

COVID-19: кардиологические аспекты версия 2

Д.м.н., профессор
Екатерина Иосифовна Тарловская
Заведующий кафедрой терапии и кардиологии
Приволжского исследовательского медицинского университета
Член правления Российского кардиологического общества
Член правления Евразийской Ассоциации терапевтов

Coronavirus disease 2019

- 30 января 2020 г. ВОЗ объявила о вспышке **SARS-CoV-2** как чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение
- 11 февраля 2020 г. ВОЗ присвоила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, – «Coronavirus disease 2019»: **COVID-19**

Вирусные инфекции и сердечно-сосудистые заболевания

- Во время большинства эпидемий гриппа **больше пациентов умирает от сердечно-сосудистых причин**, чем от пневмонии
- Учитывая высокую воспалительную нагрузку COVID-19, и на основании ранних клинических отчетов, **ожидаются значительные сердечно-сосудистые осложнения у пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19**

Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol*. Published online March 27, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1286

Madjid M, Casscells SW. Of birds and men: cardiologists' role in influenza pandemics. *Lancet*. 2004;364(9442):1309. doi:[10.1016/S0140-6736\(04\)17176-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17176-6)

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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

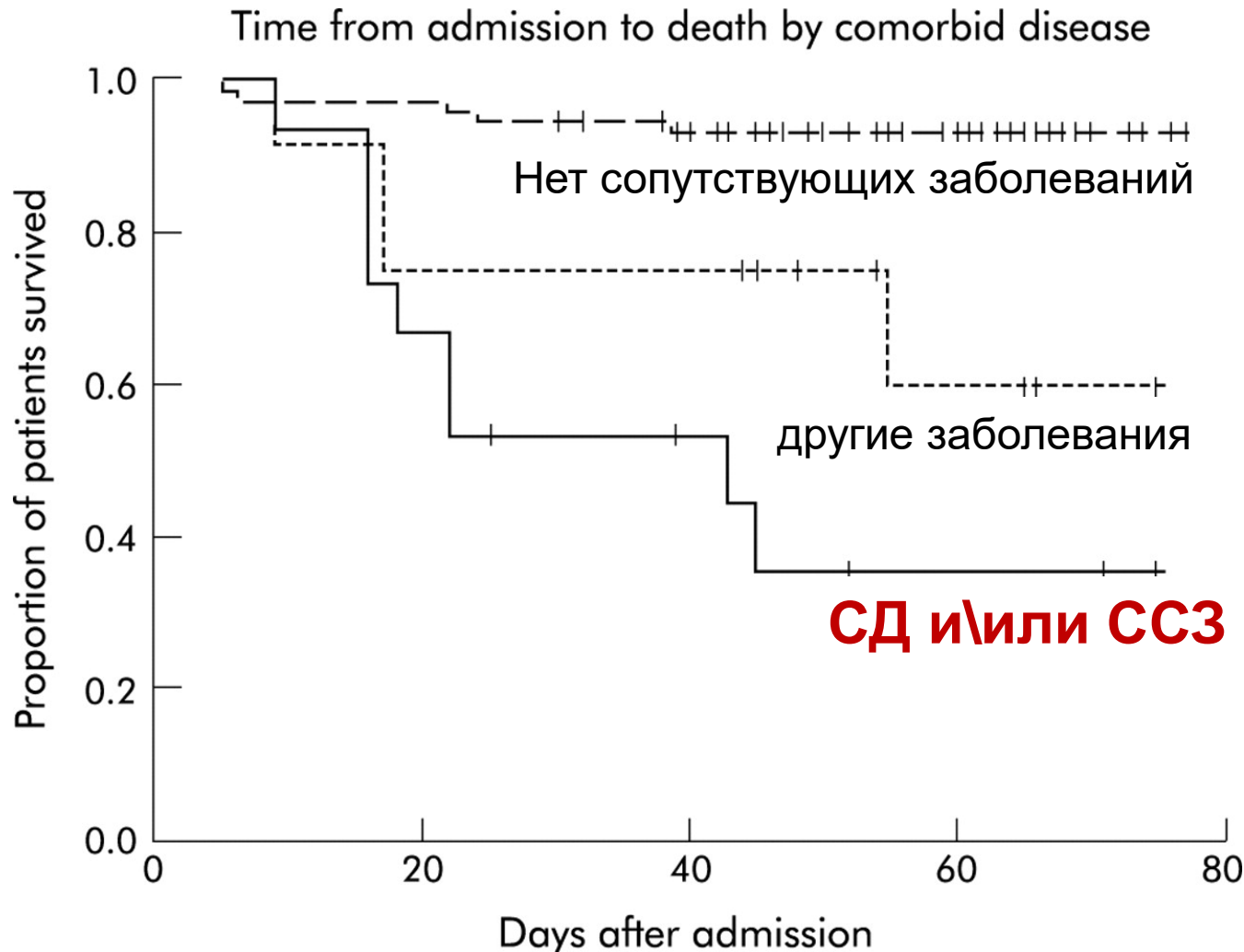
Поражение сердца при инфекции SARS-CoV

- **Вирусная РНК SARS-CoV была обнаружена в 35% (7/20) образцов человеческих сердец**, полученных от пациентов, **умерших во время вспышки SARS** в Торонто
- Макрофаг-специфическое окрашивание показало увеличение инфильтрации макрофагами с признаками повреждения миокарда у пациентов с SARS-CoV в сердцах
- **Присутствие SARS-CoV в сердце** было связано с заметным **снижением экспрессии белка АПФ2**
- SARS-CoV-2 может иметь тот же механизм, что и SARS-COV, поскольку два вируса очень **гомологичны по геному**

[Eur J Clin Invest](#). 2009 Jul;39(7):618-25. doi: 10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x. Epub 2009 May 6. **SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS.** [Oudit GY](#)¹, [Kassiri Z](#), [Jiang C](#), [Liu PP](#), [Poutanen SM](#), [Penninger JM](#), [Butany J](#).

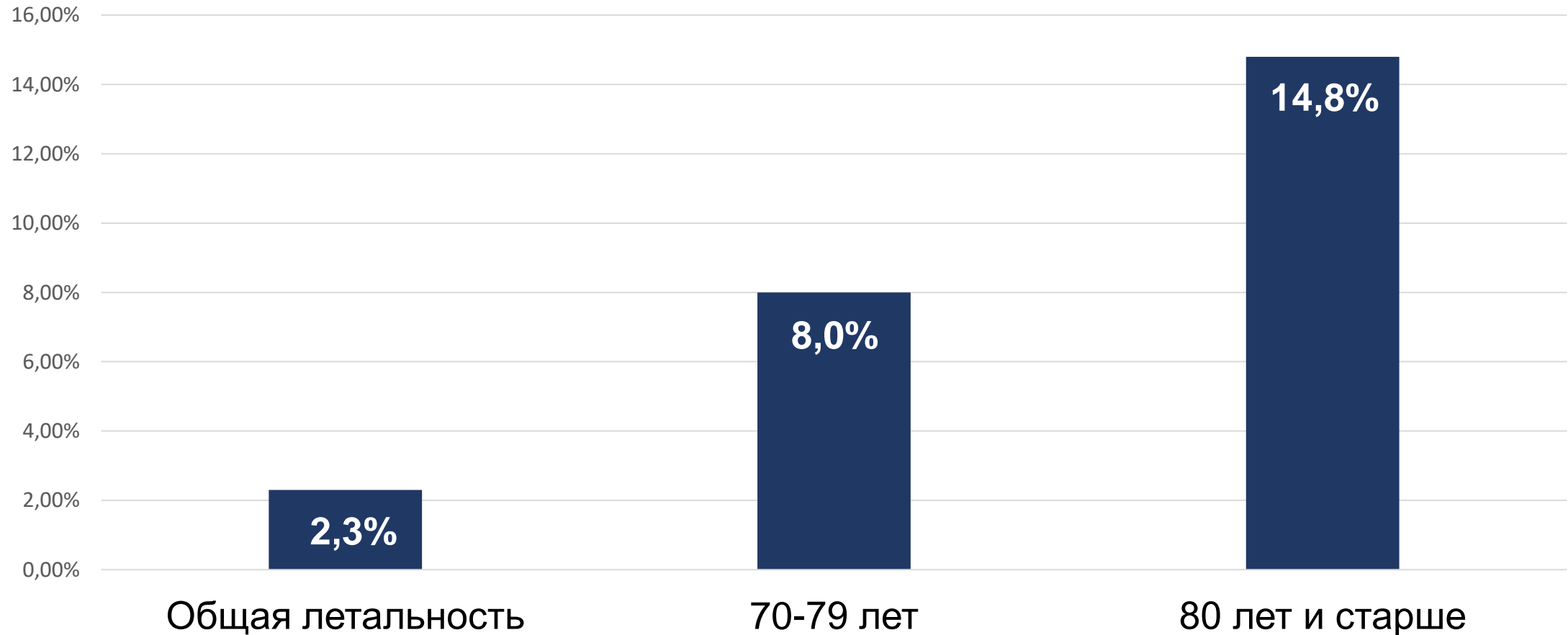
Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. Published online March 27, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017

Анализ выживаемости пациентов с SARS-CoV в зависимости от сопутствующих заболеваний

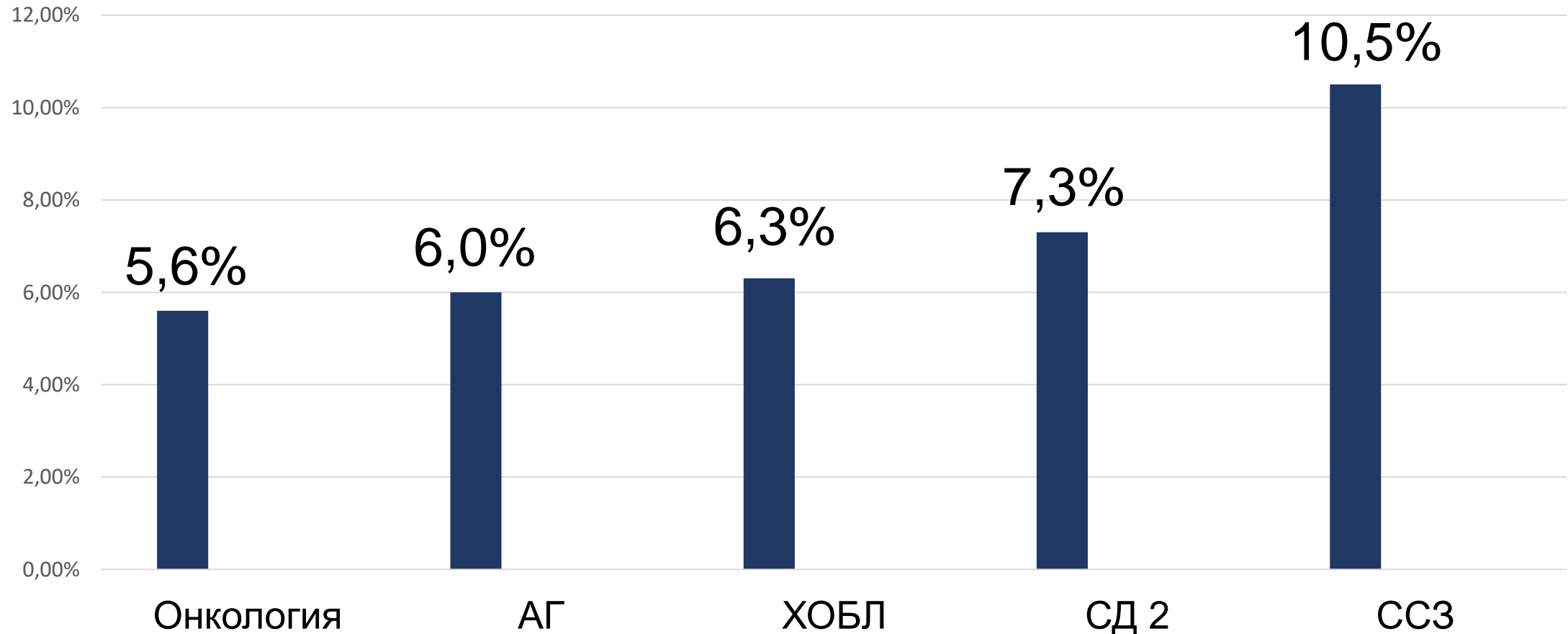


СД и / или ССЗ - независимые ФР смертности и других неблагоприятных исходов (ОР- 7,3, 95% ДИ 3,1 17,4; p <0,001)

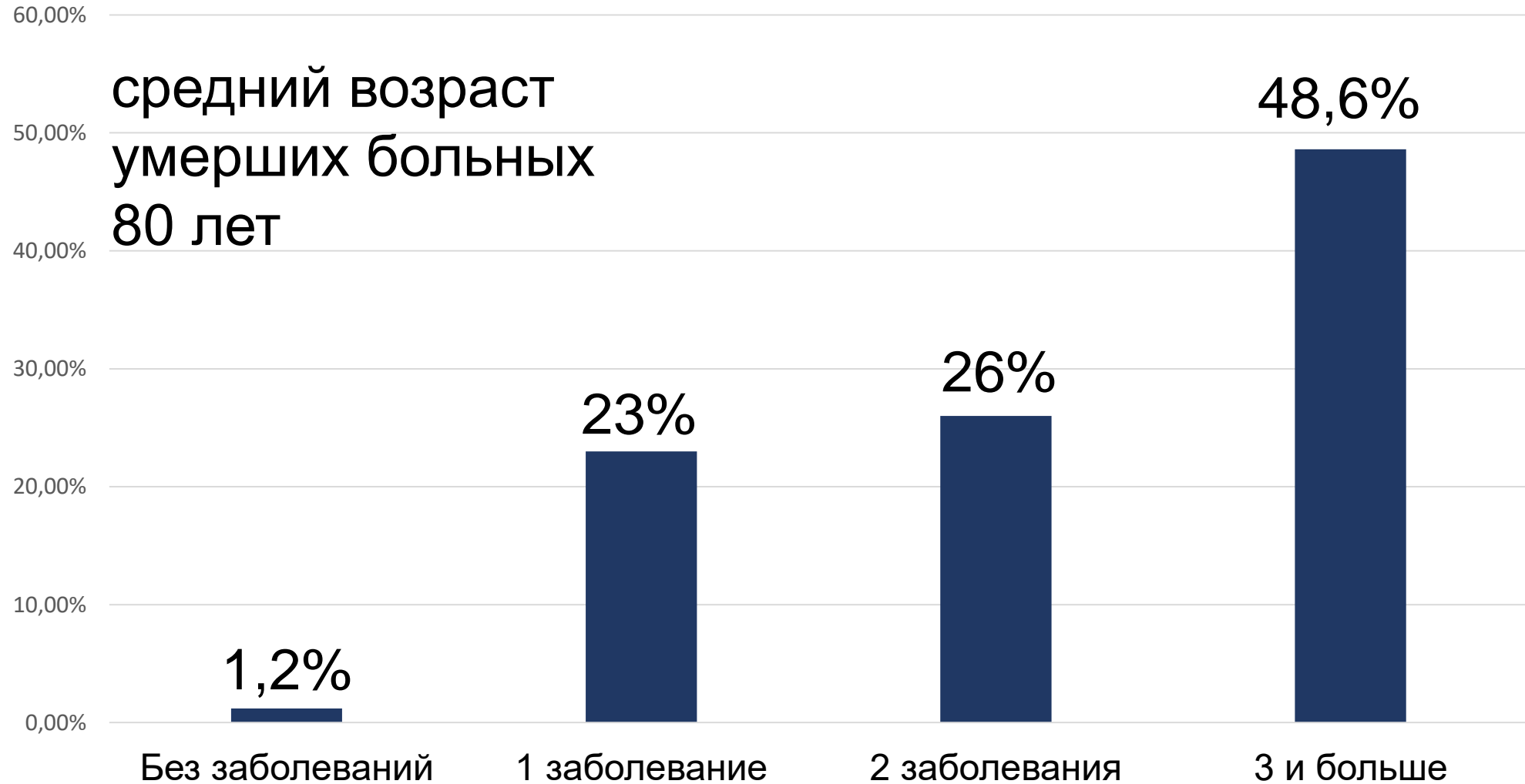
COVID-19: летальность в зависимости от возраста (анализ 72314 пациентов, КНР)



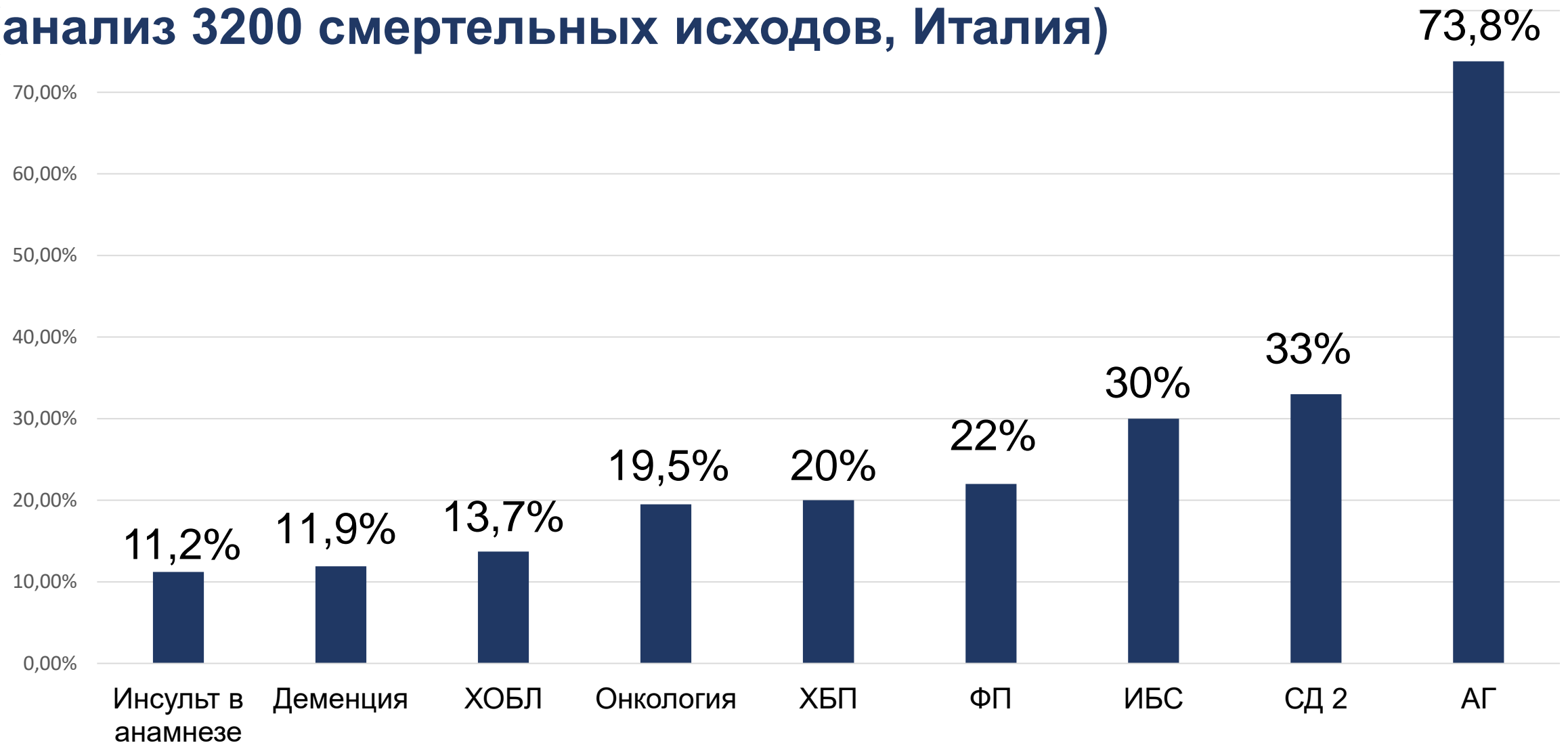
COVID-19: летальность в зависимости от сопутствующих заболеваний (анализ 72314 пациентов, КНР)



COVID-19: характеристика умерших пациентов в зависимости от полиморбидности (анализ 3200 смертельных исходов, Италия)



COVID-19: характеристика умерших пациентов в зависимости от сопутствующих заболеваний (анализ 3200 смертельных исходов, Италия)



Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy Report based on available data on March 20th, 2020

https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_20_marzo_eng.pdf

Факторы риска тяжелого течения коронавирусной инфекции (анализ 46248 пациентов, КНР)

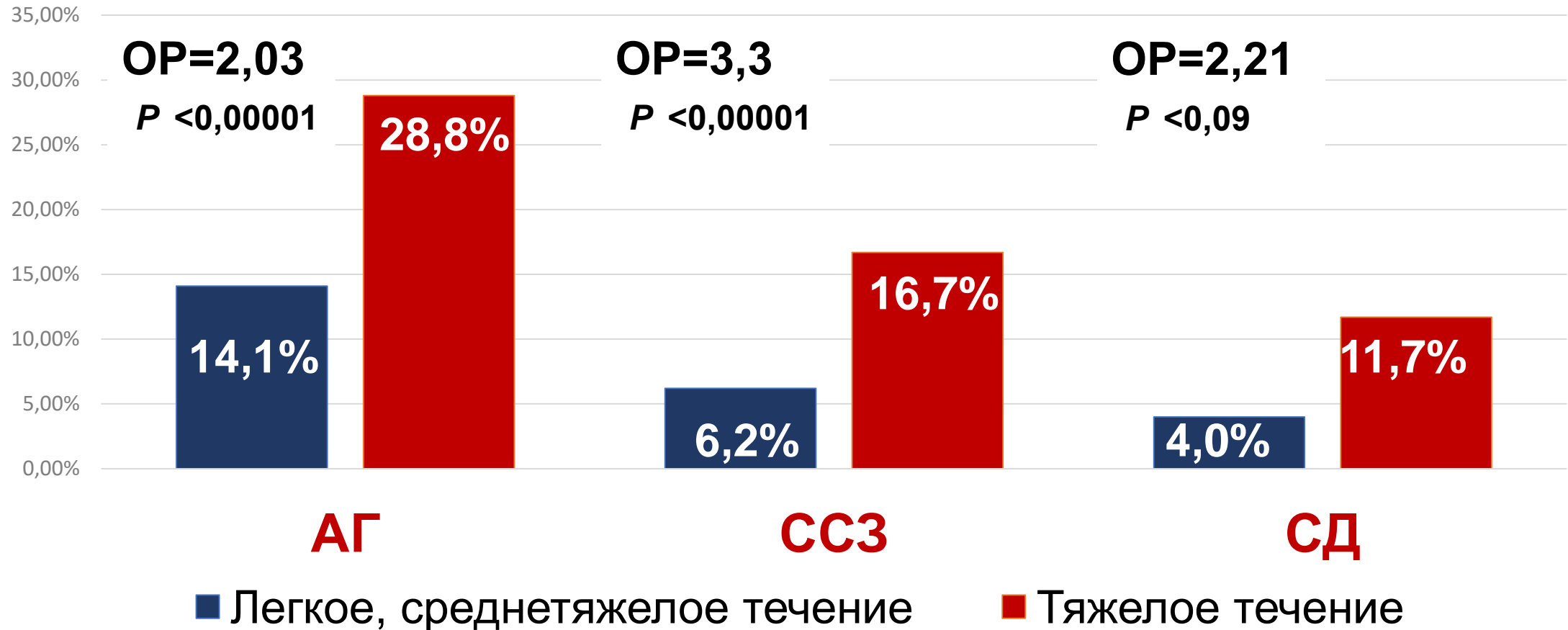
- Отношение шансов для тяжелой формы
заболевания

