

Основные подходы к диагностике и лечению острого коронарного синдрома во время пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19Намиток А. М.¹, Ишевская О. П.², Фетисова В. И.², Космачёва Е. Д.¹, Порханов В. А.¹

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 охватила более 180 стран мира. Одна из уязвимых когорт населения — пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Отмечается особый патогенез воздействия вируса на организм и многообразие клинических проявлений COVID-19, а также сложности с ранней диагностикой. Другими неразрешенными проблемами являются вопросы маршрутизации, хирургического и терапевтического лечения больных с COVID-19 и другими соматическими патологиями. В отсутствие четко прописанных алгоритмов и рекомендаций лечение больных с острым коронарным синдромом (ОКС) в разных странах мира осуществляется по-разному. Много спорных вопросов вокруг лекарственного взаимодействия препаратов для лечения острых форм ишемической болезни сердца и препаратов для лечения COVID-19. Основываясь на имеющихся данных, отражены основные тенденции общего подхода в понимании организационных и лечебных мероприятий при оказании помощи больным с ОКС в период пандемии COVID-19.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, COVID-19.**Отношения и деятельность:** нет.

¹ГБУЗ Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар; ²ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар, Россия.

Намиток А. М.* — к.м.н., зав. кардиологическим отделением № 2 для больных с инфарктом миокарда, ORCID: 0000-0002-5866-506X, Ишевская О. П. — клини-

ческий ординатор кафедры терапии № 1 ФПК и ППС, ORCID: 0000-0003-0013-1425, Фетисова В. И. — клинический ординатор кафедры кардиохирургии и кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0003-1468-5074, Космачёва Е. Д. — д.м.н., зам. главного врача по лечебной работе, ORCID: 0000-0001-8600-0199, Порханов В. А. — д.м.н., профессор, академик РАН, главный врач ГБУЗ, ORCID: 0000-0003-0572-1395.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
namitokov.alim@gmail.com

АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ДИ — доверительный материал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронароангиография, КТ — компьютерная томография, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСnST — острый коронарный синдром с подъемом ST, СМП — скорая медицинская помощь, ТЛТ — тромболитическая терапия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 20.04.2020**Рецензия получена** 24.04.2020**Принята к публикации** 24.04.2020

Для цитирования: Намиток А. М., Ишевская О. П., Фетисова В. И., Космачёва Е. Д., Порханов В. А. Основные подходы к диагностике и лечению острого коронарного синдрома во время пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4):3854. doi:10.15829/1560-4071-2020-3854

Diagnosis and treatment of acute coronary syndrome during the novel coronavirus infection COVID-19 pandemicNamitokov A. M.¹, Ishevskaya O. P.², Fetisova V. I.², Kosmacheva E. D.¹, Porkhanov V. A.¹

The novel coronavirus infection COVID-19 pandemic has spread to more than 180 countries. Cardiovascular patients belong to one of the susceptible population cohorts. There is a peculiar pathogenesis and variety of clinical manifestations of COVID-19, as well as difficulties with early diagnosis. Other unresolved issues are routing, surgery and therapy of such patients and comorbidities. Due to absence of well-defined algorithms and guidelines, the treatment of patients with acute coronary syndrome (ACS) in different countries is carried out differently. Interactions between antiviral and coronary artery disease medications are also not completely clear. Based on the available data, the main organizational and therapeutic approaches for ACS during the COVID-19 pandemic are reflected.

Key words: acute coronary syndrome, COVID-19.**Relationships and Activities:** not.

¹S. V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar; ²Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

Namitokov A. M.* ORCID: 0000-0002-5866-506X, Ishevskaya O. P. ORCID: 0000-0003-0013-1425, Fetisova V. I. ORCID: 0000-0003-1468-5074, Kosmacheva E. D. ORCID: 0000-0001-8600-0199, Porkhanov V. A. ORCID: 0000-0003-0572-1395.

Received: 20.04.2020 **Revision Received:** 24.04.2020 **Accepted:** 24.04.2020

For citation: Namitokov A. M., Ishevskaya O. P., Fetisova V. I., Kosmacheva E. D., Porkhanov V. A. Diagnosis and treatment of acute coronary syndrome during the novel coronavirus infection COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4):3854. (In Russ.)
doi:10.15829/1560-4071-2020-3854

Конец 2019-начало 2020гг в мире ознаменовались распространением новой коронавирусной инфекции (COVID-19), поставившей перед мировым медицинским сообществом ряд сложных и порой неразрешимых задач. Беспрецедентные меры профилактики, переоснащение и перепрофилирование стационаров, а также введение карантина и самоизоляции населения многих стран мира привели к определенным успехам. Однако об окончании пандемии и прогнозах на ближайшие годы говорить в настоящий момент не приходится.

Одним из важных и сложных аспектов работы системы здравоохранения для стран, вплотную столкнувшихся с COVID-19, стала задача сохранения работоспособности экстренных служб, отвечающих за лечение пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). Из имеющихся литературных источников известно, что сердечно-сосудистые заболевания занимают важную роль в пандемии COVID-19 и этому факту есть несколько объяснений:

1) вне зависимости от наличия вирусной пандемии люди продолжают болеть ишемической болезнью сердца (ИБС), в т.ч. ее острыми формами;

2) факторы риска ИБС и артериальной гипертензии — диабет, ожирение, хроническая обструктивная болезнь легких, а также сама по себе ИБС являются важнейшими факторами, обуславливающими тяжелое течение COVID-19 [1-3];

3) имеются данные, свидетельствующие о развитии сердечно-сосудистой патологии *de novo* у пациентов с COVID-19 [3-5];

4) применяемые в настоящее время лекарственные препараты для борьбы с COVID-19 обладают известным кардиотоксическим эффектом;

5) неоднозначное отношение в кардиологическом сообществе относительно безопасности применения препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему: ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и сартанам.

