-19

COVID-19 без поражения нижних дыхательных путей

- **Интерферон-альфа** по 3000 МЕ - 5-6 раз в день интраназально 5 дней.

COVID-19 с поражением нижних дыхательных путей

- **Интерферон-альфа** по 3000 МЕ - 5-6 раз в день интраназально 5 дней.
- **Рибавирин** 2000 мг - нагрузочная доза. Далее 4 дня по 1200 мг каждые 8 часов, 4-6 дней по 600 мг каждые 8 часов.
- **Лопинавир/ритонавир** (калетра) (400 мг лопинавира/100 мг ритонавира) назначаются каждые 12 часов в течение 14 дней в таблетированной форме. В случае невозможности перорального приема препаратов Лопинавир/ритонавир (400 мг лопинавира/100 мг ритонавира) вводится в виде суспензии (5 мл) каждые 12 часов в течение 14 дней через назогастральный зонд.
- **Интерферон IFN-β1b** назначается в дозе 0.25 мг/мл (8 млн МЕ) подкожно в течение 14 дней (всего 7 инъекций).

Симптоматическая терапия COVID-19

- **Лечение коморбидных заболеваний, состояний и осложнений осуществляется в соответствии с клиническими рекомендациями, стандартами медицинской помощи по данным заболеваниям и состояниям, осложнениям.**
- При пневмонии не рекомендовано назначение ГКС.
- Купирование лихорадки (жаропонижающие препараты - парацетамол, ибупрофен).
- Комплексная терапия ринита и/или ринофарингита (увлажняющие / элиминационные препараты, назальные деконгестанты);
- Комплексная терапия бронхита (мукоактивные, бронхолитические и прочие средства).
- С целью улучшения отхождения мокроты при продуктивном кашле назначают мукоактивные препараты (ацетилцистеин, амброксол, карбоцистеин, комбинированные препараты, в том числе растительные средства на основе экстракта плюща, тимьяна, первоцвета).
- При бронхообструктивном синдроме - бронхолитическая ингаляционная (с использованием небулайзера) терапия (сальбутамол, фенотерола комбинированные средства (ипратропиябромид+фенотерол)).

Принципы АБТ при COVID-19

В связи с высоким риском суперинфекции пациентам с клиническими формами коронавирусной инфекции, протекающими с пневмонией, может быть показано назначение антимикробных препаратов



Выбор антибиотиков и способ их введения осуществляется на основании:

- тяжести состояния пациента,
- анализе факторов риска встречи с резистентными микроорганизмами (предшествующий прием антибиотиков, сопутствующие заболевания, и др.);
- результатов микробиологической диагностики

У пациентов в критическом состоянии целесообразно стартовое назначение одного из антибиотиков:

- защищенных аминопенициллинов;
- цефтаролина фосамила;
- «респираторных» фторхинолонов;

Бета-лактамы антибиотики должны назначаться в комбинации с макролидами для внутривенного введения

При отсутствии положительной динамики в течение заболевания, при доказанной стафилококковой инфекции (при выявлении стафилококков, устойчивых к метицилину) целесообразно применение препаратов, обладающих высокой антистафилококковой и антипневмококковой активностью:

- линезолид;
- ванкомицин

Принципы терапии неотложных состояний COVID-19

• Инфузионная терапия

Гипотонические кристаллоидные растворы, растворы на основе крахмала не рекомендуются к применению. Необходимо вести пациентов в нулевом или небольшом отрицательном балансе

• НИВЛ

При отсутствии эффекта от первичной респираторной терапии – оксигенотерапии, начальной тактикой допускается НИВЛ; альтернативной НИВЛ также может служить высокоскоростной назальный поток

• ИВЛ

Проводится при неэффективности НИВЛ— гипоксемии, метаболическом ацидозе или отсутствии увеличения индекса PaO_2/FiO_2 в течение 2 часов, высокой работе дыхания

• ЭКМО

Основным показанием является ОРДС средней тяжести и тяжелого течения с длительностью проведения любой ИВЛ не более 5 суток.

