

## АНТИИСХЕМИЧНА ТЕРАПИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С COVID-19 И ОСТЪР КОРОНАРЕН СИНДРОМ

Я. СИМОВА<sup>1,2,3</sup>, Д. НИКОЛОВ<sup>1</sup>, Н. ДИМИТРОВ<sup>1,2</sup>, В. КОРНОВСКИ<sup>4</sup>, В. ТОМОВА<sup>2,5</sup>, П. ПАВЛОВ<sup>1</sup>,  
Й. КРАСНАЛИЕВ<sup>1</sup>, Т. ВЕКОВ<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>МБАЛ „Сърце и Мозък“

<sup>2</sup>Медицински университет – Плевен

<sup>3</sup>Български кардиологичен институт

<sup>4</sup>МБАЛ „Сърце и Мозък“ – Бургас

<sup>5</sup>УМБАЛ „Света Марина“ – Плевен

## ANTI-ISCHEMIC THERAPY IN PATIENTS WITH COVID-19 AND ACUTE CORONARY SYNDROME

I. SIMOVA<sup>1,2,3</sup>, D. NIKOLOV<sup>1</sup>, N. DIMITROV<sup>1,2</sup>, V. KORNOVSKI<sup>4</sup>, V. TOMOVA<sup>2,5</sup>, P. PAVLOV<sup>1</sup>,  
J. KRASNALIEV<sup>1</sup>, T. VEKOV<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Heart and Brain Center

<sup>2</sup>Medical University – Pleven

<sup>3</sup>Bulgarian Cardiac Institute

<sup>4</sup>Heart and Brain Center of Excellence University Hospital – Burgas

<sup>5</sup>UMHAT „Sv. Marina“ – Pleven

**Резюме. Въведение:** От края на 2019 г. пандемията, причинена от SARS-CoV-2, засега милиони хора, а броят на индиректно засегнатите е в пъти по-голям. Освен директното засягане на белодробната тъкан, коронавирусната инфекция предразполага пациентите към тромботични усложнения, отговорни за възникване на сърдечно-съдови усложнения. **Целта** на настоящото изследване е да обхване пациенти с COVID-19 и клинична картина на остър коронарен синдром (ОКС) и да оцени ефективността на антиишемичната терапия с бета-блокери, молсидомин и триметазидин. **Резултати:** Обхванахме 20 пациенти с COVID-19 с остър коронарен синдром. Средната възраст в групата беше  $67.5 \pm 8.3$  год., 40% (8) бяха жени, 95% (19) имаха артериална хипертония, дислипидемия – 90% (18 души), захарен диабет – 35% (7). Селективна коронарна артериография (СКАГ) се проведе при всички пациенти. При 55% от болните (11 души) установихме коронарна лезия, отговорна за миокардната исхемия („виновна артерия“), и беше проведена перкутанна коронарна интервенция (PCI), докато при останалите 9 случая (45%) ангиографията не показва сигнификантна коронарна стеноза. При всички пациенти включихме антиишемична терапия с molsidomine 2 mg трикратно дневно и trimetazidine MR 35 mg два пъти дневно, както и бета-блокери, в добавка към антиагрегантна, антилипемична и друга терапия, според съпътстващите заболявания. В хода на хоспитализацията стенокардната симптоматика отшумя при всички пациенти с изключение на един, при когото се наложи допълнителна PCI. В хода на проследяването от един месец всички пациенти останаха асимптомни и без последващи хоспитализации. Отличното повлияване на стенокардната симптоматика при пациентите с COVID-19 и ОКС беше валидно както при болните с проведена PCI, така и при тези без сигнификантни коронарни стенози. **Заключение:** Една съществена част от пациентите с COVID-19 и ОКС нямат сигнификантни коронарни лезии, което предполага, че е налице засягане на малките съдове. В тази група включването на антиишемична терапия с бета-блокери, molsidomine и trimetazidine, в комбинация с антиагрегантна и антилипемична терапия, води до бързо отшумяване и трайно повлияване на стенокардната симптоматика.

