

# Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения (БСК) в контексте пандемии COVID-19

(краткая версия)

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

**Рецензенты:** Беленков Ю. Н., Галявич А. С., Недошивин А. О., Абдуллаев А. А., Барбараш О. Л., Васюк Ю. А., Габинский Я. Л., Глезер М. Г., Голухова Е. З., Карпов Р. С., Карпов Ю. А., Кобалава Ж. Д., Либис Р. А., Лопатин Ю. М., Мацкеплишвили С. Т., Недогода С. В., Погосова Н. В., Поздняков Ю. М., Попов С. В., Чумакова Г. А., Шальнова С. А., Якушин С. С.

## Оглавление

Введение .....	4
О новой коронавирусной инфекции .....	5
Взаимосвязи COVID-19 с сердечно-сосудистыми заболеваниями .....	7
Частота и исходы при сочетании COVID-19 и сердечно-сосудистых заболеваний при COVID-19 .....	7
Поражение сердечно-сосудистой системы при COVID-19 .....	7
Ухудшение течения хронических ССЗ при респираторных вирусных инфекциях .....	7
Острое миокардиальное/ кардиальное повреждение при COVID-19 .....	7
Риск отдаленных сердечно-сосудистых осложнений .....	8
Повреждение сердечно-сосудистой системы, ассоциированное с противовирусной терапией .....	8
Аспекты диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы при COVID-19 .....	9
Общие рекомендации по оценке кардиального статуса при пандемии COVID-19 .....	9
Контроль симптомов .....	9
ЭКГ .....	10
Контроль уровня биомаркеров .....	10
Эхокардиография .....	10
Ультразвуковое исследование легких .....	11
Нагрузочное тестирование .....	11
Компьютерная и магнитно-резонансная томография .....	11
Заболевания сердечно-сосудистой системы при COVID-19 .....	13

Артериальная гипертензия .....	13
Хронические коронарные синдромы.....	13
Ассоциированные риски при COVID-19.....	13
Тактика ведения.....	13
Острый коронарный синдром при COVID-19 .....	14
Частота.....	14
Особенности в период пандемии .....	14
Диагностика .....	14
Маршрутизация .....	15
Противоэпидемические меры при оказании помощи пациентам с ОКС.....	16
Общие рекомендации по тактике ведения .....	16
ОКС с подъемом сегмента ST .....	16
ОКС без подъема сегмента ST .....	17
Нарушения ритма сердца при COVID-19.....	17
Частота.....	17
Механизмы.....	17
Диагностика .....	17
Лечение.....	18
Организация работы службы аритмологии .....	18
Миокардит и перикардит при COVID-19.....	18
Частота, клинические варианты, влияние на прогноз .....	18
Диагностика .....	19
Тактика .....	19
Сердечная недостаточность и COVID-19.....	19
Частота и влияние на прогноз .....	19
Общие рекомендации по тактике ведения .....	19
Особенности мониторинга статуса СН при лихорадке .....	20
Лекарственная терапия при стабильном течении ХСН: .....	20
Тактика в случае нарастания одышки у больного ХСН при подозрении на инфекцию COVID-19 .....	20
Оценка уровня NT-proBNP.....	21
Критические нарушения гемодинамики у пациентов с COVID-19.....	21
Кардиогенный шок у пациентов COVID-19 .....	22
Интенсивная терапия кардиогенного шока при COVID-19 .....	23
Особенности терапии кардиогенного шока у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности.....	24

Кардиогенный отек легких у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности на фоне COVID-19 .....	24
Влияние искусственной вентиляции легких в случае тяжелой пневмонии, вызванной COVID-19, на гемодинамику пациентов с сопутствующими заболеваниями сердца ..	25
Нарушения гемодинамики у пациентов с COVID-19, вызванные сепсисом.....	25
Трансплантация сердца и посттрансплантационный период при пандемии COVID-19..	26
Лист ожидания трансплантации сердца. Информированное согласие. ....	26
Пациенты после трансплантации сердца и COVID-19 .....	26
Особенности иммуносупрессивной терапии при COVID-19 .....	27
Лекарственная терапия сочетания COVID-19 и сердечно-сосудистых заболеваний .....	28
Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и COVID-19 .....	28
Статины .....	28
Нестероидные противовоспалительные средства, в том числе аспирин .....	28
Применение кортикостероидов.....	29
Побочные эффекты используемых для лечения COVID-19 препаратов в отношении сердечно-сосудистой системы.....	29
Взаимодействие препаратов, применяемых для лечения COVID-19 и сердечно-сосудистых заболеваний .....	29
Статины и терапия COVID-19.....	29
Антиаритмические и ритм-урежающие препараты и терапия COVID-19.....	29
Блокаторы кальциевых каналов и терапия COVID-19 .....	30
Антитромбоцитарные препараты и терапия COVID-19 .....	30
Антикоагулянты и терапия COVID-19 .....	30
Список литературы.....	32

## Введение

В ситуации пандемии, вызванной коронавирусной инфекцией, особую группу риска составляют пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые часто встречаются в популяции. Распространение коронавирусной инфекции представляет особую опасность в отношении декомпенсации имеющихся хронических заболеваний, специфического поражения сердечно-сосудистой системы, особенно в случае тяжёлого течения коронавирусной инфекции и высокого риска неблагоприятных исходов у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Сочетание коронавирусной инфекции с сердечно-сосудистыми заболеваниями создаёт дополнительные сложности в диагностике, определении приоритетной тактики, изменении порядков маршрутизации пациентов с неотложными состояниями, выбора терапии. Ситуация осложняется дефицитом информации, значительным объёмом ежедневных, зачастую противоречивых, публикаций по данным вопросам, и крайне высокой важностью решения ряда вопросов для клинической практики.

На сегодняшний день опубликовано и продолжает публиковаться в ведущих медицинских журналах, онлайн-ресурсах и социальных сетях большое количество информации. В основном это описание клинических случаев и данные наблюдательных проспективных и ретроспективных клинических исследований и их мета-анализов. В то же время инициированы сотни рандомизированных клинических исследований, которые позволят дать убедительные ответы на имеющиеся вопросы, в особенности в отношении тактики ведения пациентов.

Представленный документ отражает позицию, основанную на имеющихся данных, и будет обновляться по мере получения новых доказательств.

## О новой коронавирусной инфекции

- Коронавирусы (Coronaviridae) – большое семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать человека и некоторых животных. У людей коронавирусы могут вызвать целый ряд заболеваний – от легких форм острой респираторной инфекции до тяжелого острого респираторного синдрома.
- SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) – новый штамм коронавирусов, выявленный в конце 2019 года и вызывающий опасное инфекционное заболевание - COronaVirus Disease 2019 (COVID-19).
  - Одноцепочечный РНК-содержащий вирус.
  - Основные пути передачи: воздушно-капельный, воздушно-пылевой, контактный. Возможность и значимость фекально-орального пути изучается ввиду подтвержденного выделения жизнеспособного вируса в кале.
  - Инфицирование клетки хозяина через экзопептидазу рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2). Экспрессия АПФ2 обнаружена в легочной ткани (альвеолоциты II типа), миокарде, почках, эндотелии, эпителии кишечника (вероятность полиорганного поражения и ассоциированный риск неблагоприятных исходов).
  - Возможна передача от заболевших лиц и бессимптомных носителей.
  - Устойчивость вируса в окружающей среде: в аэрозоле на протяжении 3 часов; на поверхностях из пластика до 72 ч, из нержавеющей стали – 48 ч, из меди - 4 ч, на картоне – 24 ч. Обсуждается устойчивость до 17 дней, согласно результатам исследования вспышки на двух круизных лайнерах.
  - Длительность выделения вируса у заболевших зависит от формы заболевания. В среднем выделение из респираторных отделов – около 10 дней при легкой форме, 7-12 дней при умеренных, 14 дней и более – при тяжелых. Обсуждается более длительное выделение вируса при нетяжелых формах, однако жизнеспособность вируса при этом не подтверждена.
  - Инкубационный период: в среднем 4-5 дней (от 2 до 7), достигает 24 дней. У 97,5% пациентов симптомы развиваются через 11,5 дней от заражения.
- Клиническая картина, течение заболевания:
  - 80% легкое течение, 15% – тяжелое, 5% – критически тяжелое.
  - Неспецифические симптомы (при легких формах): лихорадка (44-98%), кашель (46-82%), одышка (20-64%), симптомы со стороны верхних дыхательных путей, заложенность носа (5-25%), симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (10%; обычно манифестируют до появления респираторных симптомов).
  - При тяжелых формах: пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, шок, цитокиновый шторм.
  - Причины госпитализации в отделение интенсивной терапии: дыхательная недостаточность с гипоксией (сообщения о быстром ухудшении и потребности в интубации в течение 12-24 часов), шок (редко, но может развиваться на поздних стадиях). Среднее время от появления симптомов до поступления ~ 10 дней.
- Предикторы неблагоприятного прогноза:
  - Демографические: возраст >65 лет, мужской пол;

- Сопутствующие заболевания: сердечно-сосудистые заболевания (включая артериальную гипертензию (АГ)), заболевания легких, сахарный диабет (СД), злокачественные новообразования, иммуносупрессия;
- Результаты лабораторных исследований: тяжелая лимфопения, повышение тропонина, креатинина, лактатдегидрогеназы, С-реактивного белка, D-димера;
- Высокий показатель по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment, Последовательная оценка органной недостаточности).
- Летальность: колеблется от 1 до 5% (уровень существенно различается в зависимости от страны, возраста, сопутствующих состояний, доступности медицинских ресурсов, уровня охвата населения диагностикой и готовности системы к оказанию помощи большому числу пациентов с тяжелым течением).
- Причины смерти:
  - ~ 53% дыхательная недостаточность;
  - ~ 33% сочетание дыхательной и сердечной недостаточности.
  - ~ 7% сердечная недостаточность (СН).