• Септический шок

Незамедлительная внутривенная инфузионная терапия кристаллоидными растворами (30 мл/кг, инфузия 1 литра раствора в течение 30 мин. или ранее)

НИВЛ – неинвазивная искусственная вентиляция легких (ИВЛ)

ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

Показания для перевода в ОРИТ

(достаточно одного из критериев)

- ❑ Нарастающая и выраженная одышка;
- ❑ Цианоз;
- ❑ Частота дыхания > 30 в минуту;
- ❑ Сатурация $SpO_2 < 90\%$;
- ❑ Артериальное давление АДсист < 90 мм рт. ст.;
- ❑ Шок (мраморность конечностей, акроцианоз, холодные конечности, симптом замедленного сосудистого пятна (>3 сек), лактат более 3 ммоль/л);
- ❑ Дисфункция центральной нервной системы (оценка по шкале комы Глазго менее 15 баллов);
- ❑ Острая почечная недостаточность (мочеотделение $< 0,5$ мл/кг/ч в течение 1 часа или повышение уровня креатинина в два раза от нормального значения);
- ❑ Печеночная дисфункция (увеличение содержания билирубина выше 20 мкмоль/л в течение 2-х дней или повышение уровня трансаминаз в два раза и более от нормы);
- ❑ Коагулопатия (число тромбоцитов < 100 тыс./мкл или их снижение на 50% от наивысшего значения в течение 3-х дней).

Профилактика коронавирусной инфекции

Меры неспецифической профилактики, направленные на:

Источник инфекции

- Изоляция больных в боксированные помещения/палаты инфекционного стационара;
- Назначение этиотропной терапии

Механизм передачи

- Соблюдение правил личной гигиены
- Использование одноразовых медицинских масок, - использование СИЗ для медработников;
- Проведение дезинфекционных мероприятий;
- Утилизация мед. отходов класса В;
- Транспортировка больных специальным транспортом

Контингент

- Элиминационная терапия («промывка» носа р-ром NaCl)
- Местное использование лекарств, обладающих барьерными функциями;
- Своевременное обращение в медицинские организации при появлении симптомов

Специфическая профилактика

В настоящее время средства специфической профилактики COVID-19 не разработаны

Медикаментозная профилактика

- для взрослых интраназальное введение рекомбинантного интерферона альфа
- для беременных только интраназальное введение рекомбинантного интерферона альфа 2b

Взаимосвязи COVID-19 с сердечно-сосудистыми заболеваниями

- Любой инфекционный процесс может спровоцировать развитие острых и обострение хронических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).
- Наличие только ССЗ не ассоциировано с более высоким риском заражения коронавирусом, однако ассоциировано с более высоким риском осложнений при присоединении инфекции.
- Пожилые пациенты с сопутствующими состояниями чаще инфицируются SARS-CoV-2, в особенности при наличии АГ, ишемической болезни сердца (ИБС) и СД

Частота и исходы при сочетании COVID-19 и сердечно-сосудистых заболеваний при COVID-19

- АГ и СД – наиболее частые (до 30%) сопутствующие состояния при COVID-19. У пациентов с тяжелым течением неблагоприятными исходами (искусственная вентиляция легких, смерть) - более высокая частота ССЗ.
- Более высокая летальность у пациентов с ССЗ.

В Китае при средней летальности 2,4% у пациентов с COVID-19 (n=72 314), при наличии АГ она составила 6%, СД – 7,3%, ССЗ – 10,5%.

Механизмы этих ассоциаций неясны.

Обсуждаются:

- более высокая распространенность ССЗ у пациентов пожилого и старческого возраста (согласно имеющимся отчетам Китая, США и Италии, наиболее высокая смертность наблюдается у пожилых)
- Функциональные нарушения иммунной системы
- Повышенные уровни АПФ2.

