DOI: https://doi.org/10.51922/2616-633X.2021.5.2.1395

ПОЖИЛОЙ ПАЦИЕНТ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ: ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19

Н.Л. Цапаева[1], Е.Б. Петрова[1,2], А.А. Плешко[1,2]

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь[1]
ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь[2]

УДК 616.12-009.72-053.9-06:616.98:578.834.1SARS-CoV-2

Ключевые слова: *острый коронарный синдром, коронавирусная инфекция, COVID-19, пожилой пациент, гериатрический синдром, реваскуляризация миокарда, антитромботическая терапия.*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. Н.Л. Цапаева, Е.Б. Петрова, А.А. Плешко. Пожилой пациент с острым коронарным синдромом: особенности ведения в период пандемии COVID-19. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2021, Т. 5, № 2, С. 1395–1405.

Увеличение количества пожилых людей в медицинском аспекте – это преобладание в структуре заболеваемости патологии, которая определяется коморбидностью, системностью поражения и неблагоприятным прогнозом. Коморбидные пациенты являются наиболее уязвимой группой, у которой риск фатальных исходов особенно высок. В представленном обзоре рассмотрена проблема ведения острого коронарного синдрома (ОКС) у пожилых пациентов в условиях пандемии COVID-19. Приведены результаты рандомизированных клинических исследований и регистров последних лет, целенаправленно включивших пациентов с ОКС пожилого возраста. Особое внимание уделено необходимости гериатрической оценки пациентов, наличию и выраженности старческой астении и ее влиянию на выбор тактики лечения и прогноз. Рассмотрена проблема выбора метода реваскуляризации миокарда и схем медикаментозной терапии у пожилых пациентов в условиях пандемии. Отражены вопросы, касающиеся лекарственного взаимодействия препаратов для лечения острых форм ишемической болезни сердца и препаратов для лечения COVID-19. В этой ситуации особое значение имеет учет рисков возможных межлекарственных взаимодействий, что особенно актуально у пожилых коморбидных пациентов. Рассмотрены основные тенденции в выборе тактики лечения пожилых пациентов с ОКС в период пандемии COVID-19.

AN ELDERLY PATIENT WITH ACUTE CORONARY SYNDROME: MANAGEMENT DURING COVID-19 PANDEMIC

N.L. Tsapaeva[1], E.B. Petrova[1,2], A.A. Pleshko[1,2]

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus[1]
Republican Scientific and Practical Center «Cardiology», Minsk, Belarus[2]

Key words: *acute coronary syndrome, COVID-19, elderly patients, geriatric syndrome, myocardial revascularization, antithrombotic therapy.*

FOR REFERENCES. N.L. Tsapaeva, E.B. Petrova, A.A. Pleshko. An elderly patient with acute coronary syndrome: management during COVID-19 pandemic. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2021, vol. 5, no. 2, pp. 1395–1405.

An increased number of elderly people in the medical terms means the predominance of pathology in the morbidity structure, which is determined by comorbidity, systemic lesions and an unfavorable prognosis. Comorbid patients are the most vulnerable group with a particularly high risk of adverse outcomes. In the presented review, the problem of management of acute coronary syndrome (ACS) in elderly patients in the context of the COVID-19 pandemic is addressed. The review demonstrates results of randomized clinical trials and registries of recent years, which purposefully included patients with ACS aged ≥ 75 years. Particular attention is paid to the need for a geriatric assessment of patients, the presence and severity of senile asthenia and its influence on the choice of treatment tactics and prognosis. The problem of choosing a method of myocardial revascularization and drug therapy schemes in elderly patients is considered under pandemic conditions. Issues related to drug interactions between drugs for the treatment of acute forms of coronary heart disease and drugs for the treatment of COVID-19 are reflected. In this situation, taking into account the risks of possible drug-drug interactions is of particular importance, which is especially challenging in elderly comorbid patients. Based on the available data, we have analyzed the main trends in the choice of treatment tactics for elderly patients with ACS during the COVID-19 pandemic.

Последние несколько десятилетий рождаемость в мире неуклонно снижается на фоне роста продолжительности жизни: старение населения стало глобальным явлением и, возможно, одной из наиболее значимых социальных трансформаций XXI века. При этом за последние 50 лет естественный прирост населения в мире замедлился почти вдвое: коэффициент естественного прироста населения снизился с 20,5‰ в 1965–1970 гг. до 10,9‰ в 2015–2020 гг. В 2012 г. население Земли насчитывало примерно 7 млрд жителей, из них 562 млн (8,0%) составляли лица старше 65 лет. Всего за три последующих года количество лиц пожилого и старческого возраста увеличилось на 55 млн и к концу 2015 г. составило 8,5%. В абсолютном выражении к 2050 году ожидается увеличение численности людей старше 60 лет с 900 миллионов до 2 миллиардов человек [1]. Таким образом, определилась новая мировая проблема, показывающая, что старение населения – не только демографический процесс, но и комплексный социальный феномен, включающий сферу здравоохранения, образа и качества жизни, экономических и социальных возможностей будущих жителей планеты. Увеличение количества пожилых, лиц преклонного и старческого возраста в медицинском аспекте – преобладание в структуре заболеваемости хронических нозологий, генез которых имеет мультифакторный характер, который определяется коморбидностью, системностью поражения и неблагоприятным прогнозом. Бесстрастная статистика свидетельствует, что при наличии трех-четырех заболеваний риск смерти составляет 25%, а при увеличении числа нозологий более пяти – достигает 80%. С этих позиций коморбидность представляет современный «бестселлер» жизнеугрожающих проблем в клинике внутренних болезней. Пандемия COVID-19 придала понятию «коморбидность» абсолютно трагический характер. Это не просто суммация нескольких известных нозологий с прогнозируемым исходом и тактикой. Это совершенно новое взаимодействие с коронавирусной инфекцией, приводящее к возникновению подчас непредсказуемых патофизиологических состояний с индивидуальными клиническими проявлениями, требующих новых подходов к диагностике и лечению.

Рисунок 1.
Основные причины смертности в мире (по данным ВОЗ)

Figure 1. Leading causes of death globally (according to WHO data)

*Источник: Данные ВОЗ / WHO data**

Примечания/Note: * – [https://www.who.int/ru]

Острый коронарный синдром (ОКС), включающий такие состояния, как инфаркт миокарда с подъемом и без подъема сегмента ST, нестабильную стенокардию, – по данным ВОЗ основная причина смертности в большинстве стран мира, включая Республику Беларусь и Россию (рисунок 1) [1].

