

Особенности ведения пациентов с фибрилляцией предсердий во время пандемии COVID-19: актуальные вопросы и возможные ответы

Д.А. Напалков✉, А.А. Соколова, А.И. Скрипка

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия
✉dminap@mail.ru

Аннотация

Данная публикация посвящена тактике ведения пациентов с фибрилляцией предсердий во время пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Среди ключевых вопросов, актуальных в данный период времени, мы посчитали возможным рассмотреть эпидемиологию, распространенность и патофизиологические механизмы развития фибрилляции предсердий у пациентов с COVID-19, а также лечебные стратегии в отношении необходимой госпитализации, контроля/восстановления ритма и профилактики тромбоземболических осложнений. Отдельным вопросом рассматривается тактика в отношении назначения или продолжения терапии, направленной на профилактику тромбоземболических осложнений и возможных неблагоприятных межлекарственных взаимодействий у пациентов, проходящих лечение от COVID-19 и получающих антикоагулянтную терапию прямыми оральными антикоагулянтами по поводу фибрилляции предсердий.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, COVID-19, тромбоземболические осложнения, антикоагулянтная терапия

Для цитирования: Напалков Д.А., Соколова А.А., Скрипка А.И. Особенности ведения пациентов с фибрилляцией предсердий во время пандемии COVID-19: актуальные вопросы и возможные ответы. Consilium Medicum. 2021; 23 (1): 32–34. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200669

Best Practice

Features of the management of patients with atrial fibrillation during the COVID-19 pandemic: current questions and possible answers

Dmitry A. Napalkov✉, Anastasiya A. Sokolova, Alena I. Skripka

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
✉dminap@mail.ru

Abstract

This publication is devoted to the tactics of management of patients with atrial fibrillation during the pandemic of new coronavirus infection (COVID-19). Among the key issues of relevance during this period, we thought it possible to consider the epidemiology, prevalence, and pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation in patients with COVID-19, as well as treatment strategies with regard to obvious hospitalization, rhythm control/restoration and prevention of thromboembolic events. A separate issue is the tactics regarding the prescription or continuation of therapy aimed at the prevention of thromboembolic events and possible drug interactions in patients treated for COVID-19 and receiving anticoagulant therapy with direct oral anticoagulants for atrial fibrillation.

Keywords: atrial fibrillation, COVID-19, thromboembolic events, anticoagulant therapy

For citation: Napalkov DA, Sokolova AA, Skripka AI. Features of the management of patients with atrial fibrillation during the COVID-19 pandemic: current questions and possible answers, Consilium Medicum. 2021; 23 (1): 32–34. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200669

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в 2020 г. захватила мир, дала серьезный повод для размышления клиницистам и обозначила цели исследований для ученых, особенно в области кардиологии. В отличие от гриппа H1N1, который поражает в основном людей среднего возраста обоих полов, при COVID-19 заболеваемость и смертность выше у мужчин, лиц пожилого возраста и имеющих сердечно-сосудистую патологию. Кроме того, имеются данные о том, что умеренное и тяжелое течение COVID-19 может приводить к поражению миокарда (миокардит) и повышенному риску возникновения сердечных аритмий (в частности, фибрилляции предсердий – ФП). В нашей статье мы постарались ответить на основные вопросы из клинической практики, которые задают себе практикующие врачи, столкнувшиеся с влиянием нового вируса на спектр кардиологических заболеваний и особенности их проявлений.

Как часто развиваются разные виды аритмий у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19?

В публикациях из Китая, относящихся к начальным этапам пандемии, было отмечено выявление клинически значимых аритмий у 17% пациентов, госпитализированных с COVID-19. При тяжелом течении новой коронавирусной инфекции, когда пациент попадал в отделение интенсивной терапии и реанимации, частота выявляемых аритмий была существенно

выше и достигала 44% [1]. В одном из последних исследований А. Bhatla и соавт. [2] в анализ были включены 700 пациентов с верифицированным COVID-19, поступивших в госпиталь Университета Пенсильвании с 6 марта по 19 мая 2020 г. Средний возраст поступивших составил 50 лет; 45% из них были мужчины, 71% – афроамериканцы; 11% были переведены в отделение интенсивной терапии и реанимации. У этой группы пациентов было зафиксировано 9 случаев остановки сердца, у 25 пациентов впервые была выявлена ФП, у 9 – отмечались клинически значимые брадиаритмии и у 10 – пробежки желудочковой тахикардии.