Поражение сердечно-сосудистой системы при COVID-19

- При COVID-19 в одном исследовании (n=41) отмечалось миокардиальное повреждение (диагностированное на основании повышения высокочувствительного тропонина I), в другом исследовании (n=138) – острое кардиальное повреждение (7,2% случаев), шок (8,7%) и аритмии (16,7%), большинство из пациентов с этими осложнениями требовали интенсивной терапии.

Ухудшение течения хронических ССЗ при респираторных вирусных инфекциях

- Декомпенсация вследствие несоответствия возросших метаболических потребностей и сниженного сердечного резерва.
- Высокий риск осложнений вследствие разрыва атеросклеротической бляшки при вирус-индуцированном воспалении у пациентов с СН и ИБС характеризуются особенно высоким риском, при этом **рекомендуются препараты, стабилизирующие бляшки, такие как статины.**
- Риск тромботических осложнений (например, тромбоза стентов) вследствие прокоагулянтного эффекта воспаления, использование **антиагрегантной и антикоагулянтной терапии может способствовать снижению риска.**
- Развитие полиорганной недостаточности, вероятно, опосредованное провоспалительным цитокиновым ответом при вирусных инфекциях.

Острое миокардиальное/ кардиальное повреждение при COVID-19

- Поражение сердечно-сосудистой системы может диагностироваться у 40% пациентов, умерших от инфекции COVID-19.
- Возможные механизмы:
- сигнальные пути АПФ2, вовлечённые в каскад повреждения сердца (снижение экспрессии АПФ2, дисрегуляция ренин-ангиотензиновой системы);
- Патологический системный воспалительный ответ, который проявляется «цитокиновым штормом», вызванным дисбалансом ответа Т-хелперных клеток 1 и 2 типа, приводит к полиорганной недостаточности, и в том числе к поражению сердечно-сосудистой системы;
- дыхательная дисфункция и гипоксией (окислительный стресс, внутриклеточный ацидоз и повреждение митохондрий), приводящие к повреждению кардиомиоцитов;
- дисбаланс между возросшими метаболическими потребностями и снижением сердечного резерва;
- риск разрыва атеросклеротической бляшки вследствие вирусиндуцированного воспаления; ☒ риск тромботических осложнений (например, тромбоза стента) ввиду прокоагулянтного и протромбогенного эффекта системного воспаления;
- микроваскулярное повреждение, вследствие гипоперфузии, повышенной сосудистой проницаемости, ангиоспазма, прямого повреждающего действия вируса на эндотелий коронарных артерий.

Повреждение сердечно-сосудистой системы, ассоциированное с противовирусной терапией

- Обсуждается ассоциированное с противовирусной терапией поражение сердца при лечении COVID-19
- Поэтому при лечении COVID-19, особенно при использовании противовирусных препаратов, необходим регулярный мониторинг риска кардиотоксичности.

Тактика ведения при хронической ИБС

- Обобщенного мнения в отношении тактики ведения пациентов с хронической ИБС в условиях пандемии COVID-19 на сегодняшний день нет.
- Ключевые положения:
- Продолжить прием всех рекомендованных препаратов, с особым вниманием к терапии, стабилизирующей бляшку (статины, аспирин, блокаторы РААС, бета-блокаторы). В настоящее время нет доказательств рисков, ассоциированных с приемом сердечно-сосудистых препаратов, и вероятностью заражения коронавирусной инфекцией. Возможны лекарственные взаимодействия
- Рассмотреть возможность усиления антитромбоцитарной терапии у пациентов с предшествующими вмешательствами на коронарных артериях.
- Определить пациентов группы риска развития осложнений в краткосрочном периоде, требующих приоритетного внимания.
- Исключить ОКС (ЭКГ, анализ уровня тропонина), рассмотреть индивидуально в зависимости от клиники необходимость визуализирующих методов (ЭхоКГ, КТ сердца, коронарной ангиографии).
- Выполнение КТ сердца может быть предпочтительнее коронарной 14 ангиографии с учетом высокой нагрузки на персонал рентгенангиографических операционных в условиях высокого потока экстренных пациентов.