Жизнеугрожающие осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, трактующиеся как кардиоваскулярный риск, – одна из самых актуальных проблем отечественного и зарубежного здравоохранения. Интерес, который вызывает эта проблема в мировом медицинском сообществе, связан, прежде всего, с тем, что именно кардиоваскулярные осложнения определяют продолжительность и качество жизни пациентов терапевтического профиля. Без учета кардиоваскулярного риска у каждого конкретного пациента с хронической патологией легких, почек, системными заболеваниями, сахарным диабетом, метаболическим синдромом невозможно подобрать персонализированную схему лечения, проводить адекватную профилактику и в итоге влиять на уровень смертности у пациентов с коморбидными состояниями. У пожилых пациентов этот риск ассоциируется с высоким риском фатального прогноза.

Распространение новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 поставило перед научным сообществом и сферой практического здравоохранения ряд сложных и порой неразрешимых задач. Одна из уязвимых когорт населения – пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). И, безусловно, самая уязвимая часть населения – пожилые пациенты [2].

Во время пандемии COVID-19 стало очевидным следующее:

1) вне зависимости от наличия пандемии COVID-19 люди болели и будут болеть ишемической болезнью сердца (ИБС), в том числе ее острыми формами;

2) артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), абдоминальное ожирение, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), а также сама ИБС являются важнейшими факторами, обусловливающими тяжелое течение коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 и ее неблагоприятные прогнозы [3];

3) имеются данные, свидетельствующие о впервые возникших ССЗ у пациентов с COVID-19 [4, 5];

4) препараты, используемые для лечения пациентов с COVID-19, могут иметь кардиотоксический эффект.

Гипоксемия, вызванная вирусным поражением легких, приводит к накоплению в крови свободных радикалов. Повышение уровня лактата в крови служит одним из критериев оценки дыхательных нарушений при COVID-19, маркером нарастания септических осложнений и развития септического шока. Стресс-индуцированный выброс в кровь катехоламинов, возникающий в ответ на вирусную нагрузку, может негативно влиять на функцию сердца, приводя к вазоспазму, нарушению перфузии миокарда вплоть до острого инфаркта миокарда (ОИМ), жизнеугрожающим нарушениям ритма и внезапной сердечной смерти [6, 7, 8].

По данным российского «Регистра Острого Коронарного Синдрома (ОКС) и Инфаркта Миокарда с Подъёмом Сегмента ST» (https://scardio.ru/proekty/registry), более 80 % пациентов, умерших от ССЗ, – старше 65 лет. Частота смертельных исходов в течение 1-го года после впервые возникшего ОКС для пациентов 65–79 лет составляет – 13,3%; 80–84 года – 23,6%; 85–89 лет – 33,6%; 90 лет и старше – 45,5 %.

Сегодня пожилой пациент с ОКС рассматривается в сложном многокомпонентном аспекте. В анализе прогноза для лиц старшей возрастной группы существенное значение имеет ряд гериатрических синдромов [9], позволяющих оценить такие важные факторы, как:

- старческая астения, или степень «хрупкости» (frailty) – гериатрический синдром, увеличивающий уязвимость данной категории пациентов к различным стрессовым факторам из-за кумулятивного снижения функционирования разных физиологических систем,
- риск падений,
- тяжесть коморбидной патологии,
- когнитивные нарушения,
- наличие у пациента депрессивного расстройства,
- снижение приверженности к терапии,
- сенсорный дефицит.

Пожилые люди сталкиваются с особыми проблемами в плане физического и особенно психического здоровья, которые необходимо признать. Самыми распространенными нейропсихиатрическими расстройствами в этой возрастной группе являются деменция и депрессия [10]. В мире деменцией страдают около 50 млн человек. По оценке и прогнозам ВОЗ, к 2030 году количество пациентов с данным заболеванием увеличится до 82 млн, а к 2050 году – до 152 млн [11]. Эти реалии безусловно придется учитывать при определении тактики ведения этих пациентов в остром периоде коронарных катастроф, на реабилитационном этапе и выборе схем лечения на амбулаторном этапе.

Весьма оптимистичным для всех нас является то, что в современной гериатрии существует различное понимание определения «пожилой человек». Всё чаще мы сталкиваемся с пациентами, у которых биологический возраст не соответствует хронологическому [11]. В настоящее время многие рассматривают возрастную градацию «пожилой» – как человек в возрасте ≥ 80 лет – мудрый, с активной жизненной позицией в семье и обществе, в определенном смысле независимый, способный самостоятельно принимать решения, касающиеся своего здоровья.

Согласно данным Lee P.Y. и др., в реальной клинической практике лечение больных пожилого возраста не всегда соответствует действующим рекомендациям, что обусловлено дизайном проведенных рандомизированных клинических исследований (РКИ), при проведении которых долгое время пожилой возраст был одним из критериев исключения: лица 75 лет и старше составляли к 2001 г. только 9 % всех больных с ОКС, участвующих в РКИ [12]. Но и более высокий процент пожилых пациентов, включенных в проведенных позднее исследованиях, не всегда позволяет проецировать результаты этих РКИ в реальную клиническую практику, так как у пациентов, участвующих в РКИ, как правило, меньше факторов риска и сопутствующих заболеваний, вследствие чего ведение таких пациентов недостаточно изучено с позиции доказательной медицины [13].

Между тем согласно современным руководствам «доковидного» периода **инвазивная стратегия с соответствующим медикаментозным сопровождением рекомендуется при ОКС как без подъема ST (ОКС↓ST), так и с подъемом сегмента ST (ОКС↑ST) независимо от возраста большинству пациентов, включая лиц ≥ 75 лет** [14].