Какова встречаемость ФП у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19?

На основании имеющихся данных можно говорить о том, что ФП встречается у 19–21% госпитализированных по поводу COVID-19 пациентов [3, 4]. В относительно недавно опубликованном материале Итальянского национального института здоровья было указано на наличие ФП в анамнезе 24,5% из общего числа 355 пациентов (средний возраст – 79,5 года; 70% мужчин), погибших от COVID-19 [5].

Какие патофизиологические механизмы приводят к манифестации ФП у пациентов с COVID-19?

За относительно короткое время пребывания в организме вируса COVID-19 сложно предположить, что он настолько сильно активирует процессы фиброза в миокарде: обычно

для этого требуются месяцы и годы [6]. Как правило, пациенты, у которых манифестировала ФП, имели более старший возраст и как минимум один дополнительный фактор риска (например, артериальную гипертензию) в сравнении с теми, у которых ФП не была зафиксирована [7].

В то же время влияние самой инфекции COVID-19 тоже невозможно исключить. В числе вероятных механизмов рассматриваются следующие [6]:

1. **Активация путей метаболизма, ассоциированных с рецепторами к ангиотензинпревращающему ферменту-2** (карбокисептидаза человека, представляющая трансмембранный белок, N-концевой домен которого является местом присоединения и последующего проникновения в организм вируса SARS-CoV-2). Это происходит у пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2-го типа, хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек, взаимосвязь которых с ФП хорошо известна.
2. **Цитокиновый шторм.** Резкое высвобождение провоспалительных цитокинов может приводить к апоптозу и гибели кардиомиоцитов, что, в свою очередь, вызывает нарушение процессов реполяризации и сердечные (в частности, предсердные) аритмии.
3. **Эндотелиальная дисфункция.** Она провоцируется рядом механизмов при COVID-19 и, в свою очередь, усиливает оксидативный стресс, продукцию провоспалительных цитокинов и ослабляет NO-зависимую вазодилатацию. Все это повышает риск развития ФП.
4. **Нарушения водно-электролитного баланса.** Гипокалиемия выявляется у 61% пациентов с COVID-19 [8] и связана с избыточной потерей калия с мочой и/или через желудочно-кишечный тракт.
5. **Гипоксия.** Целый ряд механизмов, в основе которых лежит гипоксия (например, активация симпатoadrenalной системы), повышает аритмическую нестабильность миокарда.

Какая стратегия используется для осуществления контроля ритма и контроля частоты сердечных сокращений у пациентов с ФП на фоне COVID-19?

Основой лечения данных пациентов считается интенсивная терапия, направленная на устранение гипоксии, системного воспаления и ряда других триггеров развития ФП, таких как гипокалиемия, гипомagneмизм и ацидоз. Экстренную кардиоверсию следует рассмотреть у гемодинамически нестабильных пациентов с ФП (в том числе при инфаркте миокарда или развитии острой сердечной недостаточности). У крайне тяжелых пациентов с COVID-19 и гемодинамической нестабильностью вследствие пароксизма ФП предпочтительным вариантом восстановления синусового ритма является внутривенное введение амиодарона [9]. В то же время следует помнить о том, что у таких пациентов амиодарон может приводить к острому токсическому поражению легких и тяжелой гипотонии. Контроль частоты сердечных сокращений у таких пациентов рекомендуется осуществлять с помощью внутривенного введения дилтиазема [10]. У госпитализированных пациентов с COVID-19 и ФП, получающих антиаритмики, при отсутствии признаков гемодинамической нестабильности рекомендуются их отмена и назначение β -адреноблокаторов или недигидропиридиновых антагонистов кальция в сочетании с дигоксином (или без него) [11]. Это позволяет уменьшить риск развития удлинения интервала QT, что может происходить на фоне применения этиотропной терапии (гидрохлорохин, азитромицин, лопинавир/ритонавир), развития миокардита и/или электролитных нарушений. Все запланированные по поводу ФП процедуры абляции должны быть отложены минимум на 3 мес, за исключением клинических ситуаций (например, развитие сердечной недостаточности на фоне ФП).