## **Взаимосвязи COVID-19 с сердечно-сосудистыми заболеваниями**

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

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

- АГ и СД – наиболее частые (до 30%) сопутствующие состояния при COVID-19.
- У пациентов с тяжелым течением (в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)), неблагоприятными исходами (искусственная вентиляция легких, смерть) - более высокая частота ССЗ.
- Более высокая летальность у пациентов с ССЗ. В Китае при средней летальности 2,4% у пациентов с COVID-19 (n=72 314), при наличии АГ она составила 6%, СД – 7,3%, ССЗ – 10,5%.
- Механизмы этих ассоциаций неясны. Обсуждаются:
  - более высокая распространенность ССЗ у пациентов пожилого и старческого возраста (согласно имеющимся отчетам Китая, США и Италии, наиболее высокая смертность наблюдается у пожилых)
  - функциональные нарушения иммунной системы
  - повышенные уровни АПФ2.

## **Поражение сердечно-сосудистой системы при COVID-19**

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

## **Ухудшение течения хронических ССЗ при респираторных вирусных инфекциях**

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

## **Острое миокардиальное/ кардиальное повреждение при COVID-19**

- Поражение сердечно-сосудистой системы может диагностироваться у 40% пациентов, умерших от инфекции COVID-19.
- Возможные механизмы:

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

#### **Риск отдаленных сердечно-сосудистых осложнений**

- Неясно, сохраняется ли риск сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде. 12-летнее наблюдение пациентов, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV, продемонстрировало изменения липидного обмена по сравнению с пациентами без анамнеза данной инфекции. Учитывая, что SARS-CoV-2 имеет структуру, аналогичную SARS-CoV, этот новый вирус может также вызвать метаболические нарушения, что требует оценки при ведении пациентов с COVID-19.
- Нередко смертность определяется вовлечением других органов (например, легких). Необходим междисциплинарный подход при ведении тяжелых случаев и длительное диспансерное наблюдение за выздоровевшими пациентами.

#### **Повреждение сердечно-сосудистой системы, ассоциированное с противовирусной терапией**

- Обсуждается ассоциированное с противовирусной терапией поражение сердца при лечении COVID-19 (см. Раздел Лекарственная терапия сочетания COVID-19 и сердечно-сосудистых заболеваний). Поэтому при лечении COVID-19, особенно при использовании противовирусных препаратов, необходим регулярный мониторинг риска кардиотоксичности.

## **Аспекты диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы при COVID-19**

### **Общие рекомендации по оценке кардиального статуса при пандемии COVID-19**

- Грамотное распределение потоков пациентов и очередности выполнения вмешательств. Рассмотреть возможность отложить/перенести любое исследование или процедуру, которые вряд ли напрямую повлияют на выбор тактики ведения или исходы в течение следующих нескольких месяцев.
  - Решения о том, какие исследования / процедуры выполнять (или не выполнять), должны основываться на индивидуальной оценке риска с учетом клинического статуса пациента и должны быть задокументированы в медицинской карте.
  - Предпочтительное выполнение исследований, которые могут проводиться альтернативными способами или дистанционно.
  - Использование телемедицинских технологий и изолированных рабочих станций для чтения и интерпретации для обеспечения социального дистанцирования и ограничения риска вирусного воздействия на персонал.
  - Телеметрия (удаленный мониторинг) должна использоваться для всех пациентов в критическом состоянии.
- Усилия по поддержанию здоровья персонала, выполняющего исследование, технического персонала и обследуемых пациентов. Использование средств индивидуальной защиты с учётом вида исследования, статуса пациента по инфекции COVID-19, места выполнения исследования.
  - Опрос пациентов и посетителей при записи на обследование/прием и на входе в медицинское учреждение на симптомы острого респираторного заболевания (лихорадка, кашель, затрудненное дыхание) или желудочно-кишечные симптомы и вероятность заражения SARS-CoV-2 в последние 2 недели.
  - Социальное дистанцирование – расстояние не менее 1,8 м между людьми в месте ожидания исследования и в кабинете/на рабочем месте, насколько это возможно.
  - Заболевшие работники должны оставаться дома.
  - Соблюдение гигиенических правил пациентом, техническим персоналом и специалистами. При недоступности мыла и воды - использование дезинфицирующего средства для рук, содержащего не менее 60% спирта. Соблюдение стандартных мер предосторожности для инфекций, передаваемым воздушно-капельным путем.
  - Увеличение интервалов между исследованиями для обеспечения достаточного времени для обработки оборудования.
- Разработка локальных протоколов и стандартных операционных процедур в отдельных учреждениях.

### **Контроль симптомов**

- Настороженность в отношении COVID-19 у пациентов, впервые обратившихся к врачу с жалобами на сердцебиение и чувство стеснения в груди.
- Оценка сопутствующих респираторных симптомов (лихорадка и кашель) и эпидемиологического анамнеза.

## ЭКГ

- При появлении жалоб на аритмию, ощущение сердцебиения, боли и дискомфорт в области сердца, эпизоды слабости и головокружения, синкопальные состояния.
- Перед началом лечения азитромицином, хлорохином/ гидроксихлорохином, лопинавиром + ритонавиром – оценка продолжительности интервала QT, скорректированного по формуле Bazett (QTc), она не должна превышать 480 мс; далее мониторинг 1 раз в 5 дней или при появлении жалоб.
- Ежедневная регистрация ЭКГ при тяжелой форме COVID-19.
- По возможности – печать электрокардиограмм осуществлять с внутреннего монитора, чтобы минимизировать контаминацию оборудования.

## Контроль уровня биомаркеров.

- Роль различных лабораторных маркеров в оценке тяжести клинического статуса и прогноза у пациентов с COVID-19 в настоящее время изучается.
- Следует рассмотреть регулярный контроль уровня тропонина (ежедневно в ОРИТ, через день – у стационарных пациентов) для выявления пациентов группы риска.
  - Изолированного повышения тропонина недостаточно для диагностики инфаркта миокарда, необходимо учитывать клинические проявления, изменения ЭКГ, данных эхокардиографии (ЭхоКГ). Частота острого инфаркта миокарда 1 типа при COVID-19 низкая.
- Более высокие уровни интерлейкина--6, D-димера, глюкозы, фибриногена, высокочувствительного С-реактивного белка в плазме крови являются маркерами тяжести COVID-19 и могут быть использованы для стратификации риска и определения тактики ведения пациентов.
  - Диагностика тромботических осложнений согласно действующим рекомендациям.
- BNP или NT-proBNP – биомаркеры миокардиального стресса и часто повышаются у пациентов с тяжелыми респираторными заболеваниями. Клиническая значимость этих изменений неясна.
  - Повышение BNP или NT-proBNP не должно служить основанием для изменения/ интенсификации терапии сердечной недостаточности в отсутствие клинических оснований.
  - Проведение ЭхоКГ у пациентов с COVID-19 и повышением натрийуретических пептидов следует ограничить случаями, когда результаты исследования предположительно могут повлиять на исход.

## Эхокардиография

- Не рекомендовано рутинное выполнение в условиях пандемии COVID-19.
- Использование только по показаниям, при условии, что результаты исследования обеспечит клиническую пользу:
  - ухудшение в клиническом состоянии пациента;
  - значительное повышение уровня тропонина;
  - значимые изменения на ЭКГ;
  - шок;
  - сердечная недостаточность de novo;
  - развывшаяся стойкая аритмия.

- Ограничить продолжительность исследования за счёт участия только опытного персонала, использования сокращённых протоколов, направленных на решение конкретной клинической задачи;
- Выполнять исследование по месту оказания помощи для снижения риска распространения инфекции, связанного с транспортировкой пациента;
- Запись исследования для возможности дистанционной интерпретации результата, привлечения других экспертов к анализу;
- Чреспищеводную ЭхоКГ, стресс-ЭхоКГ по возможности отложить;
- Ограничить участие в исследованиях у пациентов с подозреваемой/подтверждённой COVID-19 медицинского персонала из групп высокого риска:
  - в возрасте старше 60 лет;
  - с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями;
  - с бронхо-лёгочной патологией;
  - беременных;
  - с компрометированным иммунным статусом.

#### **Ультразвуковое исследование легких**

- Рекомендовано использовать для дифференциальной диагностики одышки, оценки характера, выраженности поражения легочной ткани и динамика, особенно в условиях недоступности компьютерной томографии (КТ) легких.

#### **Нагрузочное тестирование**

- Нагрузочные тесты, как правило, не рекомендованы у лиц с активной инфекцией COVID-19;
- Любой вопрос о возможности выполнения нагрузочных тестов должен решаться кардиологом.

#### **Компьютерная и магнитно-резонансная томография**

- Необходимо оценить целесообразность проведения исследования в каждом конкретном случае. У пациентов с подозрением на инфицирование и у пациентов с подтвержденной COVID-19 польза от КТ сердца в большинстве клинических сценариев, вероятно, будет ниже, чем риск воздействия и заражения медицинского персонала. Эти случаи должны рассматриваться на индивидуальной основе.
- КТ сердца может быть предпочтительным методом обследования для исключения ИБС или коронарной анатомии высокого риска (по сравнению с коронарной ангиографией), для исключения тромбоза ушка левого предсердия и внутрисердечного тромбоза до выполнения кардиоверсии (по сравнению с чреспищеводной ЭхоКГ).
- Срочное выполнение КТ сердца рекомендуется в следующих ситуациях:
  - Острая боль в грудной клетке с достаточной клинической вероятностью ИБС;
  - Стабильная боль в грудной клетке с высоким риском осложнений или при подозрении на коронарную анатомию высокого риска;
  - Пациенты, требующие срочного вмешательства (например, транскатетерной имплантации/реконструкции аортального или митрального клапанов, закрытие ушка левого предсердия);
  - Оценка состояния ушка левого предсердия при острой фибрилляции предсердий перед восстановлением синусового ритма;

- Острое развитие кардиомиопатии в стационаре при низкой-промежуточной предтестовой вероятности ИБС, когда КТ сердца может изменить тактику ведения;
- Оценка дисфункции искусственного левого желудочка;
- Острая симптомная дисфункция протеза клапана, инфекционный эндокардит, перивальвулярное поражение при инфекционном эндокардите, возможный абсцесс клапана;
- Вновь выявленные образования сердца, предположительно злокачественные, при необходимости планирования биопсии или хирургического вмешательства;
- Исключение тромбоза левого желудочка при сомнительной ЭхоКГ, когда альтернативные диагностические исследования (например, магнитно-резонансная томография (МРТ)) невозможны.