Так, при анализе результатов трех исследований FRISC II–ICTUS-RITA-3 (FIR), в которых сравнивали две инвазивные стратегии при ОКС↓ST: по показаниям и обязательную;

в течение пяти лет риск сердечно-сосудистой смерти или инфаркта миокарда (ИМ) оказался достоверно ниже при обязательном интервенционном вмешательстве в двух возрастных группах: 65–74 лет и ≥ 75 лет [15]. Результаты исследования TACTICS–TIMI, включившего 2220 пациентов с ОКС↓ST, показали, что у пациентов ≥ 75 лет ранняя инвазивная стратегия сопровождалась ~10% снижением абсолютного риска и снижением относительного риска смерти и ИМ на 56% в течение 6 месяцев [16]. Одним из наиболее интересных исследований, посвященных «возрастным» пациентам, в котором учитывались наличие и выраженность старческой астении и ее влияние на исходы ОКС, является Норвежское исследование «After Eighty». Пациенты ≥ 80 лет с ОКС↓ST в 16 клиниках были рандомизированы для инвазивной стратегии (коронарография и чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) / аортокоронарное шунтирование (АКШ) в сочетании с оптимальной медикаментозной терапией) или консервативной стратегии (только оптимальная медикаментозная терапия). Средняя длительность наблюдения составила полтора года. Несмотря на высокую смертность, около 25% в обеих группах, «первичная комбинированная конечная точка» – смерть, ИМ, инсульт, экстренная реваскуляризация, была зарегистрирована у 40,6% в группе инвазивного вмешательства и у 61,4% в группе консервативного лечения [17]. Представляется важным в аспекте выбора тактики лечения установленный факт, что у пациентов ≥ 90 лет, по сравнению с пациентами 80–89 лет, было отмечено увеличение рисков, указывавших на вред интервенционного вмешательства при ОКС↓ST. По мнению ряда наблюдений, риск инвазивного подхода у очень пожилых пациентов объясняется биологическими факторами и высокой смертностью от конкурирующих причин, что само по себе затрудняет определение преимущества того или иного вида вмешательства [18]. По данным метаанализа, включившего 9 РКИ (n = 9400 пациентов), посвященных оказанию помощи пациентам с ОКС↓ST, ранняя инвазивная стратегия приводит к снижению комбинированной конечной точки – летального исхода или ИМ, а также числа повторных госпитализаций в большей степени у пожилых пациентов, чем у лиц молодого и среднего возрастов, независимо от гендерной принадлежности [19].

В отличие от ОКС↓ST, первичное ЧКВ представляет собой наиболее эффективный метод реваскуляризации у пациентов старческого возраста с ОКС↑ST. Смена парадигмы лечения ОКС↑ST у пациентов ≥ 75 лет была предметом изучения в проспективном, многоцентровом регистре Reseau de Cardiologie de Franche Comte [20]. Первичная ЧКВ стала предпочтительной стратегией в реперфузионной терапии по сравнению с тромболизисом, что привело к значительному снижению 30-суточной летальности от ИМ↑ST (23,3% против 9,2%, p < 0,01). В исследование «Primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction in nonagenarians» были включены пациенты с ОКС↑ST ≥ 90 лет, с тяжелой клинической симптоматикой ОИМ: 43% с II-IV классами по Killip, осложненного у трети пациентов кардиогенным шоком или отеком легких [21]. Госпитальная летальность составила 24%, при этом у пациентов I, II, III и IV классов по Killip она составила 12,2%, 11,8%, 26,7% и 47,8%, соответственно. Выживаемость в течение 6 месяцев и 1 года составила 61% и 53%, соответственно. Результаты этого исследования показали, что даже у пациентов с ОКС↑ST > 90 лет может успешно применяться инвазивная тактика лечения. Подробный анализ результатов проведенных РКИ, рассматривающий использование инвазивной стратегии лечения у пожилых и старых пациентов с ОКС, возможно позволит лечащему врачу определить оптимально безопасную и эффективную тактику лечения, следуя главному принципу медицинской этики «primum non nocere» – «не навреди!».

Тромболитическая терапия (ТЛТ) в качестве альтернативы рентгенэндоваскулярной реваскуляризации миокарда у пациентов пожилого возраста изучалась в нескольких когортных и в одном крупном РКИ. Опубликованы следующие результаты [22, 23, 24]:

- пациентам с ОКС↑ST старше 75 лет проведение тромболизиса рекомендовано с использованием тромболитических препаратов в редуцированной дозе (тенектеплаза, из расчета 1/2 дозы препарата на 1 кг массы тела),
- у пациентов старше 75 лет возможный вред ТЛТ может превышать потенциальную пользу,
- пациентам старше 75 лет с подозрением на выраженный атеросклероз церебральных артерий при наличии возбуждения или спутанности сознания тромболитическую терапию проводить не рекомендовано,
- у пожилых пациентов с ОКС↑ST, инфицированных COVID-19, при невозможности проведения первичного ЧКВ (пЧКВ) рекомендуется проведение ТЛТ тенектеплазой или альтеплазой из расчета 1/2 дозы препарата на 1 кг массы тела с обязательной оценкой риска кровотечений по шкале HAS-BLED.

Учитывая вышеизложенное, рекомендуемый в современных Протоколах и Рекомендациях алгоритм оказания помощи при ОКС [25, 26, 27] правомочен и для пациентов пожилого возраста (таблица 1).

На этапе «скорой помощи» медикаментозная терапия у пациентов с ОКС в пожилом и старческом возрасте включает: раствор

Таблица 1.
Алгоритм оказания помощи при остром коронарном синдроме

Этап оказания помощи	Целевое значение временного интервала
Время от первого медицинского контакта до снятия ЭКГ и постановки диагноза	≤ 10 мин.
Время от первого медицинского контакта до тромболизиса	≤10 мин.
Время от первого медицинского контакта до первичного ЧКВ	≤ 90 мин; ≤ 60 мин. (предпочтительно)
ЧКВ предпочтительнее тромболизиса, если имеется возможность выполнения в сроки	При невозможности ЧКВ следует проводить тромболизис
Проведение коронарографии после тромболизиса	**3–24 часа**

Примечание: ЭКГ – электрокардиограмма, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

Table 1.
Algorithm of medical assistance in case of acute coronary syndrome

Assisstance Stage	Target value of the time interval
The time from the first medical contact to the ECG and diagnosis	≤ 10 min.
Time from first medical contact to thrombolysis	≤10 min.
Time from first medical contact to primary PCI	≤ 90 min; ≤ 60 min. (preferable)
PCI is preferable to thrombolysis if it is possible to perform on time	If PCI is not possible, thrombolysis should be performed
Coronary angiography after thrombolysis	**3–24 hrs**

Note: ECG – electrocardiogram, PCI – percutaneous coronary intervention

морфина гидрохлорида 3–10 мг (1 мл 1% раствора развести в 10 мл 0,9% раствора натрия хлорида, вводить внутривенно медленно по 3–5 мл с 5 минутными интервалами до полного устранения болевого синдрома); ацетилсалициловую кислоту 250–500 мг (разжевать, исключается использование кишечнорастворимой формы препарата); клопидогрель внутрь 300 мг, если возраст пациента < 75 лет или 75 мг, если возраст > 75 лет; нефракционированный гепарин 60–70 ЕД/кг (максимум 4000 ЕД) внутривенно струйно. Также как можно ранее следует обеспечить прием следующих групп препаратов, учитывая противопоказания: β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, статины [25].

