

Кардиоваскуларни поремећаји код болесника са *COVID-19*

Проф. др Горан Станковић дописни члан САНУ^{1,2,3}, клинички асистент др Милорад Тешић^{1,2}

¹Универзитет у Београд, Медицински факултет, Београд

²Клинички центар Србије, Клиника за кардиологију, Београд

³Академија медицинских наука Српског лекарског друштва

Сажетак

Тренутна пандемија корона вирусом (*COVID-19*) узрокује тешки акутни респираторни синдром корона вирусом 2 (*SARS-CoV-2*). Иако системска инфламација и плућне компликације могу условити велики морбидитет и морталитет, *COVID-19* изазива и мултиорганску дисфункцију као и кардиоваскуларне компликације (КВК), које могу погоршати стање болесника. Болесници са *COVID-19* и већ постојећим кардиоваскуларним болестима имају повећан ризик од тешке болести и смрти. *COVID-19* инфекција повезана је такође, са вишеструким директним и индиректним КВК као што су озледа миокарда, миокардитис, акутни инфаркт миокарда, срчана инсуфицијенција, поремећаји срчаног ритма као и венски тромбоемболизам. Тренутна терапија која се примењује за лечење *COVID-19* може бити у интеракцији са кардиоваскуларним лековима што треба размотрити код сваког појединачног болесника. Током пандемије, широм света се бележи и значајно смањење броја кардиоваскуларних болесника који се обраћају хитној служби, а значајно је ограничен и број редовних контрола кардиолошких болесника, због чега постоји оправдан страх да су многи изгубили живот јер нису добили потребну кардиолошку негу.

Кључне речи: кардиолошке компликације, озледа миокарда, *COVID-19*

Увод

Епидемиологија. Коронавирусна болест 2019 (*COVID-19*) узрокована тешким респираторним синдромом корона вирус 2 (*SARS-CoV-2*) први пут се појавила у Кини крајем 2019. године. С

обзиром на брзо ширење овог вируса са међународним последицама, Светска здравствена организација (СЗО) је прогласила пандемију 11. марта 2020. која и даље траје [1]. Подаци о броју оболелих и преминулих се мењају свакодневно, као и нова сазнања о последицама инфекције овим вирусом на људско здравље. Иако је највећа пажња током *COVID-19* пандемије била уперена на плућне компликације, важно је да клиничари буду свесни и других, пре свега, кардиоваскуларних компликација које могу повећати морбидитет и морталитет ових болесника. Око 25% болесника развија озледу миокарда која се дефинише повећаним вредностима срчаног тропонина у тренутку пријема на лечење [2]. Такви болесници су углавном старији и имају већу преваленцију хипертензије, дијабетеса, коронарне болести и срчане инсуфицијенције у односу на болеснике са нормалним вредностима тропонина. Озледа миокарда је повезана са већом потребом за механичком вентилацијом и већом смртношћу током хоспитализације [3, 4]. Кардиоваскуларна обољења су водећи узрок морбидитета и морталитета у развијеном свету. Током *COVID-19* пандемије, широм света се бележи значајно смањење броја кардиоваскуларних болесника који се обраћају у хитној служби, а значајно је ограничен и број редовних контрола кардиолошких болесника, због чега постоји оправдан страх да су многи изгубили живот јер нису добили потребну кардиолошку негу.

Највећи број постојећих анализа, укључујући и оне које се односе на *COVID-19* кардиоваскуларне компликације заснива се на ретроспективним серијама, често појединачних центара. Потребне су даље лонгитудиналне студије за праћење кардиоваскуларних компликација *COVID-19* инфекције.

Патофизиологија. Студије су показале да *SARS-CoV-2* као и остали коронавируси, инфицирају ћелије домаћина путем рецептора ангиотензин-конвертирајућег ензима 2 (*ACE2*) [5]. *ACE2* је интегрални мембрански протеин који има улогу у многим важним физиолошким функцијама као и заштити плућа. Везивање вируса за *ACE2* ремети плућни заштитни пут повећавајући патогеност вируса што доводи до пнеумоније. Претпоставља се да *COVID-19* сем што оштећује плућа, може да оштети кардиоваскуларни систем [6].