## **Заболевания сердечно-сосудистой системы при COVID-19**

### **Артериальная гипертензия**

- Больным с АГ не рекомендуются плановые визиты к терапевту и кардиологу, при наличии технической возможности они могут быть заменены на телемедицинские консультации и телемониторинг.
- Коррекция АГ у больных COVID-19 проводится исходя из общих клинических рекомендаций.
- Для пациентов на ИВЛ и парентеральном питании целесообразно отменять таблетированные препараты и проводить коррекцию АД парентерально в зависимости от данных мониторинга.
- Следует избегать избыточного снижения АД, особенно <110/70 мм рт. ст.
- Поскольку не установлен целевой уровень АД для больных COVID-19, следует использовать стандартные целевые уровни АД для пациентов с учётом возраста и коморбидной патологии.
- Несмотря на то, что на сегодняшний день ассоциация тяжелого течения инфекции и плохого прогноза с приемом препаратов, блокирующих РААС не доказана, следует собирать анамнез о приеме таких препаратов и рассматривать пациентов на хронической терапии ИАПФ и БРА, как группу риска, требующую более тщательного мониторинга состояния.

### **Хронические коронарные синдромы**

#### **Ассоциированные риски при COVID-19**

- Пациенты с хронической ИБС составляют группу риска тяжелого течения COVID-19 и смерти, а также обострения ранее стабильного течения ИБС.
- Механизмы множественные (см. раздел Взаимосвязи COVID-19 с сердечно-сосудистыми заболеваниями).

### **Тактика ведения**

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

ангиографии с учетом высокой нагрузки на персонал рентген-ангиографических операционных в условиях высокого потока экстренных пациентов.

## **Острый коронарный синдром при COVID-19**

### **Частота**

- Точных данных о частоте ОКС при COVID-19 нет. Возможна более высокая заболеваемость в период пандемии.

### **Особенности в период пандемии**

- ОКС (острый инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия) – неотложное состояние, характеризующееся сохраняющейся высокой частотой неблагоприятных исходов в период лечения в стационаре и ассоциированное со значимым увеличением риска неблагоприятных событий в отдалённом периоде.
- Высокий риск развития ОКС характерен для тех же категорий пациентов (старшие возрастные группы, сопутствующие АГ, СД, ИБС), что и тяжёлое течение COVID-19 с высоким риском летального исхода.
- Развитие ОКС может быть патогенетически связано с инфекционным процессом и провоцироваться им.
- Специфическое поражение миокарда, характерное для COVID-19 и часто сопровождающееся повышением уровня тропонина, может создавать трудности при дифференциальной диагностике и способствовать гипердиагностике ОКС на фоне коронавирусной инфекции.
- В случае поступления значительного числа пациентов с COVID-19 в условиях относительного дефицита ресурсов системы здравоохранения и необходимости проведения медицинской сортировки поступающих пациентов с ОКС, следует ориентироваться на возможность отложить проведение ЧКВ пациентам невысокого риска при условии проведения в полном объёме консервативной терапии, сохранении доступа к экстренным ЧКВ пациентам высокого риска и с жизнеугрожающими осложнениями.
- В случае появления симптомов ОКС, изменений ЭКГ, повышения уровня тропонина, нарушений локальной сократимости и снижения глобальной сократимости левого желудочка по данным ЭхоКГ у пациента с тяжёлым течением COVID-19, нуждающегося в лечении в условиях реанимационного отделения, необходима тщательная оценка целесообразности выполнения коронарографии, поскольку в подавляющем большинстве подобных случаев данные изменения не связаны со значимым обструктивным поражением коронарного русла или интракоронарным тромбозом.
- Наличие COVID-19 или необходимость проведения противоэпидемических мероприятий не должны приводить к ограничению доступа пациентов с ОКС к необходимой медицинской помощи, прежде всего, чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ).

### **Диагностика**

- В условиях распространения коронавирусной инфекции повышение уровня тропонина может определяться специфическим поражением миокарда или миокардитом, стрессорной кардиомиопатией или инфарктом миокарда 2 типа, развившимся на фоне инфекции, поэтому интерпретация результатов определения уровня тропонина должна проводиться в контексте клинической картины (см. раздел Контроль уровня биомаркеров).

- При диагностике ОКС следует ориентироваться на весь комплекс клинических проявлений – типичные клинические симптомы, изменения ЭКГ, нарушения локальной сократимости левого желудочка, характерные осложнения (нарушения ритма и острая СН).
- Рутинное определение уровня тропонина пациентам без клинических проявлений острого коронарного синдрома, имеющих неспецифические симптомы на фоне коронавирусной инфекции, не рекомендуется.

### **Маршрутизация**

- Маршрутизация пациентов с ОКС на уровне региона в условиях эпидемии должна быть пересмотрена.
  - В случае наличия в регионе нескольких ЧКВ-центров, расположенных на небольшом расстоянии (например, в пределах одного города) следует рассмотреть возможность направлять пациентов с подтверждённым COVID-19 или высоким риском инфекции (симптомы, установленный контакт с больным) и ОКС в один изолированный ЧКВ-центр;
  - При наличии только одного ЧКВ центра, располагающего несколькими рентгеноперационными, одна из них должна быть выделена в изолированную зону для инфицированных пациентов, со строгим разделением потоков пациентов с коронавирусной инфекцией (или её высокой вероятностью) и неинфицированных, включая отдельные палаты реанимации и интенсивной терапии;
  - При наличии одного ЧКВ-центра с одной рентгеноперационной необходимо разделение потоков пациентов в зависимости от эпидемиологического статуса, включая отдельные палаты реанимации и интенсивной терапии, и внедрение протокола проведения интервенционных вмешательств инфицированным пациентам с соблюдением необходимых мер защиты и проведением заключительной дезинфекции.
- При изменении порядка маршрутизации пациентов с ОКС необходимо учитывать имеющиеся региональные особенности (доступные возможности проведения реперфузионной терапии, дополнительный коечный фонд, возможности амбулаторного наблюдения в случае ранней выписки), текущую эпидемиологическую ситуацию и её прогнозируемую динамику.
- Информирование населения о необходимости своевременного обращения за медицинской помощью при появлении болей в грудной клетке и других симптомов ОКС имеет особую важность в условиях эпидемии и карантинных мероприятий, когда доля пациентов, обратившихся за помощью в поздние сроки заболевания, увеличивается.
- Следует рассматривать прямую транспортировку пациентов наиболее высокого риска в региональные сосудистые центры даже из отдалённых районов.
- Стабильные пациенты с ОКС без подъёма сегмента ST (ОКСбпST), как и стабильные пациенты с ОКС с сопутствующей COVID-19, могут направляться в региональные стационары без возможности проведения инвазивных вмешательств с целью снижения нагрузки на ведущие стационары региона, осуществляющие оказание высокотехнологичной помощи, с последующим переводом для ЧКВ в случае дестабилизации или рекомендацией отсроченного проведения вмешательства в случае эффективности консервативной терапии.
- Рекомендуется организация региональных консультативных центров для распределения потоков пациентов, в том числе в зависимости от вероятности сопутствующего COVID-19, проведения дистанционных консультаций, включая

передачу ЭКГ для решения вопроса о целесообразности ТЛТ и принятии решения о маршруте госпитализации.

- Рекомендуется организация амбулаторного наблюдения пациентов, выписанных из стационара, с использованием дистанционных технологий, с целью поддержки ранней выписки из стационара пациентов, находящихся в стабильном состоянии.

#### **Противоэпидемические меры при оказании помощи пациентам с ОКС**

- Оценку эпиданамнеза, наличия симптомов, характерных для COVID-19 (особенно одышки), измерение температуры тела необходимо проводить на возможно более ранних этапах оказания помощи, оптимально – на догоспитальном этапе. Больных с высокой вероятностью наличия COVID-19 необходимо госпитализировать в профилированные стационары, при их наличии в регионе.
- В учреждениях на уровне приёмных отделений необходимо организовать оценку поступающих пациентов с ОКС, более детальную у пациентов в стабильном состоянии. Потоки пациентов с ОКС без симптомов вирусной инфекции или пневмонии, с низкой вероятностью COVID-19 и пациентов с известным контактом с инфицированными и/или симптомами коронавирусной инфекции целесообразно разделить с момента поступления в стационар, однако, все экстренно госпитализированные в стационар пациенты, вплоть до лабораторного исключения коронавирусной инфекции, должны рассматриваться как инфицированные.
- Экстренная помощь пациентам должна оказываться с неукоснительным соблюдением мер эпидемиологической защиты, необходима специальная подготовка персонала для минимизации связанных с данными мерами задержек.
- Экстренно госпитализируемые с представлением об ОКС пациенты должны подвергаться в стационаре тестированию на COVID-19. У пациентов с отрицательным тестом в стабильном состоянии следует рассматривать раннюю выписку из стационара на амбулаторное наблюдение для увеличения доступности коечного фонда и снижения риска инфицирования в условиях стационара.

#### **Общие рекомендации по тактике ведения**

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

#### **ОКС с подъемом сегмента ST**

- При ОКСпST в качестве оптимального метода реперфузионной терапии в ранние сроки заболевания следует рассматривать проведение первичного чрескожного вмешательства, если возможна своевременная транспортировка пациента в инвазивный стационар.
- Высокая частота отсутствия обструктивного поражения коронарного русла по данным коронарной ангиографии у пациентов с ОКСпST в сочетании с коронавирусной инфекцией и необходимость строгих противоэпидемических мер не должны служить ограничением для проведения коронарографии пациенту с убедительными клиническими проявлениями заболевания. Вместе с тем, в случае тяжёлого течения COVID-19, наличия пневмонии, требующей наблюдения в условиях отделения реанимации, проведения респираторной поддержки, вероятность развития инфаркта миокарда 1 типа низка, и проведение коронарографии, в большинстве случаев, нецелесообразно.

- Тромболитическую терапию необходимо рассматривать при невозможности своевременной транспортировки пациента с ОКСпST в инвазивный стационар, или ограниченности ресурсов ЧКВ-центра, в том числе, невозможности безопасно выполнить вмешательство в рекомендуемые сроки пациенту с подтвержденной коронавирусной инфекцией или высокой её вероятностью. Ограниченные возможности выполнения первичных чрескожных вмешательств инвазивными стационарами в условиях неблагоприятной эпидемиологической ситуации следует рассматривать как основание для расширения использования тромболитической терапии на догоспитальном этапе.