В соответствии с временными Рекомендациями по ведению пациентов с COVID-19 и ОКС (приказ № 1424 МЗ РБ от 11.11.2021 г.):

• пациентам с ОКС, инфицированным SARS-CoV-2, оказание специализированной помощи должно выполняться в соответствии с клиническим протоколом (постановление МЗ РБ № 59 от 06.06.2017 г.), включая инвазивную стратегию – реваскуляризацию миокарда в максимально ранние сроки.

• Пациентам с ОКС как с подъемом, так и без подъема сегмента ST и тяжелой пневмонией, выраженной дыхательной недостаточностью и потребностью в ИВЛ – показано консервативное лечение, включая ТЛТ, с возможностью выполнения ЧКВ в стадии разрешения вирусной пневмонии.

Важный аспект лечения пожилых пациентов с ОКС – невозможность быстро и достоверно отличить истинный ОКС/ОИМ, ассоциированный с тромбозом коронарной артерии, от вторичного нарушения баланса между доставкой и потребностью миокарда в кислороде вследствие других острых состояний, включая COVID-19. Согласно данным Wang D. и соавт., 7–17% пациентов с COVID-19 имеют острое повреждение миокарда. Поэтому крайне важно, чтобы у пациентов с предполагаемым диагнозом ОКС без подъема сегмента ST была проведена дифференциальная диагностика с другими возможными причинами болевого синдрома в грудной клетке: легочная эмболия, миокардит, спонтанная диссекция коронарной артерии. В случае возникновения ОИМ у пациента с COVID-19-ассоциированной пневмонией этот вариант следует классифицировать как ИМ 2 типа [28].

Рекомендуемая антикоагулянтная и антиагрегантная терапия у лиц пожилого и старческого возраста

Пациентам с ОКС↑ST старше 75 лет **эноксапарин** назначается только подкожно в дозе 0,75 мг/кг каждые 12 ч. При клиренсе креатинина < 30 мл/мин эноксапарин вводится в дозе 1 мг/кг подкожно 1 раз в сутки. При уровне креатинина > 2,5 мг/дл у мужчин и > 2,0 мг/дл у женщин существенно возрастает риск кровотечений. В этом случае используется нефракционированный гепарин (НФГ) [23].

Синтетический ингибитор Ха фактора – **фондапаринукс** назначают больным, имеющим скорость клубочковой фильтрации (СКФ) > 20 мл/мин, по следующей схеме: 2,5 мг внутривенно болюсно с последующим подкожным введением 2,5 мг 1 раз в сутки. Фондапаринукс имеет преимущества у больных с высоким риском кровотечений

и при гепарин-индуцированной тромбоцитопении. **Фондапаринукс является антикоагулянтом выбора у пожилых пациентов с ОКС.**

Длительность терапии эноксапарином и фондапаринуксом составляет 2–8 дней.

При СКФ < 20 мл/мин показан переход на НФГ.

Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ) является стандартным компонентом лечения ОКС при любой тактике ведения пациента.

В исследованиях S. Husted и соавт., 2012, PLATO и TRITON-TIMI, в которые вошли более 25 тыс. пациентов с острыми кардиоцеребральными заболеваниями, было убедительно показано увеличение риска возникновения малых и больших кровотечений в пожилом возрасте при назначении тикагрелола и прасугреля по сравнению с клопидогрелем [29, 30]. **Это позволяет рекомендовать клопидогрель в дозе 75 мг как препарат выбора у пожилых.**

У пациентов старческого возраста с высоким риском геморрагических осложнений рекомендуемые дозы прямых пероральных антикоагулянтов редуцируются и составляют для: дабигатрана 110 мг 1–2 раза в день, апиксабана – 2,5 мг 2 раза в день, ривароксабана – 10–15 мг 1 раз в день с учетом риска кровотечений по HAS-BLED и величины СКФ.

Наличие у больного с ОКС фибрилляции предсердий (ФП) требует одновременного предупреждения повторного коронарного события и системной кардиоэмболии, включая ишемический инсульт. В связи с тем, что ДАТ не продемонстрировала достаточную эффективность в отношении профилактики ишемических инсультов у пациентов с ФП [31], возникает необходимость назначения в дополнение к ДАТ антикоагулянта.

Тройная антитромботическая терапия (ТАТ) в 2–4 раза опаснее ДАТ по причине риска крупных и фатальных кровотечений [32]. Ситуация, при которой у пациентов пожилого возраста не только имеются повышенные ишемические риски, но и высока угроза развития геморрагических осложнений, диктует необходимость отмены одного из компонентов ДАТ в составе ТАТ (как правило, отменяется АСК) и продолжается терапия клопидогрелом и антикоагулянтом (предпочтительно апиксабан 2,5 мг 2 раза в сутки) [33]. Использование антикоагулянтов у пожилых пациентов с ОКС требует более тщательного титрования дозы с обязательной оценкой общего риска возникновения геморрагических осложнений в связи с замедлением патофизиологических процессов и изменением метаболизма различных лекарственных средств [33].

В соответствии с **Рекомендациями (временными) об организации оказания медицинской помощи пациентам с инфекцией COVID-19 (приказ № 1424 МЗ РБ от 11.11.2021)** всем пациентам, госпитализированным с пневмонией, включая пациентов с ОКС назначают **антиагрегантную терапию** – ацетилсалициловую кислоту 75 мг 1 раз в день (пациентам с массой тела > 100 кг – 150 мг 1 раз в день) при отсутствии противопоказаний (согласно инструкции по применению) и содержании тромбоцитов > 100×10^9/л).

Предлагаются следующие схемы антикоакулянтной терапии:

Рекомендуемые лечебные дозы низкомолекулярных гепаринов (НМГ):

• далтепарин натрия – 100 МЕ/кг через 12 часов подкожно или 200 МЕ/кг подкожно один раз в сутки;

• надропарин кальция – 86 МЕ/кг внутривенно струйно, затем 86 МЕ/кг через 12 часов подкожно;

• эноксапарин натрия 100 МЕ/кг через 12 часов подкожно.