Общие рекомендации по тактике ведения при ОКС и COVID-19

- При оказании помощи пациентам с ОКС в сочетании с COVID-19 или при подозрении на коронавирусную инфекцию следует придерживаться принципов действующих клинических рекомендаций по диагностике и лечению ОКС как в части определения тактики лечения, так и в отношении медикаментозной терапии.
- Следует учитывать возможность значимых межлекарственных взаимодействий при одновременном назначении противовирусных препаратов со статинами, антиагрегантными препаратами и пероральными антикоагулянтами, однако, в настоящее время данная проблема изучена недостаточно для обоснования практических рекомендаций.

Лекарственная терапия сочетания COVID-19 и сердечно-сосудистых заболеваний

ИАПФ

- В настоящее время нет экспериментальных или клинических данных, свидетельствующих о благоприятном или неблагоприятном влиянии терапии ингибиторами АПФ, блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА) или другими блокаторами ренин-ангиотензиновой системы (РААС) на исходы у пациентов с COVID-19 или у пациентов с COVID-19, имеющих ССЗ и получающих терапию этими препаратами.
- Рекомендуется продолжить терапию блокаторами РААС у пациентов, уже получающих их по показаниям (АГ, ИБС, сердечная недостаточность). Имеются неоспоримые доказательства того, что отказ от этих препаратов существенно увеличивает риск сердечно-сосудистых катастроф (инфаркт, инсульт).
- Не следует добавлять или отменять терапию блокаторами РААС, за исключением действий, основанных на стандартной клинической практике.
- Если у пациента с ССЗ диагностируется COVID-19, решение о продолжении терапии принимается индивидуально, исходя из статуса гемодинамики и клинических проявлений.
- Теоретические сомнения и данные о поражении сердечно-сосудистой системы при COVID-19 требуют проведения дополнительных исследований как можно скорее.

Статины

- Статины оказывают множественные иммуномодулирующие эффекты и могут способствовать повышению врожденного противовирусного иммунного ответа.
- В эксперименте на моделях, инфицированных вирусом гриппа, комбинация статинов и кофеина снижала выраженность повреждения легких.
- Рекомендуется продолжить прием статинов, если они были уже назначены.
- При наличии показаний для терапии статинами и в отсутствии противопоказаний рассмотреть вопрос о назначении терапии статинами.
- Возможны лекарственные взаимодействия с противовирусными препаратами:
- При необходимости назначения с лопинавиром + ритонавиром – начинать с наименьшей возможной дозы розувастатина (максимальная доза 10 мг) и аторвастатина (максимальная доза 20 мг) с последующей титрацией. Можно рассмотреть правастатин и питевастатин. Не назначать ловастатин и симвастатин.

Нестероидные противовоспалительные средства, в том числе аспирин

- В соответствии с национальными руководствами пациенты и медицинские работники могут продолжать использовать нестероидные противовоспалительные средства (НПВП), в том числе ибупрофен, согласно инструкции по применению. Текущая позиция предполагает использование этих препаратов в минимально эффективной дозе в течение возможно кратчайшего периода времени.
- Пациентам любого возраста, принимающим ацетилсалициловую кислоту в низких дозах при заболеваниях сердца, следует продолжить прием.
- Подтвержденная или подозреваемая инфекция COVID-19 не является поводом для прекращения приема ацетилсалициловой кислоты.
- Нет клинических данных о применении НПВП у пациентов с подтвержденной или подозреваемой COVID-19. Однако пациентам с сердечной недостаточностью или АГ при лихорадке или боли предпочтительнее назначать ацетаминофен нежели другие НПВП во избежание декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний.