• **АГ** - **2,36** 95% ДИ: 1,46-3,83

• **ХОБЛ** - **2,46** 95% ДИ: 1,76-3,44

• **ССЗ** - **3,42** 95% ДИ: 1,88-6,22

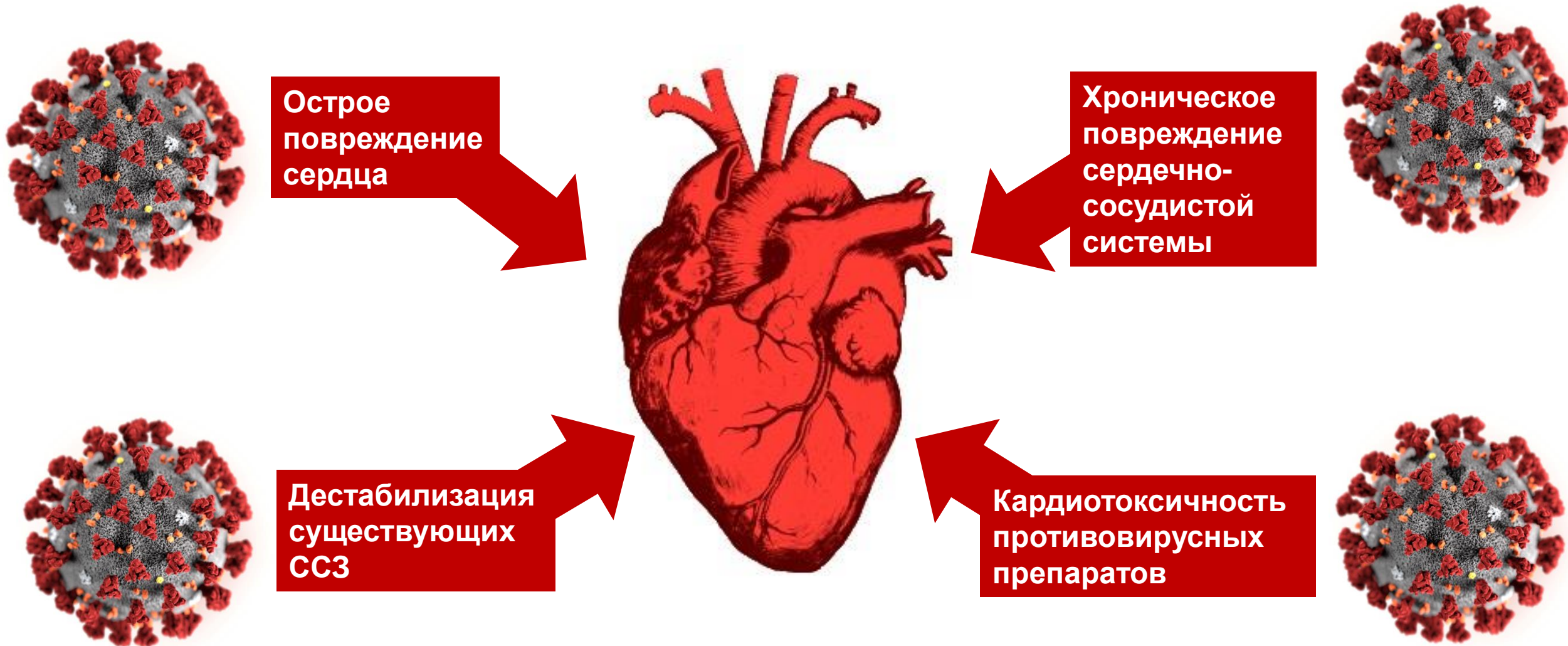
Факторы риска тяжелого течения коронавирусной инфекции (анализ 1278 пациентов, КНР)



Характеристики 21 пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ в штате Вашингтон, США

- Ср. возраст 70 лет [43-92 г.] 52% мужчин
- Сопутствующие заболевания - 18 случаях (86%), причем наиболее распространенными были **ХБП и застойная СН**
- Аномальная R-грамма грудной клетки - у 20 пациентов (95%)
- **Кардиомиопатия развилась у 7 пациентов (33%)**
- По состоянию на 17 марта 2020 года **смертность - 67%**
- 24% пациентов оставались в критическом состоянии
- 9,5% были выписаны из ОРИТ

COVID-19: сердечно-сосудистые последствия респираторной вирусной инфекции

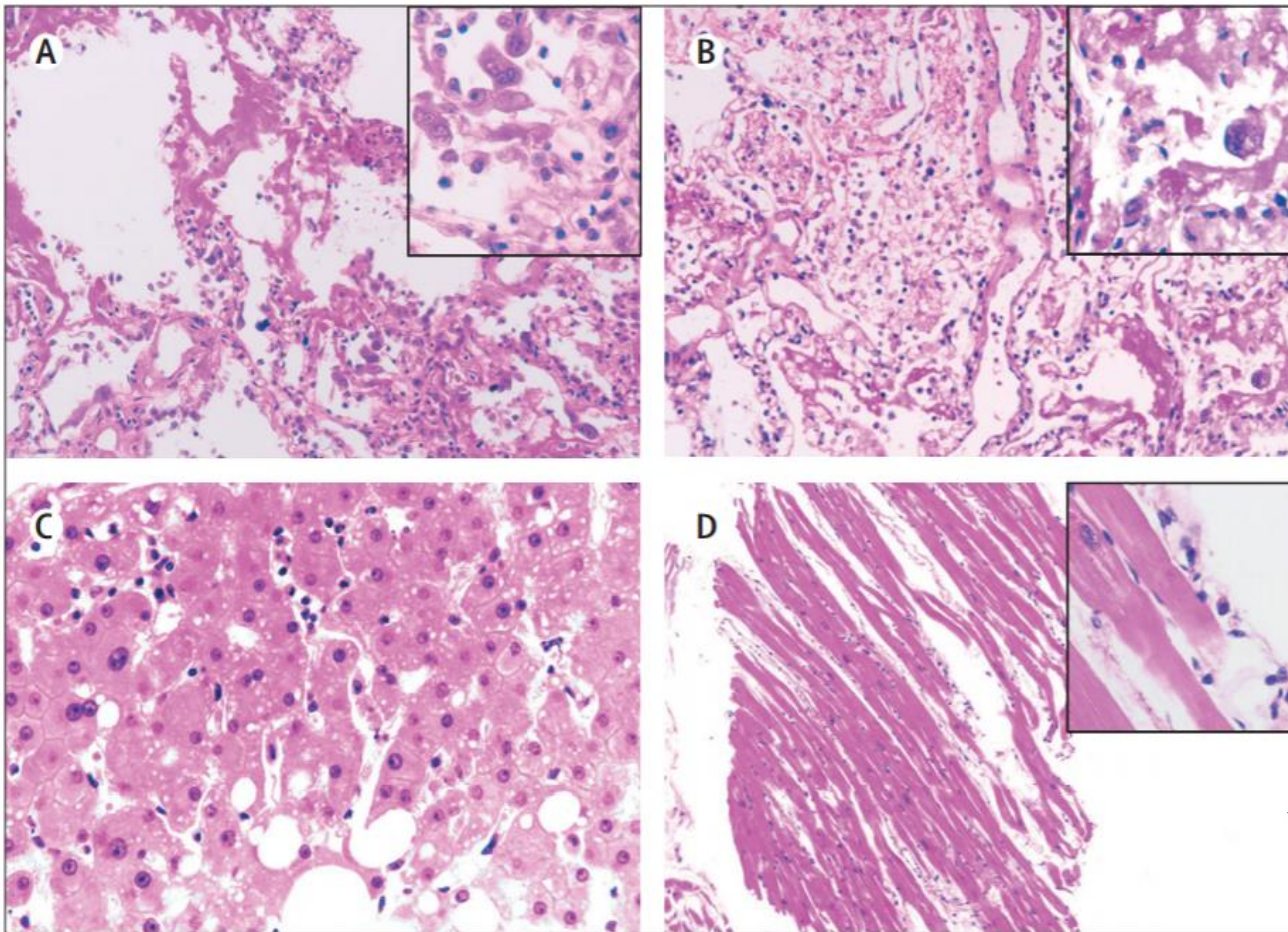


COVID – 19: острое повреждение сердечно- сосудистой системы

COVID-19: частота острого поражения сердца (анализ 1278 пациентов, КНР)

- **8,0%** (95% ДИ 4,1–12,0%) (критерии миокардита)
- **11,5%** (95% ДИ 7,8–15,2%) (резкое повышение КФК)

Патологические изменения тканей правого (А) и левого (В) легких, печени (С) и сердца (D) у пациента, умершего от тяжелой пневмонии на фоне COVID-19



Признаки миокардита: инфильтрация миокарда интерстициальными мононуклеарными воспалительными клетками

Figure 2: Pathological manifestations of right (A) and left (B) lung tissue, liver tissue (C), and heart tissue (D) in a patient with severe pneumonia caused by SARS-CoV-2
SARS-CoV-2=severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

COVID-19: частота острого поражения сердца (анализ 416 пациентов, КНР)

- Острая травма сердца произошла у **19,7%** пациентов во время госпитализации, и это был **независимый фактор риска внутрибольничной смертности**
- Повреждение сердца определяли как повышение **hs-TnI** в крови выше верхнего контрольного предела **99-го процентиля**, независимо от изменений ЭКГ и ЭХОкг

Характеристика пациентов в зависимости от наличия поражения сердца

Признаки	Patients, No. (%)			
	Cardiac injury			
	все пациенты	с поражением сердца	без поражения сердца	
Ср. возраст	64 (21-95)	74 (34-95)	60 (21-90)	<.001
Female	211 (50.7)	38 (46.3)	173 (51.8)	.39
Signs and symptoms at admission				
Fever	334 (80.3)	63 (76.8)	271 (81.1)	.44
Cough	144 (34.6)	28 (34.1)	116 (34.7)	>.99
Shortness of breath	117 (28.1)	26 (31.7)	91 (27.2)	.41
Fatigue	55 (13.2)	15 (18.3)	40 (12.0)	.15
Sputum production	23 (5.5)	3 (3.7)	20 (6.0)	.59
Muscle ache	19 (4.6)	5 (6.1)	14 (4.2)	.55
Diarrhea	16 (3.8)	1 (1.2)	15 (4.5)	.22
Боли в груди	14 (3.4)	11 (13.4)	3 (0.9)	<.001
Sore throat	12 (2.9)	4 (4.9)	8 (2.4)	.26
Rhinorrhea	10 (2.4)	3 (3.7)	7 (2.1)	.42
Headache	9 (2.2)	2 (2.4)	7 (2.1)	.69

Характеристика пациентов в зависимости от наличия поражения сердца

Признаки	все пациенты	с поражением сердца	без поражения сердца	
АГ	127 (30.5)	49 (59.8)	78 (23.4)	<.001
Диабет	60 (14.4)	20 (24.4)	40 (12.0)	.008
ИБС	44 (10.6)	24 (29.3)	20 (6.0)	<.001
ЦВБ	22 (5.3)	13 (15.9)	9 (2.7)	<.001
ХСН	17 (4.1)	12 (14.6)	5 (1.5)	<.001
Chronic renal failure	14 (3.4)	5 (6.1)	9 (2.7)	.16
Chronic obstructive pulmonary disease	12 (2.9)	6 (7.3)	6 (1.8)	.02
Рак	9 (2.2)	7 (8.5)	2 (0.6)	<.001
Pregnancy	7 (1.7)	0	7 (2.1)	.35
Hepatitis B infection	4 (1.0)	2 (2.4)	2 (0.6)	.18
Laboratory findings at admission, median (IQR)				
Leukocytes/ μL	5800 (4300-8300)	9400 (6900-13 800)	5500 (4200-7400)	<.001
Lymphocytes/ μL	900 (600-1300)	600 (400-900)	1000 (800-1400)	<.001
Platelets $\times 10^3/\mu\text{L}$	207 (153-265)	172 (111-215)	216 (165-273)	<.001
Erythrocytes $\times 10^6/\mu\text{L}$	4.1 (3.6-4.4)	4.0 (3.4-4.3)	4.1 (3.6-4.4)	.01
Hemoglobin, g/dL	12.4 (11.1-13.4)	12.5 (10.8-13.2)	12.4 (11.2-13.5)	.34

ЭКГ пациентов с поражением сердца

Patient 1

Male, 73 years old

Feb 1: hs-TNI, 6.159 ng/mL

Feb 1: ECG

I, avL lead: T wave inversion

III, avF lead: Q wave, T wave inversion

II, V2-V6 lead: ST depression, T wave inversion



Patient 2

Male, 47 years old

Feb 3: hs-TNI, 0.135 ng/mL

Feb 2: ECG

III and avF lead, T wave inversion

V1-V6 lead, T wave inversion or depression



Patient 3

Female, 76 years old

Feb 6: hs-TNI, 0.159 ng/mL

Feb 6: ECG

I, II, III, avF, V3-V6 lead: T wave inversion

avL lead: T wave depression



Т Характеристика пациентов в зависимости от наличия поражения сердца

Признаки	Patients, No. (%)				
	Cardiac injury			Without	
	все пациенты	с поражением сердца	без поражения сердца		
Time from symptom onset to admission, median (range), d	10 (1-30)	10 (1-30)	10 (1-28)	.27	
Treatment					
Oxygen inhalation	316 (76.0)	26 (31.7)	290 (86.8)	<.001	
Noninvasive ventilation	51 (12.3)	38 (46.3)	13 (3.9)	<.001	
Invasive mechanical ventilation	32 (7.7)	18 (22.0)	14 (4.2)	<.001	
Continuous renal replacement therapy	2 (0.5)	2 (2.4)	0	.04	
Antiviral treatment	403 (96.9)	82 (100)	321 (96.1)	.08	
Glucocorticoids	304 (73.1)	72 (87.8)	232 (69.5)	<.001	
Intravenous immunoglobulin therapy	259 (62.3)	68 (82.9)	191 (57.2)	<.001	
Antibiotic treatment	235 (56.5)	68 (82.9)	167 (50)	<.001	

Характеристика пациентов в зависимости от наличия поражения сердца

Признаки

все пациенты

с поражением сердца

без поражения сердца

Complications

ARDS	97 (23.3)	48 (58.5)	49 (14.7)	<.001
Acute kidney injury	8 (1.9)	7 (8.5)	1 (0.3)	<.001
Electrolyte disturbance	30 (7.2)	13 (15.9)	17 (5.1)	.003
Гипопротеинемия	27 (6.5)	11 (13.4)	16 (4.8)	.01
Anemia	13 (3.1)	4 (4.9)	9 (2.7)	.30
Coagulation disorders	12 (2.9)	6 (7.3)	6 (1.8)	.02

Clinical outcome

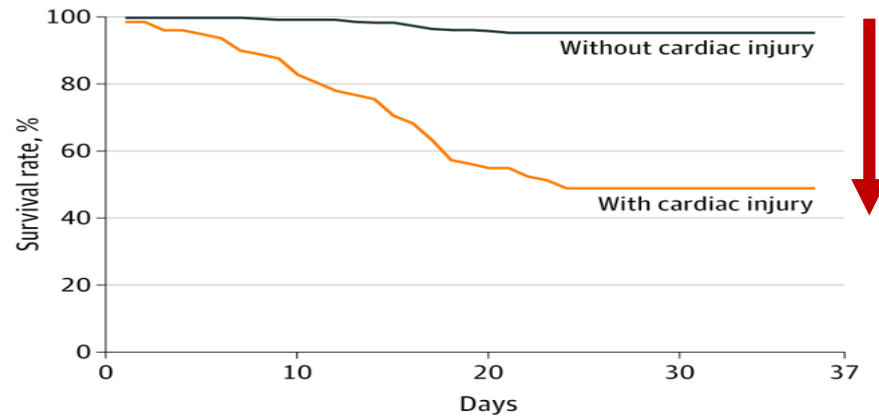
Remained in hospital	319 (76.7)	38 (46.3)	281 (72.2)	<.001
Discharged	40 (9.6)	2 (2.4)	38 (23.4)	
Смерть	57 (13.7)	42 (51.2)	15 (4.5)	<.001

Ab
res

Смертность во время госпитализации в зависимости от повреждения сердца

A

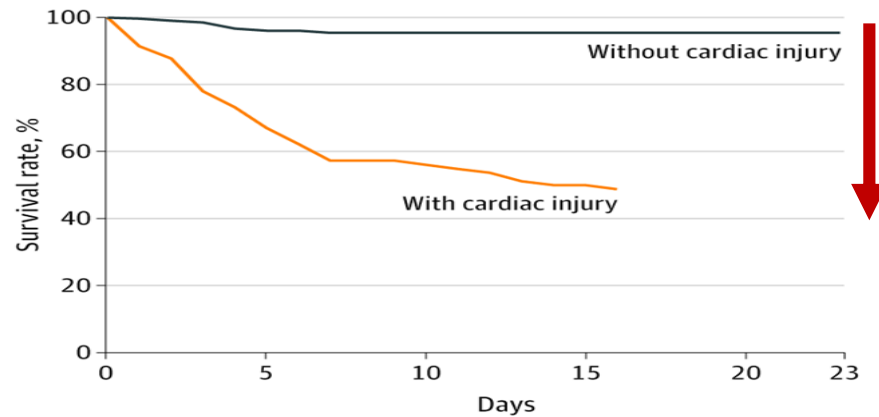
Время от появления симптомов



No. at risk	0	10	20	30	37
With cardiac injury	82	68	46	40	40
Without cardiac injury	334	329	323	320	319

B

Время от поступления



No. at risk	0	5	10	15	20	23
With cardiac injury	82	55	46	41	0	0
Without cardiac injury	334	321	319	319	319	319

C

Comparison of outcomes

	No. of events/ No. of patients	Time from symptom onset		Time from admission	
		Duration, mean (range), d	<i>P</i> value log-rank	Duration, mean (range), d	<i>P</i> value log-rank
With cardiac injury	42/82	15.6 (1-37)	<.001	6.3 (1-16)	<.001
Without cardiac injury	15/334	16.9 (3-37)		7.8 (1-23)	

Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* Published online March 25, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950

Многомерный регрессионный анализ по ФР смертности у пациентов с COVID-19

Factor	Hazard ratio (95% CI)	P value	Hazard ratio (95% CI)	P value
Age, y	1.02 (0.99-1.05)	.07	1.02 (0.99-1.04)	.18
Cardiovascular diseases	1.51 (0.70-3.30)	.30	1.40 (0.65-3.03)	.39
Cerebrovascular diseases	1.12 (0.46-2.70)	.80	1.71 (0.71-4.09)	.25
Diabetes	0.79 (0.41-1.52)	.48	0.75 (0.38-1.50)	.42
Chronic obstructive pulmonary disease	0.37 (0.04-3.50)	.38	0.39 (0.04-3.68)	.41
Renal failure	1.10 (0.49-2.44)	.82	0.66 (0.29-1.46)	.30
Cancer	1.75 (0.43-7.16)	.44	0.82 (0.18-3.65)	.79
Acute respiratory distress syndrome	7.89 (3.73-16.66)	<.001	7.11 (3.31-15.25)	<.001
Cardiac injury	4.26 (1.92-9.49)	<.001	3.41 (1.62-7.16)	.001
Creatinine \geq 1.50 mg/dL	0.59 (0.29-1.23)	.16	1.22 (0.60-2.50)	.58
N-terminal pro-B-type natriuretic peptide \geq 900 pg/mL	1.16 (0.54-2.47)	.70	1.52 (0.74-3.10)	.25

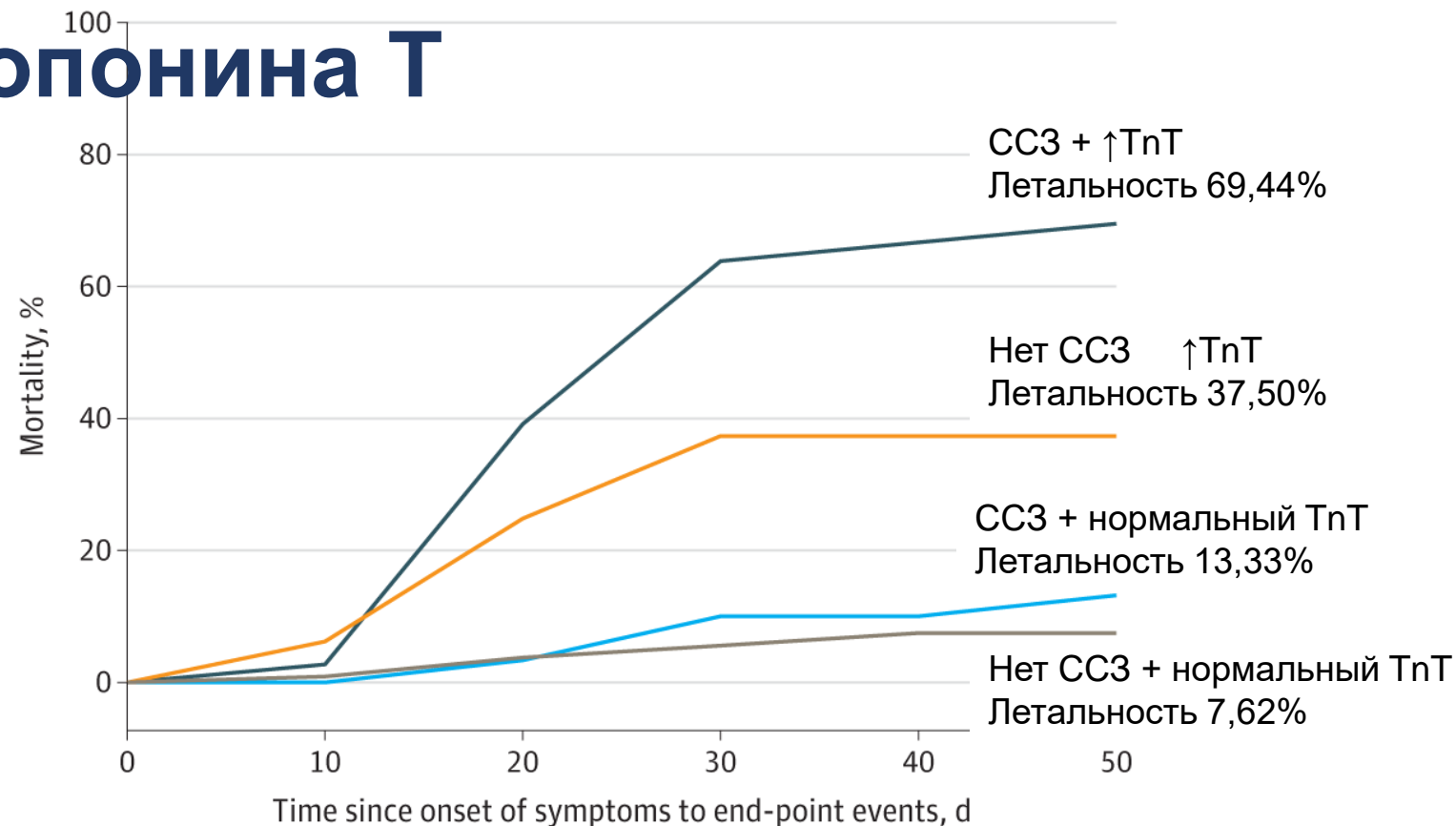
SI con
creati
88.4.