Учитывая учащение в последнее время случаев образования спонтанных гематом в брюшной полости, проведение антикоагулянтной терапии в предлагаемых дозах, особенно у пожилых пациентов, должно проводиться крайне осторожно, под постоянным контролем показателей коагулограммы и с учетом риска кровотечений по шкале HAS-BLED. При содержании тромбоцитов < 100×10^9/л в периферической крови суточная доза НМГ определяется как произведение массы тела пациента на число тромбоцитов в периферической крови (*например, для пациента с массой тела 100 кг и числом тромбоцитов 35×10^9/л суточная доза НМГ равна 100 × 35 = 3500 МЕ).* При уровне тромбоцитов < 50×10^9/л оптимальным является введение НМГ путем внутривенного титрования. При числе тромбоцитов < 30×10^9/л антикоагулянты отменяют. Увеличение R-АЧТВ (отношение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) пациента к АЧТВ нормальной плазмы) более 1,5 перед введением очередной дозы НМГ указывает на передозировку НМГ.

Доказанная специфическая терапия COVID-19 до настоящего времени отсутствует. Однако имеющиеся противовирусные препараты продолжают применяться и исследоваться у пациентов с тяжелым течением COVID-19. В связи с этим представляется целесообразным рассмотреть данную группу лекарственных средств с точки зрения взаимодействия с антитромботическими препаратами, применяющихся в лечении кардиологических пациентов (рисунок 2).

Лекарственные взаимодействия антитромботических препаратов для лечения пациентов с COVID-19

Препарат	Ремдесивир	Гидроксихлорохин	Тоцилизумаб	Дексаметазон	Азитромицин
АСК	не взаимодействуют	не влияет	не влияет	не взаимодействуют	не влияет
Клопидогрел	не взаимодействуют	не влияет	↓	не взаимодействуют	не влияет
Тикагрелол	не взаимодействуют	не влияет	↓	не взаимодействуют	не влияет
Прасугрел	не взаимодействуют	не влияет	↓	не взаимодействуют	не влияет
Прадакса	не взаимодействуют	↑	не влияет	↓	↑
Ксарелто	не взаимодействуют	↑	↓	↓	↑
Клексан	не взаимодействуют	не влияет	не влияет	не взаимодействуют	не влияет
Арикстра	не взаимодействуют	не влияет	не влияет	не взаимодействуют	не влияет
НФГ	не взаимодействуют	не влияет	не влияет	не взаимодействуют	FORTA D
Варфарин	не взаимодействуют	не влияет	↓	↑	FORTA D

Примечание: АСК – ацетилсалициловая кислота, НФГ – нефракционированный гепарин, ↑ – повышает экспозицию антитромботического препарата, ↓ – снижает экспозицию антитромботического препарата, FORTA D – препараты не следует назначать одновременно

Рисунок 2. Лекарственные взаимодействия антитромботических и противовирусных препаратов

Drug-drug interactions of antithrombotic drugs for the treatment of patients with COVID-19

Drug	Remdesivir	Hydroxy-chlorin	Tocilizumab	Dexamethasone	Azithromycin
ASA	do not interact	does not affect	does not affect	do not interact	does not affect
Clopidogrel	do not interact	does not affect	↓	do not interact	does not affect
Ticagrelor	do not interact	does not affect	↓	do not interact	does not affect
Prasugrelum	do not interact	does not affect	↓	do not interact	does not affect
Pradaxa	do not interact	↑	does not affect	↓	↑
Xarelto	do not interact	↑	↓	↓	↑
Clexane	do not interact	does not affect	does not affect	do not interact	does not affect
Arixtra	do not interact	does not affect	does not affect	do not interact	does not affect
UFH	do not interact	does not affect	does not affect	do not interact	FORTA D
Warfarin	do not interact	does not affect	↓	↑	FORTA D

Note: ASA – acetylsalicylic acid, UFH – unfractionated heparin, ↑ – increases exposure of the antithrombotic drug, ↓ – decreases exposure of the antithrombotic drug, FORTA D – the drugs should not be administered simultaneously

Figure 2. Drug interactions of antithrombotic and antiviral drugs

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II у пожилых пациентов с ОКС

Коронавирус, связанный с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV-2), принадлежащий к бета-типу коронавируса, проникает в клетку путем связывания с цинковой пептидазой – ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ2) [34]. В связи с этим существует гипотеза, что иАПФ и блокаторы рецепторов к ангиотензина II (сартаны) могут повышать восприимчивость к вирусу и тем самым провоцировать тяжелое течение COVID-19 [35]. С другой стороны, согласно имеющимся данным, данный класс препаратов может оказывать защитное действие на легкие [36]. На настоящий момент дискуссия по этому поводу продолжается, однако клинические реалии свидетельствуют в пользу второй гипотезы и лечение иАПФ/сартанами при ОКС рекомендовано. Имеются неоспоримые доказательства того, что отказ от этих препаратов существенно увеличивает риск сердечно-сосудистых катастроф [37].

При назначении иАПФ при сохранной функции почек предпочтение необходимо отдавать препаратам, имеющим доказательную базу относительно кардиоваскулярных

событий, при сниженной функции почек – препаратам с нефропротекторными свойствами. Доказательная база иАПФ при хронической болезни почек (ХБП) представлена для рамиприла (MICROHOPE, REIN, DIABHYCAR, TRENDY), лизиноприла (ALLHAT, CALM, EUCLID, BRILLIANT), трандолаприла (COOPERATE), эналаприла (DETAIL).

У пациентов со сниженной функцией почек, при прогрессирующем снижении СКФ, креатинине крови более 221 ммоль/л рекомендуются иАПФ с внепочечным путем выведения – фозиноприл, спираприл, моэксиприл.

В исследовании EUROPA показано, что отличия иАПФ друг от друга могут объясняться степенью сродства (липофильности) препаратов, обуславливающих высокую органоспецифичность, а также различным влиянием на брадикинин. На сегодняшний день периндоприл – один из самых эффективных и безопасных препаратов – рассматривается как препарат выбора для пожилых пациентов. Основной путь выведения периндоприла – почечная экскреция.

В крупных клинических исследованиях продемонстрированы церебро- и нефропротекторный эффекты сартанов, их способность улучшать эластические свойства сосудов и, что немаловажно, метаболическая нейтральность. Эффективность кандесартана у пациентов пожилого и старческого возраста с мягкой и умеренной АГ доказана в проспективном двойном слепом рандомизированном исследовании SCOPE (The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly), проведенном на базе более чем 500 центров в 15 странах мира. При применении кандесартана отмечено достоверное по сравнению с плацебо снижение частоты случаев нефатального инсульта на 27,8% и тяжелых кардиоваскулярных осложнений на 10,9% (Lithell H. et al., 2003). Установлена способность сартанов снижать уровни маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок, молекулы адгезии, фактор некроза опухолей. Важным положительным свойством блокаторов рецепторов к ангиотензину II является хорошая переносимость, их способность уменьшать риск развития новых СД у больных АГ, а также замедлять прогрессирование нефропатии у пациентов с СД и ХБП. Несмотря на воздействие, в частности, кандесартана на секрецию альдостерона, препарат мало влияет на уровень калия, не способствует повышению уровня креатинина и мочевины в плазме крови, что немаловажно для пациентов на различных стадиях почечной недостаточности. Эти эффекты были убедительно продемонстрированы в проведенных РКИ: для валсартана (VALUE), лозартана (LIFE), ирбесартана (IDNT), кандесартана (CASE-J).