В данной статье предлагается обзор имеющейся информации по маршрутизации, лечению и наблюдению больных с ОКС в эпоху пандемии COVID-19.

Патогенетическое влияние вируса

Коронавирус, связанный с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV-2), принадлежащий к бета-типу коронавируса (CoV-2), проникает в клетку путем связывания с цинковой пептидазой АПФ-2 [6]. АПФ-2 экспрессируется как в легких (в большом количестве), так и в других органах, таких как сердце, эпителий кишечника, эндотелий сосудов, почки, что объясняет развитие полиорганной дисфункции у некоторых заболевших [7, 8].

Существует гипотеза, что ингибиторы АПФ и блокаторы рецептора к ангиотензину II могут повышать восприимчивость к вирусу и тем самым вызывать

тяжелое течение вирусной инфекции [3]. По сведениям других авторов, данная группа препаратов может оказывать защитное действие на легкие [9]. Так как на настоящий момент нет единого мнения по этому вопросу, лечение ингибиторами АПФ/сартанами по показаниям рекомендовано продолжать [10].

Однако не только блокаторы ренин-ангиотензиновой системы могут интенсифицировать инвазию вируса. Существует еще одна гипотеза, что часто применяемые в кардиологии ингибиторы гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы (статины) также могут способствовать инфицированию [11]. Вирус проникает в клетку путем рецептор-опосредованного эндоцитоза, слияния собственной оболочки вируса с липидным бислоем клеточной мембраны. Обнаружено, что данный процесс происходит в области липидных рафт (зоны максимальной концентрации липидов) [12-14]. Блокирование статином синтеза эндогенного холестерина приводит к компенсаторному увеличению концентрации рецепторов липопротеинов низкой плотности на клеточных мембранах для увеличения поглощения экзогенного холестерина [15]. По мнению авторов, усиленное включение холестерина в мембрану увеличивает площадь липидных рафт, а значит ведет к облегчению инвазии для SARS-CoV-2 [11]. Другие авторы также проводят параллель между странами, достигшими наиболее высокого уровня приема статинов среди населения (Франция, Германия, Италия, Испания, США), и странами, где прием статинов не так распространен, например, Индия (статины принимают только 50% тех, кому они показаны) [16]. Так как у лиц, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, чаще отмечается тяжелое течение инфекции, а “страны-лидеры” по числу инфицированных и умерших от COVID-19 составляют в большей степени развитые, где уровень приема статинов высок, данная гипотеза имеет место быть. Требуются дальнейшие исследования в этом направлении для определения дальнейшей тактики в ведении пациентов группы риска.

После инвазии SARS-CoV-2 и репликации происходит прямое повреждение клеток организма, которые высвобождают в большом количестве провоспалительные цитокины: интерлейкины 1-6, эндотелиальный фактор адгезии, фактор некроза опухоли, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, интерферон и другие [17]. Все это приводит к гиперактивации иммунной системы и развитию “цитокинового шторма”, который, в свою очередь, ведет к повреждению (с дальнейшим апоптозом) кардиомиоцитов, нестабильности атеросклеротической бляшки, а значит предрасполагает к сердечно-сосудистым событиям [17, 18]. Гипоксемия, вызываемая поражением легких, приводит к накоплению в крови свободных радикалов, лактата и других метаболитов, что ведет к повышенной нагрузке на сердечно-сосу-

дистую систему и может приводить к декомпенсации состояния у лиц с хроническими заболеваниями сердца [19]. Стресс-индуцированный выброс в кровь катехоламинов, закономерно возникающий в ответ на вирусную нагрузку, в свою очередь, может негативно влиять на функцию сердца, приводя к вазоспазму, нарушению перфузии миокарда, а также жизнеугрожающим аритмиям и внезапной сердечной смерти [20].

Исходя из вышеперечисленного, пациенты с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией относятся к очень высокому риску тяжелого течения инфекции и смерти. Согласно опыту иностранных коллег, спектр поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19 включает миокардит, ОКС, нарушения ритма, сердечную недостаточность и кардиогенный шок [21, 22].

Одним из ключевых аспектов патогенеза ОКС является тромбоцитарное звено гемостаза. Согласно результатам ряда исследований, пациенты с тяжелой пневмонией имеют склонность к тромбоцитопении, а значит к высокому риску кровотечений. По данным одного метаанализа 9 исследований, включившего данные 1779 пациентов с COVID-19, было обнаружено значимое снижение числа тромбоцитов у пациентов с тяжелым течением вирусной инфекции по сравнению с остальными формами [23]. Механизм тромбоцитопении в данном случае представляется мультифакторным и свидетельствует о развитии тяжелой органной дисфункции, выраженных нарушений гемопоэза, сосудистой коагулопатии, часто приводящей к синдрому диссеминированного внутрисосудистого свертывания [24]. По данным другого исследования, 71,4% умерших пациентов отвечали критериям диссеминированного внутрисосудистого свертывания, развившегося на фоне COVID-19 [25]. Актуальный ретроспективный анализ 449 клинических случаев тяжелого течения COVID-19 показал, что в подгруппах пациентов с коагулопатией или со значимым повышением уровня Д-димера (более чем в 6 раз по сравнению с референтными значениями) введение в профилактической дозе низкомолекулярного гепарина >7 дней уменьшало 28-дневную летальность [26].

