

Новая коронавирусная инфекция COVID–19 и сердечно–сосудистые заболевания. Особенности терапии

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.02.0001

© И. В. Сергиенко, П. К. Резинкина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва

Для цитирования: Сергиенко Игорь Владимирович, Резинкина Полина Константиновна. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания. Особенности терапии. Атеросклероз и дислипидемии. 2021;2(43):5–23.

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.02.0001

Абстракт

Одной из ключевых тем, обсуждаемых в 2020 г., стала пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Число заболевших по Российской Федерации по состоянию на декабрь 2020 г. превысило 3 млн человек. До настоящего момента значительную долю среди них составляют пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В настоящем обзоре представлены актуальные данные о механизмах повреждения сердца новым вирусом, факторах риска и особенностях медикаментозной терапии для таких пациентов с акцентом на лекарственное взаимодействие противовирусной терапии и различных групп лекарственных веществ, используемых при лечении сердечно-сосудистой патологии.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, АПФ-2, поражение сердца, кардиотоксичность, гидроксихлорохин, мониторинг, лекарственное взаимодействие.

New coronavirus infection COVID–19 and cardiovascular diseases. Therapy features

I. V. Sergienko, P. K. Rezinkina

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation

Abstract

The new coronavirus infection (COVID-19) pandemic became one of the main subjects discussed in 2020 year. The number of cases in the Russian Federation as of December 2020 was over 3000000 people. A significant proportion of them still consist of patients with cardiovascular diseases. This review presents the up-to-date data on mechanisms of coronavirus heart damage, risk factors and features of the medication therapy for these patients, focused on drug interaction of antiviral therapies with different drug groups used for cardiovascular diseases treatment.

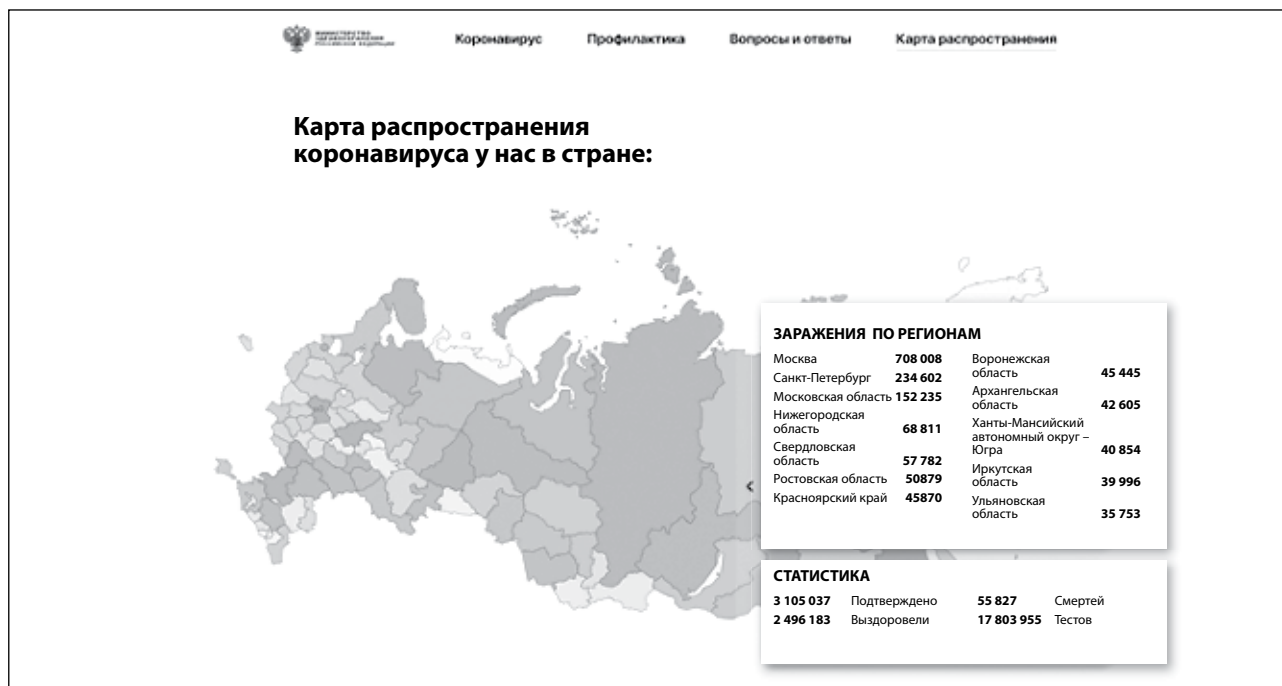
Key words: coronavirus infection, ACE-2, heart damage, cardiotoxicity, Hydroxychloroquine, monitoring, drug interaction.

В конце 2019 г. в Китайской Народной Республике (КНР) произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в городе Ухань (провинция Хубэй). Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 февраля 2020 г. присвоила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, – COVID-19 («Coronavirus disease 2019»). Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 г. присвоил официальное название возбудителю инфекции – SARS-CoV-2. 11 марта

2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о статусе пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [1].

Эпидемиология

По состоянию на 29.12.2020 в мире были инфицированы 81 338 464 человек, из них скончались 1 775 661 (2,18%), выздоровели 46 054 686 (56,62%) человек. По данным Center for Systems

Рисунок 1. Карта распространения COVID-19 по регионам РФ (данные на 29.12.2020) [3]

Science and Engineering (CSSE) Университета Джонса Хопкинса (США), Российская Федерация находится на 4-м месте по уровню заболеваемости (1-е – США, 2-е – Индия, 3-е – Бразилия) и на 8-м месте по уровню смертности (1-е – США, 2-е – Бразилия, 3-е – Индия). В Российской Федерации на 29.12.2020 инфицированы 3 073 923 человека, из них скончались 55 107 (1,79%), выздоровели 2 470 783 (80,37%) человека [2].

Этиология и патогенез

SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус, относящийся к семейству *Coronaviridae*, роду *Betacoronavirus*. Учитывая высокую патогенность, SARS-CoV-2 отнесен ко II группе патогенности.

Основные пути передачи: воздушно-капельный, воздушно-пылевой, контактный. Возможность и значимость фекально-орального пути изучаются ввиду подтвержденного выделения жизнеспособного вируса в кале. Возможна передача от заболевших лиц и бессимптомных носителей [1].

Устойчивость вируса в окружающей среде: в аэрозоле – 3 ч; на поверхностях из пластика – до 72 ч, из нержавеющей стали – 48 ч, из меди – 4 ч, на картоне – 24 ч. Обсуждается устойчивость до 17 дней, согласно результатам исследования вспышки на двух круизных лайнерах [4,5].

Инфицирование клетки хозяина происходит через экзопептидазу рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2). Экспрессия АПФ-2 имеется в легочной ткани (альвеолоциты II типа), миокарде, почках, эндотелии, эпителии кишечника, что повышает вероятность полиорганного поражения и ассоциированный риск неблагоприятных исходов.

Основным морфологическим субстратом COVID-19 является диффузное альвеолярное повреждение, которое, в свою очередь, при тяжелом течении переходит в острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) [1, 4].

Клиническая картина в зависимости от степени тяжести

Инкубационный период составляет от 2 до 14 суток, в среднем 5–7 суток. В среднем у 50% инфицированных заболевание протекает бессимптомно. Примерно в 80% случаев наблюдается легкое течение инфекционного процесса, в 15% – тяжелое, в 5% – критически тяжелое.

• Легкое течение

Температура тела < 38°C. Неспецифичные симптомы (при легких формах): лихорадка (44–98%), кашель (46–82%), одышка (20–64%), симптомы со стороны верхних дыхательных путей, заложенность носа (5–25%), симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (10%; обычно манифестируют до появления респираторных симптомов).

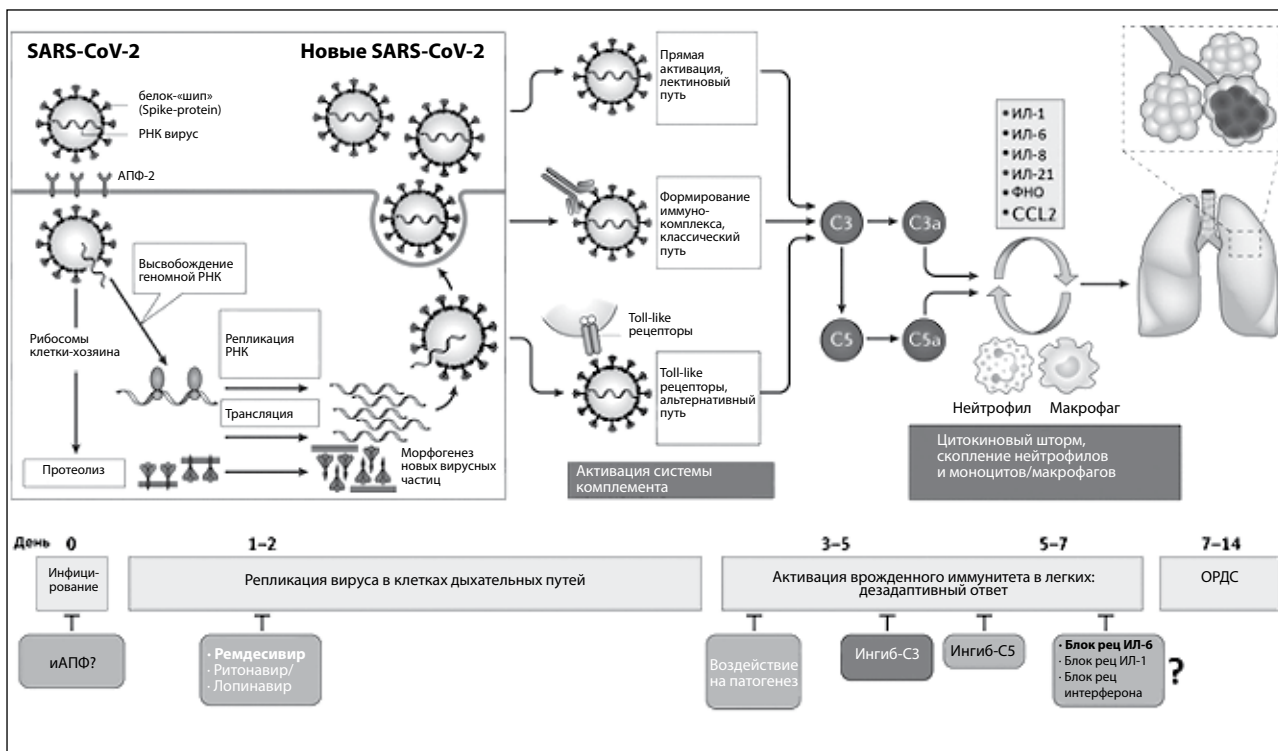
• Среднетяжелое течение

Температура тела > 38°C. ЧДД > 22/мин. SpO₂ < 95%. Одышка при физических нагрузках. Объем поражения легких при компьютерной томографии (КТ) минимальный или средний (КТ 1–2). С-реактивный белок (СРБ) сыворотки крови > 10 мг/л.