Статины при ОКС у пожилых пациентов

Статины уменьшают синтез холестерина (ХС) в печени за счет конкурентного угнетения фермента гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), ограничивающий скорость этапа биосинтеза ХС. Уменьшение внутриклеточного ХС способствует увеличению экспрессии рецепторов ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на поверхности гепатоцитов, что, в свою очередь, приводит к повышению захвата ХС ЛПНП из крови и уменьшению концентрации в плазме ХС ЛПНП и других АпоВ-содержащих липопротеинов, включая частицы, богатые триглицеридами (ТГ).

В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) по лечению дислипидемий у пациентов с ОКС рекомендовано назначать статины в высоких дозах, используя плейотропные эффекты препаратов с первых суток [38]. Надо учитывать, что рекомендации по интенсивной статинотерапии основаны на результатах двойного слепого исследования TNT (Treating to New Targets), в которое не включали пациентов старше 75 лет [39]. При назначении статинов у лиц старшей возрастной группы необходимо учитывать несколько факторов:

1. развитие побочных эффектов при лечении статинами увеличивается с возрастом пациентов,

2. у пожилых пациентов дополнительными факторами риска развития статиновой миопатии являются:

- возраст старше 80 лет,
- астеничное телосложение,
- синдром высокой «хрупкости»,
- хроническая болезнь почек и сахарный диабет,
- высокие дозы статинов – 80 мг аторвастатина, 40 мг розувастатина.

Ниже приведены **рекомендации Европейского кардиологического общества (ESC, EOK) и Европейского общества по изучению атеросклероза (EAS, EOA) по лечению дислипидемий** [40]. Для достижения целевых уровней липидного спектра рекомендуется:

- фармакологическое снижение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) посредством:

– назначения статинов (класс рекомендаций I, уровень доказательности A), при недостаточной эффективности – добавление эзетимиба (класс рекомендаций I, уровень доказательности B),

– для первичной профилактики (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C) при семейной гиперхолестеринемии (класс рекомендаций I, уровень доказательности C), вторичной профилактики (класс рекомен-

даций I, уровень доказательности A) у пациентов очень высокого риска, если не достигнут целевой уровень ХС ЛПНП на фоне приема максимально переносимой дозы статина и эзетимиба, может быть назначена комбинация с ингибитором PCSK9 (эволокумаб – репата, алирокумаб – пралуент).

• коррекция гипертриглицеридемии > 2,3 ммоль/л:

– препаратами первого выбора у лиц с высоким риском являются статины (класс рекомендаций I, уровень доказательности B),

– пациентам высокого (или очень высокого) риска с уровнем ТГ 1,5–5,6 ммоль/л (135–499 мг/дл), сохраняющимся несмотря на терапию статинами, можно добавить омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК): икозапент этил 2 г 2 раза/сут. (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B).

Назначение статинов рекомендуется пожилым пациентам по тем же показаниям, что и более молодым (класс рекомендаций I, уровень доказательности A). Назначение статинов показано с целью первичной профилактики в соответствии с уровнем риска пожилым пациентам ≤ 75 лет. **Требуется больше данных РКИ относительно применения статинов у пожилых пациентов (в возрасте ≥ 75 лет и особенно ≥ 80 лет)**.

Существует гипотеза, что статины могут способствовать инфицированию SARS-CoV-2, являясь ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Вирус проникает в клетку путем эндоцитоза и слияния собственной оболочки вируса с липидным бислоем клеточной мембраны в области липидных рафт. Блокирование статинами синтеза эндогенного ХС приводит к компенсаторному увеличению концентрации рецепторов ЛПНП на клеточных мембранах для поглощения экзогенного ХС, а включение ХС в мембраны увеличивает площадь липидных рафт, создавая условия для инвазии SARS-CoV-2 [41]. Вместе с тем известно, что 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 [42].

У пожилых пациентов с ОКС при подтверждении COVID-19 пневмонии легкой или средней тяжести:

• прием статинов не прекращается,

• при осложненном течении вирусной инфекции (цитокиновый шторм, сепсис, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС)) прием статинов не показан,

• при необходимости назначения с лопинавиром и ритонавиром рекомендовано 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.**

Контроль за печеночными ферментами и возможным риском развития рабдомиолиза – обязателен.

Антиангинальная терапия при ОКС у пожилых пациентов

β-адреноблокаторы показаны всем пациентам с ОКС при отсутствии противопоказаний (атриовентрикулярная блокада II и III степени, снижение систолического артериального давления (САД) < 100 мм рт. ст., наличие тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы (БА)).

Рекомендуемые β-адреноблокаторы при ОКС и ОИМ:

• кардиоселективные,

• без внутренней симпатомиметической активности (ВСМА),

• короткодействующие – метопролол тартрат,

• предпочтительно липофильные,

• при брадикардии, метаболическом синдроме, наличии хронической сердечной недостаточности (ХСН) – карведилол,

• бисопролол является препаратом выбора при наличии у пациента ХОБЛ или БА,

• в исследовании SENIORS было показано, что развитие острых ишемических осложнений у пожилых пациентов с ХСН достоверно снижалось при назначении небиволола – блокатора β1-адренорецепторов и стимулятора образования NO (вазодилатирующий эффект),

• при наличии депрессивных расстройств предпочтение отдается гидрофильным β-блокаторам.

Блокаторы кальциевых каналов и терапия COVID-19

Комбинация препаратов «лопинавир и ритонавир», применимая в качестве противовирусной терапии у пациентов с COVID-19, потенциально может 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%.

Нитраты и нитратоподобные средства при ОКС у пожилых пациентов, в том числе с COVID-19

Применение нитратов в качестве антиангинального препарата у пациентов с ОКС в старших возрастных группах до сих пор вызывает дискуссию [43].