Улога *ACE2* у кардиоваскуларном систему није у потпуности јасна. *ACE2* је хомолог *ACE1* који претвара ангиотензин I у ангиотензин II. Повећање ендотелног и циркулишућег *ACE1*, има штетне последице на кардиоваскуларни систем, као што су повећан крвни притисак, прогресија коронарне атеросклерозе и срчане инсуфицијенције [5]. Сматра се да *ACE2* има улогу антагониста штетним ефектима *ACE1* и на тај начин има повољно дејство. Терапијски циљ примене *ACE1* инхибитора је смањење *ACE1* и његовог штетно дејство на кардиоваскуларни систем (КВС). С обзиром на важност *ACE2* за продирање *COVID-19*, претпостављена је

негативна веза са лековима који могу посредно повећати активност ACE2. Ови лекови су инхибитори рецептора ангиотензина II који се обично користе за лечење хипертензије и других кардиоваскуларних обољења (КВО). У корист ове хипотезе је чињеница да хипертензија повећава тежину COVID-19 инфекције [7, 8].

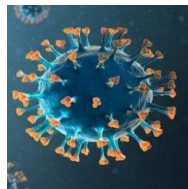
Међутим, у две велике опсервационе студије лечење ACE инхибиторима или блокаторима рецептора ангиотензина није било повезано са већом учесталошћу COVID-19 инфекције и вероватноће озбиљног обољења (дефинисано као лечење у интензивној нези, потреба за механичком вентилацијом или смрт) међу COVID-19 позитивним пацијентима [9, 10]. Више медицинских удружења, између осталих Европско и Америчко удружење кардиолога препоручује наставак лечења ACE инхибиторима или блокаторима рецептора ангиотензина јер нема клиничких и научних потврда да ове лекове треба искључити због COVID-19 инфекције [11, 12].

У току COVID-19 инфекције може се јавити директно вирусно оштећење миокарда преко ACE2 рецептора смештених унутар срчаног мишића. Међутим неконтролисана инфекција може изазвати индиректну озледу КВС као последицу упале, активације ендотела и микроваскуларне тромбозе [13].

Кардиоваскуларне манифестације. Иако је предоминантна клиничка манифестација COVID-19 вирусно запаљење плућа, COVID-19 може узроковати кардиоваскуларне поремећаје као што су озледа миокарда и миокардитис, акутни инфаркт миокарда, срчана инсуфицијенцију, поремећаје срчаног ритма као и венски тромбоемболизам. Оно што одређује тежину оштећења КВС је количина вирусног инокулума, јачина имунског одговора домаћина и присуства коморбидитета (Слика 1).

РИЗИК**COVID-****КОМПЛИКАЦИЈЕ**

- Старије године
- Коморбитети – КВО, плућа, бубрези, дијабетес
- Системска инфламација
- Поремећаји коагулације
- Теже болести и мултиорганска дисфункција
- Имобилност



- Лезија миокарда и миокардитис
- Акутни инфаркт миокарда
- Срчана инсуфицијенција и кардиомиопатија
- Аритмије
- Шок и срчани застој
- Венски тромбоемболизам

Слика. 1. Фактори ризика за компликације и кардиоваскуларне секвеле COVID-19 инфекције КВО- кардиоваскуларна обољења (модификовано из референце 14)

Такође је описано да деца са *COVID-19* развијају хиперинфламаторни шок са клиничком сликом сличном Кавасакијевој болести (енгл. *Kawasaki disease*), укључујући срчану дисфункцију и анеуризматске промене на коронарним крвним судовима [15].

Озледа миокарда, миокардитис и акутни коронарни синдром. Акутна озледа миокарда праћена повећаним вредностима тропонина може настати услед исхемије миокарда или неисхемијских процеса у миокарду укључујући миокардитис. У озбиљној респираторној *COVID-19* инфекцији праћеној хипоксијом или акутним респираторним дистрес синдромом одређен број болесника ће развити озледу миокарда. На озледу миокарда поред биомаркера могу

указивати новонастале електрокардиографске и ехокардиографске абнормалности, што је повезано са тежином болести и лошијом прогнозом. Електрокардиограм (ЕКГ) може показати низ налаза, у неким случајевима опонашајући акутни коронарни синдром (АКС).