#### **ОКС без подъема сегмента ST**

- У пациентов с ОКСбпST в сочетании с COVID-19 следует проводить тщательную дифференциальную диагностику и стратификацию риска для определения показаний к проведению коронарографии.
- У пациентов очень высокого риска, согласно действующим рекомендациям, следует рассматривать проведение коронарографии в короткие сроки (ранняя инвазивная стратегия).
- У пациентов с подтвержденным или предполагаемым COVID-19 в сочетании с ОКСбпST промежуточного риска, у клинически стабильных пациентов высокого риска, а также при предполагаемом ИМ 2 типа, предпочтительна первоначальная консервативная стратегия, с выполнением коронарографии в случае дестабилизации состояния либо отсрочено, после выздоровления от коронавирусной инфекции.
- В сравнении с проведением стресс-тестов КТ-коронарная ангиография более предпочтительна для исключения обструктивного поражения коронарных артерий у пациентов, госпитализированных с представлением об ОКСбпST (см. раздел Аспекты диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы при COVID-19).

#### **Нарушения ритма сердца при COVID-19**

##### **Частота**

- Неспецифическое, учащенное сердцебиение было общим проявлением инфекции у 7,3%, аритмия отмечалась у 16,7% пациентов с COVID-19.
- Аритмии были более распространены у пациентов, находящихся в ОРИТ по сравнению с другими стационарными пациентами (44,4% против 6,9%).

##### **Механизмы**

- Причины развития аритмий при COVID-19 не определены, могут быть обусловлены нарушениями метаболизма, гипоксией, нейрогормональными или воспалительными изменениями в условиях вирусной инфекции у пациентов как с наличием ССЗ, так и без их анамнеза (см. раздел Взаимосвязи COVID-19 с сердечно-сосудистыми заболеваниями).
- Возможный механизм - гипокалиемия, генез которой связывают с потенциальным воздействием вируса на РААС.
- Противовирусные препараты могут приводить к удлинению интервала QT, что требует регулярного ЭКГ-контроля.
- Возникновение злокачественных тахиаритмий при повышении уровня тропонина должно вызывать подозрение в отношении наличия у пациента миокардита.

##### **Диагностика**

- Регистрация ЭКГ в 12 отведениях, прикроватный ЭКГ-мониторинг у пациентов, находящихся в ОРИТ;
- Определение уровня тропонина;

- Определение уровня NT-proBNP при стойких и злокачественных нарушениях ритма;
- Оценка центральной венозной сатурации (ScvO<sub>2</sub>) при наличии центрального венозного доступа у пациентов в ОРИТ (цель ScvO<sub>2</sub> >60%);
- Оценка тиреоидного статуса (определение уровня тиреотропного гормона);
- ЭхоКГ по месту оказания помощи.

#### **Лечение**

- На сегодняшний день не существует специфических рекомендаций по профилактике и/или лечению нарушений ритма и проводимости сердца у пациентов с COVID-19.
- Изучаемая в настоящее время терапия для лечения COVID-19 может иметь лекарственное взаимодействие с антиаритмическими препаратами, и/или применение такой терапии само по себе может быть ассоциировано с развитием тахи и или брадиаритмий (см. раздел «Аспекты лечения сочетания COVID-19 и ССЗ»).
- Неотложная терапия при тахиаритмиях у пациентов с COVID-19:
  - Фибрилляция предсердий/трепетание предсердий:
    - Бета-адреноблокаторы при отсутствии СН и/или шока.
    - При наличии СН или пограничном/низком артериальном давлении целесообразно применение амиодарона. Нет данных о более высоком риске поражения легких на фоне терапии амиодароном.
    - При нестабильной гемодинамике – электрическая кардиоверсия.
  - Желудочковая тахикардия
    - Отсутствие пульса: начать сердечною реанимацию.
    - Стабильная гемодинамика: консультация кардиолога.
    - Амиодарон 150 мг или лидокаин 100 мг внутривенно х 1.

#### **Организация работы службы аритмологии**

- У пациентов с подтвержденной/подозреваемой инфекцией COVID-19 рекомендуется отложить все плановые интервенционные вмешательства, в том числе катетерные аблации тахиаритмий и имплантации устройств коррекции нарушений проводимости и лечения СН.
- При наличии экстренных и жизненных показаний – интервенционные/хирургические аритмологические вмешательства имеет смысл осуществлять после оценки риска и потенциальных преимуществ вмешательства.
- На время пандемии COVID-9 плановые визиты пациентов для оценки и коррекции работы имплантированных устройств целесообразно перенести. Контроль работы имплантированных устройств по возможности осуществлять с помощью средств дистанционного мониторинга.

#### **Миокардит и перикардит при COVID-19**

##### **Частота, клинические варианты, влияние на прогноз**

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

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

#### **Диагностика**

- ЭхоКГ по месту оказания помощи, при необходимости полный протокол трансторакальной ЭхоКГ.
- Биомаркеры: тропонин, МВ-КФК, NT-proBNP.
- В настоящее время не определена роль эндомикардиальной биопсии;
- Выполнение МРТ сердца следует обсуждать в каждом конкретном случае кардиологической командой экспертов.

#### **Тактика**

- Принципы лечения: коррекция СН и противовирусная терапия.
- По мере получения новых данных возможно обсуждение применения для лечения противовоспалительных препаратов, таких как колхицин и ибупрофен.
- У пациентов с низким сердечным выбросом, не отвечающим на медикаментозную терапию, показана механическая поддержка кровообращения.
- В качестве временной кардиореспираторной поддержки по показаниям возможно рассмотреть применение вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации.

### **Сердечная недостаточность и COVID-19**

#### **Частота и влияние на прогноз**

- Пациенты с СН составляют группу риска тяжелого течения COVID-19 и осложнений.
- В исследовании, проведенном в Китае, СН наблюдалась у 23% пациентов, госпитализированных с COVID-19, и встречалась чаще у умерших пациентов по сравнению с выжившими (51,9% против 11,7%).
- В США в ОРИТ клинически выраженную СН имели 42% пациентов, госпитализированных с COVID-19, у 67% в дальнейшем появилась потребность в вазопрессорной поддержке, у 72% в среднем через 1,5 дня от госпитализации – потребность в ИВЛ.

#### **Общие рекомендации по тактике ведения**

- Соблюдение основных принципов, касающихся образа жизни, изложенных в действующих рекомендациях.
- Плановое посещение медицинских учреждений, социальных структур или плановую госпитализацию во время пандемии COVID-19 целесообразно отложить.
- Проведение плановой вакцинации и санации полости рта нецелесообразно в связи с высоким риском контаминации COVID-19 в медицинских учреждениях.
- Больным, находящимся в листе ожидания трансплантации сердца, должна быть обеспечена возможность телефонного контакта с лечащим врачом.

### **Особенности мониторинга статуса СН при лихорадке**

- Лихорадка любого происхождения существенно влияет на водно-солевой обмен и увеличивает нагрузку на сердце.
- Особенности мониторинга статуса больного ХСН при лихорадке:
  - Необходима 3х часовая термометрия с ведением дневника
  - Необходимо ежедневно контролировать объем выпитой и выделенной жидкости и вес пациента (взвешивание в стандартных условиях натощак), измерять АД сидя и стоя с внесением показателей в соответствующий дневник.
  - Резкое сокращение приема жидкости (<1,5л) при лихорадке у больного СН нецелесообразно, однако употреблении объема более 2-х литров может привести к нарастанию застоя.
  - При значительном потоотделении, одышке целесообразно увеличить употребление жидкости, а дозу диуретика корректировать в зависимости от выраженности застоя (нарастание веса, одышки, потребности в возвышенном положении) или гиповолемии (снижение АД в ортостазе >10мм рт.ст, нарастание гематокрита, появление головокружения при вставании).
  - Повышение объема потребляемой жидкости и/или возрастающая доза диуретиков могут способствовать развитию гипонатриемии, поэтому в такой ситуации необходимо контролировать содержание натрия в крови и своевременно ликвидировать его дефицит.
  - Парацетамол является предпочтительным жаропонижающим препаратом (все НПВС, виду риска нефротоксичности и снижения эффективности диуретической терапии, противопоказаны).

### **Лекарственная терапия при стабильном течении ХСН:**

- Необходимо продолжить прием всех рекомендованных препаратов.
- В настоящее время нет доказательств о рисках применения ингибиторов АПФ и БРА при инфицировании SARS-CoV-2.
- Отмена базовой медикаментозной терапии (ИАПФ/АРНИ/АРА в комбинации с бетаблокаторами, АМР и диуретиками при необходимости) у больного стабильной СН или у пациента с легкими формами COVID 19 (без поражения легких) не обоснована.
- В случае развития пневмонии, ассоциированной с инфекцией SARS CoV-2, терапия ИАПФ/АРА (АРНИ?) может быть временно остановлена. Позиция по отмене АРНИ при SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии на фоне инфекции в настоящий момент не определена.

### **Тактика в случае нарастания одышки у больного ХСН при подозрении на инфекцию COVID-19**

- Усиление одышки может быть связано как с декомпенсацией СН, так и с ТЭЛА, или развитием дыхательной недостаточности при пневмонии, которая даже при отсутствии COVID-19 может привести к тяжелой декомпенсации СН.
- Необходимы:
  - Тщательный сбор эпидемиологического анамнеза;
  - Выявление лихорадки и оценка респираторных симптомов (ринит, увеличение частоты дыхательных движений, кашель, хрипы);
  - Рентгенография легких в двух проекциях, или ультразвуковое исследование легких, или КТ органов грудной клетки;

- Оценка маркеров воспаления (С-реактивного белка) и развернутого клинического анализа крови (лимфоцитопения или лейкоцитоз);
- ЭхоКГ по месту оказания помощи.
- Лечебная тактика в случае появления лихорадки:
  - Парацетамол является предпочтительным жаропонижающим.
  - Необходимо ежедневно контролировать объем выпитой и выделенной жидкости и массу пациента, измерять АД сидя и стоя.
  - При значительном потоотделении, одышке целесообразно увеличить употребление жидкости, а дозу диуретика корректировать в зависимости от выраженности застоя или гиповолемии.
  - Повышение объема потребляемой жидкости и/или возрастающая доза диуретиков могут способствовать развитию гипонатриемии, рекомендовано контролировать содержание натрия в крови и своевременно ликвидировать его дефицит.