COVID-19: острое повреждение сердца (анализ 138 госпитализированных, КНР)



- Chen C, Chen C, Yan JT et al. Analysis of myocardial injury in patients with COVID-19 and association between concomitant cardiovascular diseases and severity of COVID-19. [Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi](#). 2020 Mar 6;48(0): E008. doi: 10.3760/cma.j.cn112148-20200225-00123.
- 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.

Летальность пациентов с COVID-19 в зависимости от наличия ССЗ и от повышения уровня тропонина Т



No. at risk

Without CVD + normal TnT (n = 105)	102	86	41	10	0
Without CVD + elevated TnT (n = 16)	15	12	7	1	0
With CVD + normal TnT (n = 30)	29	25	10	4	0
With CVD + elevated TnT (n = 36)	34	20	8	2	0

Характеристики пациентов с COVID-19 в зависимости от уровня ТнТ

		Уровень ТнТ		
		Нормальный ТнТ	Повышенный ТнТ	
No. of patients	187	135	52	NA
Male	91 (48.7)	57 (42.2)	34 (65.4)	.005
Age, mean (SD), y	58.50 (14.66)	53.53 (13.22)	71.40 (9.43)	<.001
Smoking	18 (9.6)	11 (8.1)	7 (13.5)	.27
Hospitalization, mean (SD), d	16.63 (8.12)	17.27 (7.68)	14.94 (9.03)	.08
Duration, mean (SD), d ^b	26.30 (8.96)	27.49 (8.55)	23.23 (9.35)	.003
Comorbidities				
АГ	61 (32.6)	28 (20.7)	33 (63.5)	<.001
ИБС	21 (11.2)	4 (3.0)	17 (32.7)	<.001
Кардиомиопатия	8 (4.3)	0 (0)	8 (15.4)	<.001
Диабет	28 (15.0)	12 (8.9)	16 (30.8)	<.001
ХОБЛ	4 (2.1)	0 (0)	4 (7.7)	.001
Malignant neoplasm	13 (7.0)	7 (5.2)	6 (11.5)	.13

Характеристики пациентов с COVID-19 в зависимости от уровня ТнТ

Уровень ТнТ
 Нормальный ТнТ Повышенный ТнТ

	Нормальный ТнТ	Повышенный ТнТ	
ХБП	6 (3.2)	1 (0.7)	5 (9.6) .002
ИАПФ \ БРА	19 (10.1)	8 (5.9)	11 (21.1) .002
Complication			
ОРДС	46 (24.6)	16 (11.9)	30 (57.7) <.001
ЖТ \ ФЖ	11 (5.9)	2 (1.5)	9 (17.3) <.001
Acute			
Коагулопатия	42 (34.1)	17 (20.0)	25 (65.8) <.001
Liver injury	19 (15.4)	14 (16.5)	5 (13.2) .89
ОПП	18 (14.6)	4 (4.7)	14 (36.8) <.001
Therapy			
Antivirus	166 (88.8)	120 (88.9)	46 (88.5) .93
Antibiotic	183 (97.9)	131 (97.0)	52 (100.0) .21
Glucocorticoid	106 (56.7)	69 (51.1)	37 (71.2) .01

Характеристики пациентов с COVID-19 в зависимости от уровня ТнТ

		Уровень ТнТ		
		Нормальный ТнТ	Повышенный ТнТ	
Antibiotic	183 (97.9)	131 (97.0)	52 (100.0)	.21
Glucocorticoid	106 (56.7)	69 (51.1)	37 (71.2)	.01
Immune globulin	21 (11.2)	14 (10.4)	7 (13.5)	.5
ИВЛ	45 (24.1)	14 (10.4)	31 (59.6)	<.001
Clinical outcome				
Смерть	43 (23.0)	12 (8.9)	31 (59.6)	<.001

Характеристики пациентов с COVID-19 в зависимости от уровня ТнТ

	187	Уровень ТнТ		NA
		Нормальный ТнТ	Повышенный ТнТ	
No. of patients	187	135	52	NA
Complete blood cell count, /μL				
White blood cell	4970 (3810-7460)	4640 (6170-3740)	7390 (4890-11 630)	<.001
Neutrophil	3700 (2410-6120)	3070 (2350-4870)	6010 (3540-10 120)	<.001
Lymphocyte	810 (560-1060)	840 (630-1130)	690 (340-1010)	.01
Coagulation profiles				
Prothrombin time, s	12.8 (12.0-14.0)	12.4 (12.0-13.0)	13.3 (12.2-15.3)	.005
APTT, s	32.0 (30.1-35.0)	32.7 (31.0-35.8)	31.2 (27.5-33.2)	.003
D-dimer, μ g/mL	0.43 (0.19-2.66)	0.29 (0.17-0.60)	3.85 (0.51-25.58)	<.001
Blood lipids and electrolytes				
Cholesterol, mg/dL				
Total, mean (SD)	137.45 (34.75)	139.38 (35.14)	132.82 (33.20)	.27
Triglyceride	85.84 (62.83-123.01)	82.30 (59.29-115.04)	92.04 (69.91-159.29)	.04
HDL, mean (SD)	43.24 (10.42)	44.02 (10.81)	40.93 (8.88)	.08
LDL, mean (SD)	77.99 (25.48)	79.15 (25.87)	75.29 (23.94)	.42

Характеристики пациентов с COVID-19 в зависимости от уровня ТнТ

		Уровень ТнТ		
		Нормальный ТнТ	Повышенный ТнТ	
Potassium, mEq/L	3.67 (3.35-3.98)	3.67 (3.34-3.96)	3.62 (3.36-4.23)	.51
Calcium, mg/dL	8.52 (8.16-8.96)	8.60 (8.24-9.00)	8.36 (8.08-8.76)	.01
Inflammatory biomarkers				
hsCRP, mg/dL	4.04 (1.64-8.14)	3.13 (1.24-5.75)	8.55 (4.87-15.165)	<.001
Procalcitonin, ng/mL	0.08 (0.04-0.16)	0.05 (0.04-0.11)	0.21 (0.11-0.45)	<.001
Globulin, g/L	27.7 (25.8-31.0)	27.4 (25.6-29.6)	29.7 (27.0-34.6)	<.001
Other cardiac biomarkers				
Creatine kinase-MB fraction, ng/mL	1.14 (0.66-2.95)	0.81 (0.54-1.38)	3.34 (2.11-5.80)	<.001
Myoglobin, µg/L	38.5 (21.0-78.0)	27.2 (21.0-49.8)	128.7 (65.8-206.9)	<.001
NT-proBNP, pg/mL	268.4 (75.3-689.1)	141.4 (39.3-303.6)	817.4 (336.0-1944.0)	<.001
Blood gas analysis				
Pao ₂ , mm Hg	83.0 (64.8-118.0)	91.0 (75.0-121.0)	64.0 (51.0-93.0)	<.001
Pao ₂ /FiO ₂ , mm Hg	366.7 (202.3-447.8)	390.5 (285.7-461.9)	153.3 (103.3-323.8)	<.001
Lactic acid, mm Hg	1.80 (1.40-2.25)	1.80 (1.30-2.10)	2.10 (1.40-3.10)	.004
HCO ₃ , mEq/L	25.2 (22.9-27.7)	25.7 (23.8-27.9)	23.3 (20.0-27.1)	.001

Характеристики пациентов с COVID-19 в зависимости от уровня ТнТ

Уровень ТнТ

Нормальный ТнТ

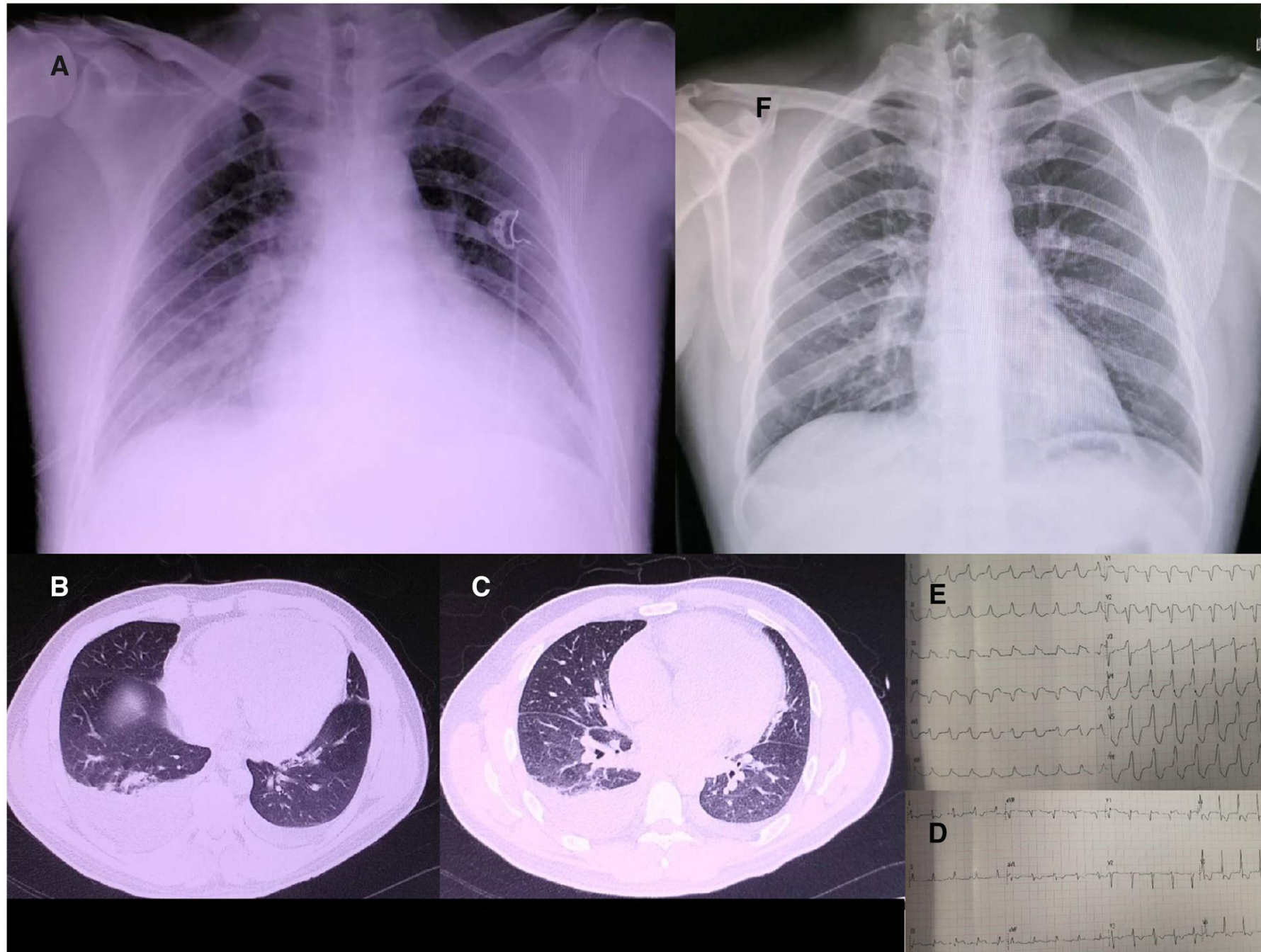
Повышенный ТнТ

Aminotransferase, U/L

Alanine	23.0 (14.0-35.0)	23.0 (14.0-33.0)	28.5 (16.2-39.8)	.11
Aspartate	21.0 (22.0-31.0)	29.0 (21.0-39.0)	39.5 (27.2-57.8)	<.001
Creatinine, mg/dL	0.69 (0.58-0.84)	0.63 (0.55-0.79)	0.79 (0.71-1.17)	<.001

Клинический пример 1

- Мужчина 37 лет поступил 14 января 2020 г. в больницу
- Жалобы: боль в груди и одышка в течение 3 дней, диарея
- АД 80/50 мм рт. ст.
- R-грамма грудной клетки: значительное увеличение сердца (*панель A* : КТИ 0,70)
- МСКТ органов грудной клетки: легочная инфекция, увеличенное сердце и плевральный выпот (*панели B и C*)
- ЭКГ подъем сегмента ST III, AVF (*панели D и E*)



Клинический пример 1

- экстренная КТ КАГ не выявила коронарного стеноза
- **Маркеры повреждения миокарда значительно повышены:**
- Тропонин Т > 10 000 нг / л.
- КФК МВ 112,9 нг / л.
- На-уретический пептид BNP до 21 025 нг / л

Клинический пример 1

- ЭХОкг
- Увеличение камер сердца: КДРлж 58 мм, ЛП 39 мм, КДРпж 25 мм, ПП 48 мм
- Снижение систолической функции ЛЖ : **ФВ - 27%**
- Выпот в перикарде 2 мм

Клинический пример 1

- В мокроте исследовали 13 вирусных нуклеиновых кислот
- Тест нуклеиновой кислоты коронавируса был положительным
- 12 тестов - отрицательные, вирус гриппа А, аденовирус, бокавирус, риновирус, грипп А (H1N1) 2009, парагрипп, хламидиоз, частичный легочный вирус, вирус гриппа В, микоплазма пневмония, вирус гриппа А H3N2 и респираторно-синцитиальный вирус
- Диагноз: **молниеносный миокардит на фоне коронавируса с кардиогенным шоком** и легочной инфекцией

Клинический пример 1: лечение

- Метилпреднизолон 200 мг / день, 4 дня
- Иммуноглобулин 20 г / день, 4 дня
- Норэпинефрин
- Торасемид и фуросемид
- Милринон
- Пиперациллин \ сульбактам
- Пантопразол

Клинический пример 1: лечение

- После лечения – положительная динамика
- Спустя **1 нед** R-грамма - **нормальный размер сердца**
(*Панель F КТИ - 0,49*)
- Маркеры повреждения миокарда значительно снизились после 1 недели лечения и пришли к норме через 3 недели

Клинический пример 2

- **Относительно здоровая 53-летняя женщина** без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе поступила в отделение неотложной помощи с жалобами на **сильную слабость** в течение 2 предыдущих дней
- Она отрицала боль в груди, одышку и другие симптомы
- Она сообщила о **лихорадке и кашле неделю назад**

Клинический пример 2

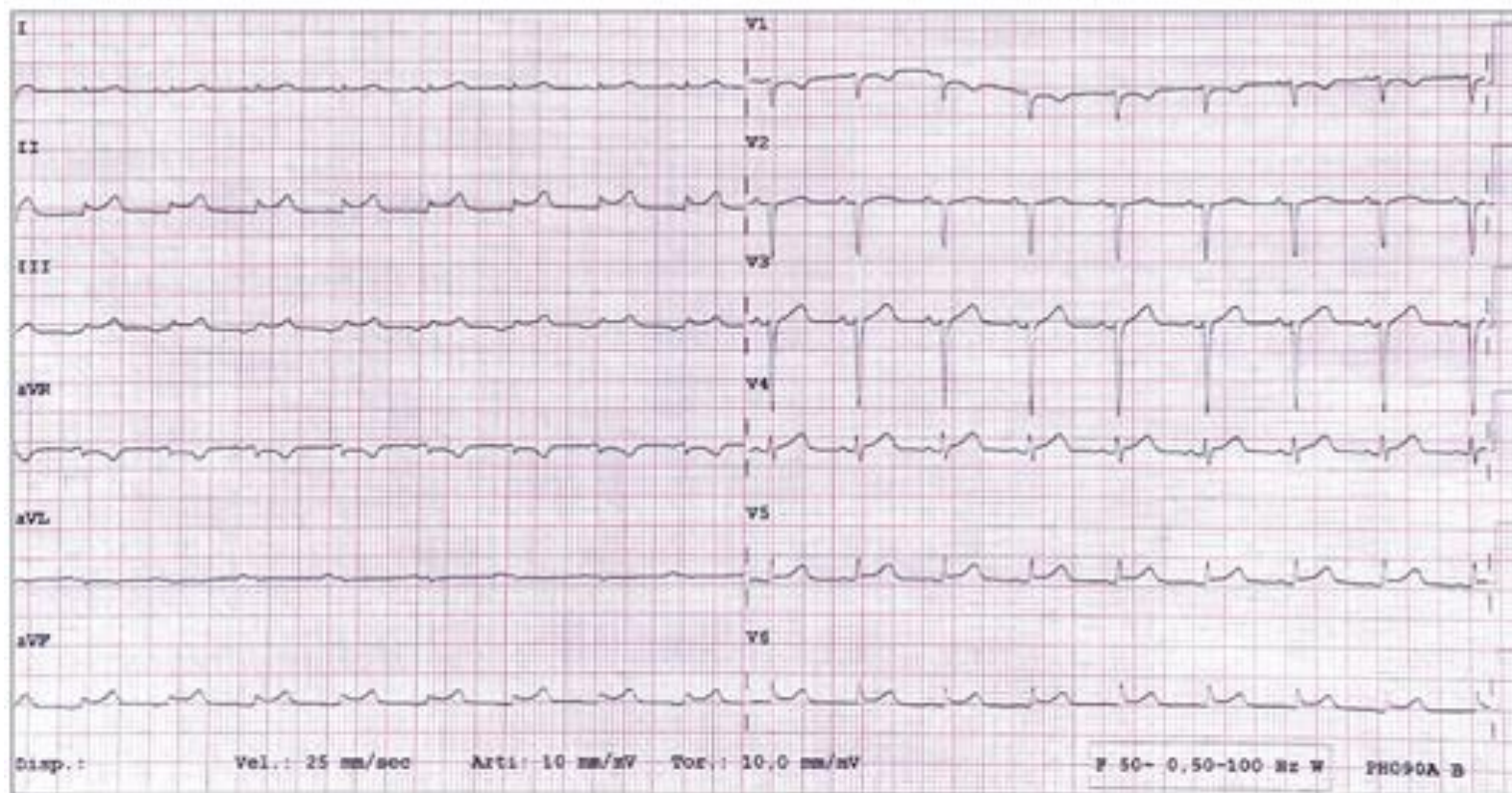
- АД 90/50 мм рт.ст. ЧСС 100 уд\мин
- Насыщение кислородом 98% при дыхании окружающим воздухом
- Температуру тела 36,6 ° С.
- Она оставалась афебрильной в течение всего времени госпитализации
- рН 7,46
- РаО₂ 82 мм рт.ст.
- РаСО₂ 32 мм рт.ст.
- Уровень лактата 17,1 мг / дл

Клинический пример 2

- **ЭКГ - низкий вольтаж**
- Небольшой подъем сегмента ST (более выраженный в нижних и боковых отведениях)
- Депрессия сегмента ST с инверсией зубца T в отведении V1 и aVR
- **Рентгенография грудной клетки - вариант нормы**

Клинический пример 2: ЭКГ и Р-графия грудной клетки

A Electrocardiography



B Chest radiography



Клинический пример 2

- Повышение вчТnТ 0,24 нг / мл
- Повышение MB КФК 20,3 нг / мл
- Повышение NT-proBNP 5647 пг / мл
- Повышение СРБ 1,3 мг / дл
- Анализ крови также выявил гипер-К-емию, гипо-Na-емию и гипо-Cl-емию.

Клинический пример 2

Measure	Reference range	Result						
		Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7
Red blood cell count, $\times 10^6/\mu\text{L}$	4.0-5.2	5.5 ^a	4.6	4.0 ^b	3.9 ^b	3.8 ^b	3.6 ^b	3.7 ^b
Hemoglobin, g/dL	12.0-16.0	17.1 ^a	14.5	12.4	11.9 ^b	12.0	11.4 ^b	11.2 ^b
Hematocrit, %	37.0-47.0	49.3 ^a	42.1	36.0 ^b	34.9 ^b	35.1 ^b	33.9 ^b	33.6 ^b
White blood cell count, per μL	4000-10 800	8900	12 090 ^a	9920	10 900	13 470 ^a	13 730 ^a	13 500 ^a
Lymphocyte count								
Relative, %	20.0-40.0	10.6 ^b	NA	NA	NA	NA	NA	7.7 ^b
Absolute, per μL	900-4000	950	NA	NA	NA	NA	NA	1040
Platelet count, $\times 10^3/\mu\text{L}$	130-400	152	168	164	213	317	317	360
Sodium, mEq/L	136-145	129 ^b	133 ^b	129 ^b	136	132 ^b	134 ^b	137
Potassium, mEq/L	3.4-4.5	5.7 ^a	6.3 ^a	3.9	3.7	3.5	3.6	3.6
Chloride, mEq/L	98-107	89 ^b	96 ^b	92 ^b	92 ^b	NA	92 ^b	94 ^b
Calcium, mg/dL	8.60-10.20	8.63	NA	7.84 ^b	8.15 ^b	NA	NA	NA
Creatinine, mg/dL	0.60-1.00	0.75	0.76	0.53 ^b	0.88	0.99	0.96	0.80
C-reactive protein, mg/dL	<0.5	1.3 ^a	0.7 ^a	1.0 ^a	1.1 ^a	0.6	0.4	0.3
Creatine kinase-MB, ng/mL	<4.9	20.3 ^a	39.9 ^a	30.7 ^a	13.3	5.2	3.3	2.8
High-sensitivity troponin T, ng/mL	<0.01	0.24	0.59	0.78	0.89	0.76	0.65 ^a	0.63 ^a
NT-proBNP, pg/mL	<300 ^c	5647	8465	8133	5113	2827	NA	NA

Клинический пример 2

- Коронарография - вариант нормы
- Мазок из носоглотки - **положительный результат для SARS-CoV-2**
- Поиск распространенных кардиотропных инфекционных агентов дал отрицательные результаты

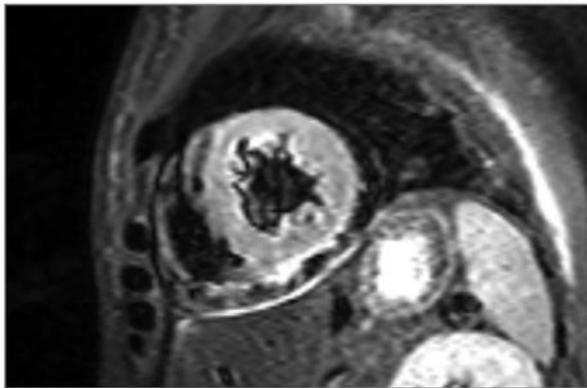
Клинический пример 2: ЭХОкг

- Нормальные размеры ЛЖ
- МЖП 14 мм, ЗСЛЖ 14 мм
- **Диффузный гипокинез с ФВлж 40%**
- Не было признаков болезни клапанов сердца
- Легкая диастолическая дисфункция ЛЖ: E / A 0,7 и среднее отношение $E / e' = 12$
- **Выпот в перикарде**, наиболее заметен вокруг правых камер сердца (максимум, 11 мм) без признаков тампонады