Нитраты и нитратоподобные средства при ОКС назначаются при консервативном лечении, после неадекватной функциональной реваскуляризации миокарда у пациентов с мультифокальным поражением коронарного русла с высоким классом стенокардии, низкой толерантностью к физическим нагрузкам, с сохраняющимися приступами стенокардии.

Назначение нитратов противопоказано [44]:

• у пациентов с дисфункцией правого желудочка,

• одновременно с силденафилом или тадалафилом, назначаемых в связи с эректильной дисфункцией или для лечения легочной гипертензии (может возникнуть неконтролируемая артериальная гипотензия, появление ишемии миокарда вследствие резкого уменьшения кровотока в стенозированных коронарных артериях и внезапная смерть),

• при стенозирующем атеросклерозе сосудов головного мозга – синдром церебрального «обкрадывания», усиление когнитивных нарушений, вплоть до развития органического психоза.

Заключение

В ситуации пандемии COVID-19, особую группу риска составляют пожилые пациенты с ОКС. Наличие коморбидных заболеваний закономерно увеличивает риск осложнений, ухудшает прогноз, значительно влияет на тактику лечения, ограничивает возможность применения общепринятых методов при выборе медикаментозной терапии.

Лечение пациентов пожилого возраста не всегда соответствует действующим рекомендациям, что обусловлено дизайном проведенных РКИ, при проведении которых долгое время пожилой возраст был одним из критериев исключения. Много спорных вопросов имеется вокруг лекарственного взаимодействия препаратов для лечения острых форм ИБС и препаратов для лечения COVID-19. Многие лекарственные препараты и их комбинации применяются «off-label». В таких условиях особое значение имеет безопасность лекарственной терапии, учет рисков возможных межлекарственных взаимодействий, что особенно актуально у пожилых коморбидных пациентов.

Для решения этого вопроса целесообразно пересмотреть дизайн клинических исследований для определения реакций пожилых на различные лекарственные средства и их сочетания. При этом результаты исследований следует рассматривать с учетом не только маркеров заболеваний, но и индивидуальной жизнеспособности пациента.

Накопленный опыт свидетельствует о наметившихся общих подходах в понимании организационных и лечебных мероприятий при оказании помощи больным с ОКС в условиях пандемии COVID-19.

Для пациентов старших возрастных групп необходимы осторожность и взвешенные решения в выборе препаратов, безопасные подбор и титрование доз лекарственных средств, мультидисциплинарный подход к ведению каждого больного с учетом наличия и коррекции гериатрических синдромов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. The author has not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

REFERENCES

1. Department of Economic and Social Affairs, Population Division. *World Population Ageing 2015* [electronic resource]. New York, 2015, 164 p.
2. 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, vol. 323(13), pp. 1239-1242. doi:10.1001/ jama.2020.2648.
3. Zheng Y.Y., Ma Y.T, Zhang J.Y., Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020, vol. 17(5), pp. 259-260. doi:10.1038/s41569-020-0360-5.
4. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020, vol. 395(10223), pp. 497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
5. Inciardi R.M., Lupi L., Zaccone G., Italia L., Raffo M., Tomasoni D., Cani D.S., Cerini M., Farina D., Gavazzi E. et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*, 2020, vol. 5(7), pp.819-824. doi:10.1001/ jamacardio.2020.1096.
6. Li G., Fan Y., Lai Y., Han T., Li Z., Zhou P., Pan P., Wang W., Hu D., Liu X., Zhang Q., Wu J. Coronavirus infections and immune responses. *Med Virol*, 2020, vol. 92(4), pp. 424-432. doi:10.1002/jmv.25685.
7. Channappanavar R., Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*, 2017, vol. 39(5), pp. 529-539. doi:10.1007/s00281-017-0629-x.
8. Сердечно-сосудистые события у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / А.А. Плешко [и др.] // Кардиология в Беларуси. – 2021. – Т. Выпуск 4 2021. – С. 580-595. https://doi.org/10.34883/PI.2021.13.4.007
9. Suaya J.A., Stason W.B., Ades P.A. Normand S-L.T., Shepard D.S. Cardiac rehabilitation and survival in older coronary patients. *J Am Coll Cardiol*, 2009, vol. 54(1), pp. 25-33.
10. WHO (2017). *Dementia* [electronic resource]. Available at: http://www.who.int/news-room/factsheets/detail/dementia.
11. WHO (2017). *Mental health of older adults*. Available at: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/mentalhealth-of-older-adults.
12. Lee P.Y., Alexander K.P., Hammill B.G., Pasquali S.K., Peterson E.D. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA*, 2001, vol. 286(6), pp. 708-713.
13. Gilyarov M.Y., Zheltoukhova M.O., Konstantinova E.V., Muksinova M.D., Muradova L.S., Nesterov A.P., Udovichenko A.E. Osobennosti lecheniya ostrogo koronarnogo sindroma u pozhilyh: opyt gorodskoj klinicheskoj bolnicy №1 im. N.I. Pirogova [Treatment characteristics of acute coronary syndrome in elderly patients: practice of N.I. Pirogov city clinical hospital №1]. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii*, 2017, vol. 13(2), pp. 164-170. (in Russian).
14. Dai X., Busby-Whitehead J., Alexander K.P. Acute coronary syndrome in the older adults. *J Geriatr Cardiol*, 2016, vol. 13(2), pp. 101-108. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.02.012.