### **Оценка уровня NT-proBNP**

- При возможности определения уровня NT-proBNP у пациента с нарастающей одышкой может быть рекомендована следующая тактика:
  - NT-proBNP >2000 пг/мл – наивысший риск; приоритет для очного осмотра и госпитализации;
  - 400 < NT-proBNP <2000 пг/мл – пациенты с промежуточным риском, могут нуждаться в заочном консультировании и проведении ЭхоКГ по возможности.

### **Критические нарушения гемодинамики у пациентов с COVID-19**

- Тяжелые нарушения гемодинамики у пациентов с COVID-19 могут быть:
  - результатом поражения сердца (впервые развившимся как осложнение COVID-19 или декомпенсацией хронической СН);
  - результатом развития выраженной системной воспалительной реакции (часто называемой «цитокиновым штормом»), которая, учитывая инфекционное происхождение, должна быть обозначена как септический шок.
- По своему гемодинамическому профилю повреждения сердца при COVID-19 могут протекать как кардиогенный шок (КШ) или в виде кардиогенного отека легких (КОЛ).
- Тяжелые нарушения гемодинамики являются показаниями для госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с обязательным обеспечением следующих диагностических процедур:
  - ЭКГ, ЭхоКГ и рентгенография органов грудной клетки;
  - мониторинг за состоянием пациента – ЭКГ, пульсоксиметрия, измерение АД.
  - Рекомендуется катетеризация артерии с инвазивным постоянным измерением АД (при наличии технических возможностей и соответствующей подготовки персонала).
  - Должна быть выполнена катетеризация центральной вены (подключичной или яремной) и обеспечена возможность измерения центрального венозного давления (ЦВД).

- Панель лабораторных исследований должна включать: клинический анализ крови, общий анализ мочи, электролиты крови (калий, натрий), общий белок и альбумин, креатинин и мочевины, АЛТ, АСТ, общий билирубин, лактат, NT-proBNP, тропонин, коагулограмму (фибриноген, АЧТВ, ПТИ, МНО). Обязательно выполнение анализа газового состава артериальной крови и крови из катетера, расположенного в центральной вене (SvO<sub>2</sub>) с возможностью анализа показателей кислотно-основного состояния (КОС).
- Указанные базовые лабораторные и инструментальные тесты позволят определить причину критических расстройств гемодинамики и начать дифференцированную интенсивную терапию.

### **Кардиогенный шок у пациентов COVID-19**

- Кардиогенный шок (КШ) – это сочетание артериальной гипотонии (АДсис. менее 90 мм рт.ст.) при нормальной волемической нагрузке сердца с признаками гипоперфузии органов и тканей.
- Основа патогенеза – выраженное снижение производительности сердца (снижение минутного объема кровообращения) с развитием гипоперфузии органов и тканей, приводящей к их тяжелой гипоксии, а затем – к полиорганной недостаточности.
- Причины КШ при COVID-19:
  - тяжелый вирусный миокардит, приводящий к катастрофическому снижению сократительной способности миокарда;
  - наиболее тяжелая степень острой декомпенсации СН у пациентов с COVID-19 и сопутствующим заболеванием сердца.
- Диагностика: тяжелая артериальная гипотония при COVID-19 при наличии 2 дополнительных критериев – нарушения перфузии тканей и выраженного снижения производительности сердца.
- О гипоперфузии и гипоксии тканей свидетельствуют следующие лабораторные показатели (должны оцениваться в динамике, поскольку могут свидетельствовать об адекватности проводимой терапии и являются доказанными предикторами неблагоприятного исхода КШ):
  - Снижение SvO<sub>2</sub> менее 65% (при условии отсутствия анемии и артериальной гипоксемии (SpO<sub>2</sub> более 90%)).
  - Увеличение разницы в парциальном давлении углекислого газа (CO<sub>2</sub>) между артериальной кровью и кровью из центрального венозного катетера ( $\Delta AVpCO_2$ ) более 5 мм рт. ст.
  - Повышение концентрации лактата выше 2 ммоль/л.
  - На поздних стадиях некомпенсированного КШ появляются признаки полиорганной недостаточности – азотемия, рост концентрации АЛТ, АСТ, амилазы.
- Ключевое значение для диагностики КШ имеет подтверждение снижения минутного объема кровообращения (МОК). Учитывая влияние антропометрических показателей на величину МОК, при диагностике нарушений гемодинамики необходимо использовать индексированный показатель – сердечный индекс (СИ), рассчитываемый как отношение МОК к площади поверхности тела (ППТ):
  - $СИ (л/мин/м^2) = МОК/ППТ$ .
- О кардиогенном шоке свидетельствует СИ менее 2,2 л/мин/м<sup>2</sup>. Для расчета ППТ можно использовать следующую формулу:  $ППТ (м^2) = ((рост(см) \times вес (кг)) / 3600)^{1/2}$ .
- В клинической практике у пациента с COVID-19 определить снижение СИ можно с помощью нескольких подходов:

- ЭхоКГ. Традиционный расчет объемов левого желудочка по методу Симпсона позволяет определить ударный объем (УО) как разницу конечно-диастолического (КДО) и конечно-систолического (КСО) объемов. Исходя из того, что: МОК (л/мин) = УО x ЧСС, для расчета СИ можно использовать следующую формулу: СИ (л/мин/м<sup>2</sup>) = ((КДО – КСО) x ЧСС)/ППТ. Для определения УО может быть использована доплерометрия потока в выходном тракте левого или правого желудочка. При этом: УО (мл) = VTI x S, где VTI – интеграл скорость-время (площадь под кривой доплерограммы), а S – площадь поперечного сечения выходного тракта правого или левого желудочков. Следует обратить внимание на дополнительные признаки – снижение ФВ ЛЖ, повреждение клапанного аппарата, легочную гипертензию.
- Метод Фика. Для расчета СИ по методу Фика необходимы показатели SvO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub> (или сатурация (SpO<sub>2</sub>) по пульсоксиметру), содержание гемоглобина: МОК (л/мин) = VO<sub>2</sub> /((SaO<sub>2</sub> - SvO<sub>2</sub>) x Hb (г/л) x 1,34)), где VO<sub>2</sub> (потребление кислорода, мл/мин) = 125 x ППТ.
- Применение методов препульмональной (катетер Сван-Ганца) или транспульмональной (PiCCO) термодилуции (в случае соответствующего технического обеспечения).

### **Интенсивная терапия кардиогенного шока при COVID-19**

- Обеспечение адекватной преднагрузки левого желудочка. Для решения вопроса о необходимости дополнительной инфузионной терапии рекомендуется пробное назначение 200 мл кристаллоидного раствора или тест с пассивным подъемом ног на 40°.
- При приросте АД или увеличение производительности сердца по данным ЭхоКГ необходима дополнительная инфузионная терапия – аккуратное введение с постоянным контролем эффективности.
- Критерии прекращения инфузии: увеличения производительности сердца и АД, рост ЦВД более 12 мм рт. ст., увеличение систолического давления в легочной артерии (ДЛАСис) по данным ЭхоКГ более 35 мм рт. ст.
- В случае уверенности в достижении адекватной преднагрузки и сохранении при этом сниженной производительности сердца, артериальной гипотонии и нарушений перфузии тканей, рекомендовано назначение инотропной терапии:
  - дофамин в дозе 2,5 – 8 мкг/кг/мин,
  - добутамин в дозе 2,5 – 20 мкг/кг/мин,
  - эпинефрин (адреналин) в дозе 0,03 – 0,4 мкг/кг/мин,
  - левосимендан в нагрузочной дозе 6 - 12 мкг/кг с последующей инфузией 0,1 – 0,2 мкг/кг/мин.
  - В настоящее время нет убедительных данных в пользу большей эффективности того или иного инотропного препарата из указанных выше или их сочетания. Тактика основывается на анализе гемодинамического профиля и учете индивидуальных особенностей пациента.
- В случаях рефрактерной артериальной гипотонии необходимо назначение вазопрессора – норэпинефрина (норадреналина) в дозе 0,03 – 0,5 мкг/кг/мин. Следует избегать использования дофамина в качестве вазопрессора, поскольку это требует применения высоких доз (10 – 20 мкг/кг/мин), ассоциированных с тяжелыми побочными эффектами и повышением летальности.
- Цели интенсивной терапии КШ: повышение АД до нормального уровня и восстановление адекватной перфузии тканей.

- Критерии успешной терапии КШ: снижение уровня лактата, повышение SvO<sub>2</sub>, уменьшение ΔAVpCO<sub>2</sub>, восстановление темпа диуреза.

### **Особенности терапии кардиогенного шока у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности**

- Главная особенность диагностики – исходное значительное снижение производительности сердца, причем СИ у многих больных ХСН III ФК до развития декомпенсации не превышает 2,2 л/мин/м<sup>2</sup>. Суждение о снижении СИ на фоне кардиогенного шока необходимо строить исходя из данных, полученных до развития настоящей декомпенсации, например, выполненной ранее ЭхоКГ.
- При оценке волемического статуса и решении вопроса о проведении предварительной инфузионной терапии необходимо принимать во внимание возможность исходного высокого уровня ЦВД и ДЛАСис.
- Интенсивная терапия кардиогенного шока у пациентов с преобладающей ХСН чаще осложняется развитием нарушений ритма сердца вследствие характерного для этих больных увеличения размеров камер сердца. Тахикардии на фоне терапии инотропными препаратами могут потребовать назначения парентеральных форм β-адреноблокаторов (метопролола или эсмолола).