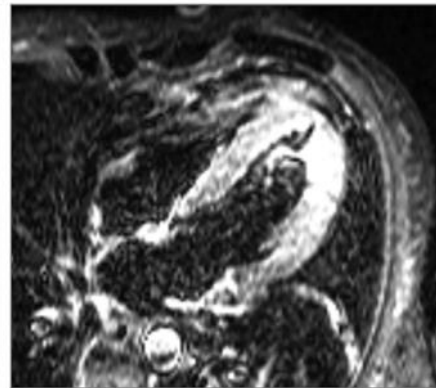
Клинический пример 2: МРТ сердца

- Увеличение толщины стенок с диффузным бивентрикулярным гипокинезом, особенно в апикальных сегментах, и тяжелой дисфункцией ЛЖ - **ФВлж 35%**
- Выраженный бивентрикулярный интерстициальный **отек миокарда**
- **Диффузное позднее усиление гадолиния**, распространенное на всю бивентрикулярную стенку
- **Перикардальный выпот**, особенно вокруг правых камер сердца (максимум, 12 мм)

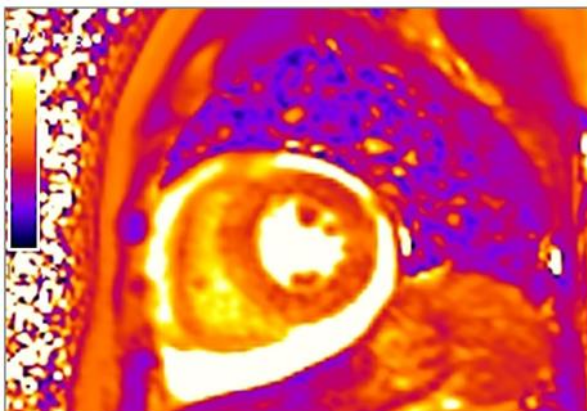
A STIR sequence in short-axis view



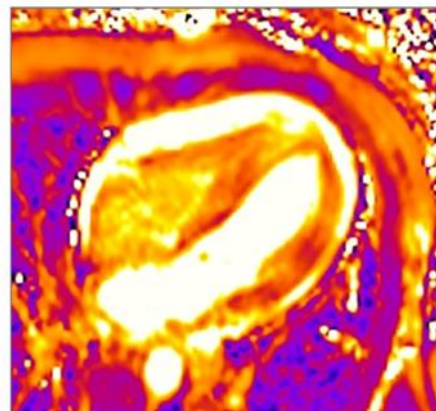
B STIR sequence in 4-chamber view



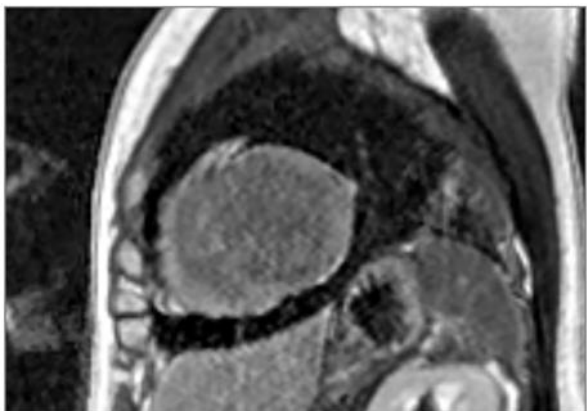
C T2-mapping sequence in short-axis view



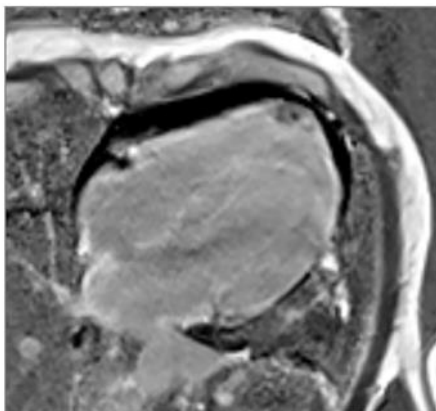
D T2-mapping sequence in 4-chamber view



E PSIR sequence in short-axis view



F PSIR sequence in 4-chamber view



Клинический пример 2: МРТ сердца

Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* Published online March 27, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1096

Клинический пример 2

- Первые 48 час **САД < 90 мм рт. ст.**
- Инотропная поддержка – **добутамин**
- 48 час - **дальнейшее повышение NT-proBNP** до 8465 пг / мл),
всТп до 0,59 нг / мл и **МВ КФК** 39,9 нг / мл
- Постепенная стабилизация в течение следующих дней
- Добутамин отменен на 4-й день

Клинический пример 2: лечение

- Канренон – 50 мг
- Фуросемид - 25 - 50 мг
- Бисопролол – 2,5 мг, отменен на 5 день вследствие СБ
- Гидроксихлорохин 200 мг x 2
- Лопинавир / ритонавир 2 таблетки по 200/50 мг x 2
- Метилпреднизолон - 1 мг / кг в день в\в 3 дня

Клинический пример 2

- Р-графия грудной клетки на 4-й день – вариант нормы
- ЭХОкг на 6-й день
- **Уменьшение толщины стенки ЛЖ** (МЖП - 11 мм; ЗСЛЖ - 10 мм)
- **Повышение ФВлж до 44%**
- Небольшое уменьшение **выпота перикарда** (до 8- 9 мм)
- **6 день** - клиническое и гемодинамическое **улучшение**

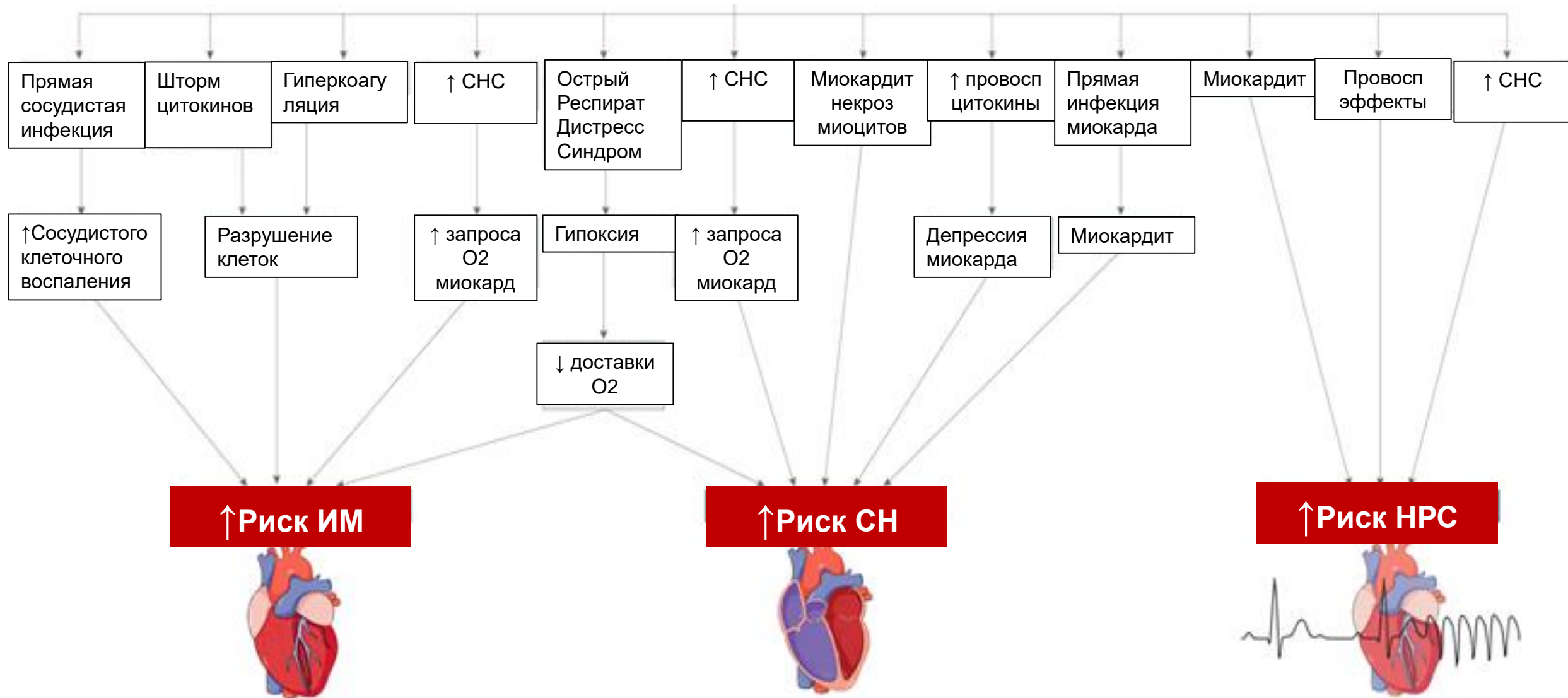
Клинический пример 2: заключение

- Пациент без истории ССЗ, поступивший в больницу с **COVID-19** и тяжелой дисфункцией ЛЖ и **острым миоперикардитом**
- Основной вывод: **поражение сердца** может происходить при инфекции **COVID-19** даже **без признаков поражения органов дыхания и симптомов инфекции**

Клинический пример 2: заключение

- **Острый миокардит - возможное осложнение COVID-19**
- При лечении пациентов с COVID-19 важно клиническое наблюдение за состоянием сердечно-сосудистой системы (ЭКГ, ЭХОкг) и оценка уровней маркеров повреждения миокарда (тропонина, МВ КФК, NT-proBNP)

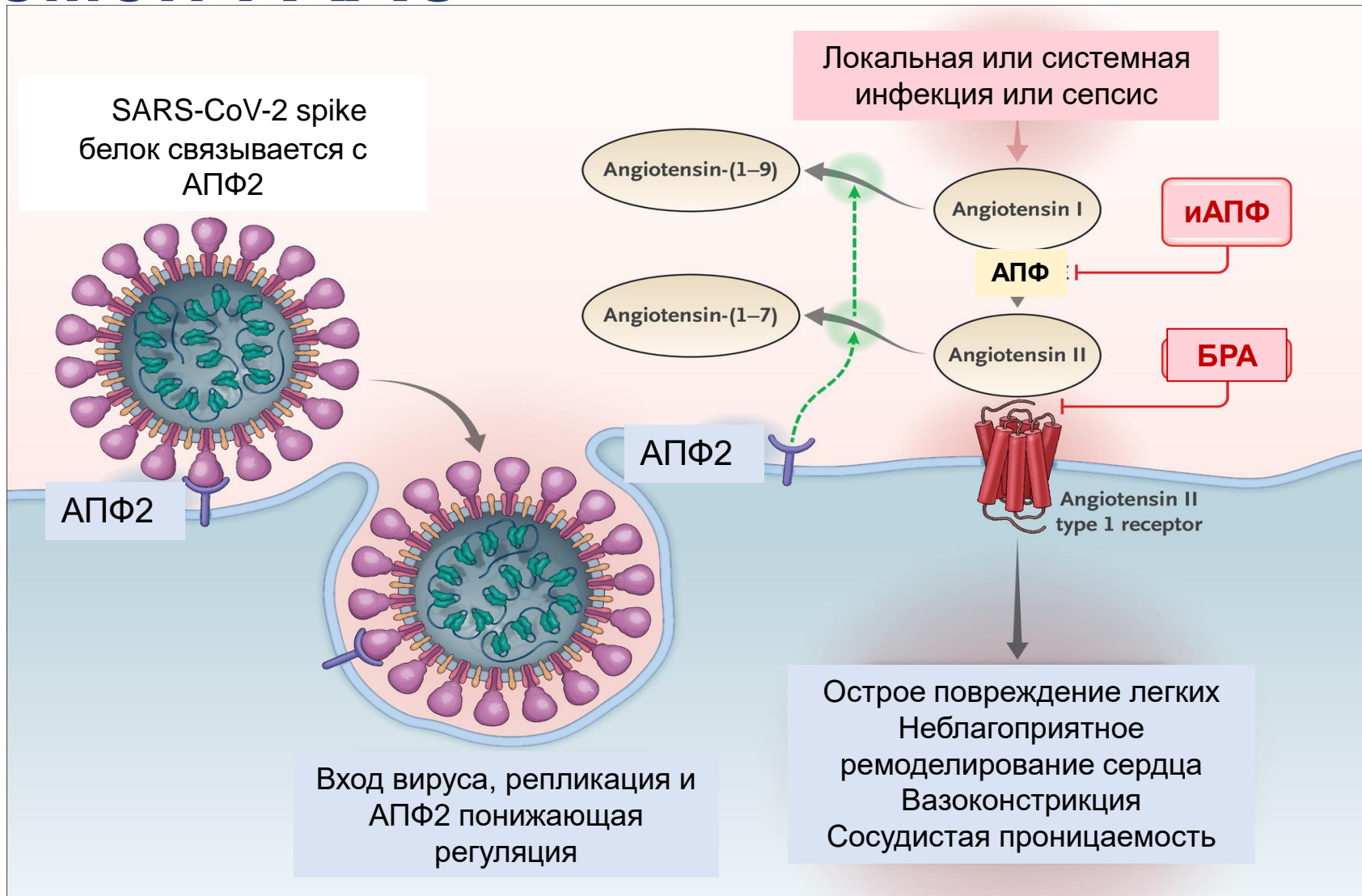
Потенциальные механизмы острого воздействия вирусных инфекций на сердечно-сосудистую систему



COVID-19: основные механизмы острого повреждения сердца

- 1. Зависимый от АПФ2 механизм**
- 2. Цитокиновый шторм**
- 3. Острая гипоксемия**

Взаимодействие между SARS-CoV-2 и системой РААС



Острое повреждение сердца: зависимый от АПФ2 механизм

- Прямое повреждение кардиомиоцитов
- Вирусная РНК SARS-CoV была обнаружена в **35% образцов аутопсии человеческого сердца** от пациентов, инфицированных SARS-CoV, во время вспышки SARS в Торонто
- **SARS-CoV-2 используют рецептор АПФ2 для проникновения вируса в клетки-мишени**, который экспрессируется не только в легких, но и в сердечно-сосудистой системе

Взаимодействие между SARS-CoV-2 и системой РААС

- АПФ2 является **ключевым контррегуляторным ферментом**, который разлагает ангиотензин II до ангиотензина- (1-7), тем самым ослабляя его влияние на вазоконстрикцию, задержку Na и фиброз
- АПФ2 расщепляет ангиотензин I до ангиотензина- (1–9) и участвует в гидролизе других пептидов

Vickers C, Hales P, Kaushik V, et al. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase. J Biol Chem 2002;277:14838-14843.

SPECIAL REPORT Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19 List of authors.Muthiah Vaduganathan, M.D., M.P.H., Orly Vardeny, Pharm.D., Thomas Michel, M.D., Ph.D. et al. March 30, 2020 DOI: 10.1056/NEJMSr2005760

Взаимодействие между SARS-CoV-2 и системой РААС

- АПФ2 экспрессируется широко, в том числе в **сердце и почках**, а также в основных клетках-мишенях для SARS-CoV-2 – в **альвеолярных эпителиальных клетках легких**

Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus: a first step in understanding SARS pathogenesis. J Pathol 2004;203:631-637.

SPECIAL REPORT Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19 List of authors.Muthiah Vaduganathan, M.D., M.P.H., Orly Vardeny, Pharm.D., Thomas Michel, M.D., Ph.D. et al. March 30, 2020 DOI: 10.1056/NEJMSr2005760

Взаимодействие между SARS-CoV-2 и системой РААС

- SARS-CoV-2 не только проникает через АПФ2, но также впоследствии **подавляет экспрессию АПФ2**, так что фермент **не способен оказывать защитное действие на органы**
- Подавление активности АПФ2 в легких способствует начальной инфильтрации нейтрофилами в ответ на бактериальный эндотоксин и может привести к **накоплению ангиотензина II и локальной активации РААС**

Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. Drug Dev Res 2020 March 4 (Epub ahead of print).

Liu Y, Yang Y, Zhang C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. Sci China Life Sci 2020;63:364-374

Sodhi CP, Wohlford-Lenane C, Yamaguchi Y, et al. Attenuation of pulmonary ACE2 activity impairs inactivation of des-Arg⁹ bradykinin/BKB1R axis and facilitates LPS-induced neutrophil infiltration. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2018;314:L17-L31..

[SPECIAL REPORT](#) Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19 List of authors.Muthiah Vaduganathan, M.D.,

M.P.H., Orly Vardeny, Pharm.D., Thomas Michel, M.D., Ph.D. et al. March 30, 2020 DOI: 10.1056/NEJMsr2005760

Взаимодействие между SARS-CoV-2 и системой РААС

- При вскрытии пациентов, которые **умерли от атипичной пневмонии, 35%** образцов сердца показали наличие вирусной РНК, что, в свою очередь, было **связано со снижением экспрессии АПФ2**
- Введение рекомбинантного АПФ2 нормализует уровни АII в человеческих сердцах с дилатационной кардиомиопатией

Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. Eur J Clin Invest 2009;39:618-625.

Basu R, Poglitsch M, Yogasundaram H, Thomas J, Rowe BH, Oudit GY. Roles of angiotensin peptides and recombinant human ACE2 in heart failure. J Am Coll

Cardiol 2017;69:805-819.

SPECIAL REPORT Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19 List of authors.Muthiah Vaduganathan, M.D.,

M.P.H., Orly Vardeny, Pharm.D., Thomas Michel, M.D., Ph.D. et al. March 30, 2020 DOI: 10.1056/NEJMSr2005760

Взаимодействие между SARS-CoV-2 и системой РААС

- В эксперименте **подавление АПФ2** на животных моделях способствовало **неблагоприятному ремоделированию ЛЖ** в ответ на **острое повреждение, вызванное АИ**
- **Снижение экспрессии АПФ2** может теоретически также **ослаблять кардиопротекцию** при поражении миокарда у пациентов с Covid-19

Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Lancet Respir Med 2020 March 11 (Epub ahead of print).

Tan WSD, Liao W, Zhou S, Mei D, Wong W-SF. Targeting the renin-angiotensin system as novel therapeutic strategy for pulmonary diseases. Curr Opin Pharmacol 2018;40:9-17.

Hemnes AR, Rathinasabapathy A, Austin EA, et al. A potential therapeutic role for angiotensin-converting enzyme 2 in human pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2018;51(6).

[SPECIAL REPORT](#) Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19 List of authors.Muthiah Vaduganathan, M.D.,

M.P.H., Orly Vardeny, Pharm.D., Thomas Michel, M.D., Ph.D. et al. March 30, 2020 DOI: 10.1056/NEJMSr2005760

Взаимодействие между SARS-CoV-2 и системой РААС

- У пациентов с Covid-19 **повышенные уровни АП** в крови **коррелирует с общей вирусной нагрузкой и степенью повреждения легких**
- Восстановление уровня АПФ2 путем **введения рекомбинантного АПФ2** обращало вспять этот процесс повреждения легких в доклинических моделях других вирусных инфекций и безопасно снижало уровни АП в исследовании фазы 2, оценивающем острый респираторный дистресс-синдром у людей

Liu Y, Yang Y, Zhang C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. Sci China Life Sci 2020;63:364-374.

Zou Z, Yan Y, Shu Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from lethal avian influenza A H5N1 infections. Nat Commun 2014;5:3594-3594.

Gu H, Xie Z, Li T, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 inhibits lung injury induced by respiratory syncytial virus. Sci Rep 2016;6:19840-19840.

Khan A, Benthin C, Zeno B, et al. A pilot clinical trial of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. Crit Care 2017;21:234-234.

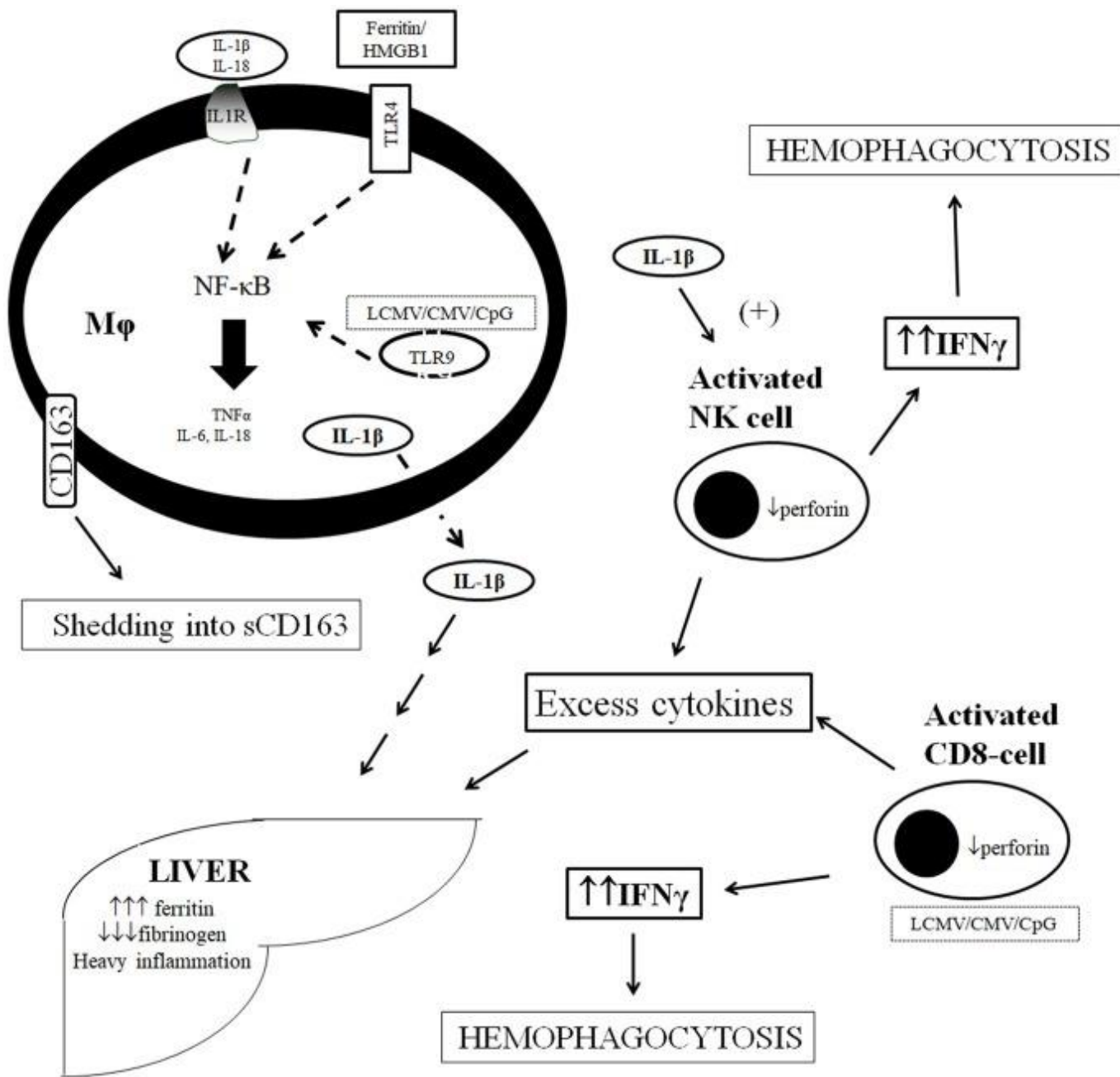
[SPECIAL REPORT](#) Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19 List of authors.Muthiah Vaduganathan, M.D.,

M.P.H., Orly Vardeny, Pharm.D., Thomas Michel, M.D., Ph.D. et al. March 30, 2020 DOI: 10.1056/NEJMSr2005760

Острое повреждение сердца: ЦИТОКИНОВЫЙ ШТОРМ

- Неконтролируемый и дисфункциональный иммунный **ответ**, включающий непрерывную активацию и пролиферацию лимфоцитов и макрофагов
- Характеризуется патологическим подъемом уровня цитокинов и фульминантной **полиорганной недостаточностью**

Современная концепция патогенеза синдрома активации макрофагов при сепсисе



Острое повреждение сердца: ЦИТОКИНОВЫЙ ШТОРМ

- У пациентов с COVID-19 дисбаланс ответов T helper 1 и T helper 2 приводит к **ЦИТОКИНОВОМУ ШТОРМУ**, который может способствовать **повреждению миокарда**
- Выделение воспалительных цитокинов на фоне инфекции **МОЖЕТ ВЫЗЫВАТЬ снижение коронарного кровотока, снижение снабжения кислородом, дестабилизацию атеросклеротических бляшек и микротромбозы**

[Lancet](#). 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Epub 2020 Jan 24. **Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.** [Huang C](#)¹, [Wang Y](#)², [Li X](#) et al.

Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. Published online March 27, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017

Острое повреждение сердца: ГИПОКСЕМИЯ

- Значительно снижает энергообеспечение клеточного метаболизма, вызывая **внутриклеточный ацидоз и образование свободных радикалов кислорода**, которые **разрушают фосфолипидный слой клеточных мембран**
- Вызванный гипоксией приток ионов **Ca** приводит к повреждению и **патологическому апоптозу кардиомиоцитов**

COVID-19: особенности лечения пациентов с ССЗ

- До настоящего времени не было рекомендовано никаких конкретных противовирусных препаратов или вакцин для COVID-19, за исключением симптоматического поддерживающего лечения
- У пациентов с ССЗ более вероятно развитие тяжелых неблагоприятных исходов, когда повреждение миокарда происходит после инфекции COVID-19 и они подвержены более высокому риску смерти, может быть **целесообразно провести сортировку пациентов с COVID-19 в зависимости от наличия ССЗ и доказательств травмы миокарда для приоритетного лечения и еще более агрессивных стратегий лечения**

COVID-19: терапия иАПФ и сартанами

- У пациентов, **лечившихся ИАПФ и АРА**, вероятно, **увеличено** количество **АПФ2 рецепторов в легких**, которые служат для связывания вирионов SARS-CoV-2, которое необходимо для **проникновения вируса в клетку**
- 2 механизма могут **защитить детей** от COVID-19:
 1. перекрестная **защита антител** от множественных инфекций верхних дыхательных путей
 2. **меньшее количество АПФ2 рецепторов** в их нижних дыхательных путях для связывания белков S бета-коронавирусов

Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19 James H Diaz, M.D., MPH&TM, Dr. P.H. *Journal of Travel Medicine*, taaa041, <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa041> **Published:** 23 March 2020

Yang XH, Deng W, Tong Z, et al. Mice transgenic for human angiotensin-converting enzyme 2 provide a model for SARS coronavirus infection. *Comparative Medicine*. 2007 Oct;57(5):450-459. PMID: 17974127

COVID-19: роль РААС в патогенезе вирусной инфекции

- 1. Постоянный прием ИАПФ\БРА приводит к повышению экспрессии АПФ2**
2. Вирус использует АПФ2 для проникновения в клетки: увеличение доступности АПФ2 теоретически может способствовать инфекции SARS-CoV-2 и увеличению вирусной нагрузки,
- 3. АПФ2 уравнивает функцию АПФ и подавляет выработку АII**
4. Связывание белка SARS-CoV Spike с **АПФ2** **понижает экспрессию АПФ2**, что приводит к тяжелой **острой дыхательной недостаточности** за счет **Ангиотензин II - индуцированной проницаемости сосудов и тяжелого острого повреждения легких**
- 5. Применение БРА играет защитную роль** при SARS-CoV-ассоциированном повреждении легких у мышей

Исследование влияния ИАПФ и статинов на течение вирусной пневмонии

- 539 пациентов с **вирусной пневмонией** (риновирус / энтеровирус (37,5%), грипп А (33%) и респираторно-синцитиальный вирус (10%))
- **ИАПФ, назначаемые до поступления**, были связаны с **повышенным риском смерти** или интубации (ОШ 3,02; 95% ДИ1,30–7,01)
- Прием **статинов до поступления не влиял** на показатели смертности или интубации

Исследование влияния ИАПФ и статинов на течение вирусной пневмонии

- **НО (!)** Более **низкие показатели смертности** и интубации были при **продолжительном приеме ИАПФ** (ОШ = 0,25; 95% ДИ 0,09–0,64) и **статинов** (ОШ = 0,26; 95% ДИ 0,08–0,81) на протяжении **всего пребывания в стационаре**
- Получены дополнительные доказательства **положительного эффекта от продолжительного использования ИАПФ и статинов при вирусной пневмонии**

COVID-19: роль РААС в патогенезе вирусной инфекции

1. Пациенты **пожилого возраста с АГ, ССЗ, СД, постоянно принимающие ИАПФ\БРА чаще и тяжелее заболевают COVID-19**
2. **НО (!) прекращение приема ИАПФ\БРА повышает тяжесть вирусной инфекции, а также дестабилизирует ССЗ**

[Proc \(Bayl Univ Med Cent\)](#). 2018 Oct 26;31(4):419-423. doi: 10.1080/08998280.2018.1499293. eCollection 2018 Oct. **Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins on viral pneumonia.** [Henry C¹](#), [Zaizafoun M²](#), [Stock E³](#), [Ghamande S¹](#), [Arroliga AC¹](#), [White HD¹](#).

Published in [Cardiology](#) Expert Opinion / Commentary · March 20, 2020 Cardiac Complications of Chloroquine-Based Therapy Written by [Raymond L. Woosley MD, PhD](#) <https://www.practiceupdate.com/content/cardiac-complications-of-chloroquine-based-therapy/98054>

[Nat Med](#). 2005 Aug;11(8):875-9. Epub 2005 Jul 10. **A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury.** [Kuba K¹](#), [Imai Y](#), [Rao S](#), [Gao H](#) et al/

На людях мало исследований влияния ингибирования РААС на экспрессию АПФ2

1. В\в введение **иАПФ** пациентам с ИБС **не влияло на выработку ангиотензина 1–7**, что ставит под вопрос, оказывают ли иАПФ прямые эффекты на АПФ2
2. У пациентов с АГ при монотерапии **каптоприлом** в течение 6 месяцев уровни **ангиотензина (1–7) увеличились**, т.е. повышалась активность АПФ2

Luque M, Martin P, Martell N, Fernandez C, Brosnihan KB, Ferrario CM. Effects of captopril related to increased levels of prostacyclin and angiotensin-(1-7) in essential hypertension. J Hypertens 1996;14:799-805.

Campbell DJ, Zeitz CJ, Esler MD, Horowitz JD. Evidence against a major role for angiotensin converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) in angiotensin peptide metabolism in the human coronary circulation. J Hypertens 2004;22:1971-1976.

[SPECIAL REPORT](#) Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19 List of authors.Muthiah Vaduganathan, M.D., M.P.H., Orly Vardeny, Pharm.D., Thomas Michel, M.D., Ph.D. et al. March 30, 2020 DOI: 10.1056/NEJMSr2005760

На людях мало исследований влияния ингибирования РААС на экспрессию АПФ2

- Была изучена **активность АПФ2** в плазме или в моче у пациентов, которые принимали иРААС:
- Пациенты с СН, ФП, стенозом аорты, ИБС
- **Активность АПФ2 не была выше** среди пациентов, которые **принимали иАПФ или БРА**, чем среди нелеченных пациентов

Epelman S, Shrestha K, Troughton RW, et al. Soluble angiotensin-converting enzyme 2 in human heart failure: relation with myocardial function and clinical outcomes. J Card Fail 2009;15:565-571.

Walters TE, Kalman JM, Patel SK, Mearns M, Velkoska E, Burrell LM. Angiotensin converting enzyme 2 activity and human atrial fibrillation: increased plasma angiotensin converting enzyme 2 activity is associated with atrial fibrillation and more advanced left atrial structural remodelling. Europace 2017;19:1280-1287.

Ramchand J, Patel SK, Kearney LG, et al. Plasma ACE2 activity predicts mortality in aortic stenosis and is associated with severe myocardial fibrosis. JACC Cardiovasc Imaging 2020;13:655-664.

Ramchand J, Patel SK, Srivastava PM, Farouque O, Burrell LM. Elevated plasma angiotensin converting enzyme 2 activity is an independent predictor of major adverse cardiac events in patients with obstructive coronary artery disease. PLoS One 2018;13(6):e0198144-e0198144.

[SPECIAL REPORT](#) Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19 List of authors.Muthiah Vaduganathan, M.D., M.P.H., Orly Vardeny, Pharm.D., Thomas Michel, M.D., Ph.D. et al. March 30, 2020 DOI: 10.1056/NEJMsr2005760

На людях мало исследований влияния ингибирования РААС на экспрессию АПФ2

- Пациенты с АГ: **уровни АПФ2 в моче были выше** у больных принимавших **олмесартан**, чем среди нелеченных пациентов
- Но эта связь **не наблюдалась** с иАПФ **эналаприлом** или с другими БРА (**лозартан, кандесартан, валсартан и телмисартан**)

Furuhashi M, Moniwa N, Mita T, et al. Urinary angiotensin-converting enzyme 2 in hypertensive patients may be increased by olmesartan, an angiotensin II receptor blocker. Am J Hypertens 2015;28:15-21.

SPECIAL REPORT Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19 List of authors.Muthiah Vaduganathan, M.D., M.P.H., Orly Vardeny, Pharm.D., Thomas Michel, M.D., Ph.D. et al. March 30, 2020 DOI: 10.1056/NEJMs2005760

Взаимодействие между SARS-CoV-2 и системой РААС

- **Отсутствуют данные**, показывающие влияние иАПФ, БРА и других иРААС на специфическую для легких **экспрессию АПФ2 в экспериментальных моделях на животных и у людей**
- Даже если иРААС изменяют уровни или активность АПФ2, **отсутствуют клинические данные**, чтобы указать, будет ли это, в свою очередь, **способствовать более активному вовлечению и проникновению SARS-CoV-2**

Взаимодействие между SARS-CoV-2 и системой РААС

- **Начаты клинические испытания**

1. Рандомизированное контролируемое клиническое исследование с открытой этикеткой для оценки рекомбинантного ангиотензин-превращающего фермента 2 человека (rhACE2) у взрослых пациентов с COVID-19
2. Рандомизированное контролируемое исследование лозартана для пациентов с COVID-19, требующих госпитализации
3. Рандомизированное контролируемое исследование лозартана для пациентов с COVID-19, не требующих госпитализации

Отмена иРААС: возможные риски

- Quinapril Heart Failure: среди пациентов с симптоматической ХСН, **отмена quinapril** привела к **прогрессирующему снижению клинического статуса**
- TRED-HF: среди бессимптомных пациентов с СН с восстановленной ФВлж поэтапный **отказ от медикаментозной терапии** (включая иРААС) привел к быстрому **рецидиву ДКМП**

Pflugfelder PW, Baird MG, Tonkon MJ, DiBianco R, Pitt B. Clinical consequences of angiotensin-converting enzyme inhibitor withdrawal in chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled study of quinapril. J Am Coll Cardiol 1993;22:1557-1563.

Halliday BP, Wassall R, Lota AS, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. Lancet 2019;393:61-73.

[SPECIAL REPORT](#) Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19 List of authors. Muthiah Vaduganathan, M.D., M.P.H., Orly Vardeny, Pharm.D., Thomas Michel, M.D., Ph.D. et al. March 30, 2020 DOI: 10.1056/NEJMs2005760

Отмена иРААС: возможные риски

- **иРААС** - краеугольный камень терапии **после ИМ** и **снижения ранней смертности**
- У пациентов с нестабильным клиническим статусом **повреждение миокарда, связанное с Covid-19**, может представлять **еще более высокие ранние риски после отмены иРААС**

ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. *Circulation* 1998;97:2202-2212.

[SPECIAL REPORT](#) Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19 List of authors.Muthiah Vaduganathan, M.D., M.P.H., Orly Vardeny, Pharm.D., Thomas Michel, M.D., Ph.D. et al. March 30, 2020 DOI: 10.1056/NEJMSr2005760

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ, СВЯЗАННЫЕ С ВЗАИМОДЕЙСТВИЕМ COVID-19 И СИСТЕМЫ РААС

- АПФ2, фермент, который физиологически противодействует активации РААС, является функциональным рецептором SARS-CoV-2, вируса, ответственного за пандемию Covid-19
- Отдельные доклинические исследования показали, что иРААС могут повышать экспрессию АПФ2, что вызывает обеспокоенность относительно их безопасности у пациентов с Covid-19
- Недостаточно данных для определения того, легко ли эти наблюдения переносятся на людей, и ни в одном исследовании не оценивалось влияние иРААС на Covid-19.

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ, СВЯЗАННЫЕ С ВЗАИМОДЕЙСТВИЕМ COVID-19 И СИСТЕМЫ РААС

- Ведутся клинические испытания для проверки безопасности и эффективности модуляторов РААС, включая рекомбинантный человеческий АПФ2 и лозартан при Covid-19
- Резкая отмена иРААС у пациентов с высоким риском, включая пациентов с СН или ИМ, может привести к клинической нестабильности и неблагоприятным последствиям для здоровья.
- До тех пор, пока не появятся дополнительные данные, мы думаем, что иРААС следует продолжать у пациентов со стабильным состоянием, которым грозит риск, проводится обследование или диагностировано Covid-19

COVID-19: возможные механизмы участия РААС в патогенезе вирусной инфекции



Table. Recommendations on the Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEIs) and Angiotensin Receptor Blockers (ARBs) in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

Professional society; source	Date of release	Key statements
HFSA, ACC, and AHA; https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfesa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19	March 17, 2020	"The HFSA, ACC, and AHA recommend continuation of RAAS antagonists for those patients who are currently prescribed such agents for indications for which these agents are known to be beneficial, such as heart failure, hypertension, or ischemic heart disease. In the event patients with cardiovascular disease are diagnosed with COVID-19, individualized treatment decisions should be made according to each patient's hemodynamic status and clinical presentation. Therefore, be advised not to add or remove any RAAS-related treatments, beyond actions based on standard clinical practice."
ESC Council on Hypertension; https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang	March 13, 2020	"The Council on Hypertension strongly recommend that physicians and patients should continue treatment with their usual anti-hypertensive therapy because there is no clinical or scientific evidence to suggest that treatment with ACEi or ARBs should be discontinued because of the Covid-19 infection."
ESH; https://www.eshonline.org/spotlights/esh-statement-on-covid-19/	March 12, 2020	<ul style="list-style-type: none"> • "In stable patients with COVID-19 infections or at risk for COVID-19 infections, treatment with ACEIs and ARBs should be executed according to the recommendations in the 2018 ESC/ESH guidelines." • "The currently available data on COVID-19 infections do not support a differential use of RAS blockers (ACEi or ARBs) in COVID-19 patients."
Hypertension Canada; https://hypertension.ca/wp-content/uploads/2020/03/2020-30-15-Hypertension-Canada-Statement-on-COVID-19-ACEi-ARB.pdf	March 13, 2020	<ul style="list-style-type: none"> • "However, there is no evidence that patients with hypertension or those treated with ARB or ACE inhibitor antihypertensive therapy are at higher risk of adverse outcomes from COVID-19 infection." • "We endorse patients with hypertension to continue with their current blood pressure treatment."
The Canadian Cardiovascular Society and the Canadian Heart Failure Society; https://www.ccs.ca/images/Images_2020/CCS_CHFS_statement_regarding_COVID_EN.pdf	March 15, 2020	"The Canadian Cardiovascular Society and the Canadian Heart Failure Society strongly discourage the discontinuation of guideline directed medical therapy (GDMT) involving Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEi), Angiotensin Receptor Blockers (ARB) or Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitors (ARNi) in hypertensive or heart failure patients as a result of the COVID-19 pandemic."
International Society of Hypertension; https://ish-world.com/news/a/A-statement-from-the-International-Society-of-Hypertension-on-COVID-19/	March 16, 2020	"[T]here is no good evidence to change the use of ACE-inhibitors or ARBs for the management of raised blood pressure in the context of avoiding or treating COVID-19 infection."
BCS and BSH; https://www.britishcardiosocietysociety.org/news/ACEi-or-ARB-and-COVID-19	March 19, 2020	"[T]he BCS and the BSH...share the view of the European Society of Hypertension and the Renal Association that patients should continue treatment with ACEi and ARB unless specifically advised to stop by their medical team."

Abbreviations: ACC, American College of Cardiology; AHA, American Heart Association; BCS, British Cardiovascular Society; BSH, British Society for Heart Failure; ESC, European Society of Cardiology; ESH, European Society of Hypertension; HFSA, Heart Failure Society of America; RAAS, renin angiotensin aldosterone system.

Сложные вопросы реальной практики: терапия иАПФ и сартанами

- European Society of Cardiology, American College Cardiology рекомендуют **продолжение приема иАПФ** пациентам, которым назначены эти препараты по поводу **СН, АГ** или **ИБС**
- В ситуации, когда у пациента с ССЗ диагностирован **COVID-19**, решение о продолжении лечения должно носить **строго индивидуальный характер** и основываться на клинической картине и гемодинамических показателях
- **Не рекомендуется рутинно добавлять или отменять назначенные иРААС**

18.03.2020 HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19 - American College of Cardiology <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>

Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers 13 Mar 2020 [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)

COVID-19: дестабилизация сердечно-сосудистых заболеваний пациента

COVID-19: дестабилизация сердечно-сосудистых заболеваний пациента

- **Прокоагулянтные эффекты системного воспаления** могут увеличить вероятность тромбоза стента, системных тромбоэмболий
- Следует **сохранить** проводимую **антитромботическую терапию** под строгим контролем с учетом риска возможных кровотечений
- **Особое внимание** следует уделить пациентам с **ССЗ**, исходно имеющим **высокий риск тромботических осложнений**

Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. European Heart Journal, ehaa231, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa231> Published: 18 March 2020

Iba T, Levy JH. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis. J Thromb Haemost 2018 Feb;16(2):231-241. doi: 10.1111/jth.13911. Epub 2017 Dec 21.

COVID-19: коагулопатия, анализ 80 868 подтвержденных случаев, КНР

- Почти **20%** пациентов имели **аномальную коагуляцию**
- У пациентов в тяжелом состоянии нарушения коагуляции и имели тенденцию развиваться в синдром **ДВС**
- Часто обнаруживается **тромбоцитопения**
- **Повышен риск как кровотечений, так и тромбозов**
- У некоторых пациентов наблюдались петехиальная сыпь, мелена, гематурия
- Врачам рекомендуется проявлять **настороженность** в отношении **тромбоза глубоких вен и ТЭЛА**

COVID-19: коагулопатия, анализ 80 868 подтвержденных случаев, КНР

- При наличии у пациентов склонности к кровотечению или при необходимости хирургического лечения рекомендуется переливание тромбоцитов или введение свежезамороженной плазмы

COVID-19: возможная ТЭЛА, анализ 80 868 подтвержденных случаев, КНР

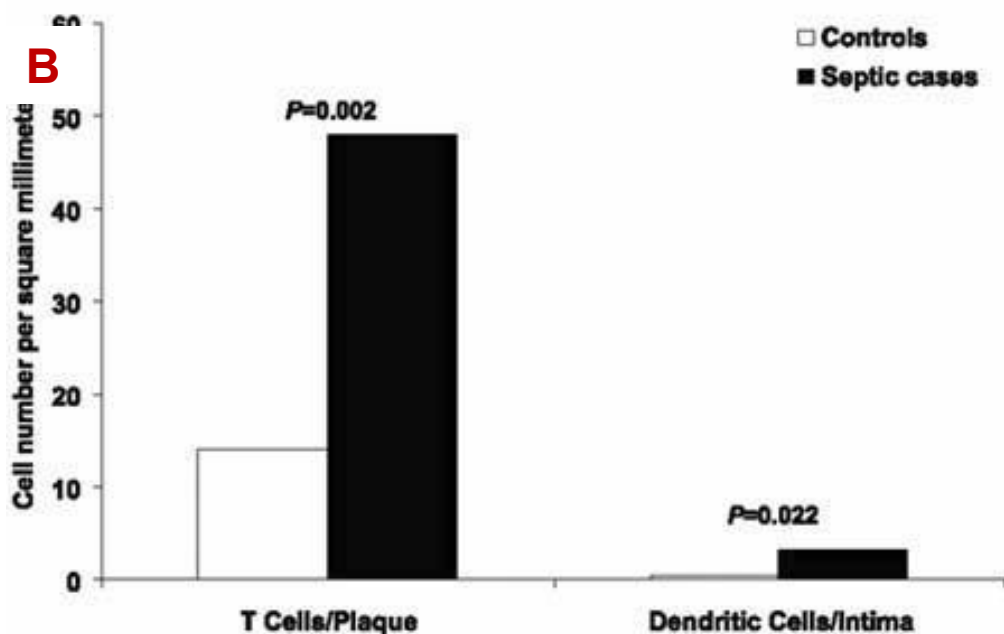
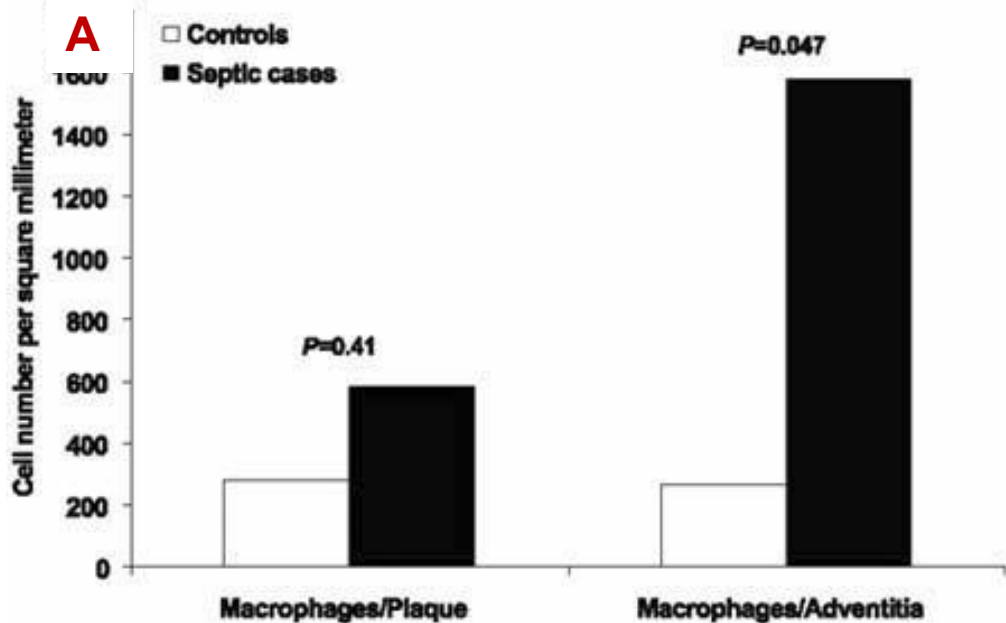
- НМГ могут быть использованы для профилактики ТЭЛА
- При появлении клинических симптомов подозрительных в отношении ТЭЛА рекомендуется инициировать диагностические процедуры и применять соответствующие стратегии лечения на основе стратификации риска
- Необходимо учитывать риск ложно положительных результатов, обусловленных поражением легких

COVID-19: возможная ТЭЛА, анализ 80 868 подтвержденных случаев, КНР

- Если пациенты не могут пройти обследование из-за тяжести состояния и инфицированности COVID-19, рекомендуется проводить антикоагулянтную терапию при отсутствии противопоказаний
- Если состояние жизнеугрожающее и прикроватная ЭХОкг указывает на вновь возникшую перегрузку объемом правого желудочка или легочную гипертензию, тромболитическая терапия или другие способы лечения (экстракорпоральная оксигенация), могут быть начаты

Системные инфекции вызывают локальное воспаление в атеросклеротических коронарных артериях: влияние острых инфекций на ОКС

- При быстром нарастании воспаления в коронарных артериях **острые инфекции могут вызвать дестабилизацию и возможный разрыв уязвимых бляшек.** Учитывая центральную роль воспаления в атеросклерозе, мы исследовали, может ли широкий спектр системных инфекций усугубить местное воспаление в коронарных артериях
- 14 умерших пациентов с ИБС и тяжелой системной инфекцией и 13 умерших пациентов с ИБС без инфекции



Больше макрофагов (A) и дендритных клеток и Т-клеток (B) наблюдалось в разных слоях атеросклеротических коронарных бляшек инфицированных пациентов по сравнению с контрольными пациентами

Различные механизмы, с помощью которых острые инфекции могут влиять на атеросклеротические бляшки



Статины и острый инфекционный процесс

- Статины могут ослаблять опасное воздействие острых инфекций на атеросклеротические бляшки
- Тяжесть сепсиса может быть уменьшена назначением статинов до начала острой бактериальной инфекции
- В эксперименте симвастатин облегчал симптомы сепсиса на мышинной модели и улучшал выживаемость мышей с сепсисом
- Механизм, посредством которого симвастатин модулирует сепсис, может быть опосредован ингибированием системного воспалительного ответа и окислительного стресса.