ЕКГ промене које настају због инфламације миокарда обично су неспецифичне промене СТ сегмента (депресија или елевација) и инверзија Т таласа [14]. Изазовно је разликовати болеснике који немају инфаркт миокарда без СТ сегмент елевације од оних са миокардитисом и озледом миокарда, нарочито у условима фебрилности, тахикардије или хипоксемије. Врло је вероватно да се више истих механизма озледе миокарда преклапају.

Ехокардиографска процена ће показати сегментне испаде кинетике у случају значајног АКС, док ће тешки облици миокардитиса повезани са *COVID-19* показати или одсуство испада кинетике зида или глобалну дисфункцију леве коморе [6, 14].

У студији из кинеског града Вухана, међу умрлим болесницима 59% је имало клиничке критеријуме за озледу миокарда у односу на 1% умрлих без знакова озледе миокарда ($p < 0,0001$) [16]. Међутим, ниво тропонина може бити повећан у склопу бубрежне инсуфицијенције, што је често у узнапредовалој *COVID-19* болести [6]. Описани су вишеструки механизми озледе миокарда код болесника са *COVID-19* који укључују неравнотежу између снабдевања и потребе миокарда за кисеоником, директну инвазију миокарда вирусом, инфламацију, пуцање коронарних плакова са акутним ИМ, микроваскуларну тромбозу и адренергични стрес са развојем Такоцубо (енгл. *Takotsubo*) кардиомиопатије [2].

Са озбиљном инфекцијом *COVID-19* развија се континуирано активирање и оштећење ендотела и повећање фактора тромбозе. Хистолошке студије су показале постојање ендотелитиса узрокованог инфекцијом *COVID-19* [17].

У литератури су описани током *COVID-19* инфекције углавном појединачни клинички прикази акутног миокардитиса са клиничким знацима срчане инсуфицијенције и ехокардиографском потврдом снижене ејекционе фракције. Већина доступних студија не укључује ехокардиографске податке због чега преваленција и тежина дисфункције леве коморе повезане са озледом миокарда нису познате. У једној проспективној студији која је спроведена у Немачкој код 100 болесника са *COVID-19* инфекцијом, рађена је срчана магнетна резонаца (СМР) у средњем интервалу од 71 дана од инфекције. СМР је открила хватање срца у скоро 80% болесника као и трајну упалу миокарда у 60% болесника [18].

Болесници са Такоцубо или стресом изазвана кардиомиопатија дијагностикована ехокардиографијом као акинезија/дискинезија апикалних и средњих сегмената леве коморе

још је једна манифестација озледе миокарда током *COVID-19* инфекције. Болесници су имали веће повећање тропонина, били су мушкарци са већом стопом компликација и болничке смртности у односу на болеснике без озледе миокарда [19].

Акутни коронарни синдром

Механизми који леже у основи АКС изазваног *COVID-19* инфекцијом могу укључивати пуцање атеросклеротичног плака, спазам коронарне артерије или микро тромбозу услед системске инфламације и олује цитокина [20, 21].

Учесталост АКС код болесника са *COVID-19* инфекцијом још увек није позната.

С обзиром на ограничене високо квалитетне податке и хетерогеност дефиниција у студијама препоручује се [2, 6] стандардизовање методологије са предлогом да се за исхемијску болест користи универзална дефиниција акутног инфаркта миокарда (АИМ) [22]. Упркос могућности да *COVID-19* изазове АКС, број пријављених случајева АИМ са СТ елевацијом у Европи и Америци је знатно је мањи као и број перкутаних коронарних процедура. У опсежном истраживању Европског удружења кардиолога број пацијената са ИМ који траже хитну болничку негу опао је за >50% током врхунца избијања *COVID-19* епидемије [23].

Током налета *COVID-19* епидемије болесници су избегавали хоспитализацију због чега је инциденца срчаног застоја изван болнице била повећана [24].