### **Кардиогенный отек легких у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности на фоне COVID-19**

- Наиболее распространенный вариант острой декомпенсации ХСН, связанный с повышением давления в левом предсердии (ДЛП) и развитием выраженной легочной венозной гипертензии.
- Предрасполагающие факторы при COVID-19:
  - развитие суправентрикулярных тахикардий с неизбежным ростом ДЛП;
  - перегрузка объемом при нарушении контроля за приемом жидкости на фоне лихорадки;
  - индуцированное инфекционным процессом снижение сократительной способности миокарда с ростом конечно-диастолического давления левого желудочка (КДДЛЖ) и ДЛП.
- Наиболее чувствительный и специфичный диагностический признак: увеличение ДЗЛА, отражающее рост давления в левом предсердии. При недоступности в условиях ОРИТ многопрофильных стационаров постановки катетера в легочную артерию – использование ЭхоКГ (увеличение размеров левого предсердия в динамике, наличие повышенного расчетного ДЛАСис, увеличение КДО левого желудочка и нарастание степени относительной митральной недостаточности).
- Описанные признаки повреждения левых отделов сердца при ЭхоКГ менее выражены, если тяжелые нарушения газообмена вызваны собственно вирусной инфекцией COVID-19. Учитывая влияние тяжелой пневмонии на фоне COVID-19 на сосудистое русло малого круга, у такого пациента будут более представлены признаки перегрузки правых отделов сердца: рост расчетного ДЛАСис, увеличение размеров правого желудочка, нарастание степени недостаточности трехстворчатого клапана, возможно снижение TAPSE.
- Интенсивная терапия кардиогенного отека легких:
  - коррекция нарушений газообмена;
  - последующее применение венозных вазодилататоров и диуретиков.
- Коррекция гипоксемии при снижении SaO<sub>2</sub> менее 90%:
  - в качестве первой ступени - ингаляции кислорода;

- в случае ее неэффективности – перевода пациента на неинвазивную вентиляцию легких в режиме СРАР или ViРАР.
- если при этом не удастся поддержать  $PaO_2 >60$  мм рт.ст. и  $PaCO_2 <50$  мм рт. ст., показана интубация трахеи и перевод пациента на ИВЛ.
- При выборе вазодилататоров предпочтение должно отдаваться препаратам с преимущественным воздействием на венозное русло:
  - нитроглицерин;
  - изосорбида динитрат в дозе 0,3 – 1,5 мкг/кг/мин. Возможно болюсное введение изосорбида динитрата в дозе 250 мкг под контролем АД.
- В случаях, когда у пациента с ХСН кардиогенный отек легких развивается на фоне нормального или сниженного АД и недостаточной производительности сердца, необходимо назначение инотропных препаратов. В этих клинических ситуациях предпочтение необходимо отдать добутамину, учитывая его воздействие как на  $\beta_1$ -, так и на  $\beta_2$ -адренорецепторы или левосимендану, принимая во внимание способность этого препарата снижать ДЗЛА и ДЛА.

### **Влияние искусственной вентиляции легких в случае тяжелой пневмонии, вызванной COVID-19, на гемодинамику пациентов с сопутствующими заболеваниями сердца**

- ИВЛ у пациентов с тяжелой пневмонией при COVID-19 требует применения специальных респираторных подходов, предполагающих значимое повышение внутригрудного давления (положительное давление конца выдоха (ПДКВ), маневр мобилизации альвеол). Это может оказывать неблагоприятное воздействие на гемодинамику у пациентов с сопутствующими заболеваниями сердца.
- Перевод на ИВЛ и повышенный уровень ПДКВ положительно влияют на застой в малом круге кровообращения и кардиогенный отек легких. Это обусловлено тем, что увеличенное внутригрудное давление снижает преднагрузку и постнагрузку левого желудочка.
- Развитие артериальной гипотонии при ИВЛ у больных с сопутствующими повреждениями левых отделов сердца может быть связано с гиповолемией, но не со снижением сократительной способности левого желудочка.
- Высокое внутригрудное давление отрицательно воздействует на правый желудочек, что связано со значимым снижением его преднагрузки и увеличением постнагрузки. При исходной тяжелой дисфункцией правого желудочка (некоррегированные септальные дефекты, бивентрикулярная сердечная недостаточность, легочная артериальная гипертензия) перевод на ИВЛ и назначение ПДКВ могут сопровождаться гемодинамической нестабильностью, требующей начала инотропной поддержки. В этих случаях рекомендуется ЭхоКГ-контроль правых отделов сердца (динамика размеров, степени выраженности трикуспидальной регургитации, расчетного ДЛАСис и TAPSE).

### **Нарушения гемодинамики у пациентов с COVID-19, вызванные сепсисом**

- Гемодинамическая модель на начальных этапах сепсиса у пациентов с COVID-19 – выраженная вазоплегия со значительным снижением АД:
  - ЭхоКГ, метод Фика и данные термодилуции указывают на повышенные показатели производительности сердца (СИ может превышать 3,5 л/мин/м<sup>2</sup>) на фоне низкого периферического сопротивления сосудов большого круга;
  - $SvO_2 >70\%$ , но сохраняется увеличенная  $\Delta AVpCO_2$  вследствие нарушения тканевого дыхания.
- Коррекция артериальной гипотонии предполагает назначение вазопрессора норэпинефрина в дозе 0,03 – 0,5 мкг/кг/мин.

- На поздних стадиях септического шока развиваются повреждения миокарда со снижением сократительной способности, что может потребовать назначения описанной выше инотропной терапии.
- У пациентов с предрасполагающей тяжелой СН уже на начальных стадиях септического шока, ассоциированного с COVID-19, может быть необходимой комбинация инотропной и вазопрессорной терапии.

## **Трансплантация сердца и посттрансплантационный период при пандемии COVID-19.**

### **Лист ожидания трансплантации сердца. Информированное согласие.**

- Пациенты из листа ожидания должны быть информированы (с занесением данной информации в информированное согласие как дополнение к нему):
  - возможно отказаться от трансплантации на период пандемии, но это приведет к увеличению ожидания трансплантации сердца и возрастанию риска смерти.
  - существует риск снижения числа доноров на фоне увеличения пациентов с лихорадкой, что увеличит сроки ожидания трансплантации;
  - существует риск передачи SARS-CoV-2 от донора реципиенту;
  - существует риск развития у реципиента COVID-19 после трансплантации из источников, не связанных с донором;
  - после выписки необходимо строго соблюдать самоизоляцию;
  - после выписки в случае развития осложнений, инфекционных заболеваний оказание помощи будет осуществляться согласно маршрутизации принятой на данный момент времени согласно эпидемиологической обстановки;
  - для снижения риска инфекционных осложнений возможно уменьшение иммуносупрессивной терапии в посттрансплантационном периоде, что может повысить риск отторжения трансплантированного органа.
- В настоящее время нет достаточных доказательств о необходимости скрининга на SARS-CoV-2 у бессимптомных пациентов из листа ожидания трансплантации, хотя некоторые страны (например, Испания) рекомендовали это. Политика выполнения скрининга на SARS-CoV-2 принимается локальным трансплантационным Центром самостоятельно на основе доступности тестирования на SARS-CoV-2 и ожидаемого времени получения результатов.
- Учитывая эпидемиологическую обстановку и риски инфекционных осложнений в посттрансплантационном периоде у стабильных пациентов (UNOS 2) трансплантация сердца может быть отсрочена до улучшения эпидемиологической ситуации. Предпочтение следует отдавать urgentным пациентам (UNOS 1A, 1B).
- При технической возможности следует отдавать предпочтение имплантации искусственного левого желудочка.

### **Пациенты после трансплантации сердца и COVID-19**

- **Рекомендации пациентам о действиях в условиях карантина.**
- Пациентов после трансплантации, учитывая иммуносупрессивную терапию, следует относить к группе повышенного риска, хотя недостаточно данных в настоящее время подтверждающих это.
- Пациентам, перенесшим трансплантацию, рекомендуется самоизолироваться (оставаться дома и избегать любых очных контактов с другими людьми) в течение

по крайней мере 12 недель, начиная с объявления карантина. Рекомендуется обеспечить доставки иммуносупрессивной терапии и других медикаментов на дом пациента.

- Если пациент подозревает, что у него может быть COVID-19 или другая инфекция, он должен об этом сообщить по телефону горячей линии или позвонив в службу скорой медицинской помощи, а также своему лечащему врачу-трансплантологу. Таким больным не рекомендуется выходить из дома, повышая риск заражения других людей.
- В случае подтверждения инфекции, в том числе COVID-19, лечащему врачу по месту пребывания пациента рекомендуется связаться с лечащим врачом-трансплантологом, с целью удаленного консультирования и коррекции иммуносупрессивной терапии.
- Пациентам самостоятельно не следует прекращать иммуносупрессию в случае инфекции, без соответствующей рекомендации специалистом по трансплантации.
- **Рекомендации при выявлении инфекционного процесса.**
- Пациенты после трансплантации сердца подлежат госпитализации если:
  - Возраст более 60 лет,
  - Наличие сопутствующей тяжелой патологии,
  - Сохраняется лихорадка более 3 суток.
- **Для перевода в отделение реанимации** следует руководствоваться стандартными критериями, а также при выявлении клиники СН и/или выявления при ЭхоКГ прогрессирующей дилатации камер сердца, снижении фракции выброса левого желудочка.

### **Особенности иммуносупрессивной терапии при COVID-19**

- При подтвержденном инфекционном процессе, в том числе COVID-19, следует редуцировать иммуносупрессивную терапию, отменив микофенолат мофетил (микофеноловая кислота) и эверолимус. При достижении контроля за инфекционным процессом следует возобновить прерванную терапию в дозах согласованных с консультирующим врачом трансплантологом.
- В случае развития тяжелых форм COVID-19 следует использовать необходимую терапию COVID-19 с учетом лекарственных взаимодействий с иммуносупрессивной терапией под контролем концентрации препаратов в крови.
- Лопинавир + ритонавир взаимодействуют со следующими препаратами:
  - Циклоспорин, такролимус, метилпреднизолон, преднизолон – потенциально может взаимодействовать, требуется оценка концентрации препаратов в крови (когда возможно);
  - Микофенолата мофетил – потенциально может взаимодействовать с эффектом снижения или повышения препаратов в крови
  - Эверолимус – взаимодействие неизвестно, но сиролимус (препарат этой же группы) обладает сильным взаимодействием, повышая концентрацию лопинавира + ритонавира, требует коррекции иммуносупрессивной терапии.
  - Азатиоприн, базиликсимаб, антитимоцитарный глобулин – не обладает взаимодействием.