[J Int Med Res](#). 2019 Aug;47(8):3850-3859. doi: 10.1177/0300060519858508. Epub 2019 Jul 16. **Prophylactic simvastatin treatment modulates the immune response and increases survival of mice following induction of lethal sepsis.** [Qin L](#)¹, [Xie X](#)², [Fang P](#)³, [Lin J](#)¹.

[Circulation](#). 2004 Aug 17;110(7):880-5. Epub 2004 Aug 2. **Prior statin therapy is associated with a decreased rate of severe sepsis.** [Almog Y](#)¹, [Shefer A](#), [Novack V](#),

[Tex Heart Inst J](#). 2007;34(1):11-8. **Systemic infections cause exaggerated local inflammation in atherosclerotic coronary arteries: clues to the triggering effect of acute infections on acute coronary syndromes.** [Madjid M](#)¹, [Vela D](#), [Khalili-Tabrizi H](#), [Casscells SW](#), [Litovsky S](#).

COVID-19: рекомендации Peking Union Medical College Hospital по ведению пациентов с ОКС

- Большинство медицинских центров **не имеют профессионально защищенных лабораторий катетеризации сердца** и кардиологических отделений для респираторных инфекционных заболеваний
- **Медицинский персонал** из отделений **кардиологии, неотложной терапии и лаборатории катетеризации сердца** должен быть обучен **раннему распознаванию COVID-19 и мерам дезинфекции** для помещений и медицинского оборудования

COVID-19: рекомендации Peking Union Medical College Hospital по ведению пациентов с ОКС

- Для пациентов с ИМпСТ с подозрением на COVID-19

(лихорадка, респираторные симптомы и / или

эпидемиологическая связь с другими случаями COVID-19)

- Для подтверждения COVID-19 следует выполнить плановое исследование крови, СРБ, мазок из глотки / образец мокроты / образец крови для выявления новой нуклеиновой кислоты коронавируса и КТ грудной клетки

COVID-19: рекомендации Peking Union Medical College Hospital по ведению пациентов с ОКС

- Существует **конфликт между временем, необходимым для ПЦР диагностики и ранней реперфузии при ОИМ**, поэтому рекомендуется начать экстренный **в\в тромболизис** для пациентов с ИМпST, если COVID-19 не может быть исключен в течение короткого времени
- По показаниям и противопоказаниям следует обратиться к кардиологам, а **реперфузионная терапия** миокарда должна быть начата **в течение 30 минут**

COVID-19: рекомендации Peking Union Medical College Hospital по ведению пациентов с ОКС

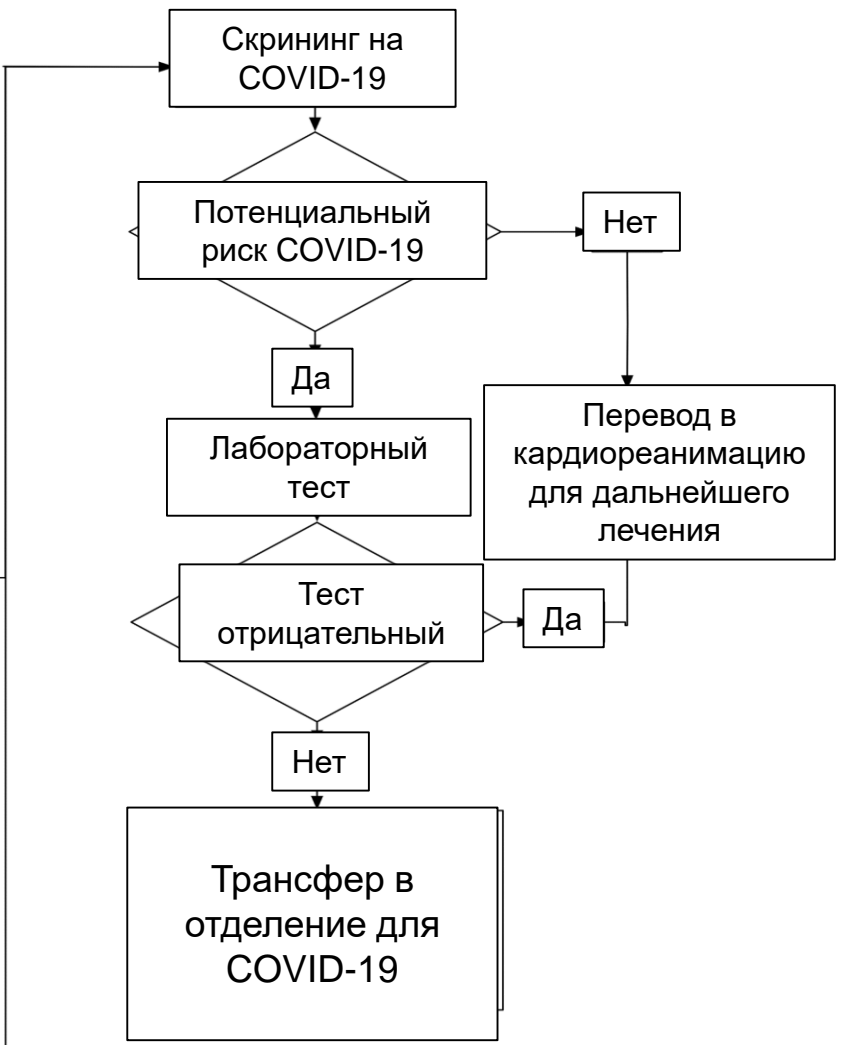
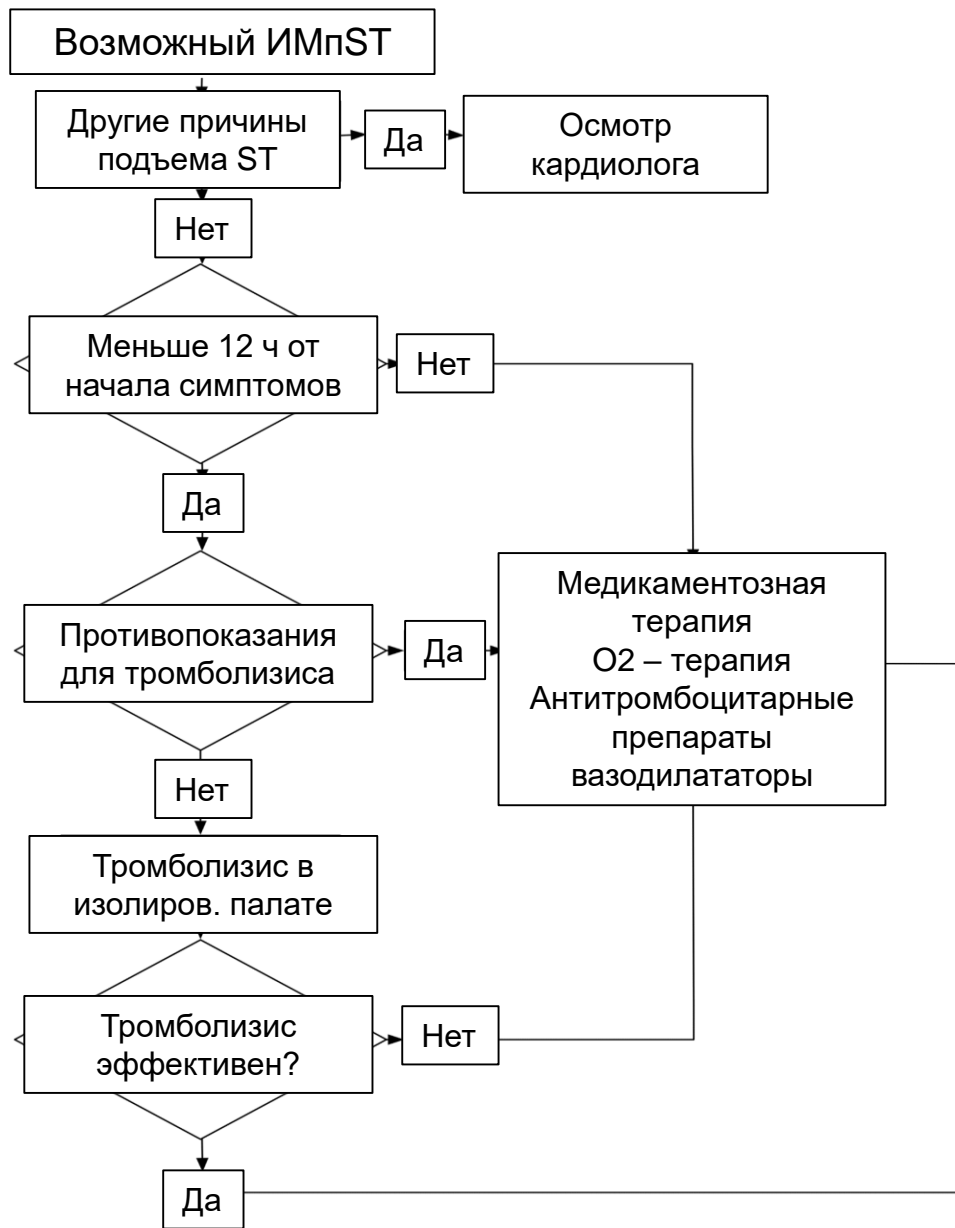
- Для пациентов с ИМпСТ с подтвержденным COVID-19 следует немедленно начать **строгую изоляцию и оценить противопоказания к тромболизису**
- Пациентов **с противопоказаниями** следует **незамедлительно перевести** в инфекционное медицинское учреждение для дальнейшего лечения
- Пациентам **без противопоказаний к тромболизису** следует сначала провести **в\в тромболизис**, а **затем перевести** в инфекционное медицинское учреждение для дальнейшего лечения

COVID-19: рекомендации Peking Union Medical College Hospital по ведению пациентов с ОКС

- Если COVID-19 был диагностирован после тромболизиса, пациентов следует **перевести в инфекционное учреждение** для дальнейшего лечения
- Если COVID-19 и другие инфекционные заболевания были исключены после тромболизиса, пациенты должны быть переведены в ОРИТ
- ЧКВ или интенсивное медикаментозное лечение могут рассматриваться в зависимости от состояния КА пациента

COVID-19: рекомендации Peking Union Medical College Hospital по ведению пациентов с ОКС

- **Особые обстоятельства:** если COVID-19 может быть исключен группой экспертов в течение ≤ 1 ч или вероятность наличия COVID-19 клинически мала, кардиологам следует оценить следующие 2 схемы:
 1. Провести экстренное ЧКВ сразу после исключения диагноза COVID-19.
 2. Приступить к тромболизису на месте, принять решение о лечении после всестороннего рассмотрения соотношения пользы и риска
- После тромболизиса проверьте реперфузию КА и немедленно выполните КТ грудной клетки



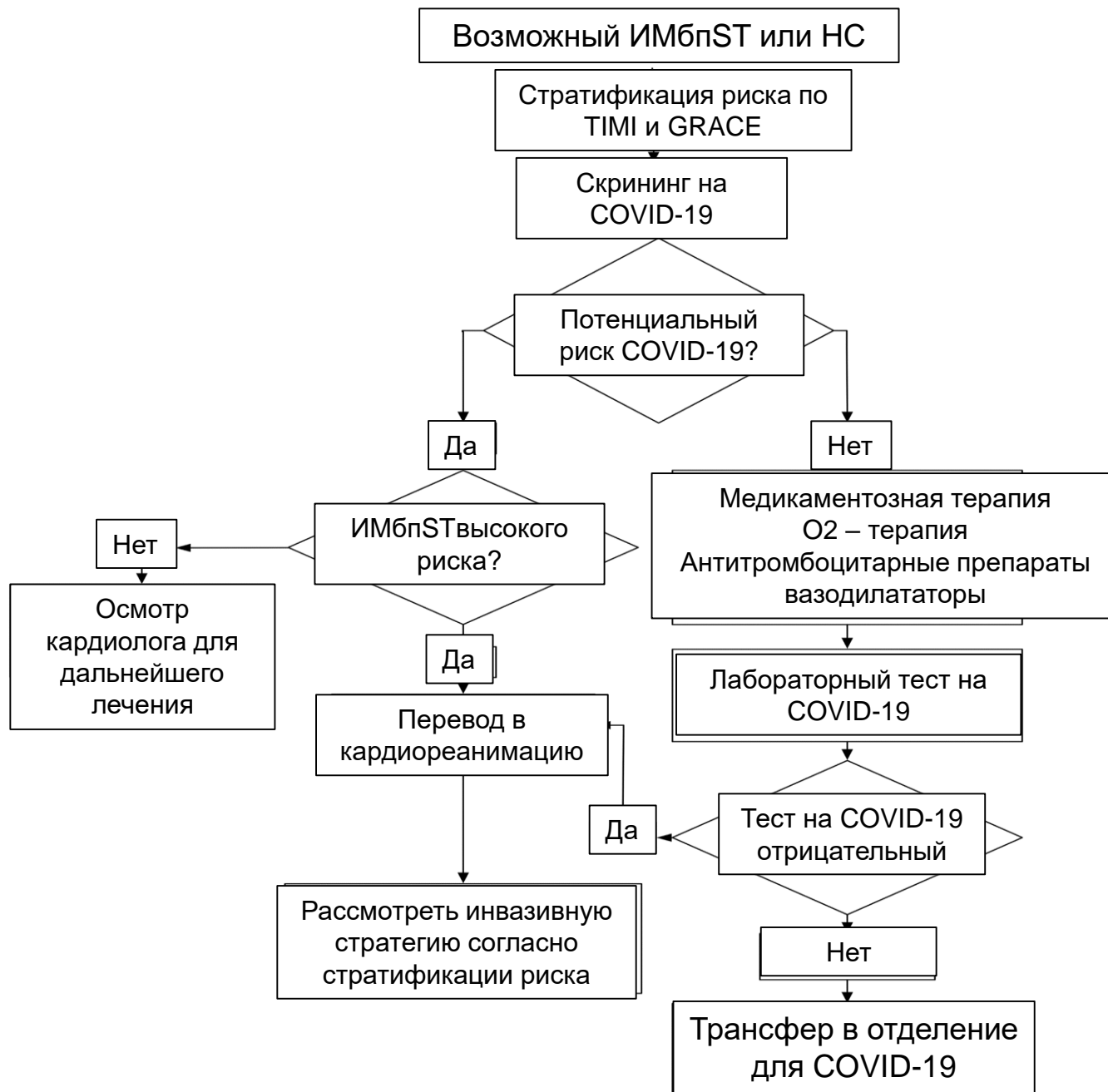
Peking Union Medical College Hospital: ведение пациентов с подозрением на ИМпСТ с потенциальным риском инфекции COVID-19

STEMI: ST-segment Elevated Myocardial Infarction. ER: Emergency Room. CCU: Coronary Care Unit.

COVID-19: Coronavirus Disease 2019, a respiratory tract infection caused by coronavirus SARS-CoV2.

COVID-19: рекомендации Peking Union Medical College Hospital по ведению пациентов с ОКС

- **ОИМ без подъема сегмента ST**
- Стратегии лечения должны быть определены на основе стратификации риска заболеваний коронарной артерии
- Необходимо оценить наличие COVID-19 как можно скорее
- Стратегия лечения должна основываться на стратификации риска GRACE в ожидании результатов ПЦР



Peking Union Medical College Hospital: ведение пациентов с подозрением на ИМбпST с потенциальным риском инфекции COVID-19

Recommendations from the Peking Union Medical College Hospital for the management of acute myocardial infarction during the COVID-19 outbreak Zhi-Cheng Jing, Hua-Dong Zhu, Xiao-Wei Yan, Wen-Zhao Chai, Shuyang Zhang on behalf of the COVID-19 & AMI committee of Peking Union Medical College Hospital Author Notes *European Heart Journal*, ehaa258, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa258> Published: 31 March 2020

COVID – 19: хроническое повреждение сердечно- сосудистой системы

Острое сердечно-сосудистое заболевание после внебольничной пневмонии

- С 1984 по 2019 год проведено 39 КИ, 92 188 пациентов,
- **Сердечные осложнения возникли у 13,9%** (95% ДИ 9,6–18,9)
- ОКС - 4,5% (95% ДИ 2,9–6,5)
- СН - 9,2% (95% ДИ 6,7–12,2)
- НРС - 7,2% (95% ДИ 5,6–9,0)
- **СС события, происходящие после внебольничной пневмонии, независимо увеличивают риск краткосрочной смертности (ОШ: 1,39–5,49)**

Острый коронарный синдром и внебольничная пневмония

- Среди пациентов, госпитализированных по поводу пневмококковой пневмонии, **частота ИМ составляет от 7 до 8%**
- 3 различных механизма, вызванные пневмонией, могут способствовать ОКС:
 1. разрыв или трещина бляшки, приводящие к образованию тромбов и повышению тропонина, что соответствует ИМ 1 типа
 2. ИМ 2-го типа из-за дисбаланса между доставкой и потреблением O₂, а также с ишемическими симптомами, особенно при наличии фиксированных стенозов
 3. «Повреждение миокарда», когда утечка тропонина обнаружена без признаков ишемии

Musher D.M., Abers M.S., Corrales-Medina V.F. Acute Infection and Myocardial Infarction. N. Eng. J. Med. 2019;380:171–176. doi: 10.1056/NEJMra1808137.

[J Clin Med](#). 2020 Feb; 9(2): 414. Published online 2020 Feb 3. doi: [10.3390/jcm9020414](https://doi.org/10.3390/jcm9020414) Cardiovascular Events after Community-Acquired Pneumonia: A Global Perspective with Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies [António Tralhão](#)^{1,2} and [Pedro Póvoa](#)^{1,3,4,*}

Острое сердечно-сосудистое заболевание после внебольничной пневмонии

- Вскоре после начала заражения **достигается плато максимального риска СС событий**, которое сохраняется в течение **следующих 30 дней**
- Впоследствии риск постепенно уменьшается, что создает долгосрочный **повышенный риск, выходящий далеко за пределы острой фазы**
- Ретроспективный анализ 2 наблюдательных КИ пациентов без известных ССЗ показал **удвоение СС событий в течение 10-летнего периода по сравнению с контролем**

Corrales-Medina V.F., Alvarez K.N., Weissfeld L.A., Angus D.C., Chirinos J.A., Chang C.H., Newman A., Loehr L., Folsom A.R., Elkind M.S., et al. Association Between Hospitalization for Pneumonia and Subsequent Risk of Cardiovascular Disease. JAMA. 2015;313:264–274. doi: 10.1001/jama.2014.18229.

Musher D.M., Abers M.S., Corrales-Medina V.F. Acute Infection and Myocardial Infarction. N. Eng. J. Med. 2019;380:171–176. doi: 10.1056/NEJMra1808137.

[J Clin Med](#). 2020 Feb; 9(2): 414. Published online 2020 Feb 3. doi: [10.3390/jcm9020414](https://doi.org/10.3390/jcm9020414) Cardiovascular Events after Community-Acquired Pneumonia: A Global Perspective with Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies [António Tralhão](#)^{1,2} and [Pedro Póvoa](#)^{1,3,4,*}

Вакцинация против гриппа и сердечно-сосудистый риск

- В метаанализе 5 РКИ вакцинация против гриппа была связана с **36% -ным снижением ОР** возникновения серьезных побочных **СС событий** в течение 12 мес без влияния на смертность
- Пациенты с **недавно перенесенным ОКС** получали наибольшую пользу (**снижение ОР на 55%**)

Udell J.A., Zawi R., Bhatt D.L., Keshtkar-jahromi M., Gaughran F., Phrommintikul A., Ciszewski A. Association Between Influenza Vaccination and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Patients a Meta-analysis. JAMA. 2013;310:1711–1720. doi: 10.1001/jama.2013.279206.