Иако је перкутана коронарна интервенција метода избора код болесника са АИМ са СТ сегмент елевацијом, према америчким препорукама тромболитичка терапија се може применити код болесника са *COVID-19* нижег ризика, као што је инфаркт доњег зида који није компликован инфарктом десне коморе или латералним зидом [25]. Уколико се спроводи перкутано лечење особље мора да носи пуну заштитну опрему, а после интервенције следи поступак потпуне деконтаминације лабораторије за катетеризацију [25].

Код болесника са *COVID-19* инфекцијом и АМИ без СТ сегмент елевације предлаже се дијагностичко испитивање пре коронарографије ради искључивања озледе миокарда и миокардитиса, као и конзервативна терапија уколико су болесници стабилни. Када су болесници хемодинамски нестабилни треба поступити као са болесницима који имају АМИ са СТ сегмент елевацијом [25].

Срчане аритмије и срчани застој

Срчане аритмије су уобичајена манифестација *COVID-19*. Висока преваленција може се делом приписати метаболичким поремећајима, хипоксији или неурохуморалном и инфламаторном стресу у условима вирусне инфекције са или без предходног КВО. Описано је да су срчане палпитације један од важних симптома *COVID-19*. Малигне аритмије (вентрикуларне тахикардије и фибрилације), су биле чешће код болесника са повишеним вредностима тропонина Т, као и код болесника који су захтевали интензивно лечење (44.4%), у односу на болеснике који нису лечени у интензивним јединицама (6.9%) [3, 26]. Срчани застој је такође забележен код болесника у болници али и изван болнице који су имали *COVID-19* [16]. Срчану аритмију могу такође изазвати антивирусни лекови и антибиотици који се користе у лечењу *COVID-19* [2, 6, 27].

Тромбоемболијска и плућна васкуларна болест

Катастрофалне последице *COVID-19* су свакако акутни респираторни дистрес синдром и изненадна смрт. Болесници са *COVID-19*, такође су у повећаном ризику од венског тромбоемболизма (ВТЕ) која укључује дубоку венску тромбозу и плућну емболију, што је све више препознато као кључни фактор брзог пропадања хоспитализованих болесника са тешким обликом болести [2, 28, 29].

Системска инфламација, патолошки коагулациони статус, мултиорганска дисфункција и критична болест су чиниоци који повећавају ризик од ВТЕ. Права учесталост тромбоемболијске болести није позната. Према подацима из литературе утврђена је јасна повезаност повишених инфламаторних маркера, посебно Д-димера и фибриногена са тромбоемболијском болешћу и већом смртношћу [2].

Ретроспективна америчка студија је показала да је системска антикоагулација повезана са продуженим преживљавањем код хоспитализованих болесника са *COVID-19* [30]. Друго ретроспективно истраживање у Кини је показала смањену смртност код болесника са коагулопатијом повезаном са *COVID-19* који су лечени профилактичким дозама хепарина [31]. Артеријски тромбоемболијски догађаји код болесника са *COVID-19* тренутно су ограничени на мали број случајева [2].

Велика инциденција суправентрикуларних тахиаритмија током *COVID-19* такође може допринети учесталости артеријске тромбоемболије [32, 33].

Превенција и лечење тромбоемболијске болести код болесника са *COVID-19* састоји се у профилакси, односно у системској антикоагулацији. Нефракционирани и нискомолекуларни хепарин имају теоретске предности у односу на антагонисте вирамина К и директне оралне антикоагулансе [2].

Закључак

Кардиоваскуларне манифестације код оболелих од *COVID-19* крећу се од благо повишених вредности кардиоспецифичних ензима у серуму до фулминатног миокардитиса, аритмија опасних по живот и шока рефрактерног на терапију. Старији болесници са већ постојећим КВО посебно су осетљиви. Међутим и код болесника без претходног КВО, *COVID-19* може бити праћена са вишеструким компликацијама као што су озледа миокарда, миокардитис, АКС, поремећаји срчаног ритма као и артеријски и венски тромбоемболизам, што некада, нарочито у склопу мултиорганске дисфункције може да се превиди. Удаљене последице директног и индиректног деловања *COVID-19* на кардиоваскуларни систем тек ће показати велике лонгитудиналне студије.