**Ключови думи:** COVID-19, остър коронарен синдром, микроваскуларна коронарна болест, антиишемична терапия, молсидомин, триметазидин

**Abstract. Introduction.** Since the end of 2019, the pandemic caused by SARS-CoV2 has affected hundreds of millions of people, and the number of indirectly affected is many times higher. In addition to directly affecting lung tissue, the coronavirus infection predisposes patients to thrombotic events responsible for the occurrence of cardiovascular complications. **The aim** of our study was to observe patients with COVID-19 and acute coronary syndrome (ACS) and to evaluate the efficacy of anti-ischemic therapy with beta-blockers, molsidomine and trimetazidine. **Results:** We included 20 patients with COVID-19 and acute coronary syndrome. The mean age in the group was  $67.5 \pm 8.3$  years, 40% (8) were women, 95% (19) had hypertension, dyslipidemia – 90% (18 people), diabetes mellitus – 35% (7). Selective coronary angiography was performed in all patients. In 55% of the patients ( $n= 11$ ) we found a coronary lesion responsible for myocardial ischemia (“infarct-related artery”) and percutaneous coronary intervention (PCI) was performed, while in the remaining 9 cases (45%) angiography did not reveal any significant coronary stenosis. In all patients we included anti-ischemic therapy with molsidomine 2 mg three times daily and trimetazidine MR 35 mg twice daily, as well as a beta-blocker, in addition to antiplatelet, antilipemic and other necessary medications. During hospitalization angina symptoms were resolved in all patients except one who required additional PCI. During the one-month follow-up, all patients remained asymptomatic and without subsequent hospitalizations. Reduction of the angina symptoms in patients with COVID-19 and ACS was valid for all the patients – those with PCI and those without significant coronary stenosis. **Conclusion:** A significant percentage of patients with COVID-19 and ACS do not have coronary lesions, which suggests the presence of involvement of the small vessels. In this group, the administration of anti-ischemic therapy with beta-blockers, molsidomine and trimetazidine, in combination with antiplatelet and antilipemic therapy, results in rapid resolution and lasting response to angina symptoms.

**Key words:** COVID-19, acute coronary syndrome, microvascular coronary disease, anti-ischemic therapy, molsidomine, trimetazidine

## ВЪВЕДЕНИЕ

Пандемията от коронавирус порази и промени света със своята висока заболяемост и смъртност [1]. Освен директното увреждане на белодробната тъкан, инфекцията с коронавирус е свързана и с увреждане на други органи и системи, включително сърдечно-съдовата. Възникващите данни разкриват пряка връзка между COVID-19 и сърдечно-съдови усложнения, като сърдечна недостатъчност, миокардит, аритмии, нарушения на проводимостта и остри коронарни синдроми [2]. Инфекцията със SARS-CoV-2 често предизвика аномалии в коагулацията, които са свързани с влошаване на сърдечно-съдовия статус и поява на допълнителни усложнения, независимо от наличието или липсата на съпътстващи рискови фактори и придружаващи заболявания. Освен това много пациенти с тежък COVID-19 претърпяват тромбоемболични събития, които, изглежда, са свързани с тази конкретна коагулопатия [3, 4]. Сред най-неблагоприятните и животозастрашаващи видове тромботични усложнения са тези, засягащи коронарната циркулация [5]. При тях възникват и много допълнителни проблеми, предимно от логистично естество – навременен достъп

до катетеризационна лаборатория, излагане на допълнителен медицински персонал на опасност от заразяване, ангажиране на ангиографската зала за по-дълъг период, включващ постпроцедурната стерилизация на помещението и др. Тоест достъпът до ангиографска зала за пациентите с COVID-19 е организационно предизвикателство, а в някои случаи се оказва ненужно, тъй като стенокардията се дължи предимно на засягане на микроваскуларната мрежа на миокарда, а виновна лезия не се установява. Затова ние проучихме подробно група от 20 пациенти, насочени за първична перкутанна коронарна интервенция (pPCI) със съмнение за остър миокарден инфаркт [6], като си поставихме за цел да оценим ефективността на антиишемичната терапия с бета-блокери, молсидомин и триметазидин при тези болни.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