[J Clin Med](#). 2020 Feb; 9(2): 414. Published online 2020 Feb 3. doi: [10.3390/jcm9020414](https://doi.org/10.3390/jcm9020414) Cardiovascular Events after Community-Acquired Pneumonia: A Global Perspective with Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies [António Tralhão](#)^{1,2} and [Pedro Póvoa](#)^{1,3,4,*}

COVID – 19: хроническое повреждение сердечно-сосудистой системы

- 12-летнее наблюдение 25 пациентов, которые излечились от SARS-CoV: **68%** имели **ГЛП**, **44%** - **ССЗ** и **60%** - **нарушения метаболизма глюкозы**
- **Липидный обмен** был **нерегулируемым** у пациентов с инфекцией **SARS-CoV** в анамнезе по сравнению с пациентами, у которых в анамнезе не было инфекции
- **Механизмы**, с помощью которых SARS-CoV приводит к нарушениям метаболизма липидов и глюкозы, до сих пор **не определены**

COVID – 19: хроническое повреждение сердечно-сосудистой системы

- Учитывая, что **SARS-CoV-2** имеет структуру, **сходную** с **SARS-CoV**, этот новый вирус может также вызвать хроническое повреждение сердечно-сосудистой системы
- Следует уделять внимание **защите сердечно-сосудистой системы во время и после лечения COVID-19**
- **Применение препаратов для первичной и вторичной профилактики ССЗ** (аспирин, статины, ББ и иАПФ) было предложено использовать в качестве **самостоятельной и обязательной терапевтической стратегии**

COVID – 19: хроническое повреждение сердечно-сосудистой системы - **СТАТИНЫ**

- **Оказывают множественные иммуномодулирующие эффекты:**

1. Модулирование активации иммунных эффекторных клеток посредством ингибирования ROS
2. Противодействие белку группы 1 с высокой подвижностью (HMGB1) для ингибирования экспрессии провоспалительных ЦИТОКИНОВ
3. Подавление CCR2 экспрессии генов

COVID – 19: хроническое повреждение сердечно-сосудистой системы - **СТАТИНЫ**

- На мышинных моделях, инфицированных вирусом гриппа H1N1, H3N2 или H5N1, **комбинация статинов и кофеина** снижала выраженность повреждения легких, ингибировала репликацию вируса и, по-видимому, имела такую же **эффективность, что и осельтамивир или рибавирин**

COVID – 19: хроническое повреждение сердечно-сосудистой системы - **СТАТИНЫ**

- Пациентам следует **продолжать прием статинов**, если они были уже назначены
- При отсутствии противопоказаний, а также для тех, у кого есть показания для приема статинов, рекомендовано **назначить аторвастатин 40 мг или розувастатин 20 мг**
- Если есть опасения по поводу межлекарственного взаимодействия с противовирусными препаратами можно рассмотреть **питавастатин 2 мг** (или **правастатин 80 мг**, если питавастатин отсутствует)

COVID – 19: хроническое повреждение сердечно-сосудистой системы

- **Терапия антагонистами кальция**
- В литературе отсутствуют доказательства того, что антигипертензивные БКК увеличивают экспрессию или активность АПФ2, поэтому они могут быть подходящим альтернативным лечением у этих пациентов
- **Бета-адреноблокаторы**
- При отсутствии гипоксии и бронхиального спазма рекомендуются селективные блокаторы β_1 - адренорецепторов под контролем ФВД

**COVID – 19:
кардиотоксичность
противовирусных
препаратов**

COVID – 19: кардиотоксичность противовирусных препаратов: лопинавир + ритонавир

- Прием с осторожностью
- Больные с **органическими заболеваниями сердца**,
больные с **расстройствами проводящей системы** сердца
в анамнезе или больные, принимающие препараты,
удлиняющие интервал PR (верапамил)

COVID – 19: кардиотоксичность противовирусных препаратов: лопинавир + ритонавир

- Побочные Эффекты
- Часто: **Гипер-ТГ-демия** и **гипер-ХС-немия**
- Часто: **АГ**
- Нечасто: атеросклероз, ОИМ, АВБ, недостаточность
трехстворчатого клапана, тромбоз глубоких вен
- **Ритонавир - мощный ингибитор СУРЗА**

Ливерпульская группа по лекарственному взаимодействию: лопинавир \ ритонавир

Метаболизм

Лопинавир в основном метаболизируется через систему печеночных цитохромов P450, почти исключительно через CYP3A.

После многократного приема менее чем 3% выводятся с мочей.

Ритонавир – **сильнодействующий CYP3A ингибитор** и при совместном приеме с лопиновиром способствует повышению концентрации последнего

Ливерпульская группа по лекарственному взаимодействию: лопинавир \ ритонавир

Потенциальное
лекарственное
взаимодействие

- Л и Р – **ингибиторы CYP3A in vitro, а также белков транспортеров лекарств таких как P-gp, BCRP, OATP1B1**. Л \ Р могут повышать концентрации препаратов, которые метаболизируются CYP3A и транспортируются этими белками переносчиками. **Это может усилить или пролонгировать терапевтические эффекты и нежелательные явления**
- Л \ Р in vivo индуцировали свой собственный метаболизм и повышали биотрансформацию нескольких препаратов, метаболизирующихся цитохромами **CYP2C9 и CYP2C19** и через процесс **глюкуронирования**. Это приводит к **снижению концентраций препаратов в плазме и уменьшению терапевтических эффектов**

Ливерпульская группа по лекарственному взаимодействию: лопинавир \ ритонавир

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Л \ Р могут вызывать небольшое асимптоматическое **удлинение интервала PR** на ЭКГ у некоторых здоровых взрослых пациентов. Есть редкие сообщения о АВБ 2 и 3 степени у пациентов с ССЗ или при уже имеющихся нарушениях АВ проводимости или у пациентов, получающих препараты, удлиняющие PR (верапамил, атазанавир). Л \ Р должны использоваться с осторожностью у таких пациентов.

COVID – 19: кардиотоксичность противовирусных препаратов: хлорохин и гидроксихлорохин

- **Хлорохин** разработан как средство от малярии в 1934 году и входит в список важнейших лекарственных средств ВОЗ
- **Гидроксихлорохин** (также входит в этот перечень) – один из производных хлорохина, обладающая менее тяжелыми побочными эффектами

COVID – 19: кардиотоксичность противовирусных препаратов: гидрохлорохин (Плаквенил)

- **Противопоказания**
- Сопутствующая терапия циталопрамом, эсциталопрамом, гидроксизин, домперидоном в связи с **повышенным риском развития желудочковой аритмии, включая ЖТ «пируэт»**
- **С осторожностью**
- При нарушении проводимости сердца **БНПГ и АВБ** и при **гипертрофии** обоих желудочков
- При **кардиомиопатии**

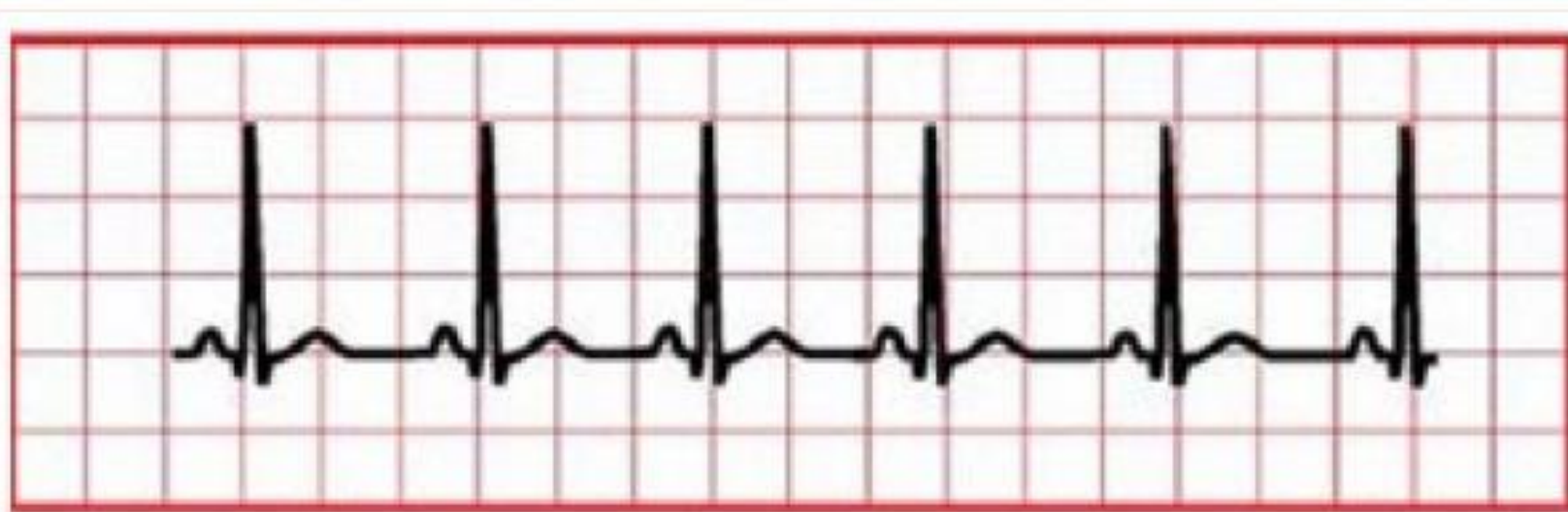
COVID – 19: кардиотоксичность противовирусных препаратов: гидроксихлорохин

- С осторожностью
- При врожденном или приобретенном удлинении QT
- При ФР удлинения QT в анамнезе: заболевания сердца (**СН, ИМ**), проаритмические состояния (ЧСС < 50 в минуту), ЖА, гипо-К-емия и гипо-Mg-емия, одновременный прием ЛС, удлиняющих QT
- Из-за **риска развития гипогликемии** применять с осторожностью у пациентов с **СД** как принимающих, так и не принимающих гипогликемические препараты

COVID – 19: кардиотоксичность противовирусных препаратов: гидроксихлорохин

- **Симптомы передозировки:**
- ...нарушения ритма и проводимости, включая удлинение интервала QT, ЖТ «пируэт», ФЖ, увеличение ширины QRS, брадиаритмию, узловую ритм, АВБ с последующей внезапной потенциально летальной остановкой сердца и дыхания

Желудочковая тахикардия «пируэт»



Ливерпульская группа по лекарственному взаимодействию: хлорохин \ гидрохлорохин

Метаболизм

Примерно 25% ХЛХ и ГХЛХ метаболизируются цитохромами CYP2C8, CYP3A4, CYP2D6. Совместный прием с ингибиторами или стимуляторами этих цитохромов может повысить или понизить концентрацию соответственно, вследствие чего может потребоваться изменение дозы и дополнительный мониторинг.

Выводится почками (70% - в неизменном виде) медленно.

$T_{1/2}$ составляет 1-2 мес. При почечной недостаточности может кумулировать.

Ливерпульская группа по лекарственному взаимодействию: хлорохин \ гидрохлорохин

Потенциальное лекарственное взаимодействие

ХЛХ и ГХЛХ - умеренные ингибиторы CYP2D6 и P-gp, в связи с чем требуется осторожность при совместном приеме с препаратами с узким терапевтическим диапазоном метаболизируемыми или транспортируемыми этими системами

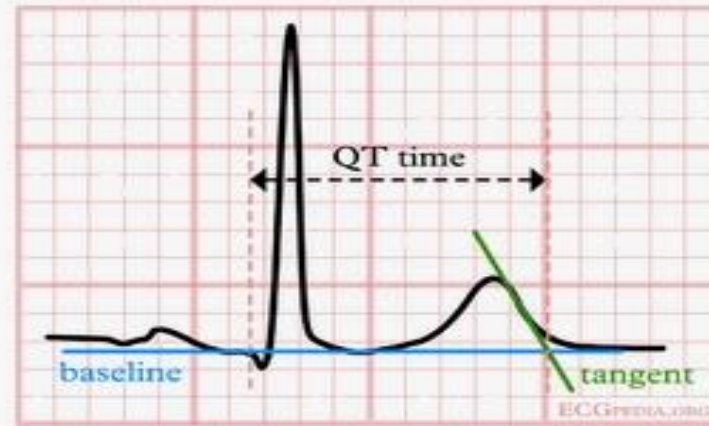
Влияние на сердечно-сосудистую систему

ХЛХ и ГХЛХ могут способствовать удлинению интервала QT на ЭКГ у некоторых пациентов, особенно если есть одновременный прием препарата удлиняющего QT или прием препарата, способствующего повышению концентрации ХЛХ или ГХЛХ. В таких ситуациях рекомендуется мониторинг ЭКГ

Поиск окончания зубца Т (или интервала QT)

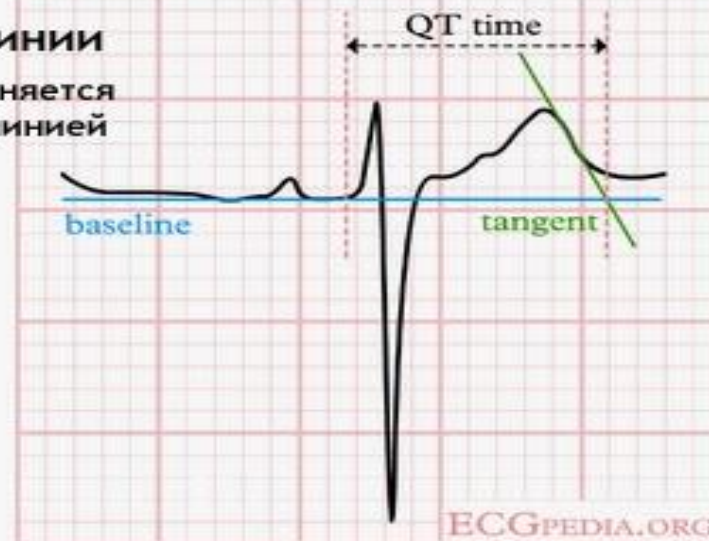
В обычном случае

Касательная зубца Т соединяется с изолинией



При отсутствии изолинии

Касательная зубца Т соединяется с предположительной изолинией

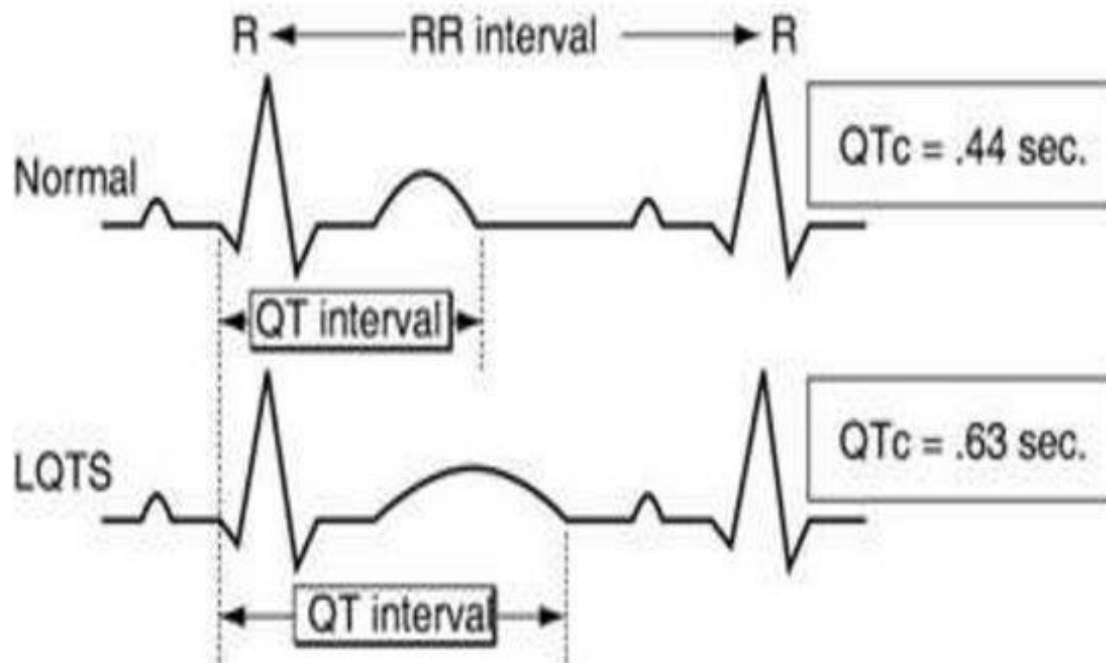


Двуфазный зубец Т

В этом случае выбирается фаза зубца Т с наибольшей амплитудой



Коррегированный интервал QT



$$QT_B = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

Вазетт при
ЧСС 60-100 в мин.

$$QT_F = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$$

Фридеричиа при
ЧСС менее 60 в мин. и
более 100

Оценка риска пролонгации QTc, связанной с препаратами, Tisdale et al

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

Уровни риска пролонгации QT, связанной с препаратами

Низкий риск	=	≤ 6 баллов
Умеренный риск	=	7-10 баллов
Высокий риск	=	≥ 11 баллов

QTc-пролонгирующие препараты, имеющие клинически значимый проаритмический риск и определенную суточную дозу (мг)

Drug	1 DDD	Drug	1 DDD	Drug	1 DDD
<i>GI-prokinetics</i>		<i>Antipsychotics</i>		<i>Antimalarials</i>	
Cisapride	30	Chlorpromazine	300	Chloroquine	500
Domperidone	30	Droperidol	15	Halofantrine	1500
<i>Cardiovascular</i>		Haloperidol		<i>Antihistamines</i>	
Indapamide	2.5	Pimozide	4	Astemizole	10
Ketanserin	40	Sultopride	1200	Diphenhydramine/ dimenhydrinate	200
Lidoflazine	180	Thioridazine	300	Promethazine	25
Probutol	250	<i>Antidepressant</i>		Terfenadine	120
<i>Antibacterials</i>		Amitriptyline	75	<i>Miscellaneous</i>	
Clarithromycin	500	Clomipramine	100	Pentamidine	280
Erythromycin	1000	Doxepine	100	Tacrolimus	5
Grepafloxacin	400	Mianserine	60	Terodiline	50
Cotrimoxazole	1920	Protriptyline	30		
Sulfamethoxazole	2000	Zimeldine	200		
Trimethoprim	400				

Меры предосторожности при назначении схемы гидроксихлорохин-азитромицин пациентам с COVID-19

- Избегайте всех других препаратов, продлевающих QT
- Оцените исходную ЭКГ и функцию почек, функцию печени, уровень К и Mg
- Попросите опытного кардиолога / электрофизиолога измерить QTc
- Оцените базовый риск удлинения интервала QT, используя оценку риска Tisdale et al.

Потенциальные абсолютные или относительные противопоказания к применению комбинации гидроксихлорохин-азитромицин

- Известен врожденный синдром удлинения интервала QT
- **Для стационарных больных:**
 - Базовый QTc > 500 мс (или > 530-550 мс, если QRS > 120 мс), или
 - Риск Tisdale ≥ 11 + неспособность контролировать с помощью последовательных ЭКГ или телеметрии
- **Для амбулаторных больных:**
 - Базовый QTc > 480 мс (или > 510-530 мс, если QRS > 120 мс), или
 - Риск Tisdale ≥ 11

Наблюдение за пациентом, получающим гидроксихлорохин-азитромицин

- Мониторинг и оптимизация уровня К и Mg
- Мониторинг использования лекарств, которые могут ускорить сдвиги электролитов, таких как петлевые и тиазидные диуретики
- Непрерывная кардиологическая телеметрия и / или интервальная регистрация ЭКГ для мониторинга QTc
- Прекращение терапии при возникновении полиморфной ЖТ или обморока
- Снижение дозы для пациентов, при удлинении QT при терапии (QTc > 500 мс с нормальным QRS; > 530-550 мс, если QRS > 120 мс, или увеличение QTc > 30-60 мс после начала лечения)

Наблюдение за пациентом, получающим гидроксихлорохин-азитромицин

- Мониторинг и оптимизация уровня К ежедневно
- ЭКГ через 2-3 часа после 2-й дозы гидроксихлорохина и далее ежедневно
- Если QTc увеличивается на > 60 мс или абсолютный QTc > 500 мс (или $> 530-550$ мс, если QRS > 120 мс), прекратите прием азитромицина (если используется) и / или уменьшите дозу гидроксихлорохина и повторяйте ЭКГ ежедневно
- Если QTc остается увеличенным > 60 мс и / или QTc > 500 мс (или $> 530-550$ мс, если QRS > 120 мс), переоцените риск / пользу проводимой терапии, рассмотрите возможность консультации с электрофизиологом и рассмотрите возможность прекращения приема гидроксихлорохина

Наблюдение за пациентом, получающим гидроксихлорохин-азитромицин

- Нехватка телеметрии:
- Пациенты, уже получающие терапию с QTc в явно приемлемом диапазоне, могут быть продолжены прием гидроксихлорохин-азитромицина без телеметрии
- Пациенты, начинающие терапию с показателем риска **Tisdale** ≤ 6 , могут также рассматриваться без мониторинга ЭКГ
- Любой обморок должен рассматриваться как следствие полиморфной ЖТ и должен инициировать регистрацию ЭКГ и повторное начало телеметрии

Tocilizumab (Actemra)

- Гуманизированное моноклональное антитело, которое ингибирует как мембранно-связанный, так и растворимый **интерлейкин 6**, секретируемый моноцитами и макрофагами, что является одним из основных возбудителей иммунологической реакции и симптомов у пациентов с синдромом **цитокинового шторма**

Tocilizumab (Актемра)

- Побочные эффекты
- *Со стороны сердечно-сосудистой системы:* часто — **повышение АД**
- *Со стороны лабораторных показателей:* часто — лейкопения, нейтропения, гипер-ХС-емия, повышение активности печеночных трансаминаз; нечасто — гипер-ТГ-емия, повышение общего билирубина

Tocilizumab (Actemra)

- **Лекарственное взаимодействие**
- Влияние (стимуляция активности) Актемры® на изоферменты CYP (кроме CYP2C19 и CYP2D6) имеет клиническое значение для препаратов, являющихся субстратами CYP450
- **Снижение концентраций ЛС**
- Учитывая длительный $T_{1/2}$ Актемры®, ее действие на активность изоферментов CYP450 может сохраняться в течение **нескольких недель после прекращения терапии**

Ливерпульская группа по лекарственному взаимодействию: Tocilizumab

Потенциальное
лекарственное
взаимодействие

Тоцилизумаб сам по себе не обладает ингибирующим действием на цитохромы. Однако, ТМ подавляя IL-6 нормализует активность цитохромов (повышение IL-6 при воспалении ингибирует CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9, CYP1A2, что способствует повышению концентраций препаратов – субстратов этих ферментов). При лечении ТМ активность цитохромов нормализуется, что приводит к снижению концентрации препаратов, которые предшествовали ТМ, что учитывалось при лечении пациентов с ревматоидным артритом

Ливерпульская группа по лекарственному взаимодействию: Tocilizumab

Потенциальное
лекарственное
взаимодействие

У пациентов с COVID-19 повышается уровень IL-6. Однако при COVID-19 при одновременном приеме препаратов с ТМ **корректировки доз препаратов – субстратов CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9, CYP1A2 не требуется.**

Влияние острой инфекции COVID-19 на препараты с узким терапевтическим диапазоном неясно.