15. Gale C.P., Cattle B.A., Woolston A., Woolston A., Baxter P.D., West T.H., Simms A.D., Blaxill J., Greenwood D.C., Fox K.A.A., Westet R.M. Resolving inequalities in care? Reduced mortality in the elderly after acute coronary syndromes. The Myocardial Ischaemia National Audit Project 2003-2010. *Eur Heart J*, 2012, vol. 33(5), pp. 630-639. doi: 10.1093/eurheartj/ehr381.
16. Bach R.G., Cannon C.P., Weintraub W.S., DiBattiste P.M., Demopoulos L.A., Anderson H.V., DeLucca P.T., Mahoney E.M., Murphy S.A., Braunwald E. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med*, 2004, vol. 141(3), pp. 186-195.
17. Tegn N., Abdelnoor M., Aaberge L., Endresen K., Smith P., Aakhus S., Gjertsen E., Dahl-Hofseth O., Ranhoff A.H., Gullestad L., Bendz B. After Eighty study investigators. Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (After Eighty study): an open-label randomised controlled trial. *Lancet*, 2016, vol. 387(10023), pp. 1057-1065. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01166-6.
18. Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Feoktistova K.V., Ostapenko V.S., Osadchiy I.A., Khokhlunov S.M., Runikhina N.K., Dyplyakov D.V. Ostryj koronarnyj sindrom v starcheskom vozraste: status problemy i nereshennye voprosy [Acute coronary syndrome in elderly: current status and unresolved issues]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, 2017, vol. 16(3), pp. 62-67. doi: 10.15829/1728-8800-2017-3-62-67. (in Russian).
19. Angeli F., Verdecchia P., Savonitto S., Morici N., De Servi S., Cavalliniet C. Early invasive versus selectively invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: impact of age. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2014, vol. 83(5), pp. 686-701. doi: 10.1002/ccd.25307.
20. Schiele F., Meneveau N., Seronde M.F., Descotes-Genon V., Oettinger J., Ecarnot F., Bassand J.P. Reseau de Cardiologie de Franche Comte. Changes in management of elderly patients with myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2009, vol. 30(8), pp. 987-894.
21. Petroni T., Zaman A., Georges J.L., Hammoudi N., Berman E., Segev A., Juliard J.M., Barthelemy O., Silvain J., Choussat R., Claude Le Feuvre 1, Gérard Helft 1 et al; Primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction in nonagenarians. *Heart*, 2016 vol. 102: 1648-1654.
22. Armstrong P.W., Gershlick A.H., Goldstein P., Wilcox R., Danays T., Lambert Y., Sulimov V., Ortiz F.R., Ostojic M., Welsh R.C. et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2013, vol. 368(15), pp. 1379-1387.
23. White H.D., Braunwald E., Murphy S.A., Jacob A.J., Gotcheva N., Polonetsky L., Antman E.M. Enoxaparin vs. Unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction in elderly and younger patients: results from ExTRACTTIMI 25. *Eur Heart J*, 2007, vol. 28(9), pp. 1066-1071.
24. Thiemann D.R., Coresh J., Shulman S.P., Gerstenblith G., Oetgen W.J., Powe N.R. Lack of Benefit for Intravenous Thrombolysis in Patients With Myocardial Infarction Who Are Older Than 75 Years. *Circulation*, 2000, vol. 101(19), pp. 2239-2246.
25. Клинический протокол диагностики и лечения инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии Приложение 2 к постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь 06.06. 2017 № 59, С 43-92
26. Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST 2020. Российский кардиологический журнал, 2021; 26 (3). С125-193 doi:10.15829/1560-4071-2021-4418
27. Староверов И.И., Шахнович Р.М., Гиляров М.Ю., Комаров А.Л., Константи нова Е.В., Панченко Е.П., Явелов И.С. Евразийские клини ческие рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКСпST). Евразийский кардиологический журнал. 2020;(1):4-77. https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-1-4-77
28. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 2020, vol. 323(11), pp. 1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585.
29. Husted S., James S., Becker R.C., Becker R.C., Horrow J., Katus H., Storey R.F., Cannon C.P., Heras M., Lopes R.D., Morais J., Mahaffey K.W., Bach R.G., Wojdyla D., Wallentin L. Ticagrelor versus clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes: a substudy from the prospective randomized PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2012, vol. 5(5), pp. 680-688.
30. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H. et al. Prasugrel versus clopidogre in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2007, vol. 357(20), pp. 2001-2015.
31. Connolly S., Pogue J., Hart R., Pfeffer M., Hohnloser S., Chrolavicius S., Pfeffer M., Hohnloser S., Yusuf S. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomized controlled trial. *Lancet*, 2006, vol. 367(9526), pp. 1903-1912. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68845-4.
32. Lopes R.D., Rao M., Simon D.N., Thomas L., Ansell J., Fonarow G.C., Gersh B.J., Go A.S., Hylek E.M., Kowey P., Piccini J.P., Singer D.E., Chang P., Peterson E.D., Mahaffey K.W. Triple vs Dual Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation and Coronary Artery Disease. *Am J Med*, 2016, vol. 129(6), pp. 592-599. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.12.026.
33. Capodanno D., Angiolillo D.J. Antithrombotic therapy in the elderly. *J Am Coll Cardiol*, 2010, vol. 56(21), pp. 1683-1692. doi: 10.1016/j.jacc.2010.04.063.
34. Tikellis C., Thomas M.C. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Is a Key Modulator of the Renin Angiotensin System in Health and Disease. *Int J Pept*. 2012. doi:10.1155/2012/256294.
35. Zheng Y.Y., Ma Y.T., Zhang J.Y., Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*, 2020, vol. 17, pp, 259-260; doi:10.1038/s41569-020-0360-5.
36. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res*, 2020, vol. 81(5), pp. 537-540. doi:10.1002/ddr.21656.
37. Bozkurt B., Kovacs R., Harrington B. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19. *J Card Fail*, 2020, vol. 26(5), pp. 370.
38. Catapano A.L., Graham I., de Backer G., Wiklund O., Chapman M.J., Drexel H., Hoes A.W., Jennings C.S., Landmesser U., Pedersen T.R. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*, 2016, vol. 37(39), pp. 2999-3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272.
39. Waters D.D., Guyton J.R., Herrington D.M., McGowan M.P., Wenger N.K., Shear C. et al. Treating to New Targets (TNT) Study: does lowering lowdensity lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? *Am J Cardiol*, 2004, vol. 93(2), pp. 154-158.
40. 2019 Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска // Российский кардиологический журнал 2020; 25 (5). С. 121-193.
41. Shrestha S.K. Statin drug therapy may increase COVID-19 infection. *NMJ*, 2020, vol. 3(1).
42. Ryzhkova Y., Kanareykina E., Atabegashvili M., Konstantinova E., Gilyarov M. Ostryj koronarnyj sindrom u pozhilyh: osobennosti vedeniya pacientov [Acute coronary syndrome in elderly: aspects of patient management. Klinitsist]. Klinicist, 2019, vol. 13(1-2), pp. 19–26. doi: 10.17650/1818-8338-2019-13-1-2-19-26. (in Russian).
43. De Alencar Neto J.N. Morphine, Oxygen, Nitrates, and Mortality Reducing Pharmacological Treatment for Acute Coronary Syndrome: An Evidence- based Review. *Cureus*, 2018, vol. 10(1), pp. 2114. doi: 10.7759/cureus.2114.
44. Soukoulis V., Boden W.E., Smith S.C., O'Gara P.T. Nonantithrombotic medical options in acute coronary syndromes: old agents and new lines on the horizon. *Circ Res*, 2014, vol. 114(12), pp. 1944-1958.

Поступила 03.09.2021