COVID-19 отделението на МБАЛ „Сърце и Мозък“ – Плевен, функционира от 11.2020 г., с 64 легла, 24 от които са интензивни с възможност за механична вентилация. За последните два месеца на 2020 г. са лекувани 214 пациенти. Двадесет от тях бяха насочени за сърдечна катетеризация по повод

на инфаркт на миокарда (МИ), дефиниран спрямо четвъртата универсална дефиниция на МИ [7]. Повечето от нашите пациенти бяха насочени към болницата ни с ОКС като основна диагноза, докато други развиха ОКС по време на престоя си в COVID отделение. При 55% от болните (11 души) установихме коронарна лезия, докато при останалите 9 случая (45%) ангиографията не показва сигнификантна коронарна стеноза или оклузия. Перорална антиисхемична терапия с бета-блокери в различна доза, molsidomine 2 mg трикратно дневно и trimetazidine MR 35 mg два пъти дневно се започна и в двете групи като добавка към стандартната антиагрегантна и антилипемична терапия за пациенти с исхемична болест на сърцето.

#### *Статистически анализ*

Статистическите анализи бяха извършени с помощта на статистически софтуер SPSS за Windows версия 19.0. Разпределението на непрекъснатите променливи беше тествано с помощта на теста на Колмогоров-Смирнов. Нормалното разпределение на данните е представено като средно  $\pm$  стандартно отклонение (SD), докато данните без нормално разпределение – като среден и интерквартилен диапазон (IQR) (разликата между 25-ия и 75-ия персентил). Качествените променливи бяха представени в проценти. Сравнихме разликите между групите с Т-тест за независими променливи. Двустранна р-стойност  $< 0,05$  се счита за статистически значима.

#### *Етични аспекти*

Всички пациенти подписаха информирано съгласие за коронарна ангиография и PCI и за анализ на лични данни. Протоколът за изследване е в съответствие с Декларацията от Хелзинки.

## **РЕЗУЛТАТИ**

Средната възраст в нашата група е 67.5  $\pm$  8.3 години; 8 от пациентите са жени; 95% (19) имаха артериална хипертония; 90% (18 души) са с дислипидемия; 35% (7) са диабетици. При постъпване всички пациенти бяха с гръдна болка (типична за 13 (65%), ати-

пична за 5 (25%) и нестенокардична за 2-ма (10%) и повишаване на серумните нива на високочувствителен тропонин I (hsTnI). Дванадесет от пациентите (60%) бяха с елевация на ST-сегмента, типично за инфаркт на миокарда с ST-елевация (STEMI); един човек (5%) – с новопоявил се ляв бедрен блок (LBBB); 3-ма (15%) със значителна ST-депресия, а 6 (30%) – без съществени промени в ЕКГ. Седем от пациентите (35%) бяха със симптоми на сърдечна недостатъчност при постъпването. Преди да развият симптоми и признаци на МИ, повечето от пациентите (12 – 60%) са хоспитализирани и лекувани за COVID-19 в нашето отделение, 5 (25%) са насочени от други болници с отделения за COVID и 3-ма (15%) са насочени от отделенията за спешна помощ след лечение на COVID-19 в домашни условия. Петима болни са лекувани в отделение за интензивно лечение (ICU) с приложение на механична вентилация. Всички освен 2-ма от пациентите бяха изписани живи.

След коронарография установихме, че 11 от пациентите (55%) имат виновна лезия (IRA). Останалите 9 (45%) нямат IRA, pPCI не е извършена и е поставена диагнозата миокарден инфаркт без обструктивни коронарни артерии (MINOCA), най-вероятно поради миокардит. Пациентите с МИ и виновна лезия имаха значително по-високи стойности на hsTnI и изключително типична гръдна болка, в сравнение с пациенти с ИМ, но без виновна лезия, чиито стойности на hsTnI бяха по-ниски и болката в гърдите беше нетипична или нестенокардна. ЕКГ промените имаха незначителна статистическа значимост за разграничаване на пациентите със или без коронарна оклузия.