## Лекарственная терапия сочетания COVID-19 и сердечно-сосудистых заболеваний

### Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и COVID-19

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

### Статины

- Статины оказывают множественные иммуномодулирующие эффекты и могут способствовать повышению врожденного противовирусного иммунного ответа.
- В эксперименте на моделях, инфицированных вирусом гриппа, комбинация статинов и кофеина снижала выраженность повреждения легких.
- Рекомендуется продолжить прием статинов, если они были уже назначены.
- При наличии показаний для терапии статинами и в отсутствии противопоказаний рассмотреть вопрос о назначении терапии статинами.
- Возможны лекарственные взаимодействия с противовирусными препаратами (см. раздел Взаимодействие препаратов, применяемых для лечения COVID-19 и сердечно-сосудистых заболеваний).

### Нестероидные противовоспалительные средства, в том числе аспирин

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

### **Применение кортикостероидов**

- Кортикостероиды у пациентов с пневмонией при COVID-19 не рекомендованы, если нет других показаний (например, обострение ХОБЛ).
- Кортикостероиды были ассоциированы с повышенным риском смерти у пациентов с гриппом замедленным клиренсом РНК вируса при Ближневосточном респираторном синдроме (MERS).
- Хотя кортикостероиды широко используются при лечении острого тяжелого респираторного синдрома (SARS), нет доказательств их пользы, есть доказательства краткосрочного и долгосрочного вреда.
- Обсуждается возможность прекращения ингаляции стероидов, поскольку они могут снижать местный иммунитет и способствовать репликации вируса, если это не обусловлено специфичными показаниями для этих препаратов.

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

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

### **Взаимодействие препаратов, применяемых для лечения COVID-19 и сердечно-сосудистых заболеваний**

- В настоящее время не существует специфической эффективной терапии COVID-19, однако проводится большое количество исследований и изучаются различные препараты. В отсутствие доказанной терапии следует руководствоваться актуальными международными и национальными алгоритмами и схемами.
- Важно знать лекарственные взаимодействия используемых для лечения COVID-19 препаратов с кардиологическими лекарственными средствами.

### **Статины и терапия COVID-19**

- При необходимости назначения с лопинавиром + ритонавиром – начинать с наименьшей возможной дозы розувастатина (максимальная доза 10 мг) и аторвастатина (максимальная доза 20 мг) с последующей титрацией. Можно рассмотреть правастатин и питавастатин. Не назначать ловастатин и симвастатин.

### **Антиаритмические и ритм-урежающие препараты и терапия COVID-19**

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

### **Блокаторы кальциевых каналов и терапия COVID-19**

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

### **Антитромбоцитарные препараты и терапия COVID-19**

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

### **Антикоагулянты и терапия COVID-19**

- **Лопинавир + ритонавир**
  - Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении антикоагулянтов и ингибиторов протеазы.
  - Применения аписабана следует избегать, либо уменьшить дозу (5 или 10 мг) на 50% при одновременной системной терапии ингибиторами P-гликопротеина и CYP450 3A4.
  - Одновременное применение дабигатрана с ритонавиром не рекомендуется у пациентов с нарушением функции почек. При необходимости одновременного применения показан клинический и лабораторный контроль, коррекция дозы дабигатрана по мере необходимости, наблюдение за пациентом на предмет развития кровотечений.
  - Следует избегать одновременного применения ривароксана с ингибиторами P-гликопротеина и CYP450 3A4.
  - При приеме варфарина и ингибиторов протеазы показан частый контроль МНО с соответствующей коррекцией дозы варфарина, особенно после начала, прекращения или изменения дозы ингибитора(ов) протеазы.
- **Рибавирин**
  - Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении антикоагулянтов и рибавирина.
  - При одновременном приеме варфарина и рибавирина показан частый контроль МНО с соответствующей коррекцией дозы варфарина, в течение 4 нед после начала или прекращения терапии рибавирином. Необходимо наблюдение за пациентом на предмет развития кровотечений.
- **Глюкокортикоиды или адренкортикотропные препараты**
  - Тщательный мониторинг клинических и лабораторных признаков измененного антикоагулянтного ответа. Пациентам следует рекомендовать своевременно сообщать о любых признаках и симптомах кровотечения или тромботических осложнений.
- Клинические данные о неблагоприятном взаимодействии финголимода, хлорохина/гидроксихлорохина с антикоагулянтами отсутствуют.



## Список литературы

1. "Product Information. Agenerase (amprenavir)." Glaxo Wellcome, Research Triangle Pk, NC.
2. "Product Information. Crixivan (indinavir)." Merck & Co, Inc, West Point, PA.
3. "Product Information. Eliquis (apixaban)." Bristol-Myers Squibb Canada Inc, Montreal, IN.
4. "Product Information. Evotaz (atazanavir-cobicistat)." Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ.
5. "Product Information. Fortovase (saquinavir)" Roche Laboratories, Nutley, NJ.
6. "Product Information. Lexiva (fosamprenavir)." GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC.
7. "Product Information. Norvir (ritonavir)." Abbott Pharmaceutical, Abbott Park, IL.
8. "Product Information. Prezista (darunavir)." Ortho Biotech Inc, Bridgewater, NJ.
9. "Product Information. Viracept (nelfinavir)." Agouron Pharma Inc, La Jolla, CA.
10. "Product Information. Xarelto (rivaroxaban)." Bayer Inc, Toronto, IA.
11. Баутин А.Е., Мазурок В.А., Осовских В.В., Афанасьева К.Ю. Гемодинамические эффекты маневра мобилизации альвеол у пациентов кардиохирургического профиля с систолической дисфункцией левого желудочка// Анестезиология и реаниматология. - 2014. - Т. 59. № 6. - С. 43-48.
12. Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 4 от 27.03.2020
13. A statement from the International Society of Hypertension on COVID-19. <https://ish-world.com/news/a-statement-from-the-International-Society-of-Hypertension-on-COVID-19/>
14. Alhogbani T. Acute myocarditis associated with novel Middle east respiratory syndrome coronavirus. *Ann Saudi Med* 2016;36:78-80.
15. Alon D, Stein GY, Korenfeld R, Fuchs S. Predictors and outcomes of infection-related hospital admissions of heart failure patients. *PLoS One* 2013;8:e72476.
16. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*. Published online March 19, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4326 file:///Users/anzh/Desktop/jama\_arentz\_2020\_id\_200020.pdf
17. ASE Statement on Protection of Patients and Echocardiography Service Providers During the 2019 Novel Coronavirus Outbreak. ASEcho.org
18. AST Transplantation. COVID 19 Organ Donation and Transplant Town Hall. webinar was recorded on March 23, 2020: <https://www.youtube.com/watch?v=LUM8-vDH-kI&feature=youtu.be>
19. Badawi A, Ryoo SG. *Int J Infect Dis*. 2016;49:129-133
20. Barnes M, Heywood AE, Mahimbo A., et al. Acute myocardial infarction and influenza: a meta-analysis of case-control studies. *Heart*. 2015;101(21):1738-47. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307691.
21. Brigham and Women's Hospital COVID-19 Critical Care Clinical Guidelines. <http://www.covidprotocols.org/>
22. Brozovic M, Gurd LJ "Prothrombin during warfarin treatment." *Br J Haematol* 24 (1973): 579-88
23. BSE Clinical guidance regarding provision of echocardiography during the COVID-19 pandemic. Bsecho.org
24. Cerner Multum, Inc. "Australian Product Information." O O
25. Cerner Multum, Inc. "UK Summary of Product Characteristics." O O
26. Cerner Multum, Inc. "UK Summary of Product Characteristics." O O
27. Chan JWM, et al. *Thorax*. 2003;58:686-689. Booth CM, et al. *JAMA*. 2003;289:2801-2809
28. Chen C, Zhou Y, Wang DW. ARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz*. 2020 Mar 5. doi: 10.1007/s00059-020-04909-z.
29. Chen C. et al. Analysis of myocardial injury in patients with COVID-19 and association between concomitant cardiovascular diseases and severity of COVID-19
30. Choi AD, Abbara S, Branch KR, Feuchtner GM, Ghoshhajra B, Nieman K, Pontone G, Villines TC, Williams MC, Blankstein R, Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidance for Use of Cardiac Computed Tomography Amidst the COVID-19 Pandemic, *Journal of Cardiovascular Computed Tomograph*, <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2020.03.002>
31. Coronavirus: COVID-19 Information for transplant professionals. <https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2020/03/Coronavirus-transplant-information-25th-March-2020.pdf>
32. Darlington MR "Hypoprothrombinemia during concomitant therapy with warfarin and saquinavir." *Ann Pharmacother* 31 (1997): 647
33. Elkind M.S., Harrington R.A., Benjamin I.J. Role of the American Heart Association in the Global COVID-19 Pandemic. Originally published 17 Mar 2020 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046749> <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046749>
34. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020 Mar 11. pii: S2213-2600(20)30116-8. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8. [Epub ahead of print] [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30116-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30116-8/fulltext)