Миокардиальное повреждение, определяемое по повышению кардиоспецифических ферментов, может развиваться как вследствие ишемии, так и неишемического процесса, включая миокардит [27-29]. Положительный тест на тропонин описан у значительной части пациентов с COVID-19, причем уровень повышения отличался среди выживших и впоследствии умерших. В метаанализе из 4 исследований, включавшем 341 пациента, среди которых тяжелое течение наблюдалось у 36% (123), уровни тропонина I были выше у пациентов с тяжелым течением болезни (25,6, 95% доверительный интервал (ДИ) 6,8-44,5) [30].

Интересно также, что количественный показатель фермента оставался на одном уровне у выживших, в то время как у умерших пациентов наблюдался его рост в геометрической прогрессии. Значительное повышение тропонина наблюдалось за неделю до наступления летального исхода [3]. Также сообщается, что сопутствующие изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) и эхокардиографии (ЭхоКГ) ассоциируются с более тяжелым течением и худшим прогнозом: у 7-17% госпитализированных пациентов отмечались вышеописанные изменения [4, 27, 31], причем значимо чаще они встречаются у нуждающихся в интенсивной терапии (22,2% vs 2,0%, $p < 0,001$), а также среди умерших пациентов (59% vs 1%, $p < 0,0001$) [27, 32].

Однако нет точных сведений, что подобный процесс является следствием прямого повреждения миокарда вирусом или развивается в результате системной реакции организма.

По данным Qing D, et al., среди 112 случаев COVID-19, средний возраст которых составил 65 лет, у 12,5% (14) присутствовала клиника миокардита. На момент поступления у большинства пациентов значение сердечного тропонина I было в нормальном диапазоне, а повышение маркера во время стационарного лечения наблюдалось у 37,5%. Лишь у 8,9% (10) наблюдались признаки поражения миокарда по данным инструментальных методов. Из них 6 были исключены из исследования, так как снижение сердечной функции могло быть связано с существовавшей ранее патологией сердца, как хроническая сердечная недостаточность, вызванная ИБС, гипертрофическая кардиомиопатия; у 1 пациента данные признаки объяснялись течением острого инфаркта миокарда (ИМ), развившегося на 4-й день госпитализации. Гидроперикард ($6,2 \pm 1,1$ мм) и легочная гипертензия наблюдались у 22 и 15 пациентов, соответственно, и объяснялись вовлечением сердца в системный патологический процесс и тяжелым поражением легких. Хотя в данном исследовании не использовалась биопсия и магнитно-резонансная томография для подтверждения миокардита, по данным ЭКГ и ЭхоКГ у большинства пациентов не было отмечено миокардиальной дисфункции, что говорит в пользу вторичного вовлечения сердца в случае развития полиорганной недостаточности, нежели о прямом повреждении миокарда SARS-CoV-2 [33].

Организационные вопросы ведения больных с ОКС в период пандемии

Первый опыт лечения больных с COVID-19 приобрел Китай. В одном из госпиталей провинции Ухань специалистами был разработан локальный алгоритм, позволяющий разделять инфекционные потоки завезено больных, подозрительных на инфекцию и здоровых пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST

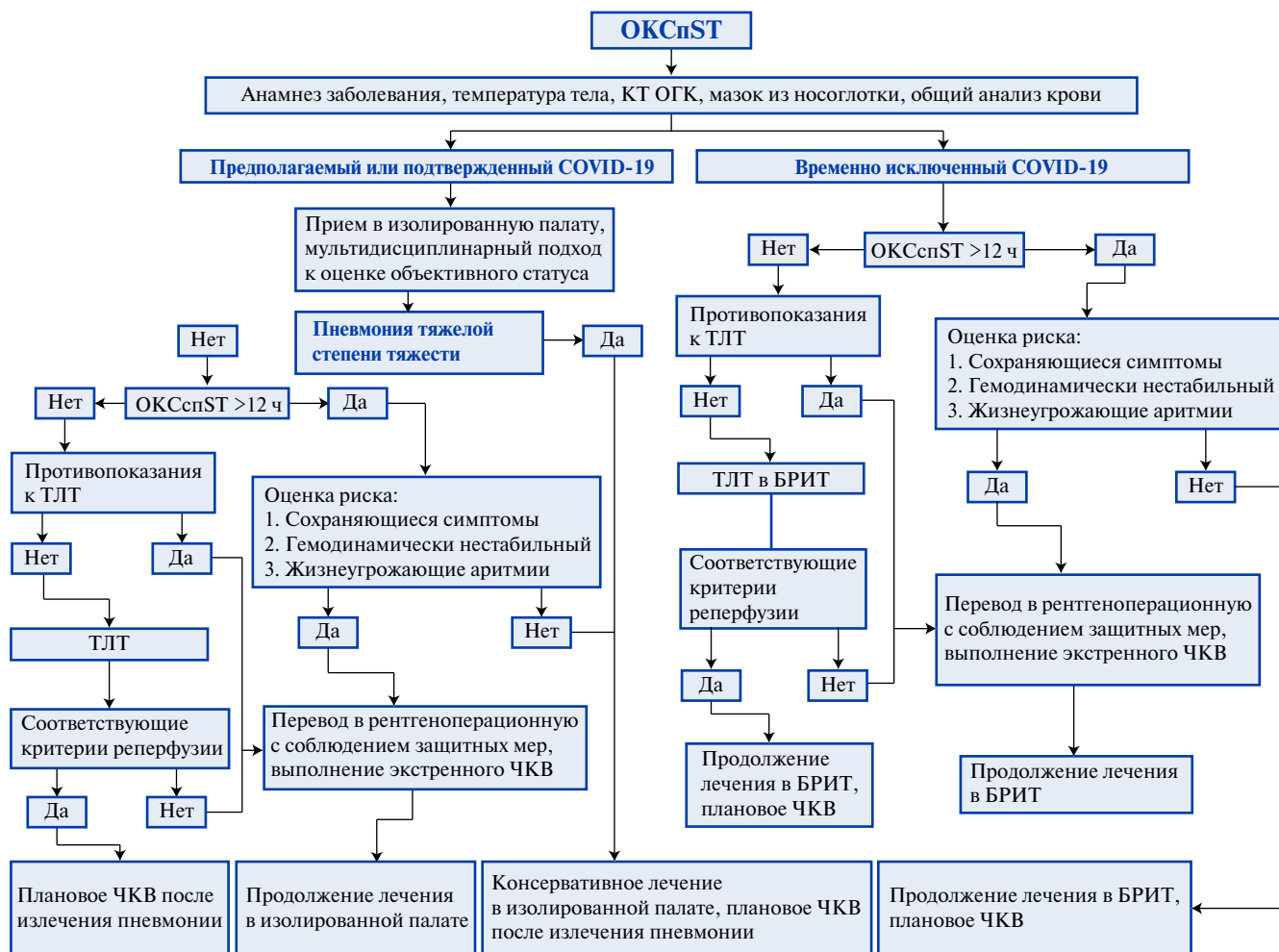


Рис. 1. Схема лечения ОКС с подъемом сегмента ST.

Сокращения: БРИТ — блок реанимации и интенсивной терапии, КТ — компьютерная томография, ОКCпST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, ТЛТ — тромболитическая терапия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

(ОКCпST) [34] (рис. 1). Обращает на себя внимание, что несмотря на наличие диагноза ОКCпST авторы предлагают сначала сбор эпидемиологического анамнеза, выполнение термометрии, компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки и экспресс-теста на наличие у больного SARS-CoV2, а лишь затем принятие решения о реваскуляризации миокарда. Коллеги объясняют это стремлением в первую очередь обеспечить максимальную защиту медперсонала.

Если у пациента есть подтвержденный диагноз COVID-19, либо высока ее вероятность, то пациент попадает в изоляционный блок. Пациентам с тяжелой пневмонией авторы предлагают консервативное лечение, без какой-либо хирургической или фармакологической реваскуляризации миокарда, оставляя лишь возможность выполнения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в отдаленном периоде при стабилизации состояния.

В случае отсутствия признаков тяжелой пневмонии определяющим тактику фактором становится

промежуток времени с момента наступления симптомов. Если прошло >12 ч и у пациента сохраняются критерии высокого риска: нестабильная гемодинамика, сохраняющиеся симптомы или жизнеугрожающие нарушения ритма сердца, — то такой пациент транспортируется в рентген-операционную для выполнения неотложного ЧКВ. В случае, когда от начала симптомов прошло <12 ч, предпочтительная тактика отдается тромболитической терапии (ТЛТ). И лишь при наличии противопоказаний к ТЛТ или ее неэффективности рассматривается возможность проведения ЧКВ. Таким образом, при пневмонии общая стратегия предполагается максимально консервативной.

У пациентов без подозрения на COVID-19 тактика ведения также максимально консервативна: ЧКВ выполняется только при отсутствии временных возможностей для ТЛТ или ее неэффективности, причем также в отдельной изолированной рентген-операционной. Фактически разница между ведением

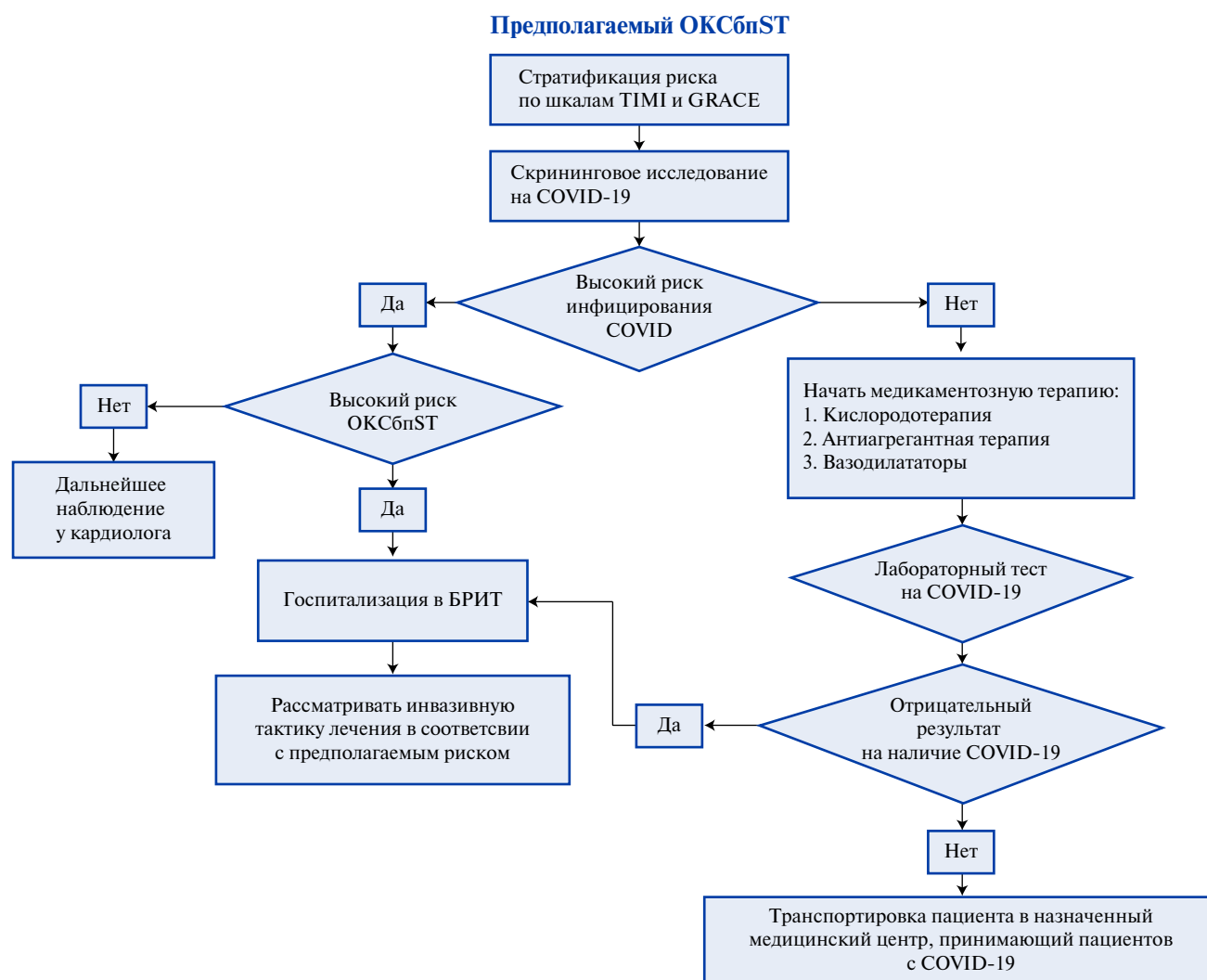


Рис. 2. Схема лечения ОКС без подъема сегмента ST.

Сокращения: БРИТ — блок реанимации и интенсивной терапии, ОКСбпСТ — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST.

двух потоков пациентов сводится к месту их дальнейшего наблюдения: изолированный блок для пациентов с подозрением/подтвержденной инфекцией и обычный блок интенсивной терапии для неинфицированных.

Данная стратегия имеет свои положительные последствия. В первую очередь, это максимально раннее разделение потоков больных, изоляция эпидемиологически опасных и минимизация контакта с дополнительным (помимо реаниматологов) медицинским персоналом. С другой стороны, снижение количества ЧКВ способно увеличить непосредственную и отдаленную летальность от ИМ. Среди отрицательных последствий также стоит отметить снижение скорости получения пациентами помощи в условиях пандемии COVID-19. Если в случае инфицированного пациента с пневмонией вынужденное промедление может не сказаться на без того тяжелом состоянии пациента, то в случае поступления неинфицированного больного с острым ИМ любые задержки

могут приводить к ухудшению прогноза даже при исполнении полного протокола оказания помощи. Так, врачами из Гонконга было выполнено ретроспективное исследование, где сравнивались временные интервалы оказания помощи пациентам с ОКСпСТ, подвергшимся коронароангиографии (КАГ) с последующим выполнением первичного ЧКВ, за период февраль 2018-январь 2019гг (n=108) и январь-февраль 2020г (n=7) в условиях действия инфекционного протокола. Среднее время с момента появления симптомов до обращения в медицинское учреждение составило 318 мин (vs 82,5 мин в 2018-2019гг), дверь-баллон — 110 мин (84,5 мин), время рентген-операционная-баллон — 33 мин (20,5 мин). Все пациенты оказались COVID-19-отрицательными [35]. Временные задержки объясняются страхом пациента обращения в медучреждение в условиях эпидемии, дополнительной затратой времени на сбор эпидемиологического анамнеза, выполнение рентгена грудной клетки при поступлении, надевание

защитного костюма персоналом рентген-операционной, а также трудности работы хирурга в условиях индивидуальной защиты 3-го уровня (особенно дополнительные перчатки). Последний фактор также может создавать технические трудности и увеличивать риск перипроцедурных осложнений.

При наличии у пациента ОКС без подъема сегмента ST группа авторов из Peking Union Medical College Hospital под руководством Zhi-Cheng J [36] рекомендует следующую тактику ведения (рис. 2). Стратегия лечения по мнению авторов должна основываться на стратификации риска согласно шкалам GRACE и TIMI, а также как можно более раннему выявлению или исключению наличия у пациента COVID-19. Место для выполнения ЧКВ остается только тем случаям, когда имеется очень высокий риск.

Также авторы отмечают, что в случае возникновения ИМ у пациента с COVID-19-ассоциированной пневмонией, следует считать это ИМ 2 типа. Согласно данным Wang D, et al., ~7% пациентов с COVID-19 имеют острое повреждение миокарда, которое необходимо интерпретировать как ИМ 2 типа, либо острый миокардит [37]. Поэтому крайне важно, чтобы у пациентов с предполагаемым диагнозом ОКС без подъема сегмента ST в дифференциально-диагностический ряд включались другие возможные причины болевого синдрома в грудной клетке: легочная эмболия, миокардит, диссекция аорты.

По всей видимости, идеальным является вариант, когда стационар, занимающийся лечением больных с COVID-19, имеет отдельный блок, включающий в себя реанимационные койки, обсервацию, аппарат КТ и отдельную рентген-операционную. Желательно, чтобы потоки инфицированных и неинфицированных пациентов не пересекались в одной и той же операционной, даже после ее дезинфекции.

Отдельные особенности течения ОКС при COVID-19

Для лучшего понимания, а также систематизации знаний о подходах к диагностике и лечению пациентов с COVID-19 и сердечно-сосудистыми заболеваниями в настоящее время Европейским обществом кардиологов запущен регистр [38]. Регистр предлагает комплексный инструмент, который облегчает единообразный сбор данных пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. Собирая информацию в реестре стандартизированным образом, авторы надеются, что эта инициатива поможет лучше понять, во-первых, частоту и характер сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с COVID-19 и, во-вторых, уязвимость и клиническое течение COVID-19 у пациентов с основным сердечно-сосудистым заболеванием.

На сегодняшний день сведения ограничиваются отдельными клиническими случаями. К особенностям ОКС в контексте COVID-19 может быть отне-

сена как типичная клиника ОКС и отсутствие гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий, так и тромбоз, а иногда и спонтанная диссекция коронарной артерии. Так, во Франции описан случай, когда у мужчины 55 лет, страдающего атеросклерозом периферических артерий, на второй день госпитализации по поводу COVID-19-подтвержденной пневмонии возникли типичные ангинозные боли, сопровождающиеся признаками ишемии на ЭКГ, без локальных гипокинезов и с нормальной фракцией выброса по данным ЭхоКГ. На КАГ выявлена диссекция правой коронарной артерии, по всей видимости, возникшая в результате интрамурального кровоизлияния на фоне пневмонии [39].

Также важно отметить пересекающиеся симптомы ОКС и COVID-19. Хотя считается, что для COVID-19 характерна манифестация респираторными нарушениями, в Италии описан случай, когда пациентка поступила в приемное отделение с болью в груди. У нее была обнаружена девиация сегмента ST на ЭКГ, но по данным выполненной КАГ не было выявлено гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий. Позже у нее была диагностирована пневмония, тест на COVID-19 дал положительный результат [40].

Лекарственная терапия COVID-19: взаимодействия и кардиотоксичность

По-прежнему нет доказанной специфической терапии COVID-19, однако имеющиеся противовирусные препараты продолжают исследоваться и применяться у пациентов с тяжелым течением SARS-CoV-2-подтвержденной пневмонии. В связи с этим кажется важным рассмотреть данную группу с точки зрения кардиотоксичности и взаимодействия с антитромботическими препаратами, применяющимися в лечении кардиологических пациентов.

По механизму действия, рибавирин и ремдесивир связывают активный участок РНК-зависимой РНК-полимеразы у SARS-CoV-2 [41], в то время как лопинавир/ритонавир ингибирует репликацию РНК вируса [42]. Рибавирин и лопинавир/ритонавир ранее использовались для лечения гепатита С и ВИЧ-инфекции, соответственно [43]. О кардиотоксичности рибавирин на настоящий момент нет подтвержденных данных, а вот лопинавир/ритонавир может удлинять PR- и QT-интервалы, особенно, у предрасположенных лиц (страдающих синдромом удлиненного QT или принимающих препараты, удлиняющие QT) [44].

Лопинавир/ритонавир также может влиять на активность ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов путем ингибирования CYP3A4, что проявляется снижением плазменной концентрации активных метаболитов клопидогрела и прасугрела [45, 46] и увеличением концентрации в крови тикагрелора [47]. Принимая во внимание увеличение риска кровотечения при

совместном приеме тикагрелора и препарата лопинавир/ритонавир, специалисты США и Канады предлагают рассмотреть вариант перехода на другой антитромбоцитарный препарат в соответствии со схемами переключения между антиагрегантами [48]. Учитывая опасения, что клопидогрел не сможет поддерживать достаточный уровень антитромбоцитарной активности, рекомендован прием прасугрела у таких пациентов [45, 46]. В случае наличия противопоказаний к прасугрелу (предшествующее острое нарушение мозгового кровообращения, низкая масса тела или активное кровотечение), рекомендуется рассмотреть альтернативный вариант антитромбоцитарной терапии под контролем агрегации тромбоцитов.

Что касается применения оральных антикоагулянтов при лечении препаратом лопинавир/ритонавир, следует избегать совместного использования апиксабана, либо уменьшать дозу в 2 раза, дабигатран не рекомендован при нарушении функции почек, ривароксабан противопоказан [49-51]. При приеме варфарина и ингибиторов протеазы показан частый контроль международного нормализованного отношения с соответствующей коррекцией дозы варфарина, особенно, после начала, прекращения приема или изменения дозы ингибиторов протеазы [52].

Было отмечено, что статины также вступают во взаимодействие с комбинацией лопинавир/ритонавир, что ведет к повышению плазменной концентрации статина и может приводить к миопатии при совместном приеме. Ловастатин и симвастатин противопоказаны при приеме препарата лопинавир/ритонавир из-за высокого риска рабдомиолиза. Другие статины, включая аторвастатин и розувастатин, должны быть назначены в низкой дозе [44].

Ремдесивир, использовавшийся во время эпидемии Эбола, в настоящее время применяемый у пациентов с COVID-19, не продемонстрировал лекарственных взаимодействий и сердечно-сосудистой токсичности [53].

Наш опыт в организации помощи пациентам с ОКС в период пандемии COVID-19

Хотелось бы представить опыт подготовки нашего стационара к приему пациентов с COVID-19 при необходимости оказания экстренной помощи по ОКС. Наша больница — «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1» является крупнейшим лечебным учреждением Краснодарского края, располагая фондом в 1700 коек, 220 из которых — реанимационные. В рамках программы перепрофилирования лечебных учреждений нами были учтены подходы к сортировке и изоляции пациентов с подозрением на COVID-19 (на момент написания статьи больница не была переведена в режим приема больных COVID-19). Все машины скорой медицинской помощи (СМП) при пересече-

нии территории стационара попадают на сортировочный пункт, где пациент осматривается врачом, проводится термометрия и собирается эпидемиологический анамнез. Если пациент представляет угрозу по COVID-19 и в связи с тяжестью состояния не может быть транспортирован в другой инфекционный стационар, то, минуя приемный покой, на этой же машине СМП он направляется в специально выделенный наблюдательный блок. Наблюдательный блок оснащен инфекционным шлюзом, откуда пациент попадает на реанимационную койку (всего их выделено 50), где основное лечение осуществляется бригадой дежурных реаниматологов. Помимо реанимационных коек в наблюдательном блоке предусмотрено 200 коек на верхних этажах наблюдательного блока для наблюдения за пациентами, которые не нуждаются в нахождении в условиях реанимации. Перемещение между этажами осуществляется посредством грузового лифта, шахта которого целиком находится в зоне наблюдательного блока. При необходимости пациенту выполняется КТ, а также ЧКВ, кабинеты для которых входят в состав наблюдательного блока и изолированы от других пациентов. Также важно, что система вентиляции помещений данного блока стационара разобщена со всеми остальными, «чистыми» блоками (не задействованными в лечении пациентов с COVID-19).

В том случае, если у пациента, находящегося вне наблюдательного блока, возникает подозрение на наличие у него COVID-19, то такой пациент немедленно транспортируется в наблюдательный блок, при этом для минимизации инфицирования остальных частей стационара, находящихся на пути следования больного, используется транспортировочный бокс.

Все сотрудники больницы проходят неоднократное обучение по правильному надеванию/снятию средств индивидуальной защиты и правилам работы в контаминированной зоне. Блок оснащен всем необходимым оборудованием для автономной работы с историями болезни. Вся медицинская документация, находящаяся в наблюдательном блоке, сканируется и передается по внутрибольничной сети, оригиналы уничтожаются.

Узкие специалисты, необходимые для диагностики и лечения пациентов в наблюдательном блоке — кардиологи, рентген-эндоваскулярные хирурги, специалисты ультразвуковой и КТ-диагностики попадают к пациенту в средствах индивидуальной защиты после прохождения через инфекционный шлюз. Весь медицинский персонал проходит полную санитарную обработку перед тем как покинуть наблюдательный блок. Таким образом, нами достигнуто полное разобщение потоков инфицированных и неинфицированных больных.

На момент написания статьи (15.04.2020) анализ имеющейся информации не дает четкого алгоритма о маршрутизации, сортировке и лечении больных

с ОКС по время пандемии COVID-19. Большинство информации черпается из одноцентровых наблюдений, отсутствуют рандомизированные и многоцентровые исследования. Тем не менее, накопленный опыт свидетельствует о наметившихся общих подходах в понимании организационных и лечебных мероприятий при оказании помощи больным с ОКС. Можно выделить основные тренды:

1) минимизация инвазивного подхода, предпочтение отдается ТЛТ и консервативному лечению у пациентов с подтвержденной либо подозреваемой SARS-CoV2-ассоциированной тяжелой пневмонией;

2) более тщательный контроль ЭКГ, особенно, интервала QT у пациентов, принимающих лопинавир/ритонавир (в т.ч. в комбинации с азитромицином);

3) предпочтение прасургела в качестве второго компонента двойной антитромбоцитарной терапии в случае выполнения ЧКВ; при консервативном подходе — вероятно необходимо отдавать предпочтение клопидогрелу;

4) дополнительная переоценка соотношения потенциальных рисков и пользы от приема оральных антикоагулянтов, предпочтение в большинстве случаев отдается низкомолекулярному гепарину в условиях стационара);

5) снижение доз, либо отмена статинов при необходимости одновременного приема с лопинавиром/ритонавиром, предпочтение отдается аторвастатину и розувастатину.

Главным остается вопрос отдаленного прогноза при подобном подходе к лечению ОКС. Очевидно, что в дальнейшем будет появляться все больше актуальной информации, соответствующей принципам доказательной медицины, на основании которой будут сформированы новые рекомендации по ведению пациентов, перенесших ИМ.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; doi:10.1001/jama.2020.2648.
- Yang J, Jing Yang, Zheng Ya, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020; doi:10.1016/j.ijid.2020.03.017.
- Zheng YY, Ma Y, Zhang J, et al. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020; doi:10.1038/s41569-020-0360-5.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020; doi:10.1001/jamacardio.2020.1096.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. March 5, 2020; doi:10.1016/j.cell.2020.02.052. [Epub ahead of print].
- Tikellis C, Thomas MC. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Is a Key Modulator of the Renin Angiotensin System in Health and Disease. *Int J Pept*. 2012;2012:256294-256294. doi:10.1155/2012/256294.
- Zhang H, Penninger JM, Li Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. March 3, 2020; doi:10.1007/s00134-020-05985-9.
- Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res*. 2020 Mar 4; doi:10.1002/ddr.21656.
- HFDA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19. Accessed March 19, 2020. https://professional.heart.org/professional/ScienceNews/UCM_505836_HFDAACC20CAHA-statement-addresses-concerns-re-using-RAAS-antagonists-in-COVID-19.jsp.
- Shrestha SK. Statin drug therapy may increase COVID-19 infection. *NMJ* 2020;3(1). Epub ahead of print. doi:10.3126/nmj.v3i1.28256.
- Thorp EB, Gallagher TM. Requirements for CEACAMs and Cholesterol during Murine Coronavirus Cell Entry. *Journal Of Virology*. 2004;78(6):2682-92. doi:10.1128/JVI.78.6.2682-2692.2004.
- Simons K, Ehehalt R. Cholesterol, lipid rafts, and disease. *J Clin Invest*. 2002;110(5):597-603. doi:10.1172/JCI16390.
- Rawat SS, Viard M, Gallo SA, et al. Modulation of entry of enveloped viruses by cholesterol and sphingolipids (Review). *Molecular Membrane Biology*. 2003;20:243-54. doi:10.1080/0968768031000104944.
- Ikonen E. Cellular cholesterol trafficking and compartmentalization. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2008;9:125-38. doi:10.1038/nrm2336.
- Walley T, Folino-Gallo P, Schwabe U, et al. Variations and increase in use of statins across Europe: data from administrative databases. *BMJ*. 2004;328:386-7. doi:10.1136/bmj.328.7436.385.
- Hui DSC, Zumla A. Severe acute respiratory syndrome: historical, epidemiologic, and clinical features. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33(4):869-89. doi:10.1016/j.idc.2019.07.001.
- Azhar El, Hui DSC, Memish ZA, et al. The Middle East respiratory syndrome (MERS). *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33(4):891-905. doi:10.1016/j.idc.2019.08.001.
- Li G, Fan Y, Lai Y, et al. Coronavirus infections and immune responses. *Med Virol*. 2020;92(4):424-32. doi:10.1002/jmv.25685.
- Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017;39(5):529-39. doi:10.1007/s00281-017-0629-x.
- Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for Critically Ill Patients With COVID-19 *JAMA* 2020. (online ahead of print). doi:10.1001/jama.2020.3633.
- Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020 Mar 3. doi:10.1007/s00134-020-05991.
- Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis [published online ahead of print. 2020 Mar 13]. *Clin Chim Acta*. 2020;506:145-8. doi:10.1016/j.cca.2020.03.022.
- Zarychanski R, Houston DS. Assessing thrombocytopenia in the intensive care unit: the past, present, and future. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. 2017;(2017):660-6. doi:10.1182/asheducation-2017.1.660.
- Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020. doi:10.1111/jth.14768.
- Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020. [Epub ahead of print]. doi:10.1111/jth.14817.
- 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. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Myocardial Infarction, Myocardial Injury, and Nonelevated Troponins. *Am J Med*. 2016;129:446e5-446e21. doi:10.1016/j.amjmed.2015.11.006.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2231-64. doi:10.1093/eurheartj/ehy462.
- Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020. [Epub ahead of print]. doi:10.1016/j.pcad.2020.03.001.
- Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis*. 2020. doi:10.1016/S1473-3099(20)30120-1.
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579:270-3. doi:10.1038/s41586-020-2012-7.
- Deng Q, Hu B, Zhang Y, et al. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: Evidence from front-line clinical observation in Wuhan, China. *International Journal of Cardiology*. 2020. doi:10.1016/j.ijcard.2020.03.087.

34. Zhang L, Fan Y, Lu Z. Experiences and lesson strategies for cardiology from the COVID-19 outbreak in Wuhan, China, by 'on the scene' cardiologists. *European Heart Journal*. 2020. doi:10.1093/eurheartj/ehaa266.
35. Tam CCF, Cheung KS, Lam S, et al. Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak on ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction Care in Hong Kong, China. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2020;13:e006631. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.120.006631.
36. Jing ZC, Zhu HD, Yan XW, et al. Recommendations from the Peking Union Medical College Hospital for the management of acute myocardial infarction during the COVID-19 outbreak. *European Heart Journal*. 2020. doi:10.1093/eurheartj/ehaa258.
37. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020. doi:10.1001/jama.2020.1585.
38. Linschoten And M, Asselbergs FW. CAPACITY-COVID: a European registry to determine the role of cardiovascular disease in the COVID-19 pandemic. *European Heart Journal*. 2020. doi:10.1093/eurheartj/ehaa280.
39. Courand PY, Harbaoui B, Bonnet M, et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection in a Patient with COVID-19 JACC: Cardiovascular Interventions. 2020. doi:10.1016/j.jcin.2020.04.006.
40. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. 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:10.1016/j.jacc.2020.03.031.
41. Elfiky AA. Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19. *Life Sci* 2020;248:117477 doi:10.1016/j.lfs.2020.117477.
42. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004;59:252-6. doi:10.1136/thorax.2003.012658.
43. Pawlotsky JM, Dahari H, Neumann AU, et al. Antiviral action of ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2004;126(3):703-14. doi:10.1053/j.gastro.2003.12.002.
44. CvetkovicRS, GoaKL. Lopinavir/Ritonavir. *Drugs*. 2003;63(8):769-802. doi:10.2165/00003495-200363080-00004.
45. Itkonen MK, Tornio A, Lapatto-Reiniluoto O, et al. Clopidogrel Increases Dasabuvir Exposure With or Without Ritonavir, and Ritonavir Inhibits the Bioactivation of Clopidogrel. *Clin Pharmacol Ther* 2019;105:219-228. doi:10.1002/cpt.1099.
46. Marsousi N, Daali Y, Fontana P, et al. Impact of Boosted Antiretroviral Therapy on the Pharmacokinetics and Efficacy of Clopidogrel and Prasugrel Active Metabolites. *ClinPharmacokinet* 2018;57:1347-1354. doi:10.1007/s40262-018-0637-6.
47. Prescribing information. Brilinta (ticagrelor). Wilmington, DE: AstraZeneca LP, 07/2011. Product monograph. Brilinta (ticagrelor). Mississauga, Ontario, Canada: AstraZeneca Canada Inc., May 2011.
48. Angiolillo DJ, Rollini F, Storey RF, et al. International Expert Consensus on Switching Platelet P2Y12 Receptor-Inhibiting Therapies. *Circulation*. 2017;136:1955-75. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031164.
49. Shlyakhto EV, Konradi AO, Arutyunov GP, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Russ J Cardiol*. 2020;25(3):3801. (In Russ.) Шлякто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П., и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3801. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3801.
50. Frost CE, Byon W, Song Y, et al. Effect of ketoconazole and diltiazem on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79:838-46. doi:10.1111/bcp.12541.
51. Mueck W, Kubitz D, Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76:455-66. doi:10.1111/bcp.12075.
52. DeCarolis DD, Westanmo AD, Chen YC, et al. Evaluation of a Potential Interaction Between New Regimens to Treat Hepatitis C and Warfarin. *Ann Pharmacother*. 2016;50:909-17. doi:10.1177/10600280166660325.
53. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, Jr. et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *N Engl J Med*. 2019;381:2293-303. doi:10.1056/NEJMoa1910993.