При всички пациенти включихме антиисхемична терапия с бета-блокери в различна доза (при болните на предшестваща терапия с бета-блокери дозата беше оптимизирана), molsidomine 2 mg трикратно дневно и trimetazidine MR 35 mg два пъти дневно.

В хода на хоспитализацията стенокардната симптоматика отшумя при всички пациенти с изключение на един, при когото се наложи допълнителна PCI на различна от виновната артерия. В хода на проследяване-

то от един месец всички пациенти останаха асимптомни и без последващи хоспитализации по повод сърдечно-съдови причини. Отличното повлияване на стенокардната симптоматика при пациентите с COVID-19 и ОКС беше валидно както при болните с проведена PCI, така и при тези без сигнификантни коронарни стенози, останали на оптимална медикаментозна терапия.

## ОБСЪЖДАНЕ

Миокардният инфаркт, дефиниран спрямо четвъртата универсална дефиниция на МИ, може да се появи като съпътстващо усложнение в до 5% от случаите на COVID-19. В нашата изследвана група при 45% от пациентите с МИ не се установи виновна лезия и следователно нямаше нужда от коронарна интервенция. По този начин показахме, че една съществена част от пациентите с COVID-19 и стенокардна симптоматика с характеристика на ОКС нямат сигнификантни епикардни коронарни лезии, което предполага засягане на малките съдове.

Обикновено в групата болни с ОКС, при които се установява виновна лезия и се провежда PCI, се очаква коронарната реваascularизация да повлияе върху стенокардната симптоматика. За разлика от тях обаче, при пациентите с COVID-19 и ОКС, при които не се установяват сигнификантни коронарни стенози и се предполага засягане на малките съдове, разчитаме основно на оптималната медикаментозна терапия за повлияване на симптоматиката. Именно в такава група пациенти с COVID-19 и ОКС, но без виновна лезия и без провеждане на PCI, доказахме, че включването на оптимална антиишемична терапия с бета-блокери, molsidomine и trimetazidine, в комбинация с антиагрегантна и антилипемична терапия, води до бързо отшумяване и трайно повлияване на стенокардната симптоматика.

Бета-блокерите са разнообразна лекарствена група с множество приложения при лечението на пациенти със сърдечно-съдови заболявания. Основното им качество, което ги прави първи медикамент на избор при лечение на ишемична болест на сърцето, е способността им да намаляват кислородна-

та консумация на миокарда. Това се постига чрез блокиране на бета-1 рецепторите, водещо до намаляване на сърдечната честота и контрактилитет, спад в кислородните потребности на миокарда, а оттам – намаляване на стенокардната симптоматика [8]. Молсидоминът е перорално съдоразширяващо лекарство с продължително действие, използвано за лечение на ангина пекторис. Метаболизира се в черния дроб до активния метаболит линсидомин, който е нестабилен метаболит и при разпадането си отделя азотен оксид, предизвикващ по този начин вазодилатация [9, 10, 11, 12]. Триметазидин инхибира окисляването на свободните мастни киселини, като по този начин измества сърдечния и мускулния метаболизъм към усвояване на глюкозата. Установено е, че осигурява кардиопротективен ефект при пациенти със стенокардия, захарен диабет и дисфункция на лявата камера, както и при пациенти, подложени на реvascularизационни процедури, без съответни странични ефекти [13].

Диапазонът от клиничните симптоми на COVID-19 е изключително широк. Ендотелното увреждане е основен механизъм, който свързва възпалението и последващата тромбоза [14, 15]. В момента се предполага, че ACE-2 рецепторите са входната врата за вируса да нахлуе и да зарази тъканите. Съдовият ендотел се инфилтрира директно от вируса, тъй като ACE-2 се експресира широко в кръвоносните съдове и сърцето. Резултатът е екзоцитоза на ендотелни гранули, съдържащи VWF (фактор на Фон Вилебранд), P-selectin и други проинфламаторни цитокини, които медирират адхезията и агрегацията на тромбоцитите, и свързването на левкоцитите към съдовата стена, с краен резултат – втресъдова тромбоза [16]. Именно това засягане на малките съдове (микроvascularна болест) може да предизвика стенокардна симптоматика, дори и без наличие на атеросклеротични изменения по коронарните съдове.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Една съществена част от пациентите с COVID-19 и ОКС нямат сигнификантни епикардни коронарни лезии, което предполага,



че е налице засягане на малките съдове. В тази група включването на оптимална антиишемична терапия с бета-блокери, molsidomine и trimetazidine, в комбинация с антиагрегантна и антилипемична терапия, води до бързо отшумяване и трайно повлияване на стенокардната симптоматика.

#### Библиография

1. Rattka M, Dreyhaupt J, Winsauer C et al. Effect of the COVID-19 pandemic on mortality of patients with STEMI: a systematic review and meta-analysis. *Heart*, 2020; heartjnl-2020-318360. doi: 10.1136/heartjnl-2020-318360.
2. Samidurai A, Das A. Cardiovascular Complications Associated with COVID-19 and Potential Therapeutic Strategies. *Int J Molec Sci*, 2020; 21(18): 6790.
3. Asakura H, Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol*, 2021,113:45-57.
4. Schiavone M, Gobbi C, Biondi-Zoccai G et al. Acute Coronary Syndromes and Covid-19: Exploring the Uncertainties. *J Clin Med*, 2020; 9(6): 1683.
5. Stable Coronary Artery Disease (Management); ESC Clinical Practice Guidelines.
6. Kasal DA, Lorenzo AD, Tibiriça E. COVID-19 and Microvascular Disease: Pathophysiology of SARS-CoV-2 Infection With Focus on the Renin-Angiotensin System. *Heart Lung Circ*, 2020 Nov; 29(11): 1596-1602.
7. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Fourth universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2012;33:2551-67.

✉ *Адрес за кореспонденция:*

Д-р Денис Николов  
МБАЛ "Сърце и мозък"  
ул. „Пиер Кюри“ № 2  
5800 Плевен  
e-mail: d.nikolov88@gmail.com

8. Pearle DL. Pharmacologic management of ischemic heart disease with beta-blockers and calcium channel blockers. *Am Heart J*, 1990; 120(3):739-42; discussion 743-5.

9. Nitz RE, Fiedler VB. Molsidomine: alternative approaches to treat myocardial ischemia. *Pharmacotherapy*, 1987;7(1):28-37.

10. Lablanche J, Grollier G, Lusson J et al. Effect of the direct nitric oxide donors linsidomine and molsidomine on angiographic restenosis after coronary balloon angioplasty. The ACCORD Study. *Circulation*, 1997; 95 (1):83-89. <http://circ.ahajournals.org/content/89/5/2070.long>.

11. Barbato E, Herman A et al. Long-term effect of molsidomine, a direct nitric oxide donor, as an add-on treatment, on endothelial dysfunction in patients with stable angina pectoris undergoing percutaneous coronary intervention: results of the MEDCOR trial. *Atherosclerosis*, 2015.

12. Rudolph W, Dirschinger J. Clinical comparison of nitrates and sydnonimines. *Eur Heart J*, 1991;12 Suppl E:33-41.

13. Marzilli M, Vinereanu D. Trimetazidine in cardiovascular medicine. *Int J Cardiol*, 2019,15;293:39-44.

14. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*, 2020;395(10234):1417-1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.

15. Lowenstein CJ, Solomon SD. Severe COVID-19 Is a Microvascular Disease. *Circulation*, 2020;142:1609-1611. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050354>.

16. McFadyen JD, Stevens H, Peter K. The Emerging Threat of (Micro)Thrombosis in COVID-19 and Its Therapeutic Implications. *Circulat Res*, 2020;127:571-587.

✉ *Address for correspondence:*

Dr. Denis Nikolov  
Heart and Brain Center of Excellence  
2, Pierre Curie St.  
5800 Pleven  
e-mail: d.nikolov88@gmail.com