Следует соблюдать осторожность при совместном приеме с миелотоксическими препаратами из-за потенциальной токсичности в отношении гемопоэза

Влияние антибиотиков на сердечно-сосудистую систему

- **Макролиды:**

- Повышенный риск аритмических событий и ВСС при удлинении интервала QT и возникновение полиморфной ЖТ
- Для **азитромицина** абсолютный риск - дополнительные 47 смертельных случаев на 1 миллион 5-дневных курсов терапии по сравнению с амоксициллином
- **Кларитромицин** – увеличение СС событий за 1 год наблюдения (HR 1,68, 95% CI 1,18–2,38), которое не сопровождалось увеличением смертности

Ray W.A., Murray K.T., Hall K., Arbogast P.G., Stein C.M. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N. Engl. J. Med.* 2012;36:1881–1890. doi: 10.1056/NEJMoa1003833.
Schembri S., Williamson P.A., Short P.M., Singanayagam A., Akram A., Taylor J., Singanayagam A., Hill A.T., Chalmers J.D. Cardiovascular events After clarithromycin use in lower respiratory tract infections: Analysis of two prospective cohort studies. *BMJ.* 2013;346:1–11. doi: 10.1136/bmj.f1235.
[J Clin Med.](#) 2020 Feb; 9(2): 414. Published online 2020 Feb 3. doi: [10.3390/jcm9020414](#) Cardiovascular Events after Community-Acquired Pneumonia: A Global Perspective with Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies [António Tralhão](#)^{1,2} and [Pedro Póvoa](#)^{1,3,4,*}

FDA предупреждение по безопасности: дополнительные данные об увеличении долгосрочных рисков у пациентов с заболеваниями сердца, связанных с антибиотиком кларитромицин, 22.02.2018

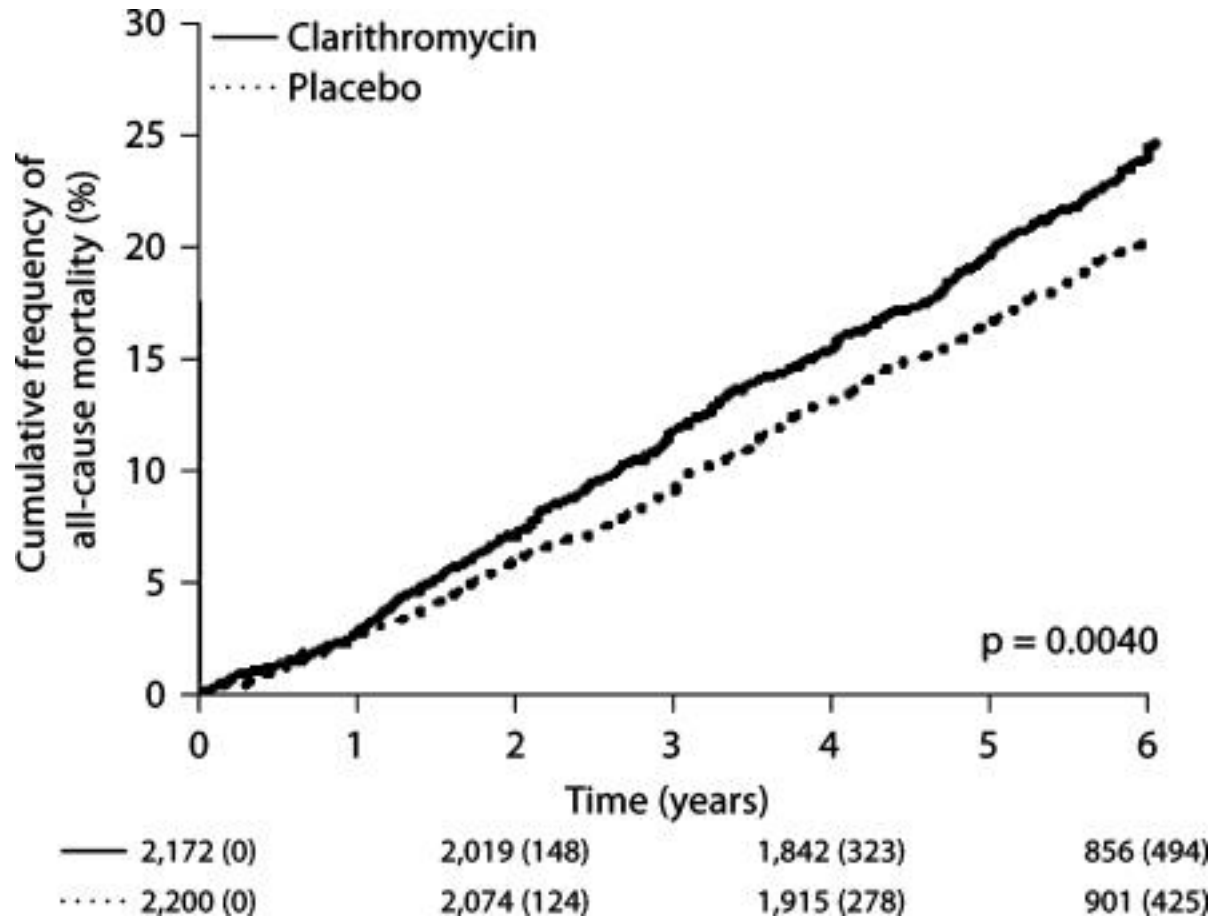
- В исследовании **CLARICOR** [3] - **увеличение** числа смертей среди пациентов с ССЗ, получавших **2-х недельный курс кларитромицина**, которые наблюдались > 1 года
- Врачам следует взвешивать пользу и риски применения кларитромицина перед выпиской его **любым** пациентам, в особенности пациентам с **ССЗ**, даже на **короткий период**, **рассматривая возможность назначения других антибиотиков.**

1. FDA Drug Safety Communication [02-22-2018] <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm597289.htm>

2. Winkel P, Hilden J, Fischer Hansen J, et al. Clarithromycin for stable coronary heart disease increases all-cause and cardiovascular mortality and cerebrovascular morbidity over 10 years in the CLARICOR randomised, blinded clinical trial. International Journal of Cardiology 2015; 182:459-465.

3. Jespersen CM, Als-Nielsen B, Damgaard M, et al. Randomised placebo controlled multicenter trial to assess short term clarithromycin for patients with stable coronary heart disease: CLARICOR trial. BMJ 2006;332:22-7.

CLARICOR: общая смертность пациентов с ИБС – кларитромицин vs placebo



- CLARICOR - РКИ, 4373 пациента со стабильной ИБС
- Вмешательство: 2 нед. кларитромицин 500 мг в день vs плацебо
- 10-летнее наблюдение выполнено через датские публичные регистры

Ливерпульская группа по лекарственному взаимодействию

<https://www.covid19-druginteractions.org/>

- ATV – atazanavir
- LPV/r – lopinavir + ritonavir
- RDV – remdesivir
- FAVI – favipiravir
- CLQ – chloroquine
- HCLQ – hydroxychloroquine
- RBV – ribavirin
- TCZ - tocilizumab
- IFN – β – interferon - beta

Ливерпульская группа по лекарственному взаимодействию

<https://www.covid19-druginteractions.org/>

Препараты не должны использоваться совместно

Потенциальное взаимодействие, которое может потребовать регулировки доз или тщательный мониторинг

Потенциальное взаимодействие слабой интенсивности. Дополнительный мониторинг или регуляция доз вряд ли потребуется

Не значимое клинически взаимодействие

Ливерпульская группа по лекарственному взаимодействию

<https://www.covid19-druginteractions.org/>

- ↑ • Потенциальное повышение эффекта сопутствующего препарата
- ↓ • Потенциальное снижение эффекта сопутствующего препарата
- ↑↑ • Потенциальное повышение эффекта противовирусного препарата
- ↓↓ • Потенциальное понижение эффекта противовирусного препарата
- ↔ • Нет значительного влияния на эффект
- ♥ • Один или оба препарата могут вызвать удлинение интервалов PR и/или QT на ЭКГ

Interactions with Experimental COVID-19 Therapies

Charts updated 3 April 2020

Page 4 of 29

Please check www.covid19-druginteractions.org for updates.

Please note that if a drug is not listed it cannot automatically be assumed it is safe to coadminister. No recommendation to use experimental therapy for COVID-19 is made. Drug interaction data for many agents are limited or absent; therefore, risk-benefit assessment for any individual patient rests with prescribers.

Antiarrhythmics

	ATV	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	RBV	TCZ	IFN-β
Amiodarone	↑♥	↑♥	↔	↔	↑♥	↑♥	↔	↓	↔
Bepidil	↑♥	↑♥	↔	↔	↑♥	↑♥	↔	↔	↔
Disopyramide	↑♥	↑♥	↔	↔	↔♥	↔♥	↔	↔	↔
Dofetilide	↑♥	↑♥	↔	↔	↔♥	↔♥	↔	↔	↔
Flecainide	↑♥	↑♥	↔	↔	↑♥	↑♥	↔	↔	↔
Lidocaine (Lignocaine)	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Mexiletine	↔	↑	↔	↔	↑♥	↑♥	↔	↔	↔
Propafenone	↑	↑	↔	↔	↔♥	↔♥	↔	↔	↔
Quinidine	↑	↑	↔	↔	↔♥	↔♥	↔	↓	↔

Text Legend

- ↑ Potential increased exposure of the comedication
- ↓ Potential decreased exposure of the comedication
- ↑↑ Potential increased exposure of COVID drug
- ↓↓ Potential decreased exposure of COVID drug
- ↔ No significant effect

- ♥ One or both drugs may cause QT and/or PR prolongation. ECG monitoring is advised if coadministered.

Numbers refer to increase or decrease in AUC as observed in drug-drug interaction studies.

Амиодарон + Лопинавир \ Ритонавир

Инструкция в Европе запрещает совместный прием

Инструкция в США – прием с осторожностью + мониторинг ЭКГ

Interactions with Experimental COVID-19 Therapies

Charts updated 3 April 2020

Page 6 of 29

Please check www.covid19-druginteractions.org for updates.

Please note that if a drug is not listed it cannot automatically be assumed it is safe to coadminister. No recommendation to use experimental therapy for COVID-19 is made. Drug interaction data for many agents are limited or absent; therefore, risk-benefit assessment for any individual patient rests with prescribers.

Anti-coagulant, Anti-platelet and Fibrinolytic

	ATV	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	RBV	TCZ	IFN-β
Acenocoumarol	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↔
Apixaban	↑	↑	↔	↔	↑	↑	↔	↓	↔
Argatroban	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Aspirin (anti-platelet)	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Betrixaban	↑♥	↑♥	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔
Clopidogrel	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↔
Dabigatran	↑	↔ or ↓	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔
Dalteparin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Dipyridamole	↑	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Edoxaban	↑	↑	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔
Eltrombopag	↔	↓ 17%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Enoxaparin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Fondaparinux	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Heparin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Phenprocoumon	↑	↑↓	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↔
Prasugrel	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↔
Rivaroxaban	↑	↑	↔	↔	↑	↑	↔	↓	↔
Streptokinase	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Ticagrelor	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↔
Warfarin	↑	↓	↔	↔	↔	↔	↓	↓	↔

Interactions with Experimental COVID-19 Therapies

Charts updated 3 April 2020

Page 11 of 29

Please check www.covid19-druginteractions.org for updates.

Please note that if a drug is not listed it cannot automatically be assumed it is safe to coadminister. No recommendation to use experimental therapy for COVID-19 is made. Drug interaction data for many agents are limited or absent; therefore, risk-benefit assessment for any individual patient rests with prescribers.

Anti-hypertensives – ACE inhibitors

	ATV	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	RBV	TCZ	IFN- β
Benazepril	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Captopril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Cilazapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Enalapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Fosinopril	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Lisinopril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Perindopril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Quinapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Ramipril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Trandolapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Anti-hypertensives – Angiotensin antagonists

	ATV	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	RBV	TCZ	IFN- β
Candesartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Eprosartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Irbesartan	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Losartan	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Olmесartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Telmisartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Valsartan	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Anti-hypertensives – Diuretics

	ATV	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	RBV	TCZ	IFN-β
Amiloride	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Bendroflumethiazide	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Chlortalidone	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Furosemide	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Hydrochlorothiazide	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Indapamide	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Metolazone	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Torasemide	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Xipamide	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Text Legend

- ↑ Potential increased exposure of the comedication
- ↓ Potential decreased exposure of the comedication
- ↑ Potential increased exposure of COVID drug
- ↓ Potential decreased exposure of COVID drug
- ↔ No significant effect

♥ One or both drugs may cause QT and/or PR prolongation. ECG monitoring is advised if coadministered.

Numbers refer to increase or decrease in AUC as observed in drug-drug interaction studies.

Interactions with Experimental COVID-19 Therapies

Charts updated 3 April 2020

Page 12 of 29

Please check www.covid19-druginteractions.org for updates.

Please note that if a drug is not listed it cannot automatically be assumed it is safe to coadminister. No recommendation to use experimental therapy for COVID-19 is made. Drug interaction data for many agents are limited or absent; therefore, risk-benefit assessment for any individual patient rests with prescribers.

Anti-hypertensives – Other agents

	ATV	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	RBV	TCZ	IFN-β
Aliskiren	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Clonidine	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Digoxin	↑♥	↑♥	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔
Dopamine	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Doxazosin	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Eplerenone	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Hydralazine	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Isosorbide dinitrate	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Ivabradine	↑	↑	↔	↔	↔♥	↔♥	↔	↔	↔
Labetalol	↑	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Lacidipine	↑♥	↑♥	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Lercanidipine	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Methyldopa	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Moxonidine	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Prazosin	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Ranolazine	↑	↑	↔	↔	↔♥	↔♥	↔	↔	↔
Sacubitril	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Sodium nitroprusside	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Spironolactone	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Terazosin	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Interactions with Experimental COVID-19 Therapies

Charts updated 3 April 2020

Page 19 of 29

Please check www.covid19-druginteractions.org for updates.

Please note that if a drug is not listed it cannot automatically be assumed it is safe to coadminister. No recommendation to use experimental therapy for COVID-19 is made. Drug interaction data for many agents are limited or absent; therefore, risk-benefit assessment for any individual patient rests with prescribers.

Beta Blockers

	ATV	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	RBV	TCZ	IFN-β
Atenolol	↔♥	↔♥	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Bisoprolol	↑♥	↑♥	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Carvedilol	↑♥	↑↓♥	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Metoprolol	↔♥	↑♥	↔	↔	↔♥	↔♥	↔	↔	↔
Nebivolol	↔♥	↑♥	↔	↔	↔♥	↔♥	↔	↔	↔
Oxprenolol	↑♥	↓♥	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Pindolol	↔♥	↑♥	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Propranolol	↔♥	↑♥	↔	↔	↔♥	↔♥	↔	↔	↔
Timolol	↔♥	↑♥	↔	↔	↔♥	↔♥	↔	↔	↔

Text Legend

- ↑ Potential increased exposure of the comedication
- ↓ Potential decreased exposure of the comedication
- ↑ Potential increased exposure of COVID drug
- ↓ Potential decreased exposure of COVID drug
- ↔ No significant effect

- ♥ One or both drugs may cause QT and/or PR prolongation. ECG monitoring is advised if coadministered.

Numbers refer to increase or decrease in AUC as observed in drug-drug interaction studies.

Interactions with Experimental COVID-19 Therapies

Charts updated 3 April 2020

Page 21 of 29

Please check www.covid19-druginteractions.org for updates.

Please note that if a drug is not listed it cannot automatically be assumed it is safe to coadminister. No recommendation to use experimental therapy for COVID-19 is made. Drug interaction data for many agents are limited or absent; therefore, risk-benefit assessment for any individual patient rests with prescribers.

Calcium Channel Blockers

	ATV	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	RBV	TCZ	IFN-β
Amlodipine	↑♥	↑♥	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Diltiazem	↑125%♥	↑♥	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Felodipine	↑♥	↑♥	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Nicardipine	↑♥	↑♥	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Nifedipine	↑♥	↑♥	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Nisoldipine	↑♥	↑♥	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Nitrendipine	↑♥	↑♥	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Verapamil	↑♥	↑♥	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔

Text Legend

- ↑ Potential increased exposure of the comedication
- ↓ Potential decreased exposure of the comedication
- ↑↑ Potential increased exposure of COVID drug
- ↓↓ Potential decreased exposure of COVID drug
- ↔ No significant effect

- ♥ One or both drugs may cause QT and/or PR prolongation. ECG monitoring is advised if coadministered.

Numbers refer to increase or decrease in AUC as observed in drug-drug interaction studies.

Interactions with Experimental COVID-19 Therapies

Charts updated 3 April 2020

Page 27 of 29

Please check www.covid19-druginteractions.org for updates.

Please note that if a drug is not listed it cannot automatically be assumed it is safe to coadminister. No recommendation to use experimental therapy for COVID-19 is made. Drug interaction data for many agents are limited or absent; therefore, risk-benefit assessment for any individual patient rests with prescribers.

Inotropes & Vasopressors

	ATV	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	RBV	TCZ	IFN- β
Adrenaline (Epinephrine)	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Dobutamine	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Noradrenaline	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Vasopressin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Text Legend

- ↑ Potential increased exposure of the comedication
- ↓ Potential decreased exposure of the comedication
- ↑ Potential increased exposure of COVID drug
- ↓ Potential decreased exposure of COVID drug
- ↔ No significant effect

- ♥ One or both drugs may cause QT and/or PR prolongation. ECG monitoring is advised if coadministered.

Numbers refer to increase or decrease in AUC as observed in drug-drug interaction studies.

Notes:

Remdesivir

Pressor requirement to maintain blood pressure is a key exclusion criteria to eligibility for remdesivir use.

See <https://rdvcu.gilead.com/> for further details.

Interactions with Experimental COVID-19 Therapies

Charts updated 3 April 2020

Page 29 of 29

Please check www.covid19-druginteractions.org for updates.

Please note that if a drug is not listed it cannot automatically be assumed it is safe to coadminister. No recommendation to use experimental therapy for COVID-19 is made. Drug interaction data for many agents are limited or absent; therefore, risk-benefit assessment for any individual patient rests with prescribers.

Steroids

	ATV	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	RBV	TCZ	IFN-β
Beclometasone	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Betamethasone	↑* ↓	↑* ↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Budesonide	↑*	↑*	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Ciclesonide	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Clobetasol	↑*	↑*	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Dexamethasone	↑* ↓	↑* ↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Fludrocortisone	↑*	↑*	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Flunisolide	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Fluocinolone	↑*	↑*	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Fluticasone	↑*	↑*	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Hydrocortisone (oral)	↑*	↑*	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Hydrocortisone (topical)	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Megestrol acetate	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Methylprednisolone	↑*	↑*	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Mometasone	↑*	↑*	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Nandrolone	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Oxandrolone	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Prednisolone	↑*	↑*	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Prednisone	↑*	↑*	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Stanozolol	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Testosterone	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Triamcinolone	↑*	↑*	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Interactions with Experimental COVID-19 Therapies

Charts updated 3 April 2020

Page 13 of 29

Please check www.covid19-druginteractions.org for updates.

Please note that if a drug is not listed it cannot automatically be assumed it is safe to coadminister. No recommendation to use experimental therapy for COVID-19 is made. Drug interaction data for many agents are limited or absent; therefore, risk-benefit assessment for any individual patient rests with prescribers.

Anti-hypertensives – Pulmonary hypertension

	ATV	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	RBV	TCZ	IFN-β
Ambrisentan	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Bosentan	↑↓	↑	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Epoprostenol	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Iloprost	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Macitentan	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Riociguat	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Selexipag	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Sildenafil	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Tadalafil	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Treprostinil	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔

Interactions with Experimental COVID-19 Therapies

Charts updated 3 April 2020

Page 20 of 29

Please check www.covid19-druginteractions.org for updates.

Please note that if a drug is not listed it cannot automatically be assumed it is safe to coadminister. No recommendation to use experimental therapy for COVID-19 is made. Drug interaction data for many agents are limited or absent; therefore, risk-benefit assessment for any individual patient rests with prescribers.

Bronchodilators

	ATV	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	RBV	TCZ	IFN- β
Acidinium bromide	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Aminophylline	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↑
Formoterol	↔♥	↔♥	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Glycopyrronium bromide	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Indacaterol	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Ipratropium bromide	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Montelukast	↑	↑	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Olodaterol	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Roflumilast	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Salbutamol	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Salmeterol	↑	↑	↔	↔	↔♥	↔♥	↔	↔	↔
Theophylline	↔	↓	↔	↑17-27%	↔	↔	↔	↓	↑
Tiotropium bromide	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Umeclidinium bromide	↑	↑	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔
Vilanterol	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Interactions with Experimental COVID-19 Therapies

Charts updated 3 April 2020

Page 15 of 29

Please check www.covid19-druginteractions.org for updates.

Please note that if a drug is not listed it cannot automatically be assumed it is safe to coadminister. No recommendation to use experimental therapy for COVID-19 is made. Drug interaction data for many agents are limited or absent; therefore, risk-benefit assessment for any individual patient rests with prescribers.

Antivirals – Covid-19 therapies

	ATV	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	RBV	TCZ	IFN-β
Atazanavir		✗	↔	↔	↑♥	↑♥	↔	↔	↔
Lopinavir/ritonavir	✗		↔	↔	↑♥	↑♥	↔	↔	↔
Remdesivir	↔	↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔
Favipiravir	↔	↔	↔		↔	↔	↔	↔	↔
Chloroquine	↑♥	↑♥	↔	↔		✗	↔	↔	↔
Hydroxychloroquine	↑♥	↑♥	↔	↔	✗		↔	↔	↔
Ribavirin	↔	↔	↔	↔	↔	↔		↔	↔
Tocilizumab	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔		↔
Interferon beta-1a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	

Text Legend

- ↑ Potential increased exposure of the comedication
- ↓ Potential decreased exposure of the comedication
- ↑ Potential increased exposure of COVID drug
- ↓ Potential decreased exposure of COVID drug
- ↔ No significant effect

♥ One or both drugs may cause QT and/or PR prolongation. ECG monitoring is advised if coadministered.

Numbers refer to increase or decrease in AUC as observed in drug-drug interaction studies.

Interactions with Experimental COVID-19 Therapies

Charts updated 3 April 2020

Page 18 of 29

Please check www.covid19-druginteractions.org for updates.

Please note that if a drug is not listed it cannot automatically be assumed it is safe to coadminister. No recommendation to use experimental therapy for COVID-19 is made. Drug interaction data for many agents are limited or absent; therefore, risk-benefit assessment for any individual patient rests with prescribers.

Anxiolytics/Hypnotics/Sedatives

	ATV	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	RBV	TCZ	IFN-β
Alprazolam	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Bromazepam	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Buspirone	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Chlordiazepoxide	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Clobazam	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Clorazepate	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Diazepam	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Estazolam	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Flunitrazepam	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Flurazepam	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Hydroxyzine	↑♥	↑♥	↔	↔	↔♥	↔♥	↔	↔	↔
Lorazepam	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Lormetazepam	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Midazolam (oral)	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Midazolam (parenteral)	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Oxazepam	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Temazepam	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Triazolam	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Zaleplon	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Zolpidem	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Zopiclone	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Заключение

- Врачи, осуществляющие лечебно-диагностическую помощь пациентам с COVID-19, должны учитывать возможность поражения сердечно-сосудистой системы у таких больных
- Основными вариантами поражения сердечно-сосудистой системы являются: острое поражение сердца, декомпенсация имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний, хроническое поражение сердечно-сосудистой системы, кардиотоксичные эффекты препаратов, применяющихся для лечения COVID-19

Заключение

- Рекомендовано продолжение приема ИАПФ и БРА для тех пациентов, которым в настоящее время назначены эти препараты по соответствующим показаниям (ХСН, АГ или ИБС)
- В настоящее время не рекомендуется добавлять дополнительно и отменять назначенные ингибиторы РААС
- Пациентам, получающим статины целесообразно продолжить прием в связи с множественными положительными иммуномодулирующими эффектами препаратов

Заключение

- Тем, пациентам, у кого есть показания для терапии статинами (в отсутствии противопоказаний), рассмотреть вопрос о назначении аторвастатина 40 мг в день или розувастатина 20 мг в день
- Пациентам, получающим антитромботическую терапию следует ее сохранить под строгим контролем с учетом риска возможных кровотечений
- При отсутствии выраженной гипоксии и бронхиального спазма возможно применение селективных блокаторов β_1 - адренорецепторов по соответствующим показаниям под контролем показателей функции внешнего дыхания

Заключение

- При назначении препаратов лопинавир\ритонавир и тоцилизумаб необходимо учитывать лекарственное взаимодействие указанных средств с лекарственными препаратами, которые метаболизируются через систему цитохромов P450
- При назначении гидроксихлорохина и хлорохина рекомендуется контролировать величину интервала QT на ЭКГ, т.к. существует риск пролонгации этого интервала, особенно при приеме других препаратов, удлиняющих QT

Заключение

- Консультация кардиолога обязательна во всех случаях инфицирования коронавирусом пациента с сердечно-сосудистым заболеванием
- Всем госпитализированным пациентам с COVID-19 рекомендуется проводить регистрацию ЭКГ при поступлении в стационар. ЭХОкг следует выполнять пациентам с признаками сердечной или коронарной недостаточности и/или имеющих хронические сердечно-сосудистые заболевания