35. Ferrario C.M., Jessup J., Gallagher P.E., et al. Effects of renin-angiotensin system blockage on renal angiotensin-(1-7) forming enzymes and receptors. *Kidney Int.*, 2005; 68: 2189-96
36. Frederik G.P. et al. Catheterization Laboratory Considerations During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic: From ACC's Interventional Council and SCAI. *JACC*, March 2020 DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.021
37. Gao Y. Diagnostic Utility of Clinical Laboratory Data Determinations for Patients with the Severe COVID-19. *J Med Virol.* 2020 Mar 17. doi: 10.1002/jmv.25770.
38. Gatti G, Alessandrini A, Camera M, Di Biagio A, Bassetti M, Rizzo F "Influence of indinavir and ritonavir on warfarin anticoagulant activity." *AIDS* 12 (1998): 825-6
39. Grasselli G. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy. *JAMA* 2020. Published Online 13.03.2020, DOI:10.1001/jama.2020.4031.
40. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al.. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New Eng J Med.* February 28, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. [epub ahead of print].
41. Hamblin TJ "Interaction between warfarin and phenformin." *Lancet* 2 (1971): 1323
42. Hansen RA, Tu W, Wang J, Ambuehl R, McDonald CJ, Murray MD "Risk of adverse gastrointestinal events from inhaled corticosteroids." *Pharmacotherapy* 28 (2008): 1325-34
43. HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19 <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>
44. <http://www.chinacdc.cn/en/COVID19>
45. <http://www.covid19-druginteractions.org/>
46. <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
47. <https://nhsbtbde.blob.core.windows.net/umbraco-assets-corp/18016/donation-international-reflections-17032020.pdf>
48. <https://pubs.rsna.org/doi/pdf/10.1148/radiol.2020200847>
49. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/18/15/25/troponin-and-bnp-use-in-covid19>
50. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19_en.pdf)
51. <https://www.heart.org/en/about-us/coronavirus-covid-19-resources>, дата обращения 18.03.2020
52. [https://www.journalofcardiovascularct.com/article/S1934-5925\(20\)30125-8/pdf](https://www.journalofcardiovascularct.com/article/S1934-5925(20)30125-8/pdf)
53. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.29.20027698v2>, <https://medium.com/@nigam/higher-co-infection-rates-in-covid19-b24965088333>
54. <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2213-2600%2820%2930120-X>
55. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J.* 16 Mar: [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa190>
56. Hui H., Zhang Y., Yang X. et al. Clinical and radiographic features of cardiac injury in patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Medrxiv.org*, posted 27.02.2020. DOI: 10.1101/2020.02.24.20027052.
57. Hypertension Canada's Statement on: Hypertension, ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers and COVID-19. <https://hypertension.ca/wp-content/uploads/2020/03/2020-30-15-Hypertension-Canada-Statement-on-COVID-19-ACEi-ARB.pdf>
58. Itkonen MK, Tornio A, Lapatto-Reiniluoto O et al. Clopidogrel Increases Dasabuvir Exposure With or Without Ritonavir, and Ritonavir Inhibits the Bioactivation of Clopidogrel. *Clin Pharmacol Ther* 2019;105:219-228.
59. Knoell KR, Young TL, Cousins ES "Potential interaction involving warfarin and ritonavir." *Ann Pharmacother* 32 (1998): 1299-302
60. Koch-Weser J, Sellers EM "Drug interactions with coumarin anticoagulants (second of two parts)." *N Engl J Med* 285 (1971): 547-58
61. Koch-Weser J, Sellers EM "Drug interactions with coumarin anticoagulants (first of two parts)." *N Engl J Med* 285 (1971): 487-98
62. Ku LL, Ward CO, Durgin SJ "A clinical study of drug interaction and anticoagulant therapy." *Drug Intell Clin Pharm* 4 (1970): 300-6
63. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med* 2018;378:345-353.
64. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, Azman AS, Reich NG and Lessler J. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* March 10, 2020. doi:10.7326/M20-0504. [epub ahead of print].
65. Li, B., Yang, J., Zhao, F. et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* (2020). <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9> <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00392-020-01626-9>

66. Liu K, Fang YY, Deng Y et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)* 2020. Feb 7. doi: 10.1097/CM9.0000000000000744.
67. 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.
68. Liu, Yang et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19 *The Lancet Infect Dis*, Published:March 19, 2020 DOI:[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30232-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2)
69. Llibre JM, Romeu J, Lopez E, Sirera G "Severe interaction between ritonavir and acenocoumarol." *Ann Pharmacother* 36 (2002): 621-3
70. Mahmud E. The Evolving Pandemic of COVID-19 and Interventional Cardiology. Position of President of Society for Cardiovascular Angiography & Interventions. [www.scai.org](http://www.scai.org), 16.03.2020.
71. Marsousi N, Daali Y, Fontana P et al. Impact of Boosted Antiretroviral Therapy on the Pharmacokinetics and Efficacy of Clopidogrel and Prasugrel Active Metabolites. *Clin Pharmacokinet* 2018;57:1347-1354.
72. Mehra MR, Ruschitzka F, COVID-19 Illness and Heart Failure: A Missing Link? *JACC: Heart Failure* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.03.004>.
73. Moriarty LF, et al. "Public health responses to Covid-19 outbreaks on cruise ships — worldwide, February -March" *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; Published online March 23 DOI: 10.15585/mmwr.mm6912e3.
74. Newshan G, Tsang P "Ritonavir and warfarin interaction." *AIDS* 13 (1999): 1788-9
75. Nguyen JL, Yang W, Ito K, et al. Seasonal Influenza Infections and Cardiovascular Disease Mortality. *JAMA Cardiol.* 2016 Jun 1;1(3):274-81. doi:10.1001/jamacardio.2016.0433.
76. NHSBT/BTS guidance for clinicians on consent for solid organ transplantation in adults and living organ donation in the context of the COVID-19 pandemic. <https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2020/03/NHSBT-BTS-consent-guidance-COVID-19-26.3.20.pdf>
77. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China [Chinese]. *Chinese Center for Disease Control and Prevention Weekly* 2020;41:145–51.
78. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. Published online March 23, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4683
79. Park JH, Balmain S, Berry C, Morton JJ, McMurray JJV. Potentially detrimental cardiovascular effects of oxygen in patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *Heart* 2010;96:533–53.
80. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016 Aug;18(8):891-975.
81. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. [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)
82. Prescribing information. Brilinta (ticagrelor). Wilmington, DE: AstraZeneca LP, 07/2011.
83. Prioritisation-of-heart-failure-service-provision-during-Covid-19, Британское общество Сердечной недостаточности
84. Product monograph. Brilinta (ticagrelor). Mississauga, Ontario, Canada: AstraZeneca CanadaInc., May 2011.
85. Putot A., Chague F., Manckoundia P., on Behalf of RICO Survey. Post-Infectious Myocardial Infarction: New Insights for Improved Screening. *J Clin Med.* 2019; 8(6): 827. doi: 10.3390/jcm8060827
86. Rivar MB, Bajwa EK, Januzzi JL, et al. Prognostic significance of elevated cardiac troponin-T levels in acute respiratory distress syndrome patients. *PLoS One.* 2012;7(7):e40515. doi: 10.1371/journal.pone.0040515.
87. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020; Mar 3. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x
88. Sandau KE et al. Update to Practice Standards for Electrocardiographic Monitoring in Hospital Settings: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2017 Nov 7;136(19):e273-e344. doi: 10.1161/CIR.0000000000000527.
89. Sawamura A, Okumura T, Ito M, Ozaki Y, Ohte N, Amano T, Murohara T, Investigators CP. Prognostic value of electrocardiography in patients with fulminant myocarditis supported by percutaneous venoarterial extracorporeal membrane oxygenation- analysis from the CHANGE PUMP study. *Circ J.* 2018;82(8):2089-2095.
90. Schumann J., Henrich E.C., Strobl H. et al. Inotropic agents and vasodilator strategies for the treatment of cardiogenic shock or low cardiac output syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jan 29;1.
91. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* ePub: 18 March 2020.

- DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e2>  
[https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6912e2.htm?s\\_cid=mm6912e2\\_w#suggestedcitation](https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6912e2.htm?s_cid=mm6912e2_w#suggestedcitation)
92. Stading JA "Effects of prednisone on the International Normalized Ratio." *Am J Health Syst Pharm* 63 (2006): 2354-2356
  93. Statement of the European Society of Hypertension (ESH) on hypertension, Renin Angiotensin System blockers and COVID-19 <https://www.eshonline.org/spotlights/esh-statement-on-covid-19/>
  94. Suzuki T, Koga H, Yamazaki S, Saeki H, Tanaka H, Nishimura M, Nakaseko C, Nakasa H, Nakamura H, Ariyoshi N, Kitada M. Probable interaction between warfarin and antitumor agents used in R-ESHAP chemotherapy. *Clin Ther.* 2008 Jun;30(6):1155-9. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.06.008.
  95. van Doremalen N. et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *NEJM* Published online March 17, 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2004973 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2004973?downloadfile=downloadFigures&id=f1&doi=10.1056/NEJMc2004973>
  96. Veronese G, Ammirati E, Cipriani M, Frigerio M. Fulminant myocarditis: Characteristics, treatment, and outcomes. *Anatol J Cardiol.* 2018;19(4):279-286.
  97. Wadman B, Werner I "Thromboembolic complications during corticosteroid treatment of temporal arteritis." *Lancet* 1 (1972): 907
  98. Wakai A, McCabe A, Kidney R, Brooks SC, Seupaul RA, Diercks DB, Salter N, Fermann GJ, Pospisil C. Nitrates for acute heart failure syndromes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD005151.
  99. 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.
  100. Wang YH, Zhang GH, Zhang LL, Luo JL, Gao L. Adrenal hemorrhage in a patient with systemic lupus erythematosus. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2019 Dec 18;51(6):1178-1181.
  101. Watkins J. Preventing a covid-19 pandemic. *BMJ.* 2020;m810. DOI:10.1136/bmj.m810
  102. Weng C-L, Zhao Y-T, Liu Q-H, Fu C-J, Sun F, Ma Y-L, Chen Y-W, He Q-Y. Meta-analysis: noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Ann Intern Med* 2010;152:590–600.
  103. WHO Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report—41. [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200301-sitrep-41-covid-19.pdf?sfvrsn=6768306d\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200301-sitrep-41-covid-19.pdf?sfvrsn=6768306d_2)
  104. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID19). Geneva: WHO; 2020. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/whochina-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
  105. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* Published online February 24, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.2648 5. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762130>
  106. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020. Published online 24.02.2020, DOI:10.1001/jama.2020.2648.
  107. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications *European Heart Journal.* Published online 18 March 2020, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa231> <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehaa231/5809453>
  108. Xu Z, Shi L, Wang Y et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020 Feb 18. pii: S2213-2600(20)30076-X.
  109. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases* (2020), doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017> [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(20\)30136-3/pdf](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(20)30136-3/pdf)
  110. Yang X, Yu Y, Xu J et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020.], [Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz* 2020.
  111. Zeng J., Huang J., Pan L. How to balance acute myocardial infarction and COVID-19: the protocols from Sichuan Provincial People's Hospital. *Intensive Care Med* 2020, DOI:10.1007/s00134-020-05993-9.
  112. Zhong Y, Ma Y, Zhang J, et al. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020 Mar 5. doi:10.1038/s41569-020-0360-5. [Epub ahead of print].
  113. Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020. <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2930566-3>
  114. Zhu ZW. Et al. Comparison of heart failure and 2019 novel coronavirus pneumonia in chest CT features and clinical characteristics. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2020 Mar 4;48(0):E007. doi:

10.3760/cma.j.cn112148-20200218-00093.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32129583>

[Epub ahead of print]