



ESC uputstva za dijagnostiku i lečenje kardiovaskularnih bolesti tokom pandemije COVID-19

Sadržaj

1. Uvod
2. Epidemiologija
 - 2.1. Uticaj kardiovaskularnih komorbiditeta na ishod infekcije COVID-19
 - 2.2. Kardiovaskularne manifestacije i klinički tok COVID-19 infekcije
3. Patofiziologija - Mehanizam bolesti u vezi sa kardiovaskularnim sistemom
 - 3.1. Odnosi između hipertenzije, angiotenzin-konvertujućeg enzima 2 i COVID-19
 - 3.2. Akutna srčana povreda i miokarditis kod COVID-19
 - 3.3. Disregulacija imunog sistema i kardiovaskularne bolesti kod COVID-19
4. Strategije za dijagnostikovanje SARS-CoV-2
5. Zaštitne mere za medicinske radnike i pacijente u kardiologiji
 - 5.1. Procena opšteg rizika i zaštitne mere
 - 5.1.1. Rizik od SARS-CoV-2 infekcije u populaciji zdravstvenih radnika
 - 5.2. Različite okolnosti
 - 5.2.1. Ambulantni uslovi
 - 5.2.2. Rad na odeljenju
 - 5.2.3. Urgentna služba
 - 5.2.4. Jedinica intenzivne nege
 - 5.2.5. Kateterizaciona laboratorija
 - 5.2.6. Laboratorija za elektrofiziologiju
 - 5.2.7. Transezofagealna ehokardiografija, CPAP (kontinuirana pozitivna kiseonična potpora) i pacijenti sa indikacijom za endotrahealnu intubaciju
 - 5.3. Bolesnici
6. Sistem trijaže (reorganizacija i preraspodela)
 - 6.1. Osnovni principi trijaže
 - 6.2. Bolničke i ambulantne mreže
 - 6.3. Odeljenje za hitne slučajeve
 - 6.4. Jedinica intenzivne nege i jedinica poluintenzivne nege
7. Dijagnoza kardiovaskularnih stanja COVID-19 pozitivnih pacijenata
 - 7.1. Klinička slika
 - 7.1.1. Bol u grudima
 - 7.1.2. Otežano disanje, kašalj, respiratorni distres
 - 7.1.3. Kardiogeni šok
 - 7.1.4. Vanhospitalni srčani zastoj, bespulsna električna aktivnost, iznenadna srčana smrt, tahiaritmija, bradiaritmija
 - 7.1.5. Hospitalizacija zbog pneumonije i povećani naknadni rizik od kardiovaskularne smrti
 - 7.2. Elektrokardiogram
 - 7.3. Biomarkeri
 - 7.3.1. Povišeni biomarkeri koji ukazuju na kardiovaskularna stanja u pacijenata sa infekcijom COVID-19
 - 7.3.2. Potencijalni mehanizmi u osnovi porasta biomarkera
 - 7.3.3. Koje biomarkere treba meriti i kada?
 - 7.4. Neinvazivni imidžing
 - 7.4.1. Transtorakalna i transezofagealna ehokardiografija
 - 7.4.2. Kompjuterizovana tomografija
 - 7.4.3. Nuklearna kardiologija
 - 7.4.4. Magnetna rezonancija srca
 - 7.4.5. Testovi opterećenja
 - 7.5. Diferencijalna dijagnoza
8. Kategorizacija hitnosti/ hitnost invazivnih procedura
9. Organizacija/putevi lečenja
 - 9.1. Akutni koronarni sindrom bez ST elevacije
 - 9.2. Infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta
 - 9.3. Kardiogeni šok
 - 9.4. Hronični koronarni sindromi
 - 9.4.1. Praktična razmatranja o terapiji lekovima
 - 9.4.2. Neinvazivno testiranje
 - 9.4.3. Invazivna procena i revaskularizacija
 - 9.5. Srčana slabost
 - 9.5.1. Akutna srčana slabost
 - 9.5.2. Miokarditis
 - 9.5.3. Hronična srčana slabost
 - 9.5.4. Aparat za mehaničku cirkulatornu potporu leve komore i transplantacija srca.
 - 9.6. Valvularne bolesti srca
 - 9.6.1. Lečenje aortne stenoze
 - 9.6.2. Lečenje mitralne insuficijencije
 - 9.7. Hipertenzija
 - 9.7.1. Hipertenzija i COVID-19

Koordinatori prevoda: assist. dr Milana Jaraković*, Prof. dr Milovan Petrović*

Autori prevoda na srpski jezik: dr Teodora Pantić[†], dr Milan Baltić[†], dr Sonja Puškar[†], dr Vanja Drljević Todić[†], dr Iva Popov[†], dr Iva Bosić[†], dr Dragana Dabović[†], dr Branislav Crnomarković[†], dr Andrea Ljubotina[†]

* Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet Novi Sad;

[†] Institut za kardiovaskularne bolesti Vojvodine, Klinika za kardiologiju, Sremska Kamenica

- 9.7.2. Lečenje hipertenzije inhibitorima angiotenzin konvertujućeg enzima ili blokatorima angotenzinskih receptora
- 9.7.3. Lečenje pacijenata sa hipertenzijom u kućnoj izolaciji
- 9.7.4. Hipertenzija i hospitalizovani pacijenti sa COVID-19 infekcijom
- 9.8. Akutna plućna embolija - prevencija i dijagnoza
- 9.9. Aritmije
- 9.9.1. Monitorisanje i praćenje pacijenata sa implantabilnim srčanim uređajima
- 9.9.2. Razmatranje elektrofizioloških i procedura vezanih za implantabilne uređaje srca
- 9.9.3. Principi lečenja srčanih aritmija kod pacijenata sa potvrđenom COVID-19 infekcijom
10. Lečenje SARS-CoV-2 infekcije
- 10.1. Razmatranje aritmogenih efekata terapije za COVID-19 i uticaja na korigovani QT interval
- 10.1.1. Procena QTc zbog sprečavanja aritmije izazvane lekovima
- 10.1.2. Tehnički aspekti merenja QT intervala
- 10.2 Razmatranja o upotrebi antikoagulantne terapije kod pacijenata sa COVID-19
11. Informacije za pacijente
- 11.1. Ko je u riziku za težak oblik SARS-COV-2?
- 11.2. Moje lečenje tokom pandemije COVID-19?
- 11.3. Interakcije sa drugima, zdrav stil života i medicinski saveti tokom pandemije COVID-19
12. Saradnici
13. Literatura

Spisak skraćenica

Akronimi	Definicija		
AAA	Aneurizma abdominalne aorte	DAPT	Dvojna antiagregaciona terapija
AAD	Antiaritmogeni lekovi	DC	Jednosmerna struja
ACE2	Angiotenzin-konvertujući enzim 2	ECG	Elektrokardiogram
ACEI	Inhibitor angiotenzin-konvertujućeg enzima	ECMO	Ekstrakorporalna membranska oksigenacija
ACS	Akutni koronarni sindrom (s)	ED	Odeljenje hitne službe
ADAMTS17	ADAM metalopeptidaza s motivom trombospondina tipa 17	eGFR	Procena glomerularne filtracije
AF	Atrijska fibrilacija	ELISA	Imunoenzimska analiza
AGP	Procedura stvaranja aerosola	EP	Elektrofiziologija
AMI	Akutni infarkt miokarda	ER	Hitna pomoć
Ang	Angiotenzin	ERI	Indikator elektivne zamene
ARB	Blokator angiotenzinskog receptora	ESC	Evropsko udruženje kardiologa
ARDS	Akutni respiratorni distres sindrom	ESH	Evropsko udruženje za hipertenziju
AS	Aortna stenoza	FAERS	FDA sistem za prijavljivanje neželjenih događaja
ASD	Atrijski septalni defekt	FFP2/FFP3	Filtrirajuća zaštitna maska Klase 2/Filtrirajuća zaštitna maska Klase 3 (maska za disanje)
AV	Atrioventrikularni	FoCUS	Usmerena kardiološka ultrazvučna studija
AVA	Površina aortnog zaliska	GRACE	Svetski registar akutnih koronarnih događaja
AVB	Atrioventrikularni blok	HCP	Zdravstveno osoblje, Zdravstveni radnici
BAL	Bronhoalveolarna lavaža	HFA	Udruženje za srčanu slabost
BAV	Balon aortna valvuloplastika	HR	Procena opasnosti
BNP	B-tip natriuretskog peptida	hs-cTn	Visokosenzitivni srčani troponin
Bpm	Otkucaji u minuti	i.v.	Intravenski
BS	Brugada sindrom	ICA	Invazivna koronarna angiografija
CABG	Aortokoronarna prenosnica	ICCU	Jedinica intenzivne kardiološke nege
CAD	Bolest koronarne arterije	ICD	Implantabilni kardioverter defibrilator
CCB	Blokator kalcijumskih kanala	IE	Infektivni endokarditis
CCS	Hronični koronarni sindrom	Ig	Imunoglobulin
CCTA	Kompjuterizovana koronarna angiografija	IL	Interleukin
CD209	Klaster diferencijacija 209	ILR	Implantabilni uređaj za monitorisanje srca
CHA2DS2-VASc	Zbir za rizik od moždanih komplikacija kod AF (kongestivna srčana slabost, hipertenzija, starosna dob, dijabetes i raniji moždani udar/tranzitorni ishemijski atak – vaskularna oboljenja [periferna arterijska bolest, prethodni MI, aortni aterom])	IM	Infarkt miokarda
CI	Interval pouzdanosti	INR	Univerzalna mera izražavanja PV
CIED	Kardiovaskularni implantabilni elektronski uređaji	JIN	Jedinica intenzivne nege
CK	Kreatin kinaza	KDIGO	Svetska organizacija za otkrivanje i implementaciju vodiča kliničke prakse u bolestima bubrega utemeljena na dokazima (Bolest bubrega: Unapređenje svetskih rezultata)
CMR	Magnetna rezonanca srca	KP	Krvni pritisak
COPD	Hronična opstruktivna bolest pluća	KV	Kardiovaskularno
COVID-19	Koronavirus bolest 2019	KVB	Kardiovaskularna bolest
CPAP	Kontinuirani pozitivan pritisak disajnih puteva	LAA	Levopretkomorski apendiks
CPR	Kardiopulmonalna reanimacija	LAD	Leva prednja silazna (koronarna arterija)
CPVT	Kateholaminergijska polimorfna ventrikularna tahikardija	LAFB	Prednji levi fascikularni blok
CrCl	Klirens kreatinina	LDH	Laktat dehidrogenaza
CRS	Sindrom citokinskog oslobađanja	LK	Leva komora
CS	Kardiogeni šok	LMWH	Niskomolekularni heparin
CT	Kompjuterizovana tomografija	LQTS	Sindrom produženog QT intervala
CTO	Hronična totalna okuzija	LVAD	Uređaj za vantelesnu potpomognutu cirkulaciju
CXCL10	C - X –C element hemokina 10	LVEF	Istisna frakcija leve komore
CYP3A4	Citohrom P450 3A4	MCS	Mehanička cirkulatorna podrška
		MERS	Blisko-istočni respiratorni sindrom
		MR	Mitralna regurgitacija
		MRI	Magnetna rezonanca
		MS	Multipla skleroza
		NAAT	Test amplifikacije nukleinske kiseline

NGS	Sekvenciranje sledeće generacije	rPA	Tkivni plazminogeni aktivator
NHC	Zdravstvena zaštita zajednice severozapada	RR	Stopa rizika
NOAK	Antikoagulantni lekovi nezavisni od vitamina K	RT-PCR	Lančana reakcija reverzne transkripcije polimerazom
NR	Neprijavljeno	s.c.	Supkutano
NSAID	Nesteroidni antiinflamatorni lekovi	SARS	Težak akutni respiratorni distres sindrom
NSTE	Odsustvo ST elevacije	SARS-CoV-2	Težak akutni respiratorni distres sindrom izazvan koronavirusom 2
NSTE-ACS	Akutni koronarni sindrom bez ST elevacije	SAVR	Hirurška zamena aortne valvule
NSTEMI	Infarkt miokarda bez ST elevacije	SCD	Iznenadna srčana smrt
NT-proBNP	N-terminalni B-tip natriuretskog peptida	SLE	Sistemijski eritematozni lupus
NYHA	Funkcionalna klasifikacija Udruženje srca Nju Jork	SMR	Sekundarna mitralna regurgitacija
OD.	Jednom dnevno	SOFA	Ocena sekvencijalne procene zatajenja organa
OHCA	Srčani zastoj van bolničkih uslova	SPECT	Kompjuterizovana tomografija
OR	Odnos koeficijenata	SS	Srčana slabost
PAPR	Respirator koji pokreće pročišćenje vazduha	STEMI	ST elevirani infarkt miokarda
PCI	Perkutana koronarna intervencija	STS	Udruženje grudnih hirurga
PCR	Lančana reakcija polimeraze	SVI	Udarni volumen srca
PE	Embolija pluća	T1MI	Tip 1 infarkta miokarda
PET	Pozitronska emisija tomografija	TAVI	Transkateterska implantacija aortne valvule
PFO	Otvoreni foramen ovale	TdP	Polimorfna ventrikularna tahikardija
P-gp	P-glikoprotein	TEE	Transezofagealna ehokardiografija
PM	Trajni elektrostimulator	TISS	Zbirni sistem terapijskih intervencija
POC	Mesto nege	TMPRSS2	Transmembranska proteaza serin 2
POCUS	Fokusirana ultrasonografija na mestu nege	TNK	Tenekteplaza
PPE	Lična zaštitna oprema	tPA	Tkivni plazminogeni aktivator
PSVT	Paroksizmalna supraventrikularna tahikardija	TTE	Transtorakalni ehokardiogram/ehokardiografija
QT	QT interval (interval od QRS kompleksa do kraja T talasa na EKG zapisu, koji predstavlja komorsku depolarizaciju i repolarizaciju, a pokazuje vreme tokom kojega se komora kontrahuje i sledstveno relaksira)	UFH	Nefrakcionisani heparin
QTc	Produženi QT interval	ULN	Gornja granica normalne vrednosti
RAAS	Renin-angiotenzin-aldosteron sistem	US	Sjedinjene (Američke) Države
RAS	Renin-angiotenzin sistem	VF	Ventrikularna fibrilacija
RBBB	Blok desne Hissove grane	VHD	Bolesti srčanih zalistaka
RNA	Ribonukleinska kiselina	VKA	Antagonista vitamina K
ROR	Interpretacija odnosa koeficijenata	VT	Ventrikularna tahikardija
		VTE	Venska tromboembolija
		WHO	Svetska zdravstvena organizacija
		WPW	Wolff-Parkinson-White sindrom

1. Uvod

• Teški akutni respiratorni distres sindrom korona virus 2 (SARS-CoV-2) koji uzrokuje bolest korona virusa 2019 (COVID-19) dostigao je nivo pandemije;

• Pacijenti sa faktorima rizika za kardiovaskularnu bolest (KV) ili potvrđenom kardiovaskularnom bolešću predstavljaju osetljivu populaciju kada obole od COVID-19

• Pacijenti sa miokardnom povredom u vezi sa COVID 19 imaju povišen rizik od morbiditeta i mortaliteta

Infekcija SARS-CoV-2 koja prouzrokuje COVID-19 dostigla je nivo pandemije marta 2020 godine. U nedostatku vakcine i kurativnog medicinskog tretmana, COVID-19 ima nesaglediv globalni uticaj na javno zdravstvo i pružanje zdravstvene zaštite. Zbog neočekivane potrebe za velikim kapacitetima u Jedinicama intenzivne nege sa mogućnošću obezbeđivanja respiratorne potpore i mehaničke ventilacije, privremena redistribucija i reorganizacija resursa unutar bolnica postala je neophodna sa relevantnim posledicama po sve medicinske specijalnosti. Osim toga, mere zaštite protiv SARS-CoV-2 imaju poseban značaj, kako za zdravstveno osoblje koje je u direktnom kontaktu sa obolelima od COVID-19, tako i za ambulantne i hospitalizovane pacijente bez infekcije. S obzirom na ograničene resurse zdravstvene zaštite, pružaoci zdravstvene zaštite suočeni su sa etičkim pitanjima kako dati prioritet u pristupu nezi pojedinih pacijenata, kao i pružanju nege za COVID-19, a da pritom ne zanemare ostala životno ugrožavajuća stanja. Testovi koji se koriste da detektuju virus kod asimptomatskih i simptomatskih pacijenata imaju

važna ograničenja u smislu senzitivnosti i specifičnosti i biće dopunjeni sa testovima na antitela da bi se identifikovali oni koji su već prethodno bili zaraženi.