Литература

1. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19—11 March 2020.
2. Pinney SP, Giustino G, Halperin JL, Mechanick JJ, Neibart E, Olin JW, et al. Coronavirus and Cardiovascular Disease, Myocardial Injury, and Arrhythmia JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76:2011–23
3. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020; 27:1–8.
4. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020; 25:802–10.
5. Ferrari R, Pasquale G, Rapezzi C. Commentary 2019 CORONAVIRUS: What are the implications for cardiology? *Eur J Prev Card* 2020; 27(8):793–6.
6. Driggin E, Madhavan M, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic *J Am Coll Cardiol* 2020; 75(18):2352–71.
7. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 2020; 8(4):e21.
8. Esler M, Esler D. Can angiotensin receptor-blocking drugs perhaps be harmful in the COVID-19 pandemic? *J Hypertens* 2020; 38:781–2.

9. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382:2441–8.
10. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382:2431–40.
11. Bozkurt B, et al. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19. *AHA Professional Heart Daily* https://professional.heart.org/professional/ScienceNews/UCM_505836_HFSAACCAHA-statement-addressesconcerns-re-using-RAAS-antagonists-in-COVID-19.jsp (2020).
12. de Simone G. Position statement of the ESC council on hypertension on ACE- inhibitors and angiotensin receptor blockers. *ESC escardio* [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-ace-inhibitors-and-ang) (2020)
13. Dhakal BP, Sweitzer NK, Indik KJ, Acharya D, William P. SARS-CoV-2 Infection and Cardiovascular Disease: COVID-19 Heart. *Heart Lung Circ* 2020; 29(7):973–87.
14. Long B, Brady WJ, Koefman A, et al, Cardiovascular complications in COVID-19, *Am J Emerg Med* 2020; 38(7):1504–7.
15. Riphagen, S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theochariset P, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020; 395,1607–8.
16. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395:1054–62.
17. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Varga Z, Flammer A, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel A. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020; 395:1417–8.
18. Puntmann V, Ludovica Carerj M, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann K, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020; Jul 27, [Epub ahead of print].
19. Giustino G, Croft LB, Oates CP, Rahman K, Lerakis K, Reddy V, et al. Takotsubo cardiomyopathy in males with Covid-19. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76:628–9.
20. Libby P, Tabas I, Fredman G, Fisher E. Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes. *Circ Res* 2014; 114:1867–79.
21. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res* 2014; 114:1852–66.
22. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow D. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *J Am Coll Cardiol* 2018; 72:2231–64.
23. Pessoa- Amorim, G, Camm C, Gajendragadkar P, De Maria GL, Arsac C, Laroche C, et al. Admission of patients with STEMI since the outbreak of the COVID-19 pandemic. A survey by the European Society of Cardiology *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2020; 6(3):210–6.
24. Baldi E, Sechi GM, Mare C, Canevari F, Brancaglione A, Primi R, et al. Out- of-hospital cardiac arrest during the COVID-19 outbreak in Italy. *N Engl J Med* 2020; 383:496–8.

25. Welt FGP, Shah PB, Aronow HD, Bortnick AE, Henry T, Sherwood MV, et al. from the American College of Cardiology's (ACC) Interventional Council and the Society of Cardiovascular Angiography and Intervention (SCAI), Catheterization laboratory considerations during the coronavirus (COVID-19) pandemic: from ACC's Interventional Council and SCAI. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75(18):2372–5.
26. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323(11):1061–9.
27. Nishiga M, Wang D, Han Y, Lewis D, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol* 2020; (20):1–16.
28. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J* 2020; 41(19):1858.
29. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, Nigoghossian C, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75:2950–73.
30. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak AJ, Glicksberg BS, Levin MA, et al. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76:122–4.
31. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020;18(5):1094–9.
32. Kashi M, Jacquin A, Dakhil B, Zaimi R, Mahé E, Tella E, et al. Severe arterial thrombosis associated with Covid-19 infection. *Thromb Res* 2020;192:75–7.
33. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res* 2020; 191:9–14.