Какие изменения развиваются в системе гемостаза при COVID-19?

Первые данные, полученные из Китая, свидетельствовали о том, что тромбоэмболические осложнения выявлялись с четко не дифференцированной частотой, т.е. у 15–85% пациентов с COVID-19 [12]. Нарушения в системе гемостаза при COVID-19, по-видимому, повышают риск тромбоэмболий и у пациентов с ФП. Это может быть связано с целым рядом механизмов:

1. Развитие эндотелиальной дисфункции на фоне COVID-19 приводит к повышению экспрессии фактора фон Виллебранда и P-селектина, что способствует повышенной адгезии тромбоцитов на сосудистой стенке [13].
2. Активация клеток эндотелия увеличивает синтез тканевого фактора, усиливающего внешний путь активации системы гемостаза с образованием α -тромбина, который приводит к продукции фибрина и активации тромбоцитов. Образование тромбина, в свою очередь, ведет к образованию тромбов и окклюзии сосудов микроциркуляторного русла [14].
3. Есть данные об определенном вкладе в повышенный риск тромбообразования образующихся при COVID-19 антител к антифосфолипидам [15].
4. Кроме того, в пораженных COVID-19 сосудах нарушается нормальный синтез оксида азота (NO), что также способствует повышенному риску тромбообразования [16].

Требуется ли всем пациентам с ФП, госпитализированным по поводу COVID-19, антикоагулянтная терапия?

Поскольку большинство пациентов с ФП и COVID-19, госпитализирующихся в стационар, имеют возраст 65 лет и старше, а 70% из них имеют одно и более сопутствующих состояний, повышающих риск тромбоэмболических событий, то им требуется проведение длительной терапии антикоагулянтами. У пациентов с COVID-19, ФП и стабильной гемодинамикой в качестве антикоагулянтов могут быть назначены нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины и прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) [17]. Следует отметить, что ПОАК могут вступать в лекарственные взаимодействия с рядом этиотропных препаратов, назначаемых при COVID-19 (например, лопинавиром/ритонавиром), из-за чего может в разы повышаться риск кровотечений, однако данная противовирусная терапия уже практически не используется в большинстве стран в связи с ее неэффективностью. Терапию антагонистами витамина К можно рассмотреть у пациентов с искусственными клапанами сердца и антифосфолипидным синдромом. Так как гепарины практически не вступают в межлекарственные взаимодействия, а также обладают некоторым противовоспалительным действием, неудивительно, что низкомолекулярные гепарины позволили снизить 28-дневную летальность у пациентов с COVID-19 и признаками коагулопатии [11]. После выздоровления лечение пациентам с ФП целесообразно продолжать в соответствии с современными рекомендациями.

Помогает ли прием ПОАК у пациентов с ФП уменьшить риск тяжелого течения COVID-19?

Для ответа на этот вопрос были проанализированы данные Национального шведского регистра, где в качестве конечных точек использовались: госпитализация по поводу лабораторно подтвержденного COVID-19, перевод в отделение интенсивной терапии + смерть при лабораторно подтвержденном COVID-19 [18]. Пациенты были распределены на следующие группы: 103 703 пациента с ФП на фоне приема ПОАК, 36 875 пациентов с ФП без антикоагулянтов и 355 699 пациентов без антикоагулянтов, но имеющих в анамнезе сердечно-сосудистые события. В данных группах было зафиксировано 0,35, 0,26 и 0,31% госпитализаций

Межлекарственные взаимодействия [19]		
	Гидрохлорохин	Азитромицин
<i>Препараты для контроля частоты сердечных сокращений</i>		
Верапамил	↑	–
Дигоксин	↑↑	–
<i>Препараты для контроля синусового ритма</i>		
Амиодарон	↑↑↑	↑↑↑
Пропафенон	–	↑↑↑
<i>Оральные антикоагулянты</i>		
Варфарин	–	–
Дабигатран	↑↑	↑↑
Ривароксабан	↑	↑↑
Апиксабан	↑	↑↑

соответственно; таким образом, был сделан вывод о том, что прием ПОАК при ФП не влияет на частоту госпитализаций в связи с COVID-19. Число переводов в реанимацию и летальных исходов составило 0,16, 0,15 и 0,13% соответственно; таким образом, прием ПОАК на фоне ФП не влиял на вероятность крайне тяжелого течения и летальность при COVID-19.