SARS-CoV-2 ne samo da izaziva virusnu pneumoniju već ima i veliki uticaj na kardiovaskularni sistem. Pacijenti sa faktorima rizika za kardiovaskularna oboljenja uključujući muški pol, starost, dijabetes, hipertenziju, gojaznost kao i pacijenti sa dijagnostikovanim kardiovaskularnim oboljenjem i cerebrovaskularnim oboljenjem su označeni kao posebno ranjiva populacija sa povećanim morbiditetom i mortalitetom prilikom oboljevanja od COVID-19. Štaviše, značajan procenat pacijenata mogu razviti miokardno oštećenje u kontekstu COVID-19, što povećava rizik za intrahospitalni mortalitet. Pored arterijskih i venskih trombotskih komplikacija koje se mogu prezentovati kao akutni koronarni sindrom (ACS) i venski tromboembolizam (VTE), miokarditis igra značajnu ulogu kod pacijenata sa akutnom srčanom slabošću (SS). Takođe, opisan je širok spektar aritmija koje komplikuju tok COVID-19, uključujući i proaritmogeni efekat tretmana usmerenog ka lečenju COVID-19 i pridruženih bolesti. Zbog redistribucije resursa zdravstvene zaštite, pristup hitnom lečenju, uključujući reperfuziju terapiju, može biti ugrožen u zavisnosti od težine epidemije na lokalnom nivou. To se dodatno pogoršava zbog sve većeg problema odložene prezentacije kardiovaskularnih hitnih stanja, jer su pacijenti uplašeni da potraže medicinsku pomoć za vreme pandemije. Zbog svih navedenih razloga, Evropsko udruženje kardiologa okupilo je grupu eksperata i praktičara sa isku-

stvom u lečenju COVID-19 pacijenata kako bi se pružila uputstva relevantna za sve aspekte nege kardiovaskularnih bolesnika tokom pandemije COVID-19. Iako je dokument sveobuhvatan, važno je da se čitaocu naglasi šta dokument ne može da uradi i koja su njegova ograničenja:

- Dokument nije **vodič** nego **uputstvo**. Preporuke su rezultat zapažanja i ličnog iskustva pružaoca zdravstvene zaštite na čelu COVID-19 pandemije. Sadašnji dokazi u vezi sa SARS-CoV-2 i manifestacijama bolesti koju izaziva su deskriptivne, a prospektivno osmišljene intervencije nedostaju kao baza za formiranje preporuka zasnovanih na dokazima;
- Ovaj dokument sa uputstvima ne menja nijedan od oficijelnih ESC vodiča i validan je samo dok je status pandemije proglašen od strane Svetske zdravstvene organizacije (WHO);
- Ovaj dokument sa uputstvima ne prevazilazi ličnu odgovornost profesionalaca u zdravstvu pri donošenju adekvatnih odluka u okolnostima pojedinačnih pacijenata i krajnje odluke u vezi sa pacijentom moraju biti donešene od strane odgovornog lekara;
- Uputstva u dokumentu ne treba ni na jedan način da se mešaju sa preporukama od strane lokalnih i državnih organa zdravstvene zaštite;
- Pandemija predstavlja pokretnu metu sa dostizanjem pika i platoa u različito vreme u različitim regionima širom sveta. Shodno tome neki aspekti o kojima se govori u dokumentu mogu se samo primeniti u regionima najjače zahvaćenim COVID-19 pandemijom, dok se drugi kriterijumi mogu primeniti za manje ugrožena geografska mesta
- Dokument obezbeđuje samo preliminarne informacije koje se mogu menjati i sazrevati tokom vremena i sa rastom saznanja, dokaza iz prospektivnih studija i promena u toku pandemije. Zbog toga, komentari mogu biti postavljeni na internet sajt i koji će biti uzeti u obzir od strane autora za dalja ažuriranja;
- Za sada nema tretmana zasnovanog na dokazima za COVID-19 infekciju i eksperimentalni tretmani mogu imati kardiološka neželjena dejstva. Ohrabrujemo da eksperimentalni tretmani budu deo kontrolisanih ispitivanja kad god je to moguće.

2. Epidemiologija

2.1. Uticaj kardiovaskularnih komorbiditeta na ishod infekcije COVID-19

Ključne tačke

- Kardiovaskularni komorbiditeti su česti kod pacijenata sa infekcijom COVID 19;
- Prisustvo kardiovaskularnih oboljenja je povezano sa povećanim mortalitetom od COVID- 19 infekcije;
- Kardiovaskularni faktori rizika i oboljenja koreliraju sa povećanjem starosne dobi

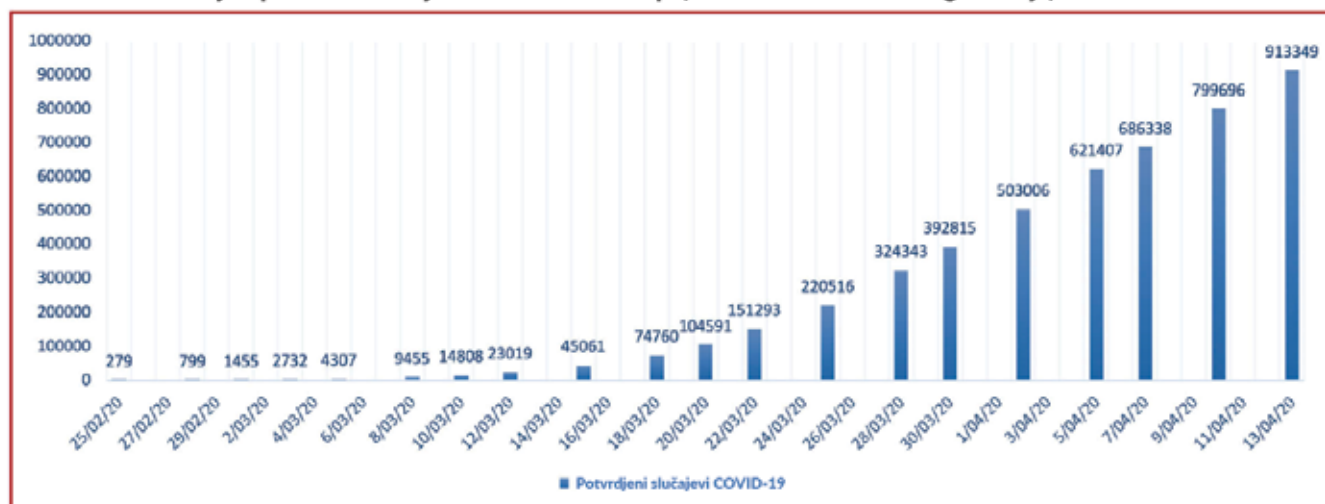
Do 10. marta 2020. godine, 4296 osoba širom sveta umrlo je od COVID-19. Jedan mesec kasnije, 10. aprila bilo je 1,6 miliona pozitivnih dok je umrlo više od 100 000 ljudi. Ukupna stopa smrtnosti za broj obolelih od COVID-19 je specifična za svaku državu i zavisi od faze epidemije, testiranja, registracije, demografije, kapaciteta zdravstvene zaštite i odluka vlade. Nadalje, COVID-19 infekcija uzrokuje sličnu stopu oboljevanja kod oba pola, međutim moratilitet je 3 puta veći kod muškaraca. Savkodnevni izveštaji o situaciju sa COVID-19 pandemijom su objavljeni od strane WHO na njihovom web sajtu.

Posle početka epidemije u Vuhanu, Kina, epicentar epidemije COVID-19 je u trenutku objave ovog dokumenta bio u Evropi.

Grafik jedan daje pregled evolucije laboratorijski potvrđenih slučajeva COVID 19 u Evropi.

Velika kineska studija analizirala je 72 314 kartona pacijenata, od čega je 44 672 (61,8%) bilo potvrđenih slučajeva, 16 186 (22,4%) sumnjivih slučajeva i 889 (1,2%) asimptomatskih slučajeva.³ Među potvrđenim slučajevima u ovoj studiji, 12,8% imalo je hipertenziju, 5,3% dijabetes i 4,2% kardiovaskularno oboljenje.³ Upadljivo, ove brojke su manje nego prevalenca kardiovaskularnih faktora rizika u tipičnoj kineskoj populaciji, ali je važno pomenuti da podaci nisu prilagođeni uzrastu i kod 53% nedostaju podaci o komorbiditetima.⁴ U ranoj retrospektivnoj analizi baziranoj na podacima o 138 pacijenata u Vuhanu, Kina, prosečno 50% pacijenata sa COVID-19

Grafik 1. Laboratorijski potvrđeni slučajevi COVID-19 u Evropi (Svetska Zdravstvena Organizacija)



infekcijom imalo je jedan ili više komorbiditeta.⁵ Štaviše, među pacijentima primljenim sa teškom slikom COVID-19 infekcije ova proporcija je bila 72%.⁵ Ostaje nejasno da li su dijabetes, hipertenzija i kardiovaskularna oboljenja uzročno povezani ili povezani zbog starosti.⁶ Ipak, važna poruka je činjenica da pacijenti sa teškim oblikom oboljenja su verovatnije osetljivi zbog komorbiditeta, uključujući i kardiovaskularna oboljenja.

Verity i autori.⁶ procenili su da je stopa smrtnosti u Kini (demografski prilagođena), 1.38% ali procenjena stopa smrtnosti veoma zavisi od strategije testiranja blagih slučajeva, zbog čega mnogi ostanu neotkriveni. Stopa smrtnosti najveća je u starijim grupama obolelih: stopa smrtnosti bila je 0.32 kod pacijenata uzrasta < 60 godina u poređenju sa 6.4% kod pacijenata starijih od 60 godina.⁶ U Italiji, stopa smrtnosti kretala se od 0% za mlađe od 30 godina do 3.5% za obolele starosti 60–69 godina i 20% za starije od 80 godina.⁷ Ovo naglašava činjenicu da je starosna dob važan faktor rizika za težak tok COVID-19 infekcije. Pridružena kardiovaskularna oboljenja su takođe povezana sa visokim rizikom za teški oblik COVID-19 infekcije. U retrospektivnoj kohortnoj studiji 72 314 slučajeva u Kini⁸, pacijenti sa KV komorbiditetima imali su pet puta veći rizik od mortaliteta (10.5%), međutim bez prilagođavanja starosnom dobu. Multinacionalne kohortne analize će dati boji uvid u prevalencu i rizik KV komorbiditeta u COVID-19 infekciji. Postoji nekoliko potencijalnih mehanizama koji objašnjavaju zašto je tok bolesti teži kod pacijenata sa KV faktorima rizika i COVID-19 infekcijom. Ovo je opisano u poglavljima 3 i 9.

2.2 Kardiovaskularne manifestacije i klinički tok COVID-19 infekcije

Ključne tačke

- Teška infekcija COVID-19 povezana je sa oštećenjem miokarda i srčanom aritmijom;
- Preporučuje se praćenje srčane toksičnosti antivirusnih lekova.

Prethodnici koronavirusa kao što su teški akutni respiratorni sindrom (SARS) i respiratorni sindrom na Bliskom Istoku (MERS) bili su povezani sa značajnim kardiovaskularnim komorbiditetima i komplikacijama. Uobičajene srčane komplikacije kod SARS-a bile su hipotenzija, miokarditis, aritmija i iznenadna srčana smrt (SCD).^{11,12} Dijagnostička obrada tokom SARS infekcije pokazala je elektrokardiografske promene, subkliničko dijastolno oštećenje leve komore (LV) i povišenje troponina. MERS je bio povezan sa miokarditisom i srčanom slabosti.¹¹ Čini se da infekcija COVID-19 ima slične srčane manifestacije. Autopsije pacijenata sa infekcijom COVID-19 otkrile su infiltraciju miokarda intersticijskim mononuklearnim upalnim ćelijama.¹³⁻¹⁵ Infekcija COVID-19 povezana je sa povećanim nivoom srčanih biomarkera zbog povrede miokarda.

Ozleda miokarda i povećani nivo biomarkera verovatno su povezani sa miokarditisom i ishemijom izazvanom infekcijom.¹⁶ U istraživanju Shi i autora¹⁵, na uzorku 416 pacijenata, od kojih je 57 umrlo, srčana povreda je uobičajen nalaz (19,7%). U bolesnika koji su umrli, 10,6% je imalo koronarnu arterijsku bolest (CAD), 4,1% srčanu sla-

bost, a 5,3% cerebrovaskularnu bolest. Štaviše, u multivarijantno prilagođenim modelima, srčana povreda bila je značajno i nezavisno povezana sa smrtnošću ([stopa rizika]: 4,26).¹⁵ Slično tome, u studiji Guo i saradnika¹⁴, povišen nivo troponina T usled srčane povrede bio je povezan sa značajno većom smrtnosti. Ovi pacijenti imaju veću verovatnoću da budu muškarci, da budu stariji i da imaju više propratnih bolesti kao što su hipertenzija, koronarna bolest srca.¹⁴ Teške infekcije COVID-19 su takođe potencijalno povezane sa srčanim aritmijama, barem delimično zbog miokarditisa vezanog za infekciju.

Pored akutnih komplikacija, infekcija COVID-19 takođe može biti povezana sa povećanim dugoročnim kardiovaskularnim rizikom. Dobro je utvrđeno da kod pacijenata sa pneumonijom hiperkoagulabilnost i sistemska inflamatorna aktivnost mogu da traju dugo vremena.^{2,9} Štaviše, naknadne studije epidemije SARS-a pokazale su da su pacijenti koji su preboleli infekciju SARS-koronavirusom često imali hiperlipidemiju, poremećaje KV sistema ili poremećaje metabolizma glukoze.⁹⁻¹¹ Međutim, SARS je tretiran impulsima metilprednizolona, što bi mogao biti razlog za dugoročni poremećaj metabolizma lipida, više nego posledice same infekcije.¹³

Naravno, dugoročni efekti infekcije COVID-19 još uvek nisu poznati, ali ovi efekti infekcije SARS-koronavirusom opravdavaju nadzor nad oporavljenim pacijentima sa COVID-19 infekcijom.

3. Patofiziologija - Mehanizam bolesti u vezi sa kardiovaskularnim sistemom

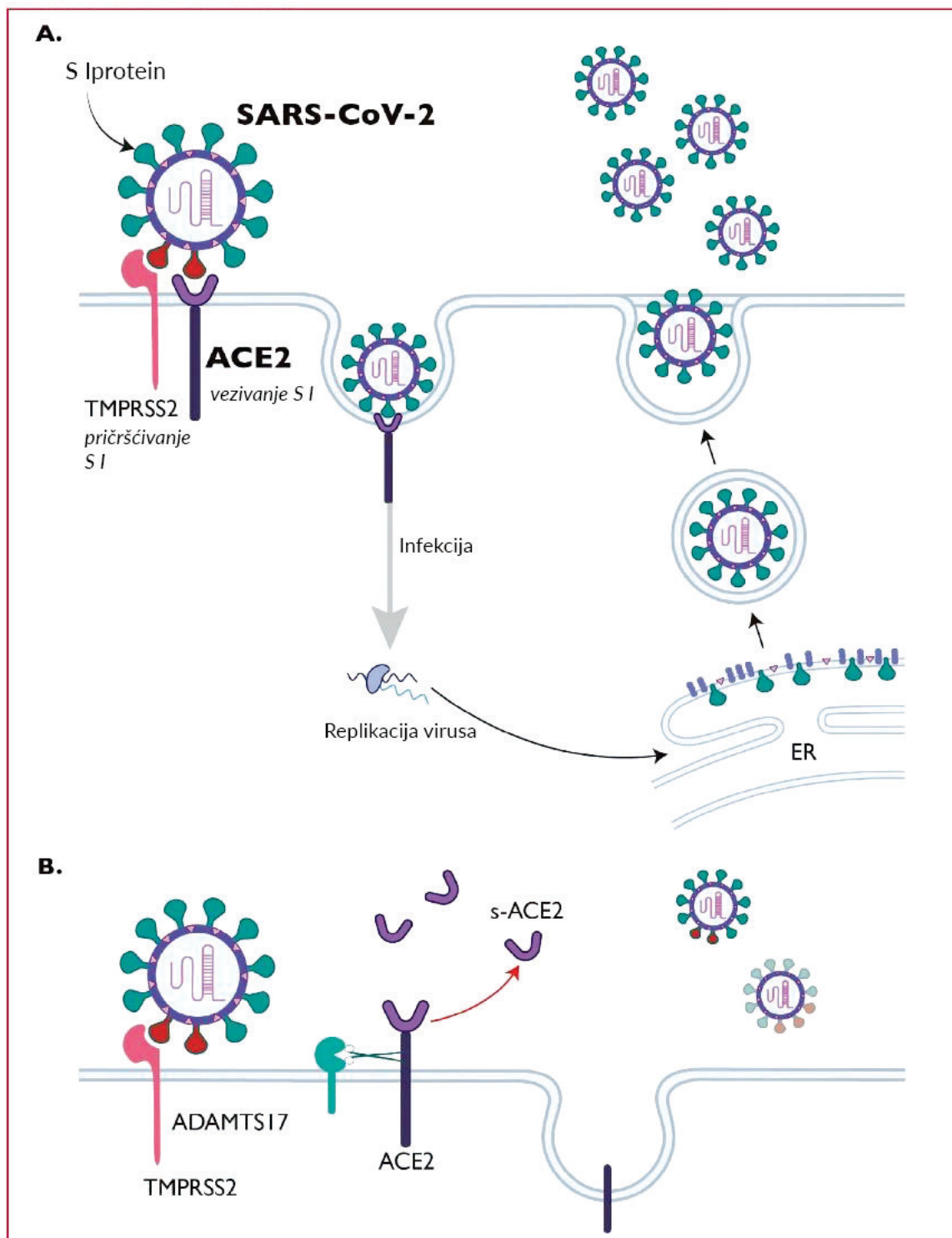
Ključne tačke

- Patobiologija koronavirusne infekcije uključuje vezivanje SARS-CoV-2 za receptor angiotenzin konvertujućeg enzima 2 (ACE2) preko kojeg se ostvaruje ulazak u ćelije
- ACE2, koji je prisutan u plućima, srcu i sudovima, ključni je član renin angiotenzin sistema (RAS) važan u patofiziologiji KVB;
- KVB povezane sa COVID-19, verovatno uključuju disregulaciju sistema RAS / ACE2 zbog infekcije SARS-CoV-2 i zbog komorbiditeta, poput hipertenzije;
- KVB može biti primarna pojava kod COVID-19, ali može biti i sekundarna nakon akutnog oštećenja pluća, što dovodi do povećanog rada srca, što može biti problematično kod pacijenata sa prethodno postojećom srčanom slabosti;
- Oluja oslobađanja citokina koja potiče od neravnoteže aktiviranja T ćelija i disregulisanog oslobađanja interleukina (IL) -6, IL-17 i drugih citokina može doprineti KVB u COVID-19. Postupci usmereni ka IL-6 se testiraju radi korišćenja u svrhu lečenja.

Aktivacija imunog sistema zajedno sa promenama imunometabolizma može dovesti do nestabilnosti plaka i doprineti razvoju akutnih koronarnih događaja.

COVID-19 je uzrokovan novim betakoronavirusom koji je SZO zvanično nazvala SARS-CoV-2. Koronavirus je jednolančani virus ribonukleinske kiseline (RNA) sa omotačem i površinskim nastavcima koji odgovaraju površinskim proteinskim šiljcima.¹⁷ Prirodni rezervoar SARS-CoV-2 čini se da je šišmiš¹⁸ ali srednji domaćin ostaje

Slika 2. Kritična uloga ACE2 u virusnoj invaziji ćelija kod kojih je eksprimovan receptor ACE2



Ovo uključuje pneumocite tipa 2, kardiomiocite, pericite, endotelne i verovatno druge tipove ćelije.

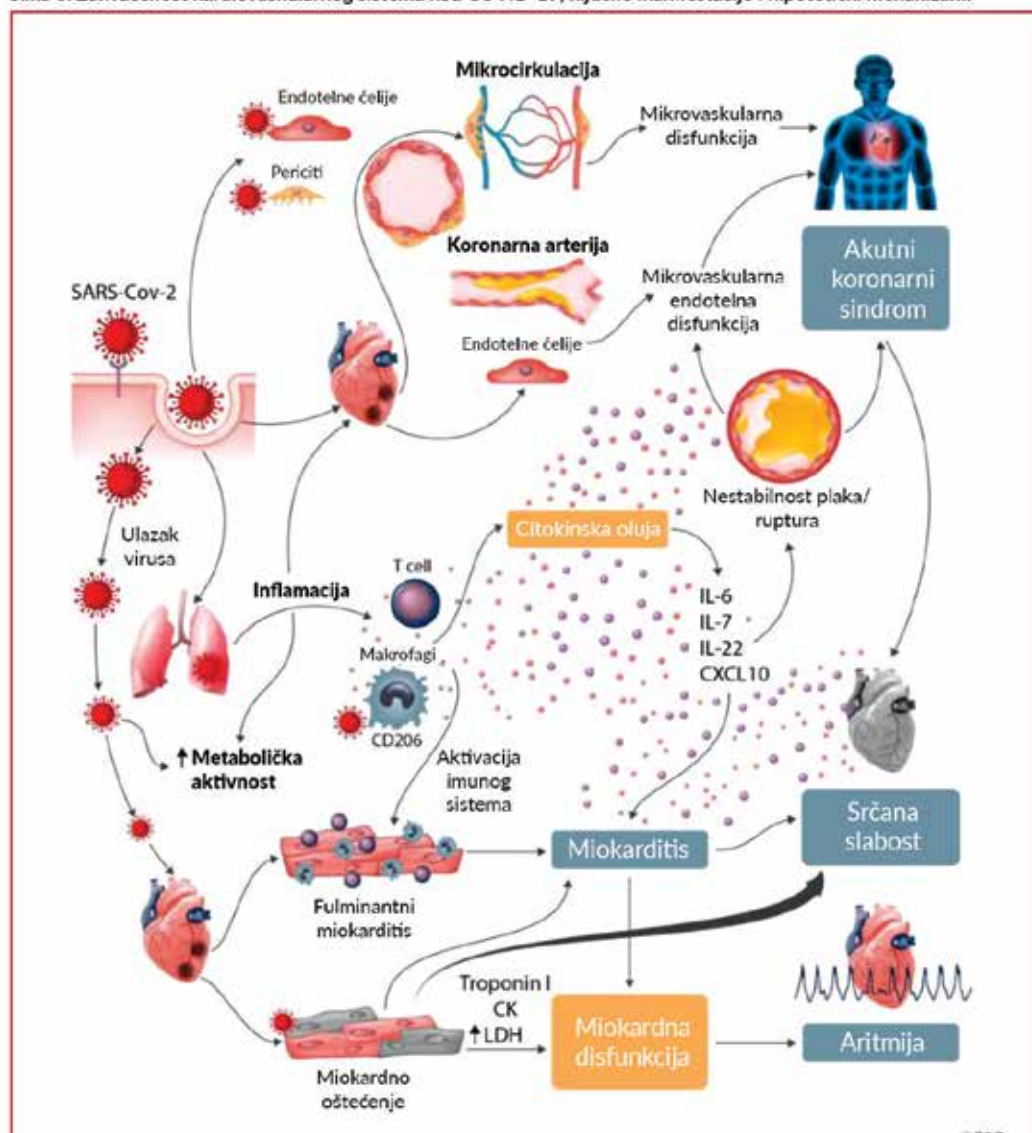
Panel A. SARS-CoV-2 proteinski šiljak je pričvršćen za serin proteazu TMPRSS2 (transmembranski protein serin 1) koji omogućava vezivanje za ACE2. Ovo je potrebno za ulazak virusa u ćeliju i sledstvene replikacije.

Panel B. Vezivanje za ACE2 na ćelijskoj membrani može se izbeći sa ADAMTS17 (dezintegrin i metaloproteinaza 17) koji stvara rastvorljiv ACE2. Ovaj mehanizam može ograničiti invaziju virusa.

nejasan. SARS-CoV-2 je visoko virulentan i prenosni kapacitet je veći od prethodnog SARS virusa (izbijanje 2003.), sa velikim brojem kopija kod zaraženih ljudi (do milijardu kopija RNK/mL ispljuvaka) i dugoročnom stabilnošću kontaminiranih površina.¹⁹ SARS-CoV-2 je stabilniji na plastici i nerđajućem čeliku nego na bakru i kartonu, a aktivan virus otkriven je do 72 sata nakon

nanošenja na ove površine.¹⁹ Iako je infektivnost SARS-CoV-2 veća nego kod gripa ili SARS koronavirusa, potrebno je više podataka za tačnu procenu.²⁰ Prenos se javlja prvenstveno kombinacijom širenja kapljicama, direktnim i indirektnim kontaktom, a može biti i vazduhom. Period inkubacije virusa je 2–14 dana (uglavnom 3–7 dana).²¹ Zarazan je tokom perioda latencije.

Slika 3. Zahvaćenost kardiovaskularnog sistema kod COVID-19, ključne manifestacije i hipotetički mehanizmi



SARS-CoV-2 se vezuje za transmembranski ACE2 na površini ćelija, uključujući tip-2 pneumocite, makrofage, endotelne ćelije, pericite i kardiomiocite dovodeći do inflamacije i multiorganske insuficijencije. Infekcija endotelnih ćelija ili pericita je od posebnog značaja jer može da dovede do teške mikrovaskularne ili makrovaskularne disfunkcije. Dodatno, imunska hiperaktivnost može potencijalno da destabilizuje aterosklerotski plak, što objašnjava nastanak akutnog koronarnog sindroma. Infekcija respiratornog trakta, posebno pneumocita tipa-2 od strane SARS-CoV-2 se manifestuje progresijom sistemske inflamacije i hiperaktivnosti imunih ćelija dovodi do nastanka "citokinske oluje", rezultujući u povišenom nivou citokina, kao što su IL-6, IL-7, IL-22 i CXCL10. Posledično, moguće je da aktivirani T limfociti i makrofagi infiltriraju inficirani miokard rezultujući u razvoju fulminantnog miokarditisa i teškog oštećenja srca. Ovaj proces može da bude intenziviran citokinskom olujom. Slično, virusna invazija može direktno da dovede do oštećenja kardiomiocita dovodeći do miokardne disfunkcije i može da doprinese razvoju aritmije. U Guzik i sarad., COVID-19 and cardiovascular system – implications for risk assessment, diagnosis and treatment options. Cardiovasc Res, 2020, doi: 10.1093/cvr/cvaa106.⁴²

SARS-CoV-2 se u početku može otkriti 1-2 dana pre pojave simptoma gornjih disajnih puteva. Otkriveno je da blagi slučajevi imaju rani klirens virusa, pri čemu je 90% ovih pacijenata više puta označeno kao negativno prilikom testiranja na lančanu reakciju reverzne transkriptaze polimerazom (RT-PCR) do 10. dana posle početka. Nasuprot tome, svi teški slučajevi i dalje su bili pozitivni na dan ili 10. dana nakon početka.²² Medijan trajanja izlučivanja virusa kod preživelih bio je 20 dana (interkvartilni opseg: 17–24). Najduže posmatrano trajanje izlučivanja virusa kod preživelih bilo je 37 dana.²³ Receptor domaćina kroz koji SARS-CoV-2 ulazi u ćelije da pokrene infekciju je ACE2 (slika 2).^{24,25} ACE2 je multifunkcionalni protein. Njegova primarna fiziološka uloga je enzimska konverzija angiotenzina (Ang) II u Ang-(1-7) i Ang I u Ang-(1-9), koji su KV zaštitni peptidi.²⁶ U kontekstu COVID-19, međutim, ACE2 je takođe uključen u SARS zahvaljujući svojoj funkciji koronavirusnog receptora. Vezivanje SARS-CoV-2 proteinskih šiljaka na ACE2 olak-

šava ulazak virusa u plućne alveolarne ćelije, gde je on visoko ekspimiran, kroz procese koji uključuju ćelijski površinski transmembranski protein serin 2 (TMPRSS2).²⁸ (slika 2). Unutar citoplazme ćelije domaćina oslobađa se RNA virusnog genoma i replicira što dovodi do novoformirane genomske RNK koja se dalje pakuje u vezikule koje sadrže virion i koje se stapaju sa ćelijskom membranom da bi oslobodili virus. SARS-CoV-2 se širi uglavnom kroz respiratorni trakt kapljicama, respiratornim sekrecijama i direktnim kontaktom. Čini se da je RAS / ACE2 poremećen SARS-CoV-2 infekcijom, koja verovatno igra patogenu ulogu u teškim povredama pluća i respiratornom zatajenju u COVID-19.²⁹ Pored pluća, ACE2 je izrazito izražen u ljudskom srcu, krvnim sudovima i gastrointestinalnom traktu.^{30,31} COVID-19 je prvenstveno respiratorna bolest, ali mnogi pacijenti takođe imaju KVB, uključujući hipertenziju, akutnu srčanu povredu i miokarditis (slika 3).^{10,32} Ovo može biti sekundarno u odnosu na plućnu bolest, jer

sama akutna povreda pluća dovodi do povećanog rada srca i može biti problematična, posebno kod pacijenata sa već postojećom srčanom slabosti. KVB takođe može biti primarna pojava imajući u vidu važnu (pato)fiziološku ulogu RAS / ACE2 u KV sistemu i činjenicu da je receptor ACE2 eksprimiran u ljudskom srcu, vaskularnim ćelijama i pericitima.

SARS-CoV-2 se vezuje za transmembranski ACE2 na površini ćelija, uključujući tip-2 pneumocita, makrofage, endotelne ćelije, pericite i kardiomiocite dovodeći do inflamacije i multiorganske insuficijencije. Infekcija endotelne ćelije ili pericita je od posebnog značaja jer može da dovede do teške mikrovaskularne ili makrovaskularne disfunkcije. Dodatno, imunska hiperreaktivnost može potencijalno da destabilizuje aterosklerotski plak, što objašnjava nastanak akutnog koronarnog sindroma. Infekcija respiratornog trakta, posebno pneumocita tipa-2 od strane SARS-CoV-2 se manifestuje progresijom sistemske inflamacije i hiperreaktivnost imunih ćelija dovodi do nastanka "citokinske oluje", rezultujući u povišenom nivou citokina, kao što su IL-6, IL-7, IL-22 i CXCL10. Posledično, moguće je da aktivirani T limfociti i makrofagi infiltriraju inficirani miokard rezultujući u razvoju fulminantnog miokarditisa i teškog oštećenja srca. Ovaj proces može da bude intenziviran citokinskom olujom. Slično, virusna invazija može direktno da dovede do oštećenja kardiomiocita dovodeći do miokardne disfunkcije i može da doprinese razvoju aritmije.

3.1. Odnosi između hipertenzije, angiotenzin-konvertujućeg enzima 2 i COVID-19

Čini se da je prevalencija već postojeće hipertenzije veća kod pacijenata sa COVID-19 koji razviju tešku bolest u odnosu na one koji ne.^{23,34} Čini se da to takođe važi za sindrom akutnog respiratornog distresa (ARDS) ili smrt. Ove ranije studije nisu bile prilagođene starosnoj dobi i još uvek je potrebno rešiti uticaj starosti. Mehanizmi koji stoje u osnovi potencijalnih odnosa između hipertenzije i COVID-19 su nepoznati, ali s obzirom na važnu ulogu renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS) / ACE2 u patofiziologiji hipertenzije, moguće je da disregulacija sistema može biti važna. U svetlu ovoga predloženo je da lečenje hipertenzije sa RAS inhibitorima može uticati na vezivanje SARS-CoV-2 za ACE2, promovirajući bolest.³⁵ To se zasniva na nekim eksperimentalnim nalazima da RAS inhibitori izazivaju kompenzaciono povećanje nivoa ACE2 u tkivu,³⁶ i da ACE inhibitori mogu biti štetni za pacijente izložene SARS-CoV-2.³⁷ Međutim, važno je naglasiti da ne postoje jasni dokazi da upotreba inhibitora enzima koji pretvaraju angiotenzin (ACEI) ili blokatora angiotenzinskih receptora (ARB) dovode do porasta -regulacija ACE2 u ljudskim tkivima. Dostupni podaci iz uzoraka krvi ukazuju na to da ne postoji povezanost između nivoa ACE2 u cirkulaciji i upotrebe antagonista RAAS.³⁸ Takođe se čini da u eksperimentalnim modelima ARB mogu imati potencijalno zaštitnički uticaj.^{39,40} Do danas ne postoje klinički dokazi koji bi podržali štetne ili korisne efekte RAS inhibitora na pacijente sa COVID-19 i u skladu sa smernicama glavnih KV društava, pacijenti na ACEI ili ARB ne bi trebalo da prekidaju lečenje.^{38,41}

3.2. Akutna srčana povreda i miokarditis kod COVID-19
Miokarditis se pojavljuje kod pacijenata sa COVID-19 nekoliko dana nakon početka temperature. Ovo ukazuje na oštećenje miokarda uzrokovano virusnom infekcijom. Mehanizmi oštećenja miokarda izazvanih SARS-CoV-2 mogu biti povezani sa regulisanjem ACE2 u srcu i koronarnim sudovima.^{32,41} Respiratorni zastoj i hipoksija u COVID-19 takođe mogu prouzrokovati oštećenja miokarda i imunološki mehanizam upale miokarda. Na primer, srčana povreda dovodi do aktiviranja urođenog imunog odgovora sa oslobađanjem proupalnih citokina, kao i do aktiviranja adaptivnih mehanizama auto-imunog tipa putem molekularne mimikrije.

3.3. Disregulacija imunog sistema i kardiovaskularne bolesti kod COVID-19

Upalni mehanizmi i aktiviranje imunoloških odgovora odgovorni su za veliki raspon KVB, uključujući ateroskleroza, SS i hipertenziju.^{43,44} Ova disregulacija može imati različite stepene kod COVID-19. Prvo, drugi receptor kroz koji SARS-CoV-2 može ući u ćelije je CD209.⁴⁵ CD209 se isklimira u makrofazima koji promoviraju invaziju virusa u imunološke ćelije u srčanom i vaskularnom tkivu. Ono što je još važnije, u teškim slučajevima COVID-19, sistemsko povećanje brojnih citokina, uključujući IL-6 IL-2, IL-7, faktor koji stimuliše koloniju granulocita, CKSC hemokin 10 (CKSCL10), hemokin (CC) ligand 2, i faktor nekroze tumora- α su primećeni kod ispitanika sa COVID-19,⁴⁶ što odgovara karakteristikama sindroma oslobađanja citokina (CRS). Izmenjena vaskularna propustljivost može rezultirati ne-kardiogenim plućnim edemom i pospešuje ARDS, kao i disfunkciju više organa. Visoki nivoi IL-6 u serumu uobičajena su karakteristika u CRS-u. IL-6 je klinički prediktor smrtnosti od COVID-19.⁴⁷ Prema tome, terapija usmerena ka IL-6 može biti dozvoljena za upotrebu u COVID-19 za rešavanje problema sindroma oslobađanja citokina. Konačno, pokazano je da je hipertenzija povezana sa cirkulišućim limfocitima kod pacijenata⁴⁸ i CD8 T ćelijska disfunkcija sa razvojem KVB.⁴⁹ CD8 T ćelije su stub antivirousnog imuniteta, pa njihova disfunkcija može učiniti da organizam neefikasno ubija virusno inficirane ćelije.

4. Strategije za dijagnostikovanje SARS-CoV-2

Ključne tačke

- Dijagnoza COVID-19 se oslanja na kombinaciju epidemioloških kriterijuma (kontakt unutar inkubacionog perioda), prisustva kliničkih simptoma, kao i laboratorijskog ispitivanja (testovi umnožavanja nukleinske kiseline) i ispitivanja zasnovanih na imidžing dijagnostici;
- Antitelo i antigen SARS-CoV-2 ELISA testovi su u fazi izrade i još nisu u potpunosti potvrđeni;
- Široko rasprostranjena ispitivanja pokazala su se efikasnim u fazi suzbijanja epidemije;
- Kvalitet uzimanja uzoraka (duboki nazalni bris) i transport (vreme) do laboratorija su od suštinskog značaja za izbegavanje lažno negativnih ishoda;
- Kompjuterizovana tomografija (CT) pluća može se koristiti kao ključni dijagnostički test u COVID 19.

Tabela 1. Tipovi dijagnostičkog pristupa kod COVID-19, još u eksperimentalnoj fazi, dostupni za istraživanje POC-analiza koja se obavlja van laboratorije

Test	Mehanizam detekcije	Materijal koji se testira	Dostupnost za POC	Značenje pozitivnog testa	Upotreba testova
Testovi umnožavanja nukleinskih kiselina (NAAT)	RT-PCR i NGS detekcija genetskih sekvenci virusa npr. N, E, S, RdRP gena. Dve nezavisne sekvence moraju biti detektovane	Ambulantno: nazofaringealni bris, sputum, Intrahospitalno: sputum, endotrahealni aspirat, BAL, krv, feces	Ne: testiranje se mora vršiti u laboratoriji	Potvrđuje trenutnu zaraženost SARS-CoV-2	Pojedinačno testiranje
Imunoesej zasnovan na antitelima	ELISA koja detektuje IgG i IgM anti SARS-CoV-2 antitela	Serum	Da (zavisni od dizajna testa)	IgM (3-5 dana) od početka infekcije, IgG ranija infekcija	Trenutna i prebolela infekcija/nivo imuniteta u populaciji
Imunoesej zasnovan na antigenima	ELISA koja detektuje virusne proteine S-protein šiljka i N protein nukleokapsida	nazofaringealni bris, sputum i drugi sekreti donjeg respiratornog trakta, BAL, feces	Da (u zavisnosti od dizajna testa)	Otkriva trenutnu zaraženost sa SARS-CoV-2	Pojedinačno testiranje
Klinički testovi	Klinički simptomi (temperatura, kašalj), Epidemiološka anketa, Imidžing (CT)	CT detekcija radioloških promena	Da	Moguća infekcija	Trijaža da se otkriju kandidati za dalja testiranja

Kao što su pokazale prethodne epidemije, uključujući SARS i MERS, visoko osetljiva i specifična laboratorijska dijagnostika je od suštinskog značaja za identifikaciju slučajeva, traženje kontakta, pronalazak izvora životinjskog porekla i efikasne i racionalne mere zaštite. Na osnovu trenutne epidemiološke analize, KVB nose rizik od težeg ishoda COVID-19;^{10,32} stoga bi ispitivanje trebalo posebno razmotriti kod bolesnika sa KVB. Štaviše, slično kao kod gripa, efikasno testiranje negovatelja i ljudi koji su u kontaktu sa pacijentima visokog rizika može omogućiti zaštitu subjekata sa više komorbiditeta. Odluka o testiranju treba da se zasniva na kliničkim i epidemiološkim faktorima i da se poveže sa procenom verovatnoće infekcije, posebno kada je dostupnost testova ograničena. Dostupne strategije testiranja prikazane su u nastavku (Tabela 1). Iako bi izolacija samog virusa elektronskom mikroskopijom bila najspeцифичnija dijagnostika, potrebna je opre-

ma nivoa 3 biološke sigurnosti koja nije dostupna u većini zdravstvenih ustanova. Testovi za otkrivanje antitela i antigena u serumu bili bi najlakši i najbrži, ali još nisu potvrđeni i može doći do unakrsne reakcije sa drugim koronavirusima, naročito SARS-koronavirusom. Pored toga, antitela nisu merljiva u početnoj fazi infekcije. Stoga, PCR u realnom vremenu ostaje najkorisniji laboratorijski dijagnostički test za COVID-19 širom sveta.

Uporednu specifičnost i osetljivost ovih testova treba pažljivo proceniti, kada bude više podataka. Važno je napomenuti da negativni rezultati molekularnog testiranja (RT-PCR) ne sprečavaju SARS-CoV-2 infekciju i ne bi trebalo da se koriste kao jedini osnov za donošenje odluka o lečenju pacijenata, već se moraju kombinovati sa kliničkim opažanjima, istorijom pacijenta i epidemiološkim informacijama. Postoji nekoliko faktora koji mogu dovesti do negativnog rezultata kod zaražene osobe.

Tabela 2. Prioriteti za testiranje na COVID-19 prema Centru za kontrolu bolesti, SAD

PRIORITET 1 Obezbediti optimalne uslove nege za sve pacijente, smanjiti rizik od nozokomijalne infekcije i održati integritet sistema zdravstvene zaštite
• Hospitalizovani pacijenti • Simptomatični zdravstveni radnici
PRIORITET 2 Obezbediti da su oni koji su u najvećem riziku od komplikacija infekcije brzo otkriveni i adekvatno istraživani
• Pacijenti u ustanovama za dugotrajno zbrinjavanje • Pacijenti stariji od 65 godina sa simptomima • Pacijenti sa komorbiditetima i simptomima • Radnici hitnih službi sa simptomima
PRIORITET 3 U skladu sa resursima, testiranje pojedinaca u zajednici gde intrahospitalni broj zaraženih rapidno raste da bi se smanjilo širenje u zajednici i obezbedilo zdravlje zaposlenih na esencijalnim radnim mestima
• Zaposleni u ključnim ministarstvima sa simptomima • Pojedinci koji ne zadovoljavaju gore pomenute kriterijume sa simptomima • Zdravstveni radnici i zaposleni u hitnim službama • Pojedinci sa blagim simptomima u zajednici gde postoji veliki broj hospitalizovanih zbog COVID 19
BEZ PRIORITETA Pojedinci bez simptoma

Uključuju loš kvalitet uzorka (materijala), sakupljanje kasno ili vrlo rano kod infekcije, loše rukovanje / transport kao i tehničke razloge svojstvene ispitivanju kao što su mutacija virusa ili PCR inhibicija. Zbog toga se preporučuje ponovno testiranje nakon 48 sati u klinički sumnjivim slučajevima koji su negativni.

Od suštinskog je značaja da se koriste odgovarajući standardni operativni postupci i da se osoblje obuča za odgovarajuće prikupljanje, skladištenje, pakovanje i transport odgovarajućeg uzorka. To se mora poštovati kako bi testiranje bilo pouzdano i sigurno za osoblje i pacijente. Optimalni materijal za ispitivanje uključuje bris nosa, a ne faringealni. Da bi se dobio dovoljno dubok bris, uzorak mora uzeti iskusno i obučeno osoblje. Prema uporednoj studiji koja koristi CT pluća kao zlatni dijagnostički standard, osetljivost nazofaringealnog brisa može biti ograničena na 60–70%.⁵³ Takođe je zaključeno da test ne menja kliničke odluke i dijagnostička razmatranja kod osoba sa verovatnoćom pre testa većom od 60–70% (npr. ispitanici sa pozitivnim epidemiološkim i kliničkim kriterijumima). To, međutim, ne ukazuje da takve testove ne treba izvoditi da bi se potvrdila infekcija, ali je važno da se test ponovi ako postoji klinička sumnja na infekciju COVID-19. CT pluća ima visoku osetljivost na dijagnozu COVID-19 kod hospitalizovanih pacijenata koji su pozitivni na RT-PCR. U studiji koja je urađena između 06. januara i 06. februara 2020. u bolnici Tongji, Vuhan, Kina, u populaciji od 1014 pacijenata - kada su koristili RT-PCR kao referencu, senzitivnost snimanja CT pluća za

COVID-19 bila je 97%.⁵³ Važno je da je 60–93% pacijenata imalo početni pozitivni CT pluća u skladu sa COVID-19 pre inicijalnih pozitivnih RT-PCR rezultata.

Izlučivanje nukleinske kiseline virusa takođe je važno sredstvo za potvrđivanje poboljšanja pacijenta, iako je 42% pacijenata pokazalo poboljšanje naknadnog CT plućnog skeniranja pre negativnog RT-PCR rezultata.⁵³ Međutim, važno je da izbacivanje nukleinske kiseline ne ukazuje uvek na prisustvo živog virusa.

Široko rasprostranjene strategije testiranja obuhvatale su probno testiranje u Južnoj Koreji. Međutim, kapacitet za testiranje može biti nedovoljan. Stoga su prioriteti testiranja predloženi od strane pojedinih zdravstvenih sistema kao što je jedan koji su predložili Centri za kontrolu bolesti u Sjedinjenim Državama (tabela 2). Predložena je strategija udruživanja uzoraka u vezi sa prikupljanjem uzoraka kao najisplativijim alatom za skrining stanovništva, na primer na aerodromima.

5. Zaštitne mere za medicinske radnike i pacijente u kardiologiji

5.1. Procena opšteg rizika i zaštitne mere

Uzimajući u obzir da postoji samo nekoliko dokumenata koji se tiču vrste i nivoa zaštite zdravstvenih radnika, Vodič ESC-a razmotrio je dokument SZO,⁵⁴ Američkog centra za kontrolu i prevenciju bolesti o COVID-19,⁵⁵ Evropskom

Tabela 3. Uopštene preporuke za zdravstveno osoblje, korigovane u odnosu na nivo rizika i strategije suzbijanja u lokalnoj zajednici

• Monitorisanje i beleženje zdravstvenog statusa celokupnog zdravstvenog osoblja, uključujući telesnu temperaturu i respiratorne simptome
• U slučaju relevantnih simptoma, potrebna je momentalna izolacija zdravstvenog radnika, obustavljanje aktivnosti koje uključuju kontakt s pacijentima i analiziranje nazofaringealnog brisa ili testa nukleinske kiseline, ukoliko je isti dostupan
• Simptomi kompatibilni sa SARS-CoV-2 infekcijom su sledeći: • Povišena telesna temperatura (>37,2°; može biti intermitentna ili izostati kod pojedinih bolesnika) • Kašalj • Nedostatak vazduha • Bolnost grla • Anosmia i/ili ageuzija (gubitak čula mirisa i/ili ukusa) • Mijalgija • Mučnina i/ili povraćanje • Dijareja • Bolnost abdomena • Glavobolja • Sekrecija iz nosa • Zamor
• Savetuje se da zdravstveno osoblje nosi hirurške maske u bolničkim ustanovama (pogotovo u slučaju najgoreg scenarija transmisije SARS-CoV-2 infekcije, kao što je lokalna transmisija na nivou zajednice u državi)
• Korišćenje protektivnih maski nivoa II ili III (FFP2, FFP3 ili N95) u slučaju zbrinjavanja verovatnog ili potvrđenog slučaja SARS-CoV-2 infekcije
• Naglašavanje važnosti higijene ruku; ograničenje broja zdravstvenog osoblja koje pruža pomoć inficiranim, kao i implementacija strategija optimizacije potrošnje zaštitne zdravstvene opreme (PPE)
• Zdravstveno osoblje bi trebalo da izbegne transmisiju na članove porodice (higijenske mere: fizičko distanciranje, pranje ruku) naročito ukoliko živi sa ljudima koji pripadaju rizičnoj grupi (starije osobe, osobe sa multiplim komorbiditetima). U slučaju deficita medicinskih zaštitnih maski, mogu da koriste improvizovane maske u svojim kućama ili okruženju
• Ograničiti mogućnost da virus proдре u zdravstvenu ustanovu kako bi se smanjio rizik od infekcije kako za zdravstveno osoblje, tako i za bolesnike: otkazivanje elektivnog programa, korišćenje telemedicine u svim mogućim slučajevima, ograničiti broj mesta ulaska u bolnicu i broj zdravstvenog osoblja koje pruža negu. Odvojeni bolnički putevi u cilju odvajanja SARS-CoV-2 pozitivnih i negativnih pacijenata bi trebalo da postoje čak i u slučaju smanjenog rizika od infekcije.
• Kontrola poštovanja pravila socijalne distance u zdravstvenim ustanovama
• Odgovarajuće mere predostrožnosti treba uvesti na lokalnom nivou s ciljem sprečavanja ekspozicije SARS-CoV-2 infekciji zdravstvenog osoblja sa komorbiditetima i/ili trudnoćom

Tabela 4. Procena rizika u odnosu na status pacijenta

Potvrđen slučaj	Osoba sa laboratorijski potvrđenom SARS-CoV-2 infekcijom, bez obzira na kliničke simptome i znake
Vероватан slučaj	1. Suspektan slučaj kod kog je rezultat testa na SARS-CoV-2 neubedljiv 2. Visokosuspektan slučaj kod kog iz bilo kog razloga nije moguće testiranje
Sumnja na slučaj	1. Pacijent s povišenom telesnom temperaturom i najmanje jednim znakom ili simptomom SARS-CoV-2 infekcije i anamnestičkim podatkom o putovanju ili boravku u području s potvrđenom lokalnom transmisijom SARS-CoV-2 infekcije u roku od 14 dana u odnosu na početak simptoma ILI 2. Pacijent s povišenom telesnom temperaturom i najmanje jednim znakom ili simptomom SARS-CoV-2 infekcije i anamnestičkim podatkom o kontaktu sa potvrđenim ili verovatnim slučajem SARS-CoV-2 infekcije u roku od 14 dana u odnosu na početak simptoma 3. Pacijent sa simptomima i znacima ozbiljne respiratorne bolesti koji zahteva hospitalizaciju, a u odsustvu druge alternativne dijagnoze koja bi u potpunosti objasnila kliničku prezentaciju
Negativan slučaj	1. Pacijent bez simptoma i znakova SARS-CoV-2 infekcije sa anamnestičkim podatkom o kontaktu sa potvrđenim ili verovatnim SARS-CoV-2 slučajem koji je testiran negativan na SARS-CoV-2 ILI 2. Suspektan slučaj sa dva negativna testa na SARS-CoV-2 ILI 3. Bolesnik koji se oporavio od COVID-19 infekcije sa dva negativna testa u minimalnom intervalu od 48h između dva testiranja

Definicija slučaja

Kontakt je svaka osoba koja bila izložena bilo čemu od navedenog u periodu od 2 dana pre, i 14 dana nakon izbijanja simptoma u kontaktu sa verovatnim ili potvrđenim slučajem infekcije:

- Kontakt sa verovatnim ili potvrđenim slučajem na rastojanju unutar jednog metra i u trajanju od najmanje 15 minuta
- Direktni fizički kontakt sa verovatnim ili potvrđenim slučajem
- Direktna nega pacijenta sa verovatnom ili potvrđenom SARS-CoV-2 infekcijom bez adekvatne zaštićenosti ličnom zaštitnom opremom ILI
- Druge situacije označene procenom rizika na lokalnom nivou

centru za kontrolu bolesti smernice o COVID-19;⁵⁶ ali i kineske podatke^{57, 58} i iskustva iz evropskih zemalja sa najvećim epidemijama COVID-19. Ono što je takođe važno, ESC Vodič ima za cilj da sugeriše visok nivo zaštite zdravstvenih radnika u najgorem scenariju prenošenja infekcije SARS-CoV-2. Različita okruženja, kao što su zemlje bez slučajeva, zemlje sa sporadičnim slučajevima,

zemlje u kojima se pojavljuju grupe slučajeva u vremenu, geografskom položaju i/ili zajedničkoj izloženosti, trebalo bi da se pripreme da odgovore na različite javnozdravstvene scenarije, priznajući da ne postoji jedan način koji odgovara svim pristupima za upravljanje slučajevima i epidemijama COVID-19. Svaka zemlja bi trebalo da dinamički proceni svoj rizik i brzo promeni upravljanje u skla-

Tabela 5. Organizacija zaštite osoblja u vezi sa SARS-CoV-2 infekcijom

Nivo zaštite	Lična zaštitna oprema	Okolnosti primene/procedure
Nivo I zaštite	• Jednokratna hirurška kapa • Jednokratna hirurška maska • Radna uniforma • Rukavice od lateksa	• Odeljenje trijaže, vanbolnički punktovi (pregled bolesnika sa malom verovatnoćom oboljenja od SARS-CoV-2 infekcijom)
Nivo II zaštite	• Jednokratna hirurška kapa • Medicinska zaštitna maska (N95/FFP2) • Radna uniforma • Skafander • Jednokratne hirurške rukavice • Zaštitne naočari	• Svi pacijenti sa osnovanom sumnjom ili potvrđenom SARS-CoV-2 infekcijom treba da nose jednokratnu hiruršku masku • Ambulantni pacijenti (sa osnovanom sumnjom ili potvrđenom SARS-CoV-2 infekcijom) • Izolaciono područje i jedinice intenzivne nege • Transezofagealna ehokardiografija kod pacijenata sa osnovanom sumnjom ili potvrđenom SARS-CoV-2 infekcijom • Perkutane invazivne procedure (koronarna angiografija, PCI, elektrofiziološke procedure) kod pacijenata sa osnovanom sumnjom ili potvrđenom SARS-CoV-2 infekcijom • Čišćenje hirurških ili dijagnostičkih instrumenata (TTE/TEE sonde, stetoskop) koji su korišćeni kod pacijenata sa osnovanom sumnjom ili potvrđenom SARS-CoV-2 infekcijom
Nivo III zaštite	• Jednokratna hirurška kapa • Medicinska zaštitna maska (FFP3) • Radna uniforma • Skafander • Jednokratne hirurške rukavice • Respiratorna protektivna oprema koja prekriva celo lice ili napajajući respirator s prečišćivačem vazduha, ukoliko je dostupan	• Procedure tokom kojih se generiše aerosol: uzimanje nazofaringealnog brisa, endotrahealna intubacija, kao i druge procedure tokom kojih može doći do rasipanja aerosola, telesnih tečnosti ili krvi bolesnika sa verovatnom ili potvrđenom SARS-CoV-2 infekcijom

U nekim zemljama maske se nose u većem obimu u skladu s lokalnim običajima ili po savetu nacionalnih stručnjaka u kontekstu COVID-19 epidemije.

U područjima sa visokom lokalnom prevalencijom hirurške maske treba da se koriste u svim interakcijama između zdravstvenog osoblja i pacijenata, dok u zajednicama sa niskom prevalencijom infekcije one nisu uvek neophodne.

- FFP2 ili FFP3: klasa 2 ili 3 filtrirajuće respirator maske za lice
- U slučaju nedostatka zaštitnih maski, FFP2 i FFP3 maske mogu da se nose do 6 časova
- Prilikom izvođenja transezofagealne ehokardiografije treba koristiti FFP2 maske radi povećanja bezbednosti, ukoliko su iste dostupne
- Rukavice je potrebno menjati pri svakom novom kontaktu s pacijentom
- Lične naočari i kontaktna sočiva se ne smatraju adekvatnom zaštitom očiju
- Svi zdravstveni radnici treba da izbegavaju dodirivanje svog lica prilikom obavljanja posla

Slika 4. Tipovi maski u odnosu na vrstu procedure i nivo rizika

FFP3, FFP2 i N95 maske su dizajnirane tako da postizu blisko prijanjanje uz lice i vrlo efikasnu filtraciju čestica iz vazduha. Respirator koji prečišćava vazduh s napajanjem (PAPR) je tip lične zaštitne opreme koji se sastoji iz respiratora u obliku kapuljače, koji preuzima vazduh kontaminiran patogenima iz okruženja, aktivno ih filtrira i isporučuje čist vazduh do korisnikovog lica i usta



du sa svojom lokalnom situacijom, u zavisnosti od faze epidemije, demografije, zdravstvenog kapaciteta i odluka državnih / lokalnih zdravstvenih vlasti.

5.1.1. Rizik od SARS-CoV-2 infekcije u populaciji zdravstvenih radnika

U nedavnom izveštaju koji se odnosio na 138 potvrđenih COVID-19 slučajeva, 41.3% njih su okarakterisani kao posledica bolničke infekcije, dok 70% ovih pacijenata pripada populaciji zdravstvenog osoblja. Postoji povećan rizik za infekciju kod zdravstvenog osoblja, što je demonstrirano od strane Wu i saradnika, koji su ukazali da u Kini 1716 od 44 672 (3.8%) zaraženih individuala čine zdravstveni radnici (videti u daljem tekstu).⁸ Zaštita od COVID-19 infekcije bi trebalo da bude izdiferencirana u odnosu na nivo rizika procenjen na osnovu

kliničke slike bolesnika, vrste procedure i interakcije između bolesnika i zdravstvenog radnika, kao i individualne procene rizika kod samog zdravstvenog radnika. Tabela broj 3 pruža uopštene preporuke.

Preventivne mere zavise od definicije COVID-19 slučaja, što je definisano u tabeli broj 4.

Nivo zaštite zdravstvenih radnika zavisi od procene rizika statusa pacijenta, okolnosti i procedure koja se izvodi (tabla 5). Pored lične zaštitne opreme za zdravstvene radnike, preporučuje se da svi pacijenti koji su verovatni ili potvrđeni slučajevi SARS-CoV-2 infekcije nose hirurške maske kada su u istoj prostoriji sa zdravstvenim radnicima ili drugim osobama.

Slika 5. Vodič za oblačenje lične zaštitne opreme za osoblje koje je u kontaktu s pacijentima obolelim od COVID-19 (preuzeto iz vodiča „Priručnik za prevenciju i lečenje COVID-19“⁵⁸)



©ESC

Slika 6. Vodič za svlačenje lične zaštitne opreme za osoblje koje je u kontaktu s pacijentima obolelim od COVID-19 (preuzeto iz vodiča „Priručnik za prevenciju i lečenje COVID-19“⁵⁸)



©ESC

FFP3, FFP2 i N95 maske su dizajnirane tako da postižu blisko prijanjanje uz lice i vrlo efikasnu filtraciju čestica iz vazduha. Respirator koji prečišćava vazduh s napajanjem (PAPR) je tip lične zaštitne opreme koji se sastoji iz respiratora u obliku kapuljače, koji preuzima vazduh kontaminiran patogenima iz okruženja, aktivno ih filtrira i isporučuje čist vazduh do korisnikovog lica i usta (slika broj 4).

Svo zdravstveno osoblje treba da bude dobro upoznato sa odgovarajućom metodom oblačenja i svlačenja lične zaštitne opreme, uključujući zaštitu za oči (slika 5 i slika 6).⁵⁸

5.2. Različite okolnosti

5.2.1. Ambulantni uslovi

- Savetuje se primena hirurške maske u svim ambulantnim uslovima (ukoliko je to moguće), naročito u zemljama sa prisutnom lokalnom transmisijom
- Ustanove treba da sprovedu trijažu u cilju procene statusa rizika pacijenta (tabela 4)⁵⁵
- Navedeni koraci će omogućiti podelu bolesnika u dve grupe; verovatan slučaj i malo verovatan/negativan slučaj. Prva grupa bolesnika treba da bude pregledana u posebnim ambulantnim prostorijama dok zdravstveno osoblje treba da koristi ličnu zaštitnu opremu nivoa II, dok pri pregledu bolesnika iz druge grupe treba koristiti ličnu zaštitnu opremu nivoa I (tabela 5).

5.2.2. Rad na odeljenju

- Savetuje se primena hirurške maske svim bolesnicima i zdravstvenom osoblju (ukoliko je to moguće), naročito u zemljama sa prisutnom lokalnom transmisijom;^{56,58}
- Bolesnici koji se primaju na odeljenje kardiologije treba da se tretiraju kao potencijalno inficirani sa SARS-CoV-2 prema uputstvima iz tabele broj 4.⁶³ Potrebno je što pre uraditi bris nazofarinksa, dok u međuvremenu treba primeniti nivo II ili III zaštite (tabela 5). Ove bolesnike treba pregledati u posebnom odvojenom delu odeljenja;
- Kontakt sa potvrđenim slučajevima treba da podrazumeva nivo II ili III zaštite (ukoliko je to moguće), u pojedinačnim sobama sa zasebnim kupatilom. Većina bolnica će ipak organizovati grupisanje COVID-19 bolesnika, s obzirom na to da uglavnom postoji deficit kapaciteta za individualnu izolaciju;
- Preporučuje se upotreba zasebne medicinske opreme (npr. manžetne za merenje krvnog pritiska, stetoskop, termometar) kod potvrđenih/verovatnih/mogućih COVID-19 slučajeva.⁵⁶ Ukoliko je to nemoguće, sva oprema mora biti podvrgnuta dezinfekciji u skladu s lokalnim preporukama.
- Ukoliko je rezultat brisa negativan, a sumnja na SARS-CoV-2 perzistira, savetuje se ponavljanje testa, endotrahealna aspiracija i/ili CT toraksa, u zavisnosti od lokalnih mogućnosti i simptoma, uzimajući u obzir ograničenu senzitivnost analiziranja brisa nazofarinksa. Ovakvi bolesnici treba da budu smešteni u zasebnom delu odeljenja, u zasebnoj sobi sa kupatilom, izolovani sve do rezultata ponovljenog testa;⁴⁶
- Drugi bolesnici treba da budu tretirani u skladu sa nivoom I zaštite (tabela 5), u „čistom“ delu odeljenja.⁵⁵

- U slučaju mogućnosti, postoji benefit od testiranja ljudi bez simptoma na COVID-19, naročito u područjima sa visokom prevalencom.

5.2.3. Urgentna služba

- Savetuje se primena hirurške maske svim bolesnicima hospitalizovanim u odeljenjima urgentne službe, naročito u zemljama sa prisutnom lokalnom transmisijom;
- Bezbednost zdravstvenog osoblja u urgentnoj službi i jedinicama intenzivne nege je velik izazov i zahteva detaljnu i posvećenu obuku adekvatne upotrebe lične zaštitne opreme.
- Trijaža treba da bude sprovedena u zasebnim prostorijama kako bi se identifikovali malo verovatni i sumnjivi slučajevi;⁵⁵
- Pre kardiološkog pregleda u trijažnoj ambulanti uputno je učiniti kratak telefonski intervju kako bi se procenilo ima li bolesnik simptome ili rizikofaktore za COVID-19 infekciju (tabela broj 3), ili eventualno sumnjiv nalaz rendgenom ili CT pregleda pluća;⁵⁵
- U slučaju prisutne sumnje i potrebe za hitnom kardiološkom konsultacijom (bez mogućnosti odlaganja do momenta pristizanja rezultata testa nazofarinksa), bolesnika treba smatrati pozitivnim na SARS-CoV-2 i primeniti najstrožije mere predostrožnosti (nivo II zaštite, nivo III zaštite u slučaju procedura koje generišu aerosol) (tabela 5);
- Druge hitne slučajeve treba obrađivati primenjujući nivo I zaštite (tabela 5).

5.2.4. Jedinica intenzivne nege

- S obzirom na to da bolesnici hospitalizovani u jedinici intenzivne nege često imaju potrebu za asistiranom ventilacijom (kontinuirana pozitivna vazдушna potpora pritiskom (CPAP), endotrahealna intubacija), potreban je visok stepen zaštite pri pregledu pacijenata sa potvrđenom/verovatnom/mogućom COVID-19 infekcijom, uz primenu nivoa II ili nivoa III zaštite u slučaju procedura tokom kojih se generiše aerosol (tabela 5);
- Savetuje se smeštaj bolesnika u zasebne sobe, dok bolesnike koji su negativni na COVID-19 treba tretirati uz nivo I zaštite (tabela 5), od strane posebnog zdravstvenog osoblja, koje ne treba da bude zaduženo za COVID-19 pozitivne bolesnike.^{57,58}

5.2.5. Kateterizaciona laboratorija

- Zdravstveno osoblje treba da bude dobro obučeno za oblačenje i uklanjanje lične zaštitne opreme, uključujući i zaštitu za oči (slika 5 i slika 6).⁵⁸ Uprava laboratorije treba da obezbedi adekvatnu dostupnost, odlaganje i obuku pri korišćenju zaštitne opreme.
- Svi bolesnici koji ulaze u kateterizacionu laboratoriju moraju da nose hiruršku masku.

5.2.5.1. Infarkt miokarda sa ST elevacijom (STEMI)

S obzirom na hitnost situacije i nemogućnost čekanja rezultata nazofaringealnog brisa, procedura treba da bude izvršena u zasebnoj kateterizacionoj laboratoriji ukoliko je to moguće, a pacijenti treba da budu trijažirani u skladu s uputstvima iz tabele broj 4. U područjima sa visokom lokalnom transmisijom sve pacijente treba

tretirati kao potencijalno COVID-19 pozitivne, a zdravstveno osoblje treba u skladu s tim i da se zaštititi (tabela broj 5).

5.2.5.2. Infarkt miokarda bez ST elevacije (NSTEMI) - akutni koronarni sindrom (AKS)

- Bolesnicima s visokorizičnim NSTEMI/AKS treba pristupiti prema protokolu za STEMI, uz odgovarajuću zaštitu zdravstvenog osoblja.
- Ostalima treba uzeti bris nazofarinksa za analizu neposredno po prijemu (slika 12). U slučaju dva uzastopna negativna rezultata testa unutar 48 časova i odsustva tipičnih simptoma virusne infekcije može da se učini koronarna angiografija i eventualna perkutana koronarna intervencija (PCI). Ovu intervenciju treba učiniti u zasebnoj kateterizacionoj laboratoriji rezervisanoj za SARS-CoV-2 negativne pacijente.

Pacijenti sa pozitivnim rezultatom testa na SARS-CoV-2

- Ukoliko je indikovana invazivna pristup, procedura treba da bude izvedena u zasebnoj kateterizacionoj laboratoriji za COVID-19 pozitivne pacijente, ukoliko je to moguće;
- Bolesnici sa graničnom respiratornom insuficijencijom treba da budu blagovremeno intubirani, ne bi li se izbegla hitna intubacija i posledično raspršivanje aerosola u kateterizacionoj laboratoriji.
- S obzirom na to da transport pacijenata sa odeljenja do kateterizacione laboratorije nosi određen rizik od intahospitalne infekcije, treba razmotriti izvođenje određenih procedura na odeljenju, umesto u kateterizacionoj laboratoriji, gde se rutinski izvode (na primer desna kateterizacija, perikardiocenteza, insercija intraaortne balon pumpe);
- Potrebna je maksimalna moguća redukcija broja osoblja u kateterizacionoj laboratoriji. U slučaju hemodinamske nestabilnosti bolesnika, treba primeniti nivo II ili III lične zaštitne opreme (tabela 5), uključujući skafander, rukavice, naočare (ili vizire) i FFP2/FFP3 masku (slika 4);
- Svaka intubacija, sukcija ili kariopulmonalna reanimacija (CPR) može uzrokovati disperziju aerosola ili respiratornog sekreta, povećavajući time mogućnost ekspozicije zdravstvenog osoblja. Iz ovog razloga treba, ukoliko je to moguće, koristiti respiratore koji prečišćuju vazduh s napajanjem (PAPR) (slika 4);
- Trebalo bi plasirati visokoefikasni filter za partikularne čestice između cevi i balona u slučaju manuelne ventilacije tokom kardiopulmonalne reanimacije, kako bi se smanjio rizik od rasipanja aerosola;
- S obzirom na to da većina kateterizacionih laboratorija ne poseduju mogućnost dezinfekcije negativnim pritiskom, potrebno je temeljno čišćenje i dezinfekcija prostora nakon svake učinjene procedure. Potrebno je proveravati izmenu vazduha u kateterizacionoj laboratoriji (minimalno 15 izmena na sat, idealno 30 izmena na sat).

5.2.6. Laboratorija za elektrofiziologiju

Većina elektrofizioloških aktivnosti je značajno redukovana ili suspendovana u područjima koja su značajno pogođena COVID-19 infekcijom. Preostala elektrofizio-

loška ispitivanja su rezervisana za posebne kategorije pacijenata (tabela 7 i tabela 13).

Zaštita zdravstvenog osoblja⁶⁴:

- U većini institucija ne postoje elektrofiziološke laboratorije specijalno opremljene za obradu potencijalno COVID-19 pozitivnih pacijenata. Ovakve laboratorije bi trebalo koristiti kad god je to moguće;
- Svim bolesnicima s kliničkom indikacijom za elektrofiziološko ispitivanje treba uzeti nazofaringealni bris neposredno po prijemu;
- U slučaju hemodinamske nestabilnosti i moguće COVID-19 infekcije (tabela 3), proceduru treba učiniti u skladu sa nivoom II zaštite od infekcije (tabela 5).
- U slučaju kritične situacije (kao što je sinkopa ili kompletni atrioventrikularni blok), pacijenta treba hitno transportovati u elektrofiziološku laboratoriju i učiniti implantaciju trajnog elektrostimulatora u skladu sa merama nivoa II zaštite od infekcije (tabela 5). Nakon procedure, pacijenti se transportuju u odeljenje namenjeno COVID-19 pozitivnim pacijentima, sve dok se ne učini testiranje;
- U slučaju dva negativna rezultata testa na COVID-19 i odsustva tipičnih simptoma, planirana procedura može da se sprovede koristeći uobičajenu zaštitu;

Pacijenti sa pozitivnim rezultatom testa na SARS-CoV-2:

- U slučaju hemodinamske stabilnosti ablativne procedure se izvode korišćenjem intravenskih antiaritmika prema indikaciji u odnosu na vrstu aritmije;
- Pacijenti dolaze u elektrofiziološku laboratoriju i iz nje izlaze koristeći zasebne interne puteve;
- Broj operatera treba da bude redukovan na najnužnije. Idealan broj je jedna medicinska sestra, jedan operater, jedan asistent za konzolom i jedan anesteziolog, kad postoji indikacija;
- Ne postoje specifične instrukcije u pogledu implantacije tehnike i vrste uređaja; preporučljiva je upotreba uređaja sa mogućnošću daljinskog upravljanja;
- Potrebno je čišćenje i dezinfekcija elektrofiziološke laboratorije nakon svake procedure.

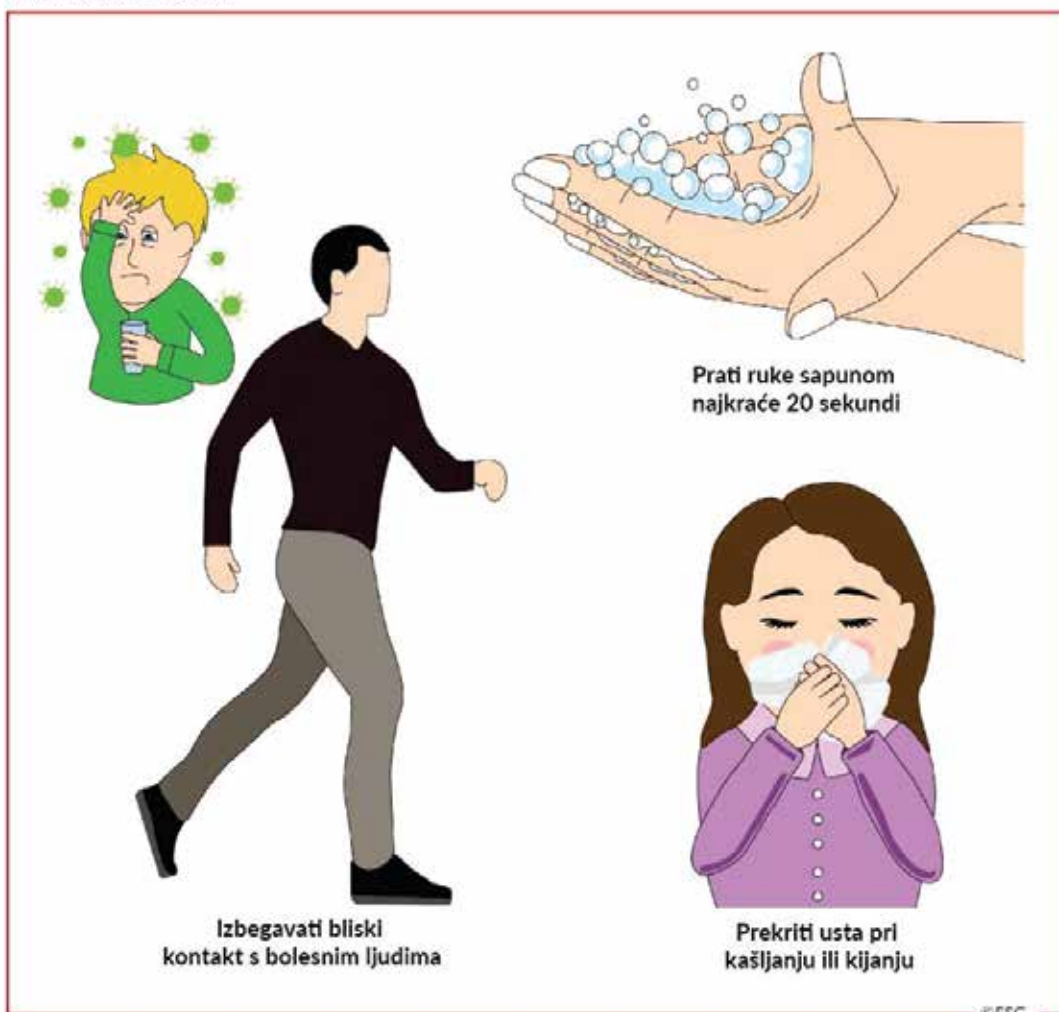
5.2.7. Transezofagealna ehokardiografija, CPAP (kontinuirana pozitivna kiseonična potpora) i pacijenti sa indikacijom za endotrahealnu intubaciju

Osnovni problem kod navedenih procedura je visoka koncentracija virusa u respiratornim putevima⁶⁵, što čini značajan rizik za zdravstveno osoblje koje primenjuje neinvazivnu mehaničku ventilaciju (CPAP) ili invazivnu mehaničku ventilaciju preko endotrahealne intubacije. U skladu sa navedenim, neophodan je visok nivo opreza kako bi se prevenirala infekcija pri podešavanju parametara CPAP-a, pri sprovođenju endotrahealne intubacije, ili izvođenju transezofagealne ehokardiografije (TEE).

- Bolesnici kojima se radi TEE treba da budu testirani na SARS-CoV-2;
- U slučaju dva negativna rezultata testa na COVID-19 i odsustva tipičnih simptoma, planirana procedura može da se sprovede koristeći uobičajenu zaštitu.

Kod bolesnika koji su pozitivni na SARS-CoV-2, ili sa nepoznatim infektivnim statusom:

Slika 7. Kako se zaštititi?



- Kod SARS-CoV-2 pozitivnih bolesnika treba težiti izvođenju orijentacionog ehokardiografskog pregleda, kako bi se smanjio rizik od zaraze osoblja prilikom izvođenja transezofagealnog ehokardiografskog pregleda;
- U slučaju rukovanja inazivnom mehaničkom ventilacijom ili CPAP-om, neophodna je primena nivoa III zaštitne opreme, dok je u slučaju transezofagealnog ehokardiografskog pregleda dovoljna primena nivoa II lične zaštitne opreme (tabela 5).

5.3. Bolesnici

Ključne stavke

- Kardiovaskularni bolesnici treba da budu zaštićeni od ekspozicije SARS-CoV-2 virusu, s obzirom da čine rizičnu grupu bolesnika za lošiji ishod bolesti;
- Potrebna je edukacija bolesnika u pogledu izbegavanja kontakta sa samim virusom. Navedene informacije je poželjno obezbediti u pisanom formatu (videti sliku 7).
- Bolesnici treba da budu hospitalizovani najkraće mogući vremenski period, minimizirajući tako potencijalnu ekspoziciju virusu kako zdravstvenog osoblja, tako i samih bolesnika.
- Potrebno je obezbediti dovoljno resursa za pružanje hitne medicinske pomoći kardiovaskularnim bolesnicima, kako COVID-19 negativnim, tako i inficiranim individua;
- Sve elektivne prijeme s ciljem dijagnostike ili terapije

bi trebalo odložiti tokom epidemije virusa, kako u cilju sprečavanja preplavlivanja institucija elektivnim hospitalizacijama, tako i u svrhu izbegavanja nepotrebne ekspozicije stabilnih bolesnika COVID-19 virusu.

- Zdravstveno osoblje treba da se obuču da poštuje mere distanciranja. Treba obezbediti zaseban prostor za boravak u kom bi bilo omogućeno socijalno distanciranje.

Dobro je poznato da kardiovaskularni bolesnici oboleli od COVID-19 imaju veću šansu za kliničko pogoršanje osnovne bolesti.⁹ Iz navedenog razloga je bitno zaštititi kardiovaskularne bolesnike od inficiranih individua koje još nisu razvile evidentne simptome COVID-19 infekcije. Wang i saradnici su prijavili značajan procenat intrahospitalnog širenja infekcije u kohorti pacijenata hospitalizovanih zbog pneumonije izazvane novim koronavirusom u Vuhanu, u Kini, na samom početku pandemije (12,3% svih pacijenata)⁵. Uzevši u obzir ove podatke, potrebno je da bolesnici koji se hospitalizuju zbog akutne kardiološke bolesti budu podvrgnuti kompletnoj dijagnostici u čistom području, da bi na posletku bili hospitalizovani na odeljenju na kom nema COVID-19 infekcije. Potrebna je implementacija svih mera kako bi se prolongirala hospitalizacija hroničnih kardioloških bolesnika, kao i maksimalno moguće skraćivanje trajanja eventualne neophodne hospitalizacije. Preporučuje se usvajanje restrikcije svih poseta.⁶⁶

Savetuje se izbegavanje elektivnih procedura tokom tra-

janja COVID-19 pandemije ne bi li se sprečilo opterećenje zdravstvenog sistema i smanjio rizik od propagacije bolesti. U kontekstu smanjenja rizika od transmisije COVID-19 infekcije poželjna je upotreba telemedicine u svim mogućim slučajevima, naročito kod osetljivih grupa, kao što su stariji pacijenti. Telemedicina pruža priliku za konsultacije na daljinu od strane različitih specijalista i profesionalaca, omogućujući na taj način detaljan terapijski pristup, dok pacijenti istovremeno ne moraju da izlaze iz kuća do različitih ambulanti ili bolnica. Još jedna od opcija za pacijente koji su otpušteni nakon akutnog oboljenja je i telerehabilitacija (ili rehabilitacija u kućnim uslovima sa stalnim telefonskim kontaktom sa rehabilitacionim timom). Najzad, telemedicinsko praćenje srčane slabosti i bolesnika sa implantiranim uređajima je sve prisutnije i treba ga razmotriti. Telemedicina ima značajnu ulogu u prevenciji širenja virusne infekcije, istovremeno sprečavajući pogoršanje zdravlja bolesnika usled nedijagnostikovane i/ili loše lečene kardiovaskularne bolesti.⁶⁷

Pored telemedicine i službe kućnog lečenja i takozvane „mobilne klinike“ su još jedan od načina sprečavanja da nepotrebno velik broj bolesnika dolazi do bolnica, uzvraćajući u obzir da zdravstveno osoblje nosi adekvatnu ličnu zaštitnu opremu. Ove mere imaju za cilj da spreče dekompenzaciju mnogih kardioloških bolesti (kao što je na primer hronična srčana slabost); preduslov je da bolesnici imaju dobru i dugotrajnu komplijansu, te da doprinesu razvoju tipa zdravstvene zaštite koji bi bio više orijentisan prema celokupnoj zajednici. Ovakav model zdravstvene zaštite bi mogao da ima više prednosti u odnosu na model u čijem je centru bolesnik, gde je većina resursa usmerena na inficirane, hospitalizovane bolesnike.⁶⁸

U slučaju da kardiovaskularni bolesnici budu primljeni u bolničku ustanovu iz dijagnostičkih ili terapijskih razloga, trebalo bi da primene zaštitne mere poput nošenja hirurških maski, socijalnog distanciranja, pravilnog pranja ruku, dezinfekcije ruku alkoholnim rastvorima, što bi trebalo da bude omogućeno svima.⁶⁹ Bolesnicima bi takođe trebalo da budu donirane maske, u zavisnosti od lokalne zastupljenosti COVID-19 infekcije.

6. Sistem trijaže (reorganizacija i preraspodela)

6.1. Osnovni principi trijaže

- Visoki prioritet koji se daje pacijentima sa COVID-19 infekcijom može ugroziti brzu trijažu pacijenata sa kardiovaskularnim oboljenjem koji nisu COVID-19;
- Ispravna trijaža pacijenata pogoduje pravilnoj podeli u bolnici na osnovu infektivnog statusa i omogućava brzo usvajanje zaštitnih mera i od strane zdravstvenog osoblja i od pacijenata;
- Bolesnike sa akutnim srčanim oboljenjem kojima je potrebno zbrinjavanje u intenzivnoj kardiološkoj jedinici ili laboratoriji za kateterizaciju treba smatrati verovatno SARS-CoV-2 pozitivnim, dok se ne dokaže da nisu zaraženi.

Trijaža pacijenata je od najvećeg značaja kada su medicinske usluge preplavljene pandemijom i kada su zdravstveni resursi ograničeni. Ovo se posebno odnosi na pandemiju COVID-19, koja trenutno predstavlja ozbiljan izazov za zdravstvene sisteme širom sveta. Treba istaknuti posebne aspekte ove pandemije, koji potencijalno utiču na trijažu srčanih bolesnika:

- Početni simptomi infekcije COVID-19, kao što su disanje, bol u grudima ili astenija, mogu oponašati rane manifestacije srčane bolesti i zato zahtevaju usku saradnju različitih stručnjaka i specijalista, kako bi se za svakog pacijenta što pre postavila adekvatna dijagnoza. Takođe, pacijenti sa COVID-19 mogu naglo razviti akutne srčane komplikacije (poput akutnog koronarnog događaja ili plućne embolije [PE]) 70 i zbog toga doći u bolnicu. U ovom slučaju, brzo prepoznavanje može doprineti boljem ishodu;
- U svakoj ustanovi važan je eksplicitni dijagnostički algoritam za sumnju na infekciju COVID-19 kako bi se obavestila trijaža. Pacijenti s mogućom / verovatnom ili potvrđenom infekcijom COVID-19 (Tabela 4) treba da budu trijažirani kao zaraženi COVID-19;
- Posebno pacijentima sa teškom kliničkom slikom kardiovaskularnog oboljenja (pacijenti sa STEMI, pacijenti nakon vanbolničkog srčanog zastoja [OHCA]) treba što pre da se omogući medicinski ili interventni tretman u skladu sa trenutnim preporukama zasnovanim na dokazima. Stoga ih treba posmatrati kao SARS CoV-2 pozitivne, dok se ne dokaže suprotno. Shodno tome, zdravstveno osoblje treba da nosi adekvatnu ličnu zaštitnu opremu (LZO), posebno u trijažnoj fazi (Tabela 4). Preporuke WHO-a navode da su mere opreza (odgovarajuće maske za lice, naočari, voodootporni laboratorijski mantili i rukavice) potrebne od vrlo rane trijažne faze.^{71, 72}
- Tokom trijaže, lekari treba da izdvoje srčane bolesnike koji zahtevaju visok nivo intenzivne nege i koji imaju istovremeno sumnju ili potvrđenu infekciju COVID-19 na osnovu lokalnih protokola koji uzimaju u obzir etička pitanja i dostupnost resursa.⁷⁴

6.2. Bolničke i ambulantne mreže

Ključne tačke

- Određeni broj bolnica opremljenih laboratorijom za kateterizaciju koja radi 24 sata / 7 dana i dalje bi trebalo da zadrži svoju ulogu u upravljanju akutnim srčanim oboljenjem koje je uslovljeno vremenom;
- Resursi i kardiolozi treba da se koncentrišu u kliničkim centrima ili nadležnim institutima, kako bi se garantovalo odgovarajuće akutno lečenje svim kardiološkim pacijentima kojima je potrebno;
- Mreže hitne pomoći trebalo bi da budu preuređene u skladu sa regionalnim mogućnostima

Prethodno određeni centri treba da pruže akutnu reperfuziju svim pacijentima kojima je potrebna hitna PCI. Pacijente sa STEMI ili visokorizičnim NSTEMI treba prepoznati i pravovremeno transportovati u PCI centre, ukoliko je to moguće. Kao opšte pravilo, preporučujemo da se broj laboratorija za kateterizaciju dostupnih za pri-

marnu PCI ne smanjuje tokom pandemije, kako bi se izbeglo produženje vremena do pružanja adekvatnog tretmana, umanjio rizik od infekcije tokom transfera kako za lekare tako i za pacijente i izbegla pretrpanost zdravstvenog sistema. Regionalne STEMI mreže trebalo bi prilagoditi dinamičnim promenama pandemije u svakom regionu u skladu sa lokalnim medicinskim i logističkim resursima. Kao primer, u Lombardiji u Italiji definisan je sistem specijalizovanih referentnih bolnica COVID-19 na početku epidemije virusa, čime je za više od 60% smanjen broj prethodnih referentnih centara za primarnu PCI sa kapacitetom od 24 h/ 7 dana.⁷⁵ Aktivne smene su takođe dodeljene interventnim kardiolozima, kako bi zadovoljili predviđeni povećani broj pacijenata sa STEMI ili NSTEMI koji dolaze u bolnicu.⁷⁶

Mreže hitne pomoći takođe moraju da se reorganizuju kako bi se pacijenti direktno transportovali u referentnu bolnicu COVID-19, preskačući centre iz kojih bi bilo teško organizovati naknadni prevoz, a što predstavlja utrošak vremena. Glavni cilj ovog preuređenja je prevashodno omogućiti pravovremeno lečenje akutnog kardiovaskularnog događaja, uprkos neizbežnim kašnjenjima koja se tiču epidemije. Kada kod bolesnika sa akutnim kardiovaskularnim događajem postoji visoka sumnja na COVID-19 infekciju, potrebno je uputiti ove bolesnike u bolnice koje su namenjene za lečenje COVID-19 bolesnika ili sa izolovanim jedinicama namenjenim COVID-19 bolesnicima. Kina je prva zemlja koja je direktno dobila preporuke za način rada u oblasti prevoza direktno od strane državnih zdravstvenih vlasti.⁷⁷

6.3. Odeljenje za hitne slučajeve

Ključne tačke

- Obavezno je preuređenje odeljenja za hitne slučajeve u cilju odvajanja pacijenata sa sumnjom na COVID-19 od pacijenata bez infekcije SARS-CoV-2;
- Neophodna je dostupnost lokalnih protokola za brzo trijažiranje pacijenata sa respiratornim simptomima, kao i jedinice u kojima pacijenti čekaju rezultate brzih orijentacionih testova na COVID-19. Pacijente sa blagim i stabilnim oblicima bolesti treba odmah otpustiti.

U zemljama koje su pogođene pandemijom COVID-19, ustanove za hitne slučajeve reorganizovane su tako da od prvog ulaska u bolnicu omoguće izolovane zone za pacijente sa mogućim COVID-19. Trebalo bi izdati lokalne protokole za brzo ispitivanje pacijenata sa respiratornim simptomima s ciljem da se razlikuju pacijenti sa kardiovaskularnim događajem od pacijenata sa COVID-19. U Kini, na primer, pacijenti bez geografske ili porodične anamneze virusne infekcije, groznica, respiratorni simptomi, umor ili proliv smatrani su „COVID-19 malo verovatnim“ i njihov kardiovaskularni događaj se obično lečio standardnim protokolima.⁷⁸

Trebalo bi usvojiti spisak za proveru radi brzog razlikovanja pacijenata sa mogućom ili verovatnom infekcijom COVID-19 od nezaraznih pacijenata (Tabela 3 i Tabela 4). Pacijente sa blagim, stabilnim oblicima bolesti treba što pre otpustiti iz bolnice (slika 8), sa predlogom da ostanu kod kuće u karantinu ako se sumnja ili potvrdi infekcija COVID-19.

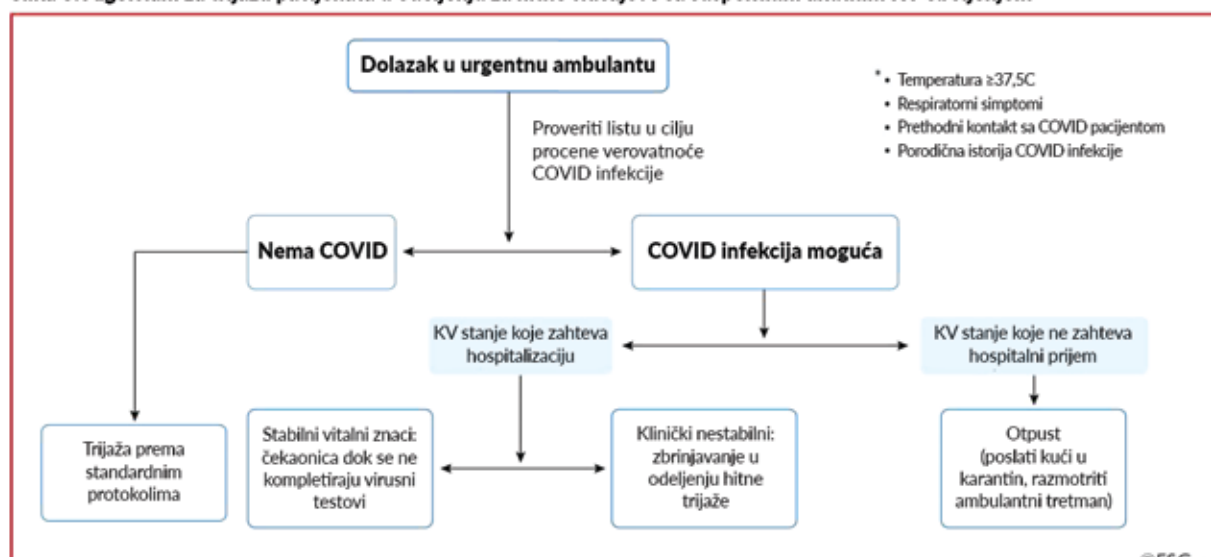
Suprotno tome, pacijenti kod kojih je potreban prijem u bolnicu zbog akutnog koronarnog događaja sa istovremenom mogućom / verovatnom infekcijom SARS-CoV-2 (Tabela 4) trebalo bi brzo da se podvrgnu testiranju i da se tretiraju kao SARS-CoV-2 inficirani dok ne dobiju dva negativna nalaza u roku od 48 sati. Pacijenti kojima je potreban prijem u bolnicu, a koji nisu suspektni na SARS-CoV-2 infekciju mogu se tretirati u skladu sa standardnim protokolom.

6.4. Jedinica intenzivne nege i jedinica poluintenzivne nege

Ključne tačke

- Ne-COVID-19 pacijenti sa akutnim kardiovaskularnim događajem bi trebalo da budu primljeni u Jedinice intenzivne/poluintenzivne nege u kojima se tretiraju pacijenti bez COVID-19, a koji su uglavnom dostupni u referentnim centrima COVID-19;
- Nega pacijenata sa COVID-19 sa teškim kardiovaskularnim oboljenjem može biti smanjena na niži nivo,

Slika 8. Algoritam za trijažu pacijenata u odeljenju za hitne slučajeve sa suspektnim akutnim KV oboljenjem



ako je prognoza pacijenta loša i nedostaje slobodnih postelja u jedinicama opšte (JIN) ili kardiološke intenzivne nege (JIKN).

Postelje u JIN su uglavnom namenjene teškim bolesnicima sa COVID-19 kojima je potrebna intenzivna nega, a koji imaju lošu prognozu.^{8,79} Uzevši da je u uslovima pandemije etička vrednost maksimiziranja koristi prepoznata kao najrelevantnija za raspoređivanje resursa,⁸⁰ to bi moglo da ošteti bolesnike starije životne dobi i sa težim oblikom kardiovaskularnog oboljenja koji neće biti prioritet pružanja napredne nege.

Pacijenti sa akutnim kardiovaskularnim događajem čiji su testovi negativni (i bez kliničke sumnje na) infekciju COVID-19, trebalo bi tačno da se identifikuju i prime, ako je to izvodljivo, u namenske oblasti JIN ili JIKN bez pacijenata sa COVID-19 („čiste“ JIN ili JIKN), naročito u referentnim bolnicama COVID-19. Ako potpuno „čisti“ objekat nije dostupan, zbog prevelikog broja pacijenata sa COVID-19, trebalo bi obezbediti prostorije sa vazdušnom izolacijom, čime se pacijenti s infekcijom COVID-19 efektivno odvajaju od svih ostalih kako bi se smanjio na minimum njihov infektivni rizik. Takva organizacija treba da omogući adekvatnu zaštitu medicinskog osoblja i dobro definisane puteve do i iz izolovanih prostorija, kako bi se ograničilo širenje zaraze.⁷²

Jedinice za poluintenzivnu negu (JPIN)(koje se takođe, prema Association for Acute Cardiovascular Care, mogu definisati kao JIKN nivo II ili I 81) imaju iste probleme kao i JIN, obično su opremljene CPAP aparatima za neinvazivnu ventilaciju. Stoga se ista rešenja o kojima je već bilo reči za JIN/JIKN mogu primeniti i za JPIN. Trijaža kardiovaskularnih bolesnika kojima je potreban CPAP od COVID-a 19 pacijenata sa upalom pluća je obavezna i stoga postoji veoma velika potreba za izolovanim sobama za COVID-19 pozitivne KV bolesnike (na primer sa akutnim srčanim popuštanjem) odvojenim od KV bolesnika koji su COVID-19 negativni.

7. Dijagnoza kardiovaskularnih stanja COVID-19 pozitivnih pacijenata

7.1. Klinička slika

7.1.1. Bol u grudima

Ključne tačke

- Bol u grudima i nedostatak vazduha česti su simptomi kod infekcije COVID-19;
- Kliničke prezentacije hroničnog i akutnog koronarnog sindroma mogu biti povezane sa respiratornim simptomima.

Simptom bola ili stezanja u grudima je uobičajen kod pacijenata sa aktivnom infekcijom COVID-19. Obično nije lokalizovan i može biti povezan sa nedostatkom vazduha, kao posledicom osnovne bolesti, odnosno pneumonije. Pridružena teška hipoksemija zajedno sa tahikardijom može rezultirati bolom u grudima i elektrokardiografskim promenama koje mogu biti sugestivne za ishemiju miokarda. U slučaju da su u laboratorijskim analizama povišene vrednosti biomarkera miokardne nekroze, može se posumnjati na infarkt miokarda tipa 2

(MI). Pacijenti sa akutnim koronarnim događajem ipak imaju tipične simptome povezane sa ishemijom. Prisustvo infekcije COVID-19 može otežati diferencijalnu dijagnozu jer nedostatak vazduha i respiratorni simptomi mogu da budu prisutni ili mogu prethoditi srčanim znakovima i simptomima.

7.1.2. Otežano disanje, kašalj, respiratorni distres

Ključna tačka

- Pacijenti sa COVID-19 mogu imati kašalj, otežano disanje i ARDS.

7.1.2.1. Otežano disanje/dispnea

Dispnea (kratak dah) jedan je od tipičnih simptoma kod COVID-19. Od 1099 odraslih hospitalizovanih i ambulantnih bolesnika u Kini, 18.7% su imali dispneu. 61 Sa povećanjem ozbiljnosti bolesti, udeo dispnee značajno raste (31–55% kod hospitalizovanih pacijenata i do 92% pacijenata primljenih na JIN).^{5,46}

7.1.2.2. Kašalj

Kašalj je prisutan u 59,4–81,1% bolesnika sa COVID-19, bez obzira na težinu bolesti.^{23,82} Neproduktivni (suvi) kašalj je češći, dok je ispljuvak prisutan kod 23,0–33,7%^{5,23,46,61}

7.1.2.3. Akutni respiratorni distres sindrom (ARDS)

ARDS se karakteriše bilateralnim radiografskim promenama na radiografskim snimcima (npr. bilateralne promene tipa mlečnog stakla na CT-u) i hipoksemijom koja se ne može objasniti drugim uzrocima.⁸³ Među ukupno 1099 odraslih hospitalizovanih i ambulantnih pacijenata u Kini, ARDS se javio u 3,4%,⁶¹ ali su kod hospitalizovanih pacijenata stope značajno veće (19,6–41,8%).^{5,23,82} Prosečno vreme od prvih kliničkih simptoma do razvoja ARDS-a je 8–12,5 dana.⁴⁶ Rizik od ARDS-a raste sa godinama (≥ 65 godina), prisutnošću komorbiditeta (hipertenzija, dijabetes), neutrofilijom, limfocitopenijom, povišenim laboratorijskim markerima disfunkcije organa (npr. laktat dehidrogenaza [LDH]), upalom (C reaktivni protein) i D-dimer.⁸² Smrtnost pacijenata lečenih od ARDS-a u COVID-19 je visoka (npr. 52–53%)^{5,23,46,47,61,82,83}

7.1.3. Kardiogeni šok

Ključne tačke

- Bolesnici sa COVID-19 sa oštećenom perfuzijom organa su u riziku od razvoja kardiogenog šoka (KŠ) (npr. veliki akutni infarkt miokarda [AIM]); takođe treba uzeti u obzir sepsu kao moguću ili kombinovanu etiologiju;
- Miokarditis treba posmatrati kao mogući uzrok nastanka KŠ

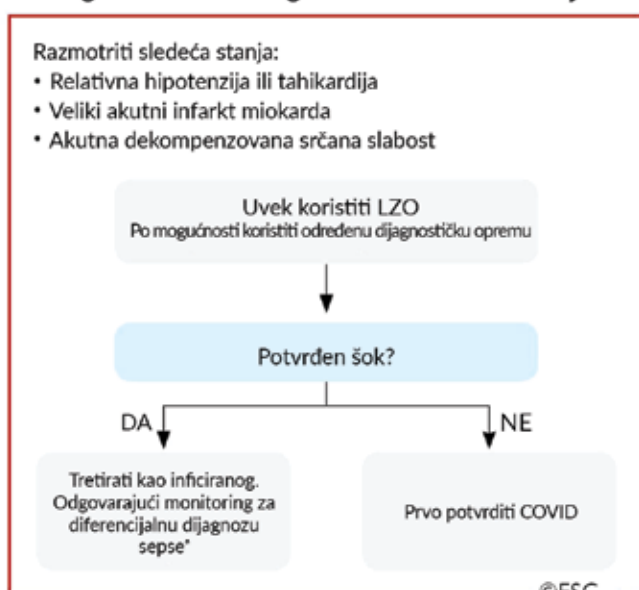
Rana, tačna i brza dijagnoza KŠ kod pacijenata sa potvrđenim ili sumnjivim COVID-19 je od suštinske važnosti.⁸⁴ Tačna incidencija KŠ kod ovih pacijenata nije poznata. Međutim, prosečno vreme između pojave prvih simptoma i prijema u JIN kod kritično obolelih sa COVID-19 iznosilo je 9–10 dana, što ukazuje na postepenu respiratornu deterioraciju kod većine bolesnika.⁸⁵ Jednostavna, delotvorna klasifikaciona šema za dijagnozu KŠ nedavno je predložena.⁸⁶

Kod kritično obolelih COVID-19 pacijenata koji su u riziku od KŠ-a (kao što su oni sa velikim AIM, akutnom dekompenzovanom srčanom slabošću; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions stadijum A)⁸⁶ i sepsa, kombinovana etiologija kardiogenog i septičnog šoka dolazi u obzir, kao dodatak kardijalnoj komponenti. Trebalo bi razmotriti parametre koji omogućavaju diferencijalnu dijagnozu između KŠ i septičnog šoka, kao što je prisustvo vazodilatacije i vrednosti saturacije mešane venske krvi. U odabranim slučajevima, kao što su pacijenti s nejasnim razlozima hemodinamskog pogoršanja, invazivni hemodinamski nadzor putem katetera plućne arterije može pružiti korisne informacije.

Dijagnostička obrada kritično obolelih pacijenata sa potvrđenom ili sumnjom na infekciju COVID-19 zahteva posebna razmatranja:

- Odgovarajući nivo i vrsta praćenja, pored hemodinamskog statusa pacijenta, trebalo bi da zavise od raspoloživih lokalnih resursa. Važno je da ključna dijagnostička ispitivanja kod pacijenata sa sumnjom na KŠ, uključujući elektrokardiogram (EKG), ehokardiografiju pored kreveta pacijenta i hitnu koronarnu angiografiju, budu uključena u lokalne dijagnostičke protokole (sa namenskom i / ili protektivnom opremom kad god je to moguće) kako bi se osiguralo najbolje pružanje nege i smanjio rizik od prenosa virusa drugim pacijentima i zdravstvenim radnicima;
- Pojedinačna klinička iskustva 32,87