Побочные эффекты используемых для лечения COVID-19 препаратов в отношении сердечно-сосудистой системы

- Азитромицин, хлорохин/ гидроксихлорохин, лопинавир + ритонавир – риск кардиотоксичности и жизнеугрожающих аритмий (могут вызывать удлинение QT и желудочковую тахикардию по типу пируэт).
- Для контроля кардиотоксичности необходимо проведение инструментального (оценка QTc при ЭКГ до начала лечения и далее 1 раз в 5 дней) и клинического мониторинга, в том числе интервала QT, при появлении жалоб и у следующих групп риска:
 - мужчины старше 55 лет,
 - женщины старше 65 лет,
 - лица любого возраста, имеющие в анамнезе ССЗ

Антиаритмические и ритм-урежающие препараты и терапия COVID-19

- Лопинавир + ритонавир – использовать с осторожностью, мониторировать концентрацию дигоксина для возможного снижения дозы.
- Хлорохин, гидроксихлорохин – может потребоваться снижение дозы бетаблокаторов и дигоксина (мониторировать концентрацию).
- Финголимод не назначать совместно с антиаритмиками класса IA и III, использовать с осторожностью с другими антиаритмиками и препаратами, удлиняющими QT.

Блокаторы кальциевых каналов и терапия COVID-19

- Лопинавир + ритонавир потенциально могут взаимодействовать с амлодипином, дилтиаземом, верапамилом, увеличивая концентрацию препаратов в крови.
- Требуется контроль интервалов PQ и QT на ЭКГ. Доза амлодипина и дилтиазема может быть снижена на 50%.

Антитромбоцитарные препараты и терапия COVID-19

- Лопинавир + ритонавир посредством ингибирования ферментов группы CYP3A4 цитохрома P450 могут влиять на активность ингибиторов P2Y₁₂, что сопровождается снижением концентрации активных метаболитов клопидогрела и прасугрела, и повышением концентрации тикагрелора.
- При необходимости назначения ингибитора P2Y₁₂ препаратом выбора является прасугрел.
- В случае наличия противопоказаний к его использованию могут быть использованы другие препараты данного класса, при условии контроля функциональной активности тромбоцитов с применением анализаторов.

Антикоагулянты и терапия COVID-19(1)

Лопинавир + ритонавир

- Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении антикоагулянтов и ингибиторов протеазы.
- Применения апиксабана следует избегать, либо уменьшить дозу (5 или 10 мг) на 50% при одновременной системной терапии ингибиторами Р-гликопротеина и СYP450 3A4.
- Одновременное применение дабигатрана с ритонавиром не рекомендуется у пациентов с нарушением функции почек. При необходимости одновременного применения показан клинический и лабораторный контроль, коррекция дозы дабигатрана по мере необходимости, наблюдение за пациентом на предмет развития кровотечений.
- Следует избегать одновременного применения ривароксабана с ингибиторами Р-гликопротеина и СYP450 3A4.
- При приеме варфарина и ингибиторов протеазы показан частый контроль МНО с соответствующей коррекцией дозы варфарина, особенно после начала, прекращения или изменения дозы ингибитора(ов) протеазы.

Антикоагулянты и терапия COVID-19 (2)

- **Рибавирин**
- Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении антикоагулянтов и рибавирина.
- При одновременном приеме варфарина и рибавирина показан частый контроль МНО с соответствующей коррекцией дозы варфарина, в течение 4 нед после начала или прекращения терапии рибавирином. Необходимо наблюдение за пациентом на предмет развития кровотечений.
- **Глюкокортикоиды или адренокортикотропные препараты**
- Тщательный мониторинг клинических и лабораторных признаков измененного антикоагулянтного ответа. Пациентам следует рекомендовать своевременно сообщать о любых признаках и симптомах кровотечения или тромботических осложнений.
- Клинические данные о неблагоприятном взаимодействии финголимода, хлорохина/ гидроксихлорохина с антикоагулянтами отсутствуют

Благодарю за внимание!