Какие межлекарственные взаимодействия возможны между препаратами для лечения COVID-19 и препаратами, используемыми для лечения ФП?

Основные потенциальные межлекарственные взаимодействия представлены в таблице.

Заключение

В настоящее время основные принципы ведения пациентов с ФП и COVID-19 почти полностью совпадают со стратегией их лечения в рутинной клинической практике. Особое внимание следует уделять межлекарственным взаимодействиям, а изучение влияния новой коронавирусной инфекции на риск развития ФП, по-видимому, еще будет продолжаться в ближайшие годы. В настоящее время нет данных о том, что наличие ФП ухудшает течение COVID-19.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Напалков Дмитрий Александрович – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №1 лечебного фак-та ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: dminap@mail.ru; ORCID: 00000-0001-6241-2711

Соколова Анастасия Андреевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №1 лечебного фак-та ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Скрипка Елена Игоревна – ассистент каф. факультетской терапии №1 лечебного фак-та ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Литература/References

- 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; 323 (11): 1061–9. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
- Bhatla A, Mayer MM, Adusumalli S, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm* 2020; 17 (9): 1439–44. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.06.016
- Inciardi RM, Adamo M, Lupi L, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *Eur Heart J* 2020; 41 (19): 1821–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa388
- Gopinathannair R, Merchant FM, Lakkireddy DR, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias: a global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies. *J Interv Card Electrophysiol* 2020; 59 (2): 329–36. DOI: 10.1007/s10840-020-00789-9
- Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020; 323 (18): 1775–6. DOI: 10.1001/jama.2020.4683
- Gawałko M, Kapłon-Cieślicka A, Hohl M, et al. COVID-19 associated atrial fibrillation: Incidence, putative mechanisms and potential clinical implications. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2020; 30: 100631. DOI: 10.1016/j.ijcha.2020.100631
- Sala S, Peretto G, De Luca G, et al. Low prevalence of arrhythmias in clinically stable COVID-19 patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2020; 43 (8): 891–93. DOI: 10.1111/pace.13987
- Chen D, Li X, Song Q, et al. Assessment of Hypokalemia and Clinical Characteristics in Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wenzhou, China. *JAMA Netw Open* 2020; 3 (6): e2011122. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.11122
- Mujović N, Dobrev D, Marinković M, et al. The role of amiodarone in contemporary management of complex cardiac arrhythmias. *Pharmacol Res* 2020; 151: 104521. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104521
- Delle Karth G, Geppert A, Neunteufl T, et al. Amiodarone versus diltiazem for rate control in critically ill patients with atrial tachyarrhythmias. *Crit Care Med* 2001; 29 (6): 1149–53. DOI: 10.1097/00003246-200106000-00011
- Available at: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>. Accessed: 10.06.2020
- Ribes A, Vardon-Boues F, Mémier V, et al. Thromboembolic events and Covid-19. *Adv Biol Regul* 2020; 77: 100735. DOI: 10.1016/j.jbior.2020.100735
- Iba T, Levy JH, Wada H, et al. Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation. Differential diagnoses for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2019; 17 (2): 415–9. DOI: 10.1111/jth.14354
- Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res* 2020; 220: 1–13. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.04.007
- Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382 (17): e38. DOI: 10.1056/NEJMc2007575
- Green SJ. Covid-19 accelerates endothelial dysfunction and nitric oxide deficiency. *Microbes Infect* 2020; 22 (4–5): 149–50. DOI: 10.1016/j.micinf.2020.05.006
- Russo V, Rago A, Carbone A, et al. Atrial Fibrillation in COVID-19: From Epidemiological Association to Pharmacological Implications. *J Cardiovasc Pharmacol* 2020; 76 (2): 138–45. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000854
- Flam B, Wintzell V, Ludvigsson JF, et al. Direct oral anticoagulant use and risk of severe COVID-19. *J Intern Med* 2020. DOI: 10.1111/joim.13205
- Hu YF, Cheng WH, Hung Y, et al. Management of Atrial Fibrillation in COVID-19 Pandemic. *Circ J* 2020; 84 (10): 1679–85. DOI: 10.1253/circj.CJ-20-0566

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2021



OMNIDOCTOR.RU