• Тяжелое течение

Частота дыхательных движений (ЧДД) > 30/мин. SpO₂ ≤ 93%. PaO₂ /FiO₂ ≤ 300 мм рт. ст. Снижение уровня сознания, агитация. Нестабильная гемодинамика (систолическое АД менее 90 мм рт. ст. или диастолическое – менее 60, диурез менее 20 мл/ч). Объем поражения легких при КТ значительный или

Рисунок 2. Механизм внедрения вируса в ткани



субтотальный (КТ 3–4). Лактат артериальной крови > 2 ммоль/л. qSOFA > 2 баллов.

• Крайне тяжелое течение

Стойкая фебрильная лихорадка. Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Острая дыхательная недостаточность (ОДН) с необходимостью респираторной поддержки (инвазивной вентиляции легких). Септический шок. Полиорганная недостаточность. Объем поражения легких при КТ критической степени, значительный или субтотальный (КТ 4) или картина ОРДС [1].

Сочетание COVID-19 и сердечно-сосудистых заболеваний

В сложившейся эпидемиологической ситуации в особую группу риска были выделены пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Сочетание кардиальной патологии и COVID-19 является одним из наиболее значимых предикторов неблагоприятного прогноза для данных пациентов, факторы риска:

- демографические: возраст > 65 лет, мужской пол;
- сопутствующие заболевания: ССЗ, заболевания легких, сахарный диабет (СД), злокачественные новообразования, иммуносупрессия;

* Артериальная гипертензия (АГ) и СД – наиболее частые (до 30%) сопутствующие состояния при COVID-19 [4].

- результаты лабораторных исследований: тяжелая лимфопения, повышение тропонина, креатинина, лактатдегидрогеназы, СРБ, D-димера;
- высокий показатель по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment – Последовательная оценка органной недостаточности).

Летальность колеблется от 1 до 5% (уровни существенно различаются в зависимости от страны, возраста, сопутствующих состояний, доступности медицинских ресурсов, уровня охвата населения диагностикой и готовности системы к оказанию помощи большому числу пациентов с тяжелым течением). Однако следует выделить – суммарно компонент сердечной патологии (сердечная недостаточность) фигурирует примерно в 40% случаев смерти пациентов с COVID-19 [1]:

~53% – дыхательная недостаточность;

~33% – сочетание дыхательной и сердечной недостаточности;

~7% – сердечная недостаточность.

К примеру, в Китае при средней летальности 2,4% ($n = 72\ 314$) у пациентов с COVID-19 наличие ССЗ увеличивает ее до 10,5% (АГ – 6%, СД – 7,3%) [4].

Следует отметить, что летальность при наличии ССЗ отмечена преимущественно у пациентов пожилого и старческого возраста (табл. 1), что ассоциировано с большей распространенностью ССЗ в данных возрастных группах, функциональными нарушениями иммунной системы, а также с более частыми явлениями кардиотоксичности на фоне сниженного метаболизма при проведении этиотропной терапии коронавирусной инфекции.

Механизмы повреждения сердечно-сосудистой системы при COVID-19

При течении коронавирусной инфекции поражение сердца и сосудистой системы происходит несколькими путями:

Таблица 1. Вероятность летального исхода у пациентов с COVID-19 в зависимости от возрастной группы [6]

Возраст	Вероятность летального исхода
≤ 49 лет	0,2–0,4%
50–59 лет	1,3%
60–69 лет	3,6%
70–79 лет	8%
≥ 80 лет	14,8%

1. Непосредственное цитопатическое действие вируса на кардиомиоциты

SARS-CoV-2 напрямую проникает в кардиомиоциты через АПФ-2 рецепторы, что приводит к развитию миокардита. В анализах крови наблюдается повышение сердечного тропонина.

! Оценка уровня сердечного тропонина не позволяет дифференцировать, но помогает выявить острое поражение сердца при COVID-19, поэтому должна быть использована в обязательном порядке для первичной диагностики острого поражения миокарда [7].

2. Поражение микроциркуляторного русла

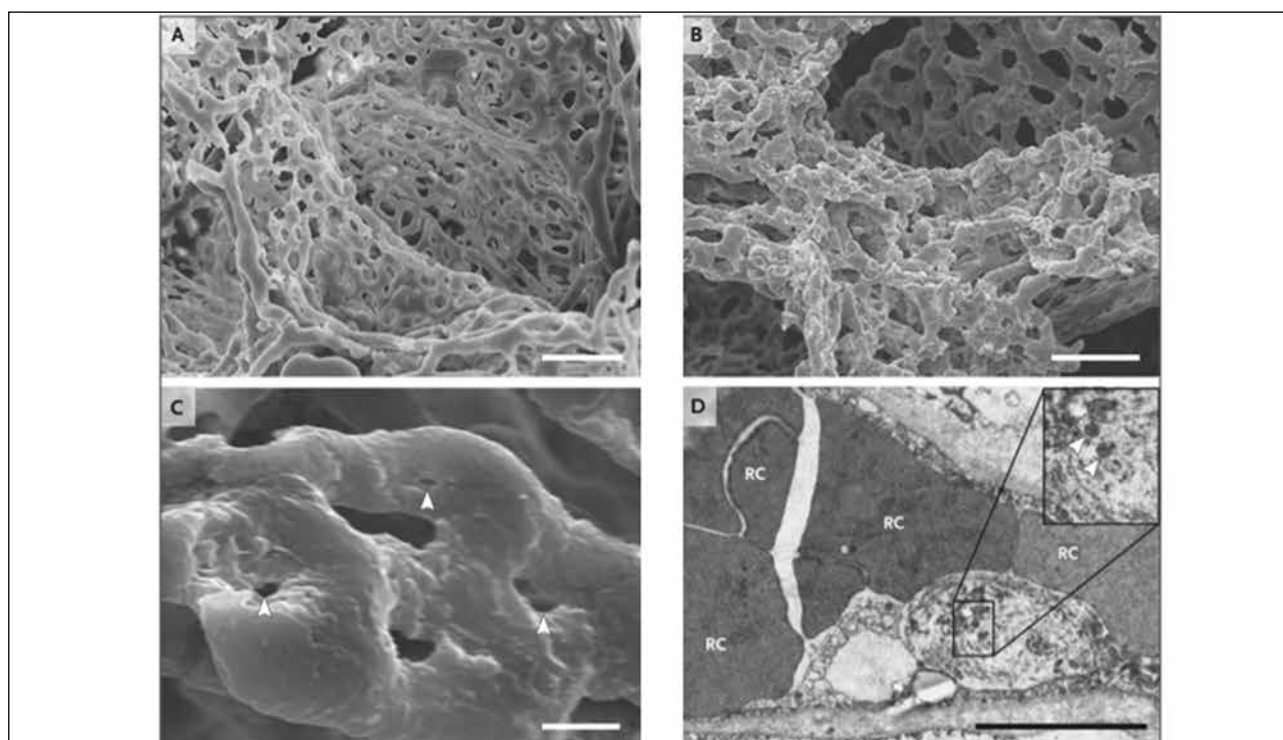
Происходит за счет нескольких механизмов, наиболее вероятным из которых также является прямое вирусное повреждение клеток эндотелия коронарных артерий. Дополнительно повреждение осуществляется за счет ангиоспазма, гипоперфузии, повышенной сосудистой проницаемости.

Отмечены тяжелые поражения микроциркуляторного русла с развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), которые оказались наиболее выраженными в легких и почках [1, 4].

3. Провоспалительное и цитокиновое влияние на миокард

Согласно позиции American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA), главным механизмом острого поражения сердца при

Рисунок 3. Микрососудистые изменения в легких у пациентов, умерших от COVID-19 [8]



Примечания. На панелях А и В показаны сделанные с помощью сканирующего электронного микроскопа микрофотографии микрососудистых коррозионных слепков (полученных путем наливки сосудов) из тонкостенного альвеолярного сплетения здорового легкого (панель А) и существенные архитектурные нарушения, наблюдаемые в легких, поврежденных при COVID-19 (панель В). Потеря четко видимой иерархии сосудов в альвеолярном сплетении является следствием образования новых кровеносных сосудов в результате инвагинального ангиогенеза. Панель С показывает локализацию инвагинального столбика (указано стрелками) при более высоком увеличении. Панель D представляет собой трансмиссионную электронную микрофотографию, показывающую ультраструктурные особенности деструкции эндотелиальных клеток и SARS-CoV-2, видимые внутри клеточной мембраны (указано стрелками) (шкала 5 мкм).

COVID-19 является патологический системный воспалительный ответ, проявляющийся «цитокиновым штормом», который, в свою очередь, вызван дисбалансом ответа Т-хелперных клеток 1 и 2 типа и способствует развитию полиорганной недостаточности.

Также «цитокиновый шторм» и вирус-индуцированное воспаление создают дестабилизацию и, как следствие, разрыв атеросклеротической бляшки, приводящий к развитию острого инфаркта миокарда (ОИМ) 1 типа [1, 4].

4. Дыхательная дисфункция и гипоксия

В работе L. Wenzhong и L. Hualan описано патологическое воздействие вируса на эритроциты. Поверхностные белки SARS-CoV-2 способны связываться с бета-цепью гидроксигемоглобина, в результате чего порфирин диссоциирует от железа, что приводит к гемической гипоксии. В крови в этот период отмечается нарастание уровня ферритина [9, 10].

Повреждение кардиомиоцитов обусловлено созданным окислительным стрессом, нарастанием внутриклеточного ацидоза, а также повреждением митохондрий.

На фоне дыхательной, тканевой и гемической гипоксии возникает дисбаланс между возросшими метаболическими потребностями миокарда и снижением сердечного резерва, что приводит к развитию ОИМ 2 типа [1, 4].

5. Нарушения свертывания крови

На начальных стадиях заболевания характерно развитие гиперкоагуляции без признаков потребления, что сопряжено с риском развития тромботических осложнений. Частота тромботических осложнений колеблется, по данным разных наблюдений, от 8 до 27%, клинически они проявляются тромбоэмболией системы легочных артерий (ТЭЛА), тромбозами глубоких вен (ТГВ), ишемическим инсультом, острым коронарным синдромом (ОКС).

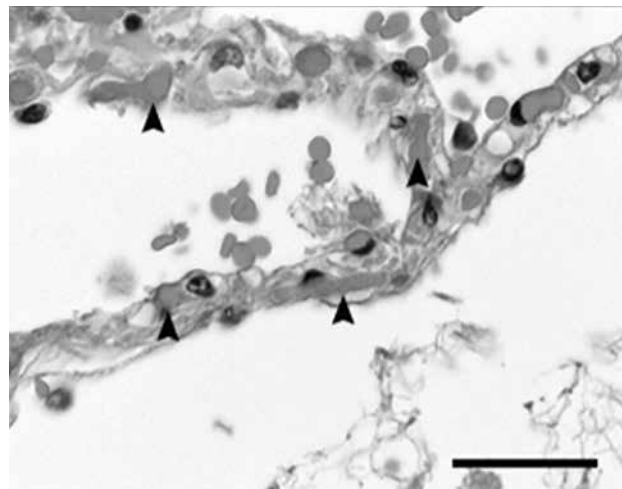
Факторами риска развития тромботических осложнений являются старший возраст, длительное пребывание больного в ОРИТ.

Синдром ДВС развивается, как правило, на поздних стадиях заболевания. Встречается примерно у 71,4% умерших и лишь у 0,6% выживших пациентов [1, 4].

6. Нарушение работы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

АПФ-2 представляет собой аминокептидазу, связанную с мембраной клетки, и играет жизненно важную роль в сердечно-сосудистой и иммунной системах. В частности, участвует в развитии АГ и СД. Рецепторы и сигнальные пути АПФ-2 вовлечены в каскад прямого вирусного повреждения сердца. При достаточной вирусной нагрузке экспрессия рецепторов АПФ-2 снижается, что приводит к дисрегуляции системы РААС [4, 9, 11].

Рисунок 4. Микротромбы в межальвеолярных перегородках легкого у пациента, умершего от COVID-19 (указаны стрелками) [8]



Кардиотоксичность при лечении COVID-19

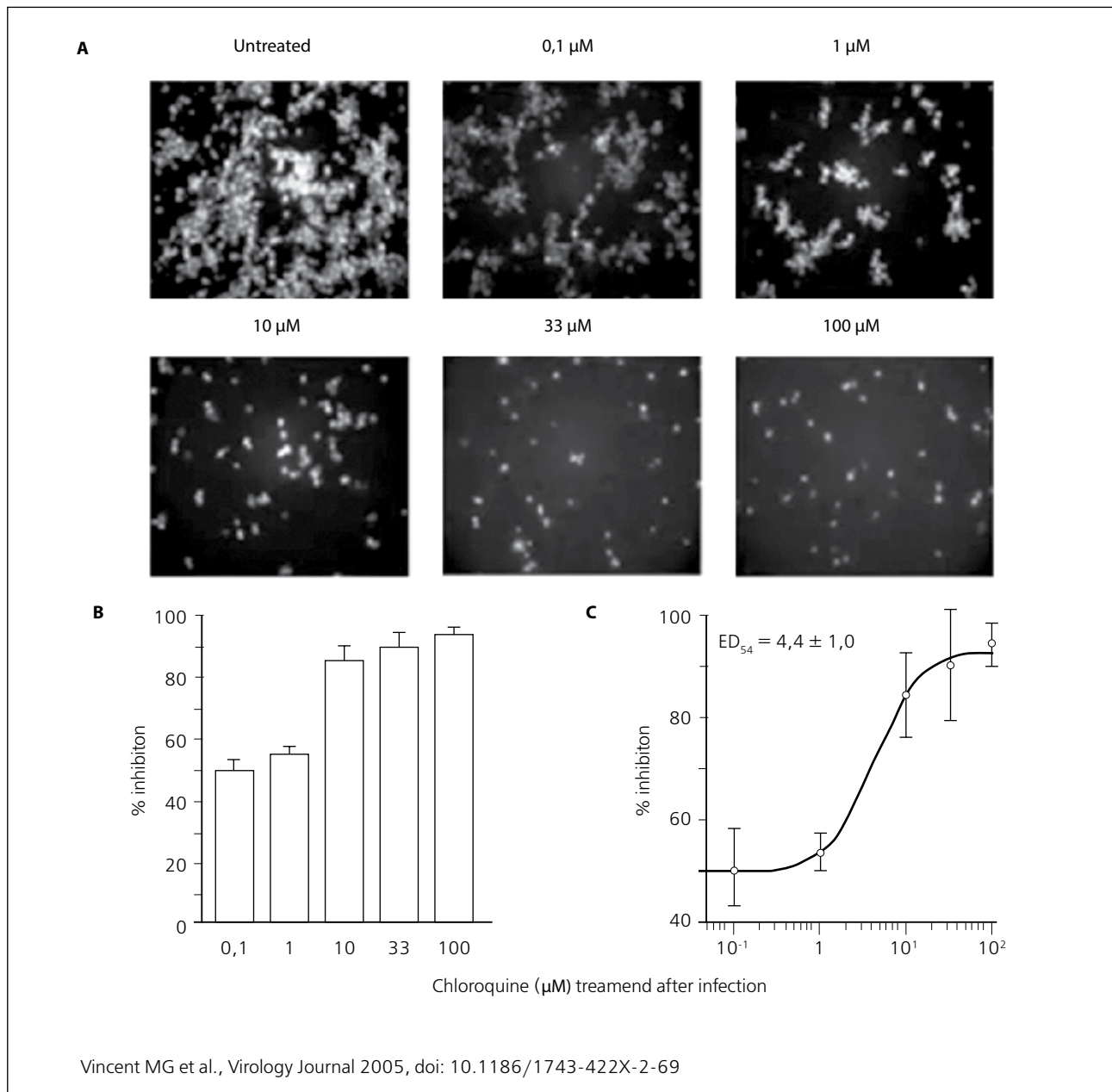
Среди препаратов для лечения COVID-19 off-label одной из первых была отмечена группа противопротозойных (противомалярийных) лекарственных средств, а именно гидроксихлорохин и мефлохин. Гидроксихлорохин также применяется при лечении пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани (ревматоидный артрит, системная красная волчанка) за счет противовоспалительного и иммуносупрессивного эффектов [1].

Механизм действия этих препаратов в отношении вирусных инфекций до конца не изучен, среди предполагаемых вариантов их воздействия на COVID-19 отмечаются: повышение эндосомальной pH, блокирование терминального гликозилирования рецепторов АПФ-2 и снижение распространения вируса в культуре клеток при назначении терапевтических доз (рис. 5).

В небольших клинических исследованиях было показано, что комбинация азитромицина с гидроксихлорохином усиливает противовирусный эффект последнего [1].

Однако на сегодняшний день опыт применения гидроксихлорохина показывает обоснованность его назначения только в определенных группах пациентов в низких дозах в первые 3–5 дней заболевания в условиях стационара, что обусловлено частотой развития желудочковых нарушений ритма (желудочковая тахикардия (ЖТ) типа torsade-de-pointes) на фоне удлинённого интервала Q–T.

Следует отметить, что Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) прекратила научные изыскания в группе лечения гидроксихлорохином в рамках исследования эффективных препаратов для борьбы с COVID-19 Solidarity. Решение принято с учетом данных, указывающих на то, что применение гидроксихлорохина не приводит к сокращению

Рисунок 5. Хлорохин блокирует распространение вируса в культуре клеток [9]

смертности среди госпитализированных пациентов с COVID-19 по сравнению со стандартом оказания помощи.

По данным французских центров фармаконадзора, из 120 поступивших за месяц спонтанных сообщений о развитии неблагоприятных побочных реакций (НПР) у больных с COVID-19 85,8% связаны с использованием гидроксихлорохина, причем в половине случаев препарат был назначен совместно с азитромицином. При этом половина сообщений приходилась на пациентов моложе 65 лет. Эти данные коррелируют и с результатами других международных регистров [1].

Контроль ЭКГ при наличии COVID-19 проводится у мужчин старше 55 лет, женщин старше 65 лет, лиц любого возраста с ССЗ в анамнезе, а также всякий

раз при появлении жалоб на ощущение сердцебиения, перебоев в работе сердца, боли/дискомфорта в кардиальной области, эпизодов слабости и головокружения, синкопальных состояний (клинический мониторинг). При достижении порогового значения $Q-T$ (480 мс и более по Bazett formula) по рекомендации кардиолога индивидуально назначаются бета-адреноблокаторы [1, 4, 12].

Амбулаторное применение гидроксихлорохина в условиях отсутствия возможности регулярного контроля ЭКГ и биохимического анализа крови ограничено ведением больного с обязательным соблюдением двух ограничительных условий: низкий риск лекарственно-ассоциированного удлинения интервала $Q-T$ по шкале Тисдейла (≤ 6 баллов) и отсутствие дополнительных факторов риска

Таблица 2. Оценка риска пролонгации Q–Tc (шкала Tisdale et al.) [9]

Факторы риска	Баллы
Возраст ≥ 68 лет	1
Женский пол	1
Петлевой диуретик	1
Сыворотка $K^+ \leq 3,5$ мэкв/л	2
Исходный Q–Tc ≥ 450 мс	2
Острый ИМ	2
≥ 2 Q–Tc-пролонгирующие препараты	3
Сепсис	3
Сердечная недостаточность	3
1 Q–Tc-пролонгирующий препарат	3
Максимальная оценка риска	21

Примечание: ≤ 6 баллов – низкий риск (ЭКГ-контроль);
 7–10 баллов – умеренный риск (ЭКГ-контроль через день);
 ≥ 11 баллов – высокий риск (исключение ЛС, удлиняющих интервал Q–T, помимо гидроксихлорохина и азитромицина).

удлинения интервала Q–Tc (нарушения сердечного ритма, почечная и печеночная недостаточность, гепатит, гематологические заболевания, псориаз) [1].

Лекарственная терапия особых групп пациентов с COVID-19 и сердечно-сосудистыми заболеваниями

Пациенты с артериальной гипертензией

В начале пандемии COVID-19 была популярна гипотеза, что прием ингибиторов АПФ (иАПФ) и блокаторов рецепторов к ангиотензину II типа (БРА) увеличивает вероятность заболевания COVID-19. С тех пор многочисленные исследования опровергли данную теорию [13].

В экспериментах на животных в различных органах, включая сердце, отмечались повышенные экспрессия и активность АПФ-2 при терапии иАПФ или БРА. Кроме того, более поздние данные свидетельствуют об увеличении секреции АПФ-2 в моче у пациентов с гипертонической болезнью, принимавших Олмесартан. Возник вопрос, может ли ингибирование РААС повысить риск неблагоприятного исхода COVID-19 в результате усиления регуляции АПФ-2 и увеличения вирусной нагрузки.

В настоящее время нет данных, подтверждающих причинно-следственную связь между активностью АПФ-2 и смертностью, связанной с SARS-CoV-2. Кроме того, экспрессия АПФ-2 не обязательно коррелирует со степенью инфицирования – в некоторых типах клеток, экспрессирующих АПФ-2, наблюдалось отсутствие вируса. В то же время инфекция присутствовала в клетках, явно не имеющих АПФ-2.

Ингибиторы АПФ (ACE-Is) и БРА (ARBs) повышают экспрессию и активность АПФ-2 (ACE2). Доказательств, что это теоретически может увеличить вирусную нагрузку и ухудшить исход, нет. Напротив, АПФ-2 разрушает ангиотензин-II (Ang-II) до ангиотензина 1–7 (Ag-1–7), тем самым уменьшая вредные эффекты, опосредованные рецептором ангиотензина-II. Растворимые АПФ-2 (rACE2) затрагивают оба механизма посредством связывания SARS-CoV-2 и деградации ангиотензина-II до ангиотензина 1–7.

Полученные данные свидетельствуют о защитной роли сартанов в отношении поражения легких COVID-19 и дают основание предположить, что именно первичная активация РААС, а не ее ингибирование усиливает поражение легочной системы у пациентов с ССЗ [14].

1 сентября 2020 г. на ежегодном Конгрессе Европейского общества кардиологов были озвучены результаты первого рандомизированного клинического исследования BRACE CORONA, в котором оценивалась роль иАПФ/БРА у пациентов с COVID-19. В исследование были включены 659 пациентов из 29 городов Бразилии, госпитализированных с новой коронавирусной инфекцией и длительно находящихся на терапии иАПФ/БРА. Пациенты на терапии тремя и более антигипертензивными препаратами, на терапии антагонистами рецепторов неприлизина (АРНИ), а также пациенты с нестабильной гемодинамикой были исключены из исследования. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: 1-я группа продолжала прием иАПФ/БРА, 2-я группа – прекратила прием. Длительность наблюдения составила

Рисунок 6. Взаимосвязь РААС и SARS-CoV-2 [9]

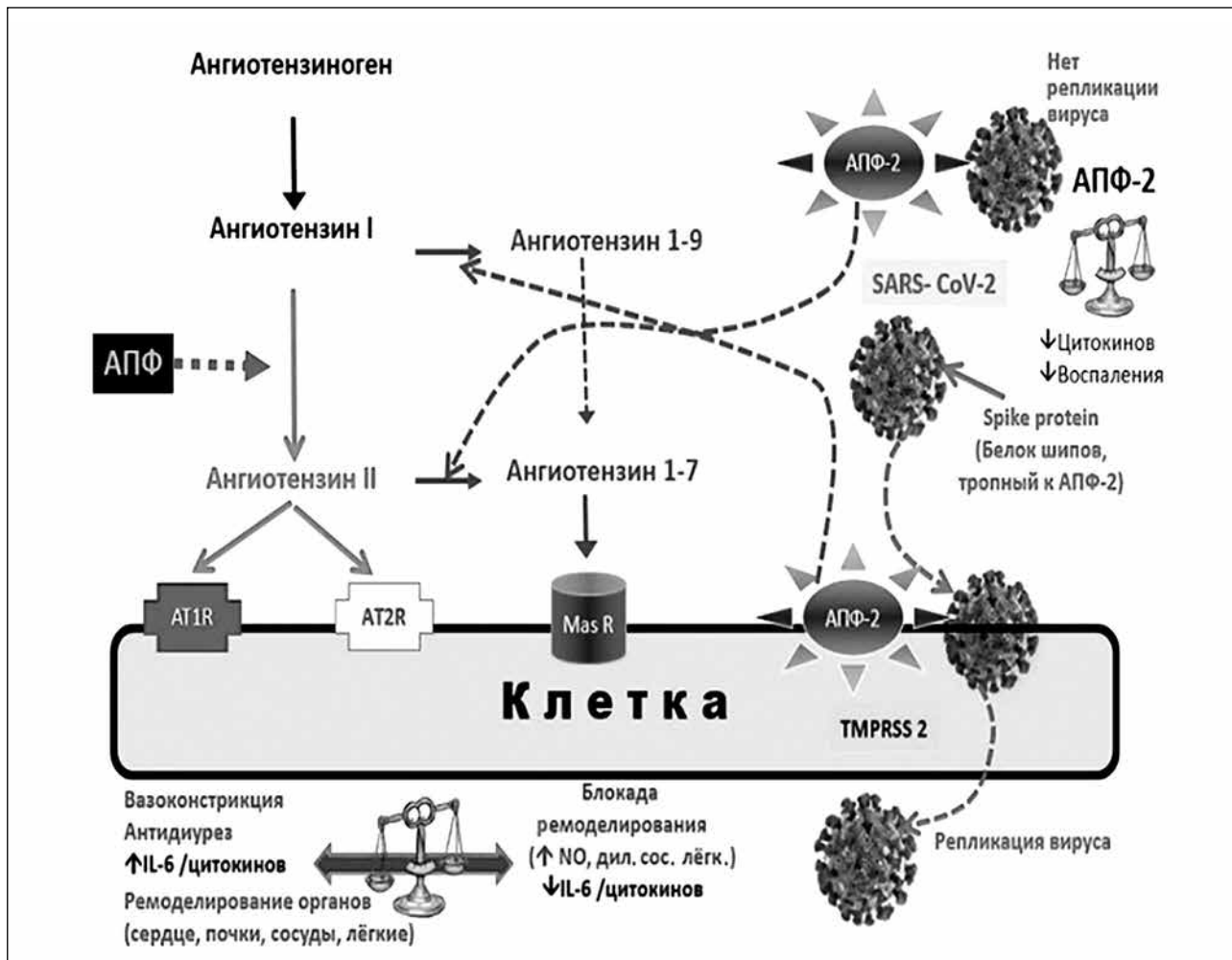
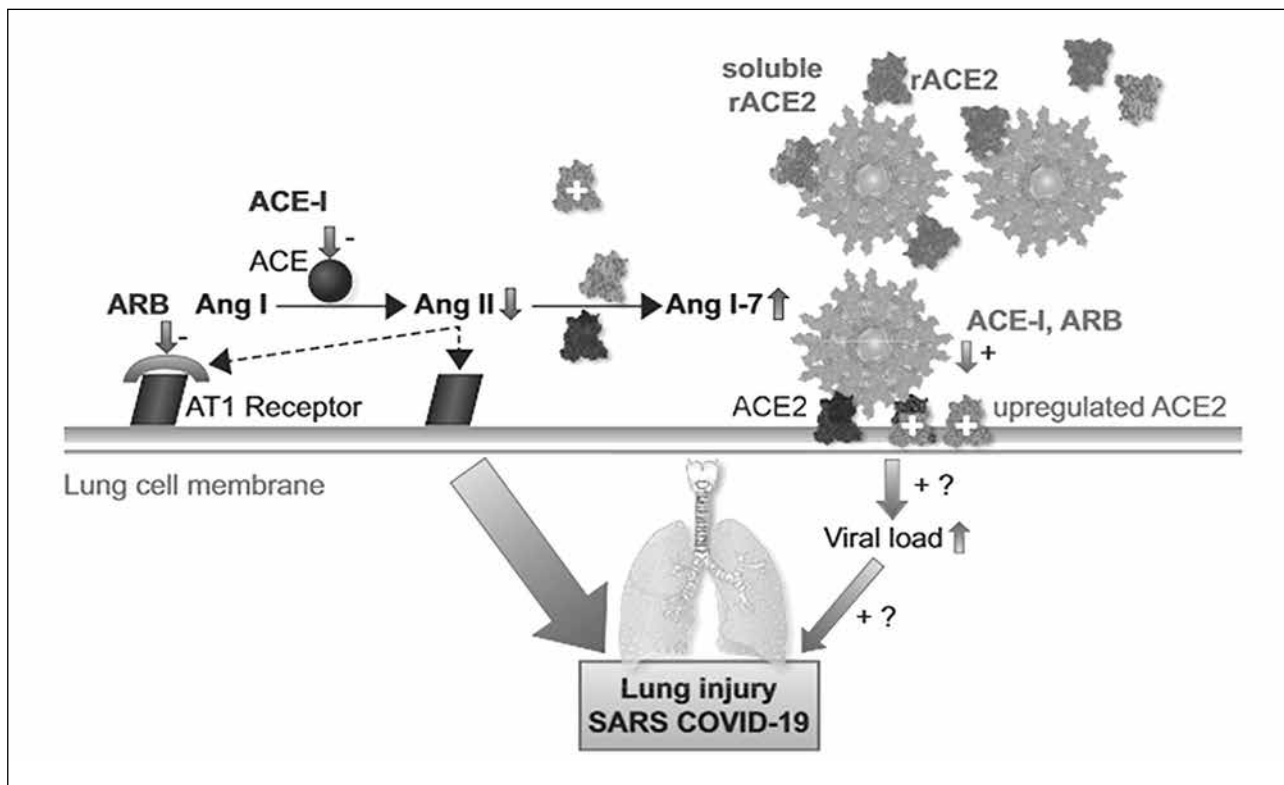


Рисунок 7. Возможные эффекты РААС и ее блокады при поражении легких, связанном с SARS-CoV-2 [14]

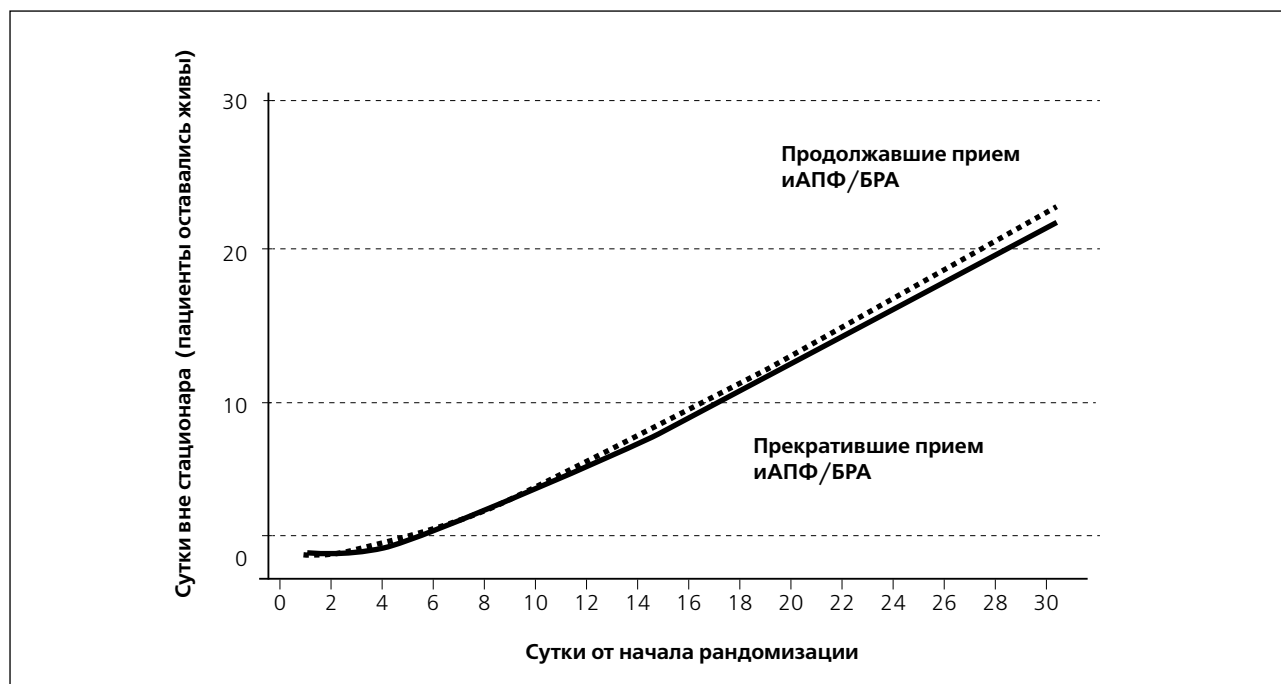


30 дней. В качестве первичной конечной точки было выбрано среднее значение числа дней из 30, которые пациенты оставались живы и находились вне стационара. В группе продолжавших прием оно составило 22,9; в группе отмены – 21,9 ([HR] 0,95; 95% [CI] 0,90–1,01; $p=0,09$). Достоверная разница между группами составила 1,1 суток (95% CI –2,33–0,17). Частота смерти от всех причин через 30 дней составила 2,7% в группе продолжив-

ших прием иАПФ/БРА и 2,8% – в группе отмены (HR 0,97).

По результатам исследования был сделан вывод об отсутствии клинической пользы от прекращения приема иАПФ/БРА пациентами с COVID-19. Также отмена данных групп препаратов не оказывала влияния на течение инфекции и не влияла на выживаемость этих пациентов [15].

Рисунок 8. Исследование BRACE CORONA, 2020 г. Первичная конечная точка: среднее значение числа дней из 30, которые пациенты оставались живы и находились вне стационара [15]



Пациенты с дислипидемией

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 [4].

При подтверждении COVID-19 прием статинов не прекращается в случае, если они были уже назначены. При наличии показаний для терапии статинами и в отсутствие противопоказаний рекомендовано рассмотреть вопрос о назначении терапии статинами. На протяжении лечения инфекции необходим контроль за печеночными ферментами и риском рабдомиолиза [1].

- Лопинавир + ритонавир – возможен прием аторвастатина (максимальная доза 20 мг) или розувастатина (максимальная доза 10 мг)

с наименьшей возможной дозы с последующей титрацией. Допустим прием правастатина и питавастатина.

! Не назначать ловастатин и симвастатин [4, 16, 17].

Другие гиполипидемические препараты

По данным группы изучения лекарственного взаимодействия Ливерпульского университета (обновление от 13.07.2020 г.) при сочетании противовирусной терапии COVID-19 с приемом ингибиторов всасывания холестерина в кишечнике (эзетимиб), фибратов (фенофибрат, безафибрат, клофибрат), ингибиторов PCSK-9 (эволокумаб), полиненасыщенных жирных кислот (эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты в составе рыбьего жира) клинически значимого взаимодействия не ожидается.

- Сочетание гемфиброзила с хлорохином, гидроксихлорохином потенцирует действие последних и может потребовать коррекции дозы и усиленного ЭКГ-мониторинга [16].

Таблица 3. Взаимодействие противовирусных препаратов при COVID-19 с иАПФ [16]

	ATV	AZM	CLQ	FAVI	HCLQ	IFN-β	LPV/r	NTZ	RDV	RBV
Беназеприл	↑o	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Каптоприл	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Цилазаприл	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Эналаприл	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Фозиноприл	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↑y	↔g	↔g	↔g
Лизиноприл	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Периндоприл	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Хинаприл	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Рамиприл	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Трандолаприл	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g

Примечание: ATV – атазанавир, AZM – азитромицин, CLQ – Хлорохин, FAVI – фавипинавир, HCLQ – гидроксихлорохин, IFN-β – интерферон-бета, LPV/r – Лопинавир/Ритонавир, NTZ – Нитазоксанид, RDV – Ремдесивир, RBV – рибавирин. ↑ – потенциальное усиление эффекта в комбинации ЛС. ↓ – потенциальное снижение эффекта в комбинации ЛС. ↔ – нет значимого эффекта.

o – применение ЛС в комбинации может потребовать коррекции доз или более тщательного мониторинга; y – взаимодействие ЛС в комбинации слабой степени, коррекция доз/дополнительный мониторинг не обязательны; g – клинически значимого взаимодействия ЛС не ожидается.

Таблица 4. Взаимодействие противовирусных препаратов при COVID-19 с БРА [16]

	ATV	AZM	CLQ	FAVI	HCLQ	IFN-β	LPV/r	NTZ	RDV	RBV
Кандесартан	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Эпросартан	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Ирбесартан	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↓y	↔g	↔g	↔g
Лозартан	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↓y	↔g	↔g	↔g
Олмесартан	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Телмисартан	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Валсартан	↑o	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↑o	↔g	↔g	↔g

Примечание: ATV – атазанавир; AZM – азитромицин; CLQ – хлорохин; FAVI – фавипинавир; HCLQ – гидроксихлорохин; IFN-β – интерферон-бета; LPV/r – лопинавир/ритонавир; NTZ – нитазоксанид; RDV – ремдесивир; RBV – рибавирин. ↑ – потенциальное усиление эффекта в комбинации ЛС. ↓ – потенциальное снижение эффекта в комбинации ЛС. ↔ – нет значимого эффекта.

o – применение ЛС в комбинации может потребовать коррекции доз или более тщательного мониторинга; y – взаимодействие ЛС в комбинации слабой степени, коррекция доз/дополнительный мониторинг не обязательны; g – клинически значимого взаимодействия ЛС не ожидается.

Пациенты с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС)

Ключевые позиции тактики ведения [4].

- Продолжить прием всех рекомендованных препаратов с особым вниманием к терапии, стабилизирующей бляшку (статины, ацетилсалициловая кислота, блокаторы РААС, бета-блокаторы).
- Рассмотреть возможность усиления антитромбоцитарной терапии у пациентов с предшествующими вмешательствами на коронарных артериях.
- Исключить острое коронарное событие (ЭКГ, анализ уровня тропонина).

- Рассмотреть индивидуально в зависимости от клинических проявлений необходимость визуализирующих методов (ЭхоКГ, КТ сердца, коронарной ангиографии).

Антиромбоцитарные препараты

- 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.

Таблица 5. Взаимодействие противовирусных препаратов при COVID-19 с гиполипидемическими препаратами [16]

	ATV	AZM	CLQ	FAVI	HCLQ	IFN-β	LPV/r	NTZ	RDV	RBV
Аторвастатин	↑o	↑1% g	↔g	↔g	↔g	↔g	↑490% o	↔g	↔g	↔g
Ловастатин	↑r	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↑r	↔g	↔g	↔g
Питавастатин	↑31% y	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↓20% g	↔g	↔g	↔g
Правастатин	↑o	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↑33% g	↔g	↔g	↔g
Розувастатин	↑o	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↑108% o	↔g	↔g	↔g
Симвастатин	↑r	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↑r	↔g	↔g	↔g
Флувастатин	↑y	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Безафибрат	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Клофибрат	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Фенофибрат	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Эзетимиб	↑o	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Эволокумаб	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
ПНЖК	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Гемфиброзил	↔g	↔g	↑o	↔g	↑o	↔g	↓41% y	↔g	↔g	↔g

Примечание: ATV – атазанавир, AZM – азитромицин, CLQ – хлорохин, FAVI – фавипинавир, HCLQ – гидроксихлорохин, IFN-β – интерферон-бета, LPV/r – лопинавир/ритонавир, NTZ – нитазоксанид, RDV – ремдесивир, RBV – рибавирин, ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты.

↑ – потенциальное усиление эффекта в комбинации ЛС. ↓ – Потенциальное снижение эффекта в комбинации ЛС. ↔ – нет значимого эффекта. ↑↑ – потенциальное усиление эффекта противовирусного (COVID-19) препарата % - увеличение/снижение AUC по данным исследований лекарственного взаимодействия.

r – комбинация ЛС недопустима; o – применение ЛС в комбинации может потребовать коррекции доз или более тщательного мониторинга; y – взаимодействие ЛС в комбинации слабой степени, коррекция доз/дополнительный мониторинг не обязательны; g – клинически значимого взаимодействия ЛС не ожидается.

При необходимости назначения ингибитора P2Y12 препаратом выбора является прасугрел. В случае наличия противопоказаний к его приему могут быть использованы другие препараты данного класса при условии контроля функциональной активности тромбоцитов с применением анализаторов [4, 16].

Пациентам любого возраста, принимающим ацетилсалициловую кислоту (АСК) в низких дозах при заболеваниях сердца, следует продолжить ее прием. Подтвержденная или подозреваемая инфекция COVID-19 не является поводом для прекращения приема АСК [4].

Бета-адреноблокаторы

• Азитромицин, хлорохин, гидроксихлорохин при одновременном приеме с бета-блокаторами требуют дополнительного ЭКГ-контроля ввиду риска удлинения интервала P–R и интервала Q–T [16].

Пациенты с нарушениями ритма сердца

Причины развития аритмий при COVID-19 не определены, могут быть обусловлены нарушениями

метаболизма, гипоксией, нейрогормональными или воспалительными изменениями в условиях вирусной инфекции у пациентов как с наличием ССЗ в анамнезе, так и без. Возможный механизм – гипокалиемия, генез которой связывают с потенциальным воздействием вируса на РААС.

Возникновение злокачественных тахиаритмий при повышении уровня тропонина должно вызывать подозрение в отношении наличия у пациента миокардита [4].

Антиаритмические препараты

- Лопинавир + ритонавир – использовать с осторожностью! В сочетании с дигоксином необходимо мониторировать концентрацию последнего с возможным снижением дозы. При одновременном приеме с амиодароном – под контролем концентрации амиодарона
- Хлорохин, гидроксихлорохин – контроль интервала Q–T! Риск развития ЖТ, в т.ч. типа torsade-de-pointes. При достижении порогового значения Q–T (480 мс и более по Bazett formula) индивидуально могут быть назначены бета-адреноблокаторы (титрация дозы). В сочетании

Таблица 6. Взаимодействие противовирусных препаратов при COVID-19 с антиагрегантами [16]

	ATV	AZM	CLQ	FAVI	HCLQ	IFN-β	LPV/r	NTZ	RDV	RBV
АСК	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Дипиридамол	↑o	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↓o	↔g	↔g	↔g
Клопидогрел	↓r	↔g	↑o	↔g	↑o	↔g	↓r	↔g	↔g	↔g
Тикагрелор	↑r	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↑r	↔g	↔g	↔g
Прасугрел	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g

Примечание: ATV – атазанавир, AZM – азитромицин, CLQ – хлорохин, FAVI – фавипинавир, HCLQ – гидроксихлорохин, IFN-β – интерферон-бета, LPV/r – лопинавир/ритонавир, NTZ – нитазоксанид, RDV – ремдесивир, RBV – рибавирин. ↑ – потенциальное усиление эффекта в комбинации ЛС. ↓ – Потенциальное снижение эффекта в комбинации ЛС. ↔ – нет значимого эффекта. ↑↑ – потенциальное усиление эффекта противовирусного (COVID-19) препарата + комбинация ЛС недопустима. o – применение ЛС в комбинации может потребовать коррекции доз или более тщательного мониторинга; g – клинически значимого взаимодействия ЛС не ожидается.

Таблица 7. Взаимодействие противовирусных препаратов при COVID-19 с бета-адреноблокаторами [16]

	ATV	AZM	CLQ	FAVI	HCLQ	IFN-β	LPV/r	NTZ	RDV	RBV
Атенолол	↔g	↔o	↔o	↔g	↔o	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Бисопролол	↑o	↔o	↔o	↔g	↔o	↔g	↑o	↔g	↔g	↔g
Карведилол	↑o	↔o	↔o	↔g	↔o	↔g	↑↓o	↔g	↔g	↔g
Метопролол	↔g	↔o	↑o	↔g	↑o	↔g	↑o	↔g	↔g	↔g
Небиволол	↔g	↔o	↑o	↔g	↑o	↔g	↑o	↔g	↔g	↔g
Лабеталол	↑o	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↓o	↔g	↔g	↔g
Оксспренолол	↑o	↔o	↔o	↔g	↔o	↔g	↓o	↔g	↔g	↔g
Пиндолол	↔g	↔o	↔o	↔g	↔o	↔g	↑o	↔g	↔g	↔g
Пропранолол	↔g	↔o	↔o	↔g	↔o	↔g	↑o	↔g	↔g	↔g
Тимолол	↔g	↔o	↔o	↔g	↔o	↔g	↑o	↔g	↔g	↔g

Примечание: ATV – атазанавир; AZM – азитромицин; CLQ – хлорохин; FAVI – фавипиравир; HCLQ – гидроксихлорохин; IFN-β – интерферон-бета; LPV/r – лопинавир/ритонавир; NTZ – нитазоксанид; RDV – ремдесивир; RBV – рибавирин. ↑ – потенциальное усиление эффекта в комбинации ЛС. ↓ – потенциальное снижение эффекта в комбинации ЛС. ↔ – нет значимого эффекта. o – применение ЛС в комбинации может потребовать коррекции доз или более тщательного мониторинга; y – взаимодействие ЛС в комбинации слабой степени, коррекция доз/дополнительный мониторинг не обязательны; g – клинически значимого взаимодействия ЛС не ожидается.

с дигоксином необходимо мониторировать концентрацию последнего [16].

Блокаторы кальциевых каналов (БКК)

- Лопинавир + ритонавир потенциально могут взаимодействовать с амлодипином, дилтиаземом, верапамилом, увеличивая концентрацию препаратов в крови. Требуется контроль интервалов P–Q и Q–T на ЭКГ. Дозу амлодипина и дилтиазема рекомендовано снизить на 50%.
- Азитромицин, хлорохин, гидроксихлорохин + БКК – использовать с осторожностью ввиду возможного удлинения P–R-интервала, а также Q–T-интервала для сочетания с противомаларийной группой [4, 16].

Антикоагулянты

Назначение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) как минимум в профилактических дозах показано ВСЕМ госпитализированным пациентам и должно продолжаться как минимум до выписки. Нет доказанных преимуществ какого-либо одного НМГ по сравнению с другими.

При наличии противопоказаний к НМГ возможно использование нефракционированного гепарина (НФГ). У пациентов с иммунной тромбоцитопенией рекомендуется использовать фондапаринукс натрия. В отличие от препаратов НМГ/НФГ он лишен потенциально благоприятных плейотропных эффектов, однако не вызывает гепарин-индуцированную тромбоцитопению.

Таблица 8. Взаимодействие противовирусных препаратов при COVID-19 с антиаритмическими препаратами и Ивабрадином [16]

	ATV	AZM	CLQ	FAVI	HCLQ	IFN-β	LPV/r	NTZ	RDV	RBV
Амиодарон	↑♥ r	↔♥ r	↑♥ r	↔g	↑♥ r	↔g	↑♥ r	↔g	↔g	↔g
Бепридил	↑♥ r	↔♥ r	↑♥ r	↔g	↑♥ r	↔g	↑♥ r	↔g	↔g	↔g
Дигоксин	↑o	↑o	↑o	↔g	↑o	↔g	↑o	↔g	↔g	↔g
Дизопирамид	↑♥ r	↔♥ r	↔♥ r	↔g	↔♥ r	↔g	↑♥ r	↔g	↔g	↔g
Дофетилид	↑♥ r	↔♥ r	↔♥ r	↔g	↔♥ r	↔g	↑♥ r	↔g	↔g	↔g
Ивабрадин	↑♥ r	↔♥ r	↔♥ r	↔g	↔♥ r	↔g	↑♥ r	↔g	↔g	↔g
Лидокаин	↑o	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↑o	↔g	↔g	↔g
Мексилетин	↔g	↔g	↑r	↔g	↑r	↔g	↑o	↔g	↔g	↔g
Пропафенон	↑♥ o	↔g	↑♥ o	↔g	↑♥ o	↔g	↑♥ o	↔g	↔g	↔g
Флекаинид	↑♥ r	↔♥ r	↑♥ r	↔g	↑♥ r	↔g	↑♥ r	↔g	↔g	↔g
Хинидин	↑♥ r	↔♥ r	↔♥ r	↔g	↔♥ r	↔g	↑♥ r	↔g	↔g	↔g

Примечание: ATV – атазанавир; AZM – азитромицин; CLQ – хлорохин; FAVI – фавипиравир; HCLQ – гидроксихлорохин; IFN-β – интерферон-бета; LPV/r – лопинавир/ритонавир; NTZ – нитазоксанид; RDV – ремдесивир; RBV – рибавирин. ↑ – потенциальное усиление эффекта в комбинации ЛС. ↓ – потенциальное снижение эффекта в комбинации ЛС. ↔ – нет значимого эффекта. ♥ – взаимодействие включает ЛС, создающие риск удлинения интервала Q–T и/или JT типа пируэт (*torsades-des-pointes*). Риск может быть связан с дозой или концентрацией и/или добавочный в комбинации двух и более ЛС. r – комбинация ЛС недопустима; o – применение ЛС в комбинации может потребовать коррекции доз или более тщательного мониторинга; g – клинически значимого взаимодействия ЛС не ожидается.

Противопоказания для использования профилактических доз НМГ/НФГ:

- продолжающееся кровотечение;
- уровень тромбоцитов в крови ниже 25×10^9 /л;
- выраженная почечная недостаточность (для НМГ).

! Повышенные уровни протромбинового времени и активированного частичного тромбoplastинного времени (АЧТВ) не являются противопоказаниями к назначению НМГ/НФГ, т.к. повышение АЧТВ может быть обусловлено непосредственно течением COVID-19, оценка может быть ненадежна [1].

Увеличение дозы гепарина до промежуточной или лечебной может быть рассмотрено у больных с высоким и крайне высоким уровнем D-димера, при наличии дополнительных факторов риска венозных тромбозмболических осложнений, а также при тяжелых проявлениях COVID-19, лечении в блоке ОРИТ.

Применение лечебных доз НМГ/НФГ может рассматриваться у больных с клиническим подозрением на тромботические осложнения, когда нет возможности верифицировать диагноз. При состоявшихся тромботических осложнениях также следует использовать лечебные дозы НМГ/НФГ [1, 4].

- Лопинавир + ритонавир – с осторожностью при одновременном приеме с пероральными антикоагулянтами.

Применения аликсабана 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 показаны 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 [4, 16].

При приеме варфарина и ингибиторов протеазы показан частый контроль международного нормализованного отношения (МНО) с соответствующей коррекцией дозы варфарина, особенно после начала, прекращения или изменения дозы ингибитора(ов) протеазы [4, 18].

- 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 недель после начала или прекращения терапии Рибавирином. Необходимо наблюдение за пациентом на предмет развития кровотечений [4, 16].

Клинически значимого взаимодействия НФГ, НМГ с противовирусной терапией COVID-19 не отмечено.

Таблица 9. Взаимодействие противовирусных препаратов при COVID-19 с БКК [16]

	ATV	AZM	CLQ	FAVI	HCLQ	IFN-β	LPV/r	NTZ	RDV	RBV
Верапамил	↑o	↔o	↑o	↔g	↑o	↔g	↑o	↔g	↔g	↔g
Дилтиазем	↑125% o	↔o	↔o	↔g	↔o	↔g	↑o	↔g	↔g	↔g
Амлодипин	↑o	↔o	↔o	↔g	↔o	↔g	↑o	↔g	↔g	↔g
Фелодипин	↑o	↔o	↔o	? ↑ y	↔o	↔g	↑o	↔g	↔g	↔g
Лерканидипин	↑r	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↑r	↔g	↔g	↔g
Лацидипин	↑♥o	↔♥o	↔♥o	↔g	↔♥o	↔g	↑♥o	↔g	↔g	↔g
Никардипин	↑♥o	↔♥o	↔♥o	↔g	↔♥o	↔g	↑♥o	↔g	↔g	↔g
Нифедипин	↑o	↔o	↔o	↔g	↔o	↔g	↑o	↔g	↔g	↔g
Низолдипин	↑o	↔o	↔o	↔g	↔o	↔g	↑o	↔g	↔g	↔g
Нитрендипин	↑o	↔o	↔o	↔g	↔o	↔g	↑o	↔g	↔g	↔g

Примечание: ATV – атазанавир; AZM – азитромицин; CLQ – хлорохин; FAVI – фавипиравир; HCLQ – гидроксихлорохин; IFN-β – интерферон-бета; LPV/r – лопинавир/ритонавир; NTZ – нитазоксанид; RDV – ремдесивир; RBV – рибавирин. ↑ – потенциальное усиление эффекта в комбинации ЛС. ↔ – нет значимого эффекта. ↑ – потенциальное усиление эффекта противовирусного (COVID-19) препарата. ♥ – взаимодействие включает ЛС, создающие риск удлинения интервала Q–T и/или ЖТ типа пируэт (torsades-des-pointes). Риск может быть связан с дозой или концентрацией и/или добавочный в комбинации двух и более ЛС. % – увеличение/снижение AUC по данным исследований лекарственного взаимодействия. r – комбинация ЛС недопустима; o – применение ЛС в комбинации может потребовать коррекции доз или более тщательного мониторинга; y – взаимодействие ЛС в комбинации слабой степени, коррекция доз/дополнительный мониторинг не обязательны; g – клинически значимого взаимодействия ЛС не ожидается.

Таблица 10. Список возможных к назначению антитромботических препаратов для лечения COVID-19 у взрослых [1]

Препарат	Профилактическая доза	Промежуточная доза	Лечебная доза
Нефракционированный гепарин	Подкожно 5000 ЕД 2–3 р/сут	Подкожно 7500 ЕД 2–3 р/сут	В/в инфузия оптимально под контролем анти-Ха-активности. Начальная доза при венозных тромбоэмболических осложнениях – в/в болюсом 80 ЕД/кг (максимально 5000 ЕД), инфузия с начальной скоростью 18 ЕД/кг/ч
Эноксапарин натрия	Подкожно 4000 МЕ (40 мг) 1 р/сут	Подкожно 4000 МЕ (40 мг) 2 раза/сут, возможно увеличение до 50 МЕ (0,5 мг)/кг 2 р/сут	Подкожно 100 МЕ (1 мг)/кг 2 р/сут, при клиренсе креатинина 15–30 мл/мин – 100 МЕ (1 мг)/кг 1 р/сут
Фондапаринукс натрия	Подкожно 2,5 мг 1 р/сут		Лечение венозных тромбоэмболических осложнений: 5 мг 1 р/сут при массе тела до 50 кг, 7,5 мг 1 р/сут при массе тела 50–100 кг, 10 мг 1 р/сут при массе тела выше 100 кг

Далтепарин	Подкожно 5000 ЕД 1 р/сут	Подкожно 5000 ЕД 2 р/сут	Подкожно 100 МЕ/кг 2 р/сут
Надропарин кальция	Подкожно 3800 МЕ (0,4 мл) 1 р/сут при массе тела ≤70 кг или 5700 ЕД (0,6 мл) 1 р/сут при массе тела > 70 кг	Подкожно 5700 ЕД (0,6 мл) 2 р/сут	Подкожно 86 МЕ/кг 2 р/сут

Таблица 11. Взаимодействие противовирусных препаратов при COVID-19 с антикоагулянтами [16]

	ATV	AZM	CLQ	FAVI	HCLQ	IFN-β	LPV/r	NTZ	RDV	RBV
Далтепарин	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Эноксапарин	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Фондапаринукс	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Гепарин	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Тинзапарин	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Апиксабан	↑r	↑y	↑y	↔g	↑y	↔g	↑r	↔g	↔g	↔g
Ривароксабан	↑r	↑y	↑y	↔g	↑y	↔g	↑r	↔g	↔g	↔g
Дабигатран	↑r	↑o	↑o	↔g	↑o	↔g	↔или ↓o	↔g	↔g	↔g
Бетриксабан	↑♥o	↑♥o	↑♥o	↔g	↑♥o	↔g	↑♥o	↔g	↔g	↔g
Эдоксабан	↑o	↑y	↑o	↔g	↑o	↔g	↑o	↔g	↔g	↔g
Агратробан	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Варфарин	↑o	↔o	↔g	↔g	↔g	↔g	↓o	↑o	↔g	↓o
Аценокумарол	↔g	↔o	↔g	↔g	↔g	↔g	↓o	↑o	↔g	↔g
Фенпрокумон	↑o	↔o	↔g	↔g	↔g	↔g	↑↓o	↑o	↔g	↔g

Примечание: ATV – атазанавир; AZM – азитромицин; CLQ – хлорохин; FAVI – фавипиравир; HCLQ – гидроксихлорохин; IFN-β – интерферон-бета; LPV/r – лопинавир/ритонавир; NTZ – нитазоксанид; RDV – ремдесивир; RBV – рибавирин. ↑ – потенциальное усиление эффекта в комбинации ЛС. ↓ – потенциальное снижение эффекта в комбинации ЛС.

↔ – нет значимого эффекта. ♥ – взаимодействие включает ЛС, создающие риск удлинения интервала Q-T и/или ЖТ типа пируэт (*torsades-des-pointes*). Риск может быть связан с дозой или концентрацией и/или добавочный в комбинации двух и более ЛС.

r – комбинация ЛС недопустима; o – применение ЛС в комбинации может потребовать коррекции доз или более тщательного мониторинга; y – взаимодействие ЛС в комбинации слабой степени, коррекция доз/дополнительный мониторинг не обязательны; g – клинически значимого взаимодействия ЛС не ожидается.

Пациенты с миокардитом, перикардитом

Миокардит и перикардит являются потенциальными проявлениями COVID-19 и возможной причиной острого кардиального повреждения. Описаны случаи фульминантного миокардита в условиях высокой вирусной нагрузки с образованием мононуклеарных инфильтратов по данным аутопсийного исследования. Однако в настоящее время нет данных о подтвержденных случаях перикардита или миокардита, ассоциированных непосредственно с COVID-19 (по результатам биопсии миокарда или МРТ сердца).

Среди 150 пациентов с COVID-19 зарегистрировано 68 летальных исходов, из которых миокардит с развитием острой сердечной недостаточности диагностирован в 7% случаев. В 33% случаев сочетанное повреждение миокарда способствовало ухудшению течения заболевания, приводя к развитию фатальных событий.

Диагностика:

- ЭхоКГ по месту оказания помощи, при необходимости полный протокол трансторакальной ЭхоКГ;
- биомаркеры: тропонин, МВ-КФК, NT-proBNP;

Таблица 12. Взаимодействие противовирусных препаратов при COVID-19 с колхицином, ибупрофеном [16]

	ATV	AZM	CLQ	FAVI	HCLQ	IFN-β	LPV/r	NTZ	RDV	RBV
Колхицин	↑o	↑43%o	↑o	↔g	↑o	↔o	↑o	↔g	↔g	↔g
Ибупрофен	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g

Примечание: ATV – атазанавир; AZM – азитромицин; CLQ – хлорохин; FAVI – фавипиравир; HCLQ – гидроксихлорохин; IFN-β – интерферон-бета; LPV/r – лопинавир/ритонавир; NTZ – нитазоксанид; RDV – ремдесивир; RBV – рибавирин. ↑ – потенциальное усиление эффекта в комбинации ЛС. ↓ – потенциальное снижение эффекта в комбинации ЛС. ↔ – нет значимого эффекта. % – увеличение/снижение AUC по данным исследований лекарственного взаимодействия. o – применение ЛС в комбинации может потребовать коррекции доз или более тщательного мониторинга; g – клинически значимого взаимодействия ЛС не ожидается.

Таблица 13. Взаимодействие противовирусных препаратов при COVID-19 с АРНИ, АМР [15]

	ATV	AZM	CLQ	FAVI	HCLQ	IFN-β	LPV/r	NTZ	RDV	RBV
Эплеренон	↑r	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↑r	↔g	↔g	↔g
Спиронолактон	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Сакубитрил	↑o	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↑o	↔g	↔g	↔g

Примечание: ATV – атазанавир; AZM – азитромицин; CLQ – хлорохин; FAVI – фавипиравир; HCLQ – гидроксихлорохин; IFN-β – интерферон-бета; LPV/r – лопинавир/ритонавир; NTZ – нитазоксанид; RDV – ремдесивир; RBV – рибавирин. ↑ – потенциальное усиление эффекта в комбинации ЛС. ↓ – потенциальное снижение эффекта в комбинации ЛС. ↔ – нет значимого эффекта. r – комбинация ЛС недопустима; o – применение ЛС в комбинации может потребовать коррекции доз или более тщательного мониторинга; g – клинически значимого взаимодействия ЛС не ожидается.

- выполнение МРТ сердца следует обсуждать в каждом конкретном случае кардиологической командой экспертов;
- роль эндомикардиальной биопсии в настоящее время не определена.

Принципы лечения: коррекция сердечной недостаточности (СН) и противовирусная терапия.

По мере получения новых данных возможно обсуждение применения для лечения противовоспалительных препаратов, таких как колхицин и ибупрофен.

Пациентам с низким сердечным выбросом, не отвечающим на медикаментозную терапию, показана механическая поддержка кровообращения. В качестве временной кардиореспираторной поддержки по показаниям возможно рассмотреть применение вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации [4].

Пациенты с хронической сердечной недостаточностью

Пациенты с СН составляют группу риска тяжелого течения COVID-19 и осложнений. В исследовании, проведенном в Китае, СН наблюдалась у 23%

пациентов, госпитализированных с COVID-19, и встречалась чаще у умерших пациентов по сравнению с выжившими (51,9% против 11,7%). В США в ОПИТ клинически выраженную СН имели 42% пациентов, госпитализированных с COVID-19, у 67% в дальнейшем появилась потребность в вазопрессорной поддержке, у 72% в среднем через 1,5 дня от госпитализации – потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Ключевые моменты тактики [4].

- Необходимо продолжить прием всех рекомендованных препаратов. Отмена базовой медикаментозной терапии в комбинации с бета-блокаторами, антагонистами минералокортикоидных рецепторов (АМР) и диуретиками у пациента со стабильной СН или легкой формой течения COVID-19 (без поражения легких) не обоснована.

Позиция по отмене антагонистов рецепторов ангиотензина II в комбинации с АРНИ при SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии в настоящий момент не определена. Согласно рекомендациям Российского кардиологического общества, в случае развития пневмонии, ассоциированной с инфекцией SARS CoV-2, терапия иАПФ/БРА (АРНИ?) может быть временно остановлена [19].

Таблица 14. Взаимодействие противовирусных препаратов при COVID-19 с диуретиками

	ATV	AZM	CLQ	FAVI	HCLQ	IFN-β	LPV/r	NTZ	RDV	RBV
Амилорид	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Бендрофлу- метиазид	↔g	↔♥o	↔♥o	↔g	↔♥o	↔g	↔♥o	↔g	↔g	↔g
Гидрохлор- тиазид	↔g	↔♥o	↔♥o	↔g	↔♥o	↔g	↔♥o	↔g	↔g	↔g
Индапамид	↑♥o	↔♥o	↔♥o	↔g	↔♥o	↔g	↑♥o	↔g	↔g	↔g
Хлорталидон	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Фуросемид	↔g	↔♥o	↔♥o	↔g	↔♥o	↔g	↔♥o	↔g	↔g	↔g
Торасемид	↔g	↔♥o	↔♥o	↔g	↔♥o	↔g	↔♥o	↔g	↔g	↔g
Ксипамид	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Метолазон	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g

Примечание: ATV – атазанавир; AZM – азитромицин; CLQ – хлорохин; FAVI – фавипиравир; HCLQ – гидроксихлорохин; IFN-β – интерферон-бета; LPV/r – лопинавир/ритонавир; NTZ – нитазоксанид; RDV – ремдесивир; RBV – рибавирин. ↑ – потенциальное усиление эффекта в комбинации ЛС. ↓ – потенциальное снижение эффекта в комбинации ЛС. ↔ – нет значимого эффекта. ♥ – взаимодействие включает ЛС, создающие риск удлинения интервала Q–T и/или ЖТ типа пируэт (*torsades-des-points*). Риск может быть связан с дозой или концентрацией и/или добавочный в комбинации двух и более ЛС.

o – применение ЛС в комбинации может потребовать коррекции доз или более тщательного мониторинга; g – клинически значимого взаимодействия ЛС не ожидается.

- Трехчасовая термометрия с ведением дневника.
- Ежедневный контроль веса и диуреза.
- Сокращение приема жидкости (<1,5 л) при лихорадке у больного СН нецелесообразно, однако при употреблении более 2 л в сутки может привести к нарастанию застоя.
- Повышение объема потребляемой жидкости и/или возрастающая доза диуретиков проводятся под контролем уровня натрия, так как могут способствовать развитию гипонатриемии.
- Оценка уровня NT-proBNP: более 2000 пг/мл – наивысший риск (пациенту необходимы очный осмотр и госпитализация), в диапазоне от 400 до 2000 пг/мл – промежуточный риск (пациенты могут нуждаться в заочном консультировании и проведении ЭхоКГ по возможности) [20].
- Парацетамол является предпочтительным жаропонижающим препаратом (все НПВС, виду риска нефротоксичности и снижения эффективности диуретической терапии, противопоказаны).

Прекращение терапии ХСН приводит к ухудшению сердечной функции и СН в течение нескольких дней или недель с возможным соответствующим увеличением смертности [13].

Диуретики

- Азитромицин, хлорохин, гидроксихлорохин, лопинавир + ритонавир в сочетании с фуросемидом, торасемидом, гидрохлортиазидом могут провоцировать электролитные нарушения и увеличивать риск удлинения интервала Q–T, рекомендован ЭКГ-мониторинг и мониторинг электролитного состава крови [16].

Выводы

Учитывая высокую распространенность сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и значительное число инфицированных новой коронавирусной инфекцией, проблема тактики ведения пациентов с сочетанием этих патологий в настоящее время крайне актуальна. Принимая во внимание множество особенностей и механизмов повреждения сердечно-сосудистой системы вирусом SARS-CoV-2, требуется индивидуальный подход к терапии каждого пациента с учетом степени поражения легких, тяжести исходно имеющихся ССЗ, наличия сопутствующей патологии, а также лекарственного взаимодействия с противовирусными

препаратами. Пациенты с COVID-19 и ССЗ требуют более тщательного мониторинга гемодинамических параметров, ЭКГ, лабораторных показателей крови. Подбираемая терапия практически во всех

случаях требует тщательного титрования доз лекарственных веществ.

Конфликт интересов: отсутствует.

Список литературы

1. Ministry of Health care of Russian Federation. Temporary recommendations: prevention, diagnostics and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 7. (2020 June 03). 2020:3-165. Russian (Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7. (03.06.2020 г.). 2020:3-165).
2. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University & Medicine. Epub. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> Accessed 2020 December 30.
3. Ministry of Health care of Russian Federation: Official website. Available at: <https://covid19.rosminzdrav.ru>. Accessed 2020 December 30.
4. Shlyakhto EV, Konradi AO, Arutyunov GP, Arutyunov AG, Bautin AE, Boytsov SA, Villevalde SV, Grigoreva NYu, Duplyakov DV, Zvartau NE, Koziołova NA, Lebedev DS, Malchikova SV, Medvedeva EA, EN Mikbaylov, Moiseeva OM, Orlova YaA, Pavlova TV, Pevzner DV, Petrova MM, Rebrov AP, Sitnikova MYu, Soloveva AE, Tarlovskaya EI, Truksbina MA, Fedotov PA, Fomin IV, Kbripun AV, Chesnikova AI, Shaposhnik II, Yavelov IS, Yakovlev AN. Guidelines for diagnostics and treatment of cardiovascular disease in conditions of COVID-19 pandemic (short version). 2020:5-30. Russian (Шляхто ЕВ, Конради АО, Арутюнов ГП, Арутюнов АГ, Баутин АЕ, Бойцов СА, Виллевалде СВ, Григорьева НЮ, Дупляков ДВ, Звартау НЭ, Козилова НА, Лебедев ДС, Мальчикова СВ, Медведева ЕА, Михайлов ЕН, Моисеева ОМ, Орлова ЯА, Павлова ТВ, Певзнер ДВ, Петрова ММ, Ребров АП, Ситникова МЮ, Соловьева АЕ, Тарловская ЕИ, Трушкина МА, Федотов ПА, Фомин ИВ, Хрипун АВ, Чесникова АИ, Шапошник ИИ, Явелов ИС, Яковлев АН. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения (БСК) в контексте пандемии COVID-19 (краткая версия). 2020:5-30).
5. Moriarty LF, Plucinski MM, Marston BJ, Kurbatova EV, Knust B, Murray EL, Pesik N, Rose D, Fitter D, Kobayashi M, Toda M, Cantey PT, Scheuer T, Halsey ES, Cohen NJ, Stockman L, Wadford DA, Medley AM, Green G, Regan JJ, Tardivel K, White S, Brown C, Morales C, Yen C, Wittry B, Freeland A, Naramore S, Novak RT, Daigle D, Weinberg M, Acosta A, Herzig C, Kapella BK, Jacobson KR, Lamba K, Ishizumi A, Sarisky J, Svendsen E, Blocher T, Wu C, Charles J, Wagner R, Stewart A, Mead PS, Kurylo E, Campbell S, Murray R, Weidle P, Cetron M, Friedman CR, CDC Cruise Ship Response Team, California Department of Public Health COVID-19 Team, Solano County COVID-19 Team. Public health responses to Covid-19 outbreaks on cruise ships – worldwide, February – March. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020. Published online 2020 March 23. doi: 10.15585/mmwr.mm6912e3.
6. Coronavirus monitoring. Official website. Available at: <https://coronavirus-monitoring.ru/2020/03/19/voznrast-zabolevshih-koronavirusom>. Accessed 2020 March 24.
7. Mareev VU. COVID-19 and acute heart damage. Diagnostics and treatment. Epub 2020 April 18. Available on https://www.youtube.com/watch?v=_RZ5pMF2ynU&feature=youtu.be. Russian (Мареєв ВЮ. COVID-19 и острое поражение сердца. Диагностика и тактика лечения. Лекция от 18.04.2020).
8. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. The New England Journal of Medicine, Epub 2020 May 21. doi: 10.1056/NEJMoa2015432
9. Mareev VU. COVID-19 and cardiovascular diseases. Epub 2020 April 14. Available at: https://www.youtube.com/watch?v=Fe8MN_P_ycQ&feature=youtu.be. Russian (Мареєв ВЮ. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания. Лекция от 14.04.2020).
10. Liu W, Li H. COVID-19: Attacks the I-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. Available at: <https://chemrxiv.org>. Accessed 2020 April 14.
11. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. Nature Reviews Cardiology. 2020; 17(5):259-260.
12. Sandau KE, Funk M, Auerbach A, Barsness GW, Blum K, Cvach M, Lampert R, May JL, McDaniel GM, Perez MV, Sendelbach S, Somargren CE, Wang PJ. Update to Practice Standards for Electrocardiographic Monitoring in Hospital Settings: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2017;136(19):e273-e344. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000527.

13. Educational medical resource «Aesculapius». ACE inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers application while COVID-19. Epub 2020 June 29.
14. Kuster GM, Pfister O, Burkard T, Zhou Q, Twerenbold R, Haaf P, Widmer AF, Osswald S. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *European Heart Journal*. 2020;41:1801-1803. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa235
15. Angiotensin Receptor Blockers and Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors and Adverse Outcomes in Patients With COVID19 (BRACE-CORONA) *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04364893*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04364893>
16. Detailed recommendations for interactions with experimental COVID-19 antiviral therapies. Epub. Updated 2020 July 13. Available at: <https://www.covid19-druginteractions.org>. Accessed 2020 August 08.
17. Virani SS. Is There a Role For Statin Therapy in Acute Viral Infections? *Cardiology Magazine*. Epub. Available at: <https://www.acc.org/latest-incardiology/articles/2020/03/18/15/09/is-there-a-role-for-tatintherapy-in-acute-viral-infections-covid-19>. Accessed 2020 April 14.
18. Newsban G, Tsang P. Ritonavir and warfarin interaction. *AIDS*. 1999;13:1788-9. doi: 10.1097/00002030-199909100-00028
19. Barbarash OL, Karetnikova VN, Kashtalap VV, Zvereva TN, Kochergina AM. New coronavirus disease (COVID-19) and cardiovascular disease. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020;9(2):17-28. Russian (Барбараш ОЛ, Каретникова ВН, Каштапан ВВ, Зверева ТН, Кочергина АМ. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и сердечно-сосудистые заболевания. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020;9(2):17-28). doi: 10.17802/2306-1278-2020-9-2-17-28.
20. The British Cardiovascular Society (BCS) together with the British Society for Heart Failure (BSH). Prioritisation of heart failure service provision during Covid-19. Epub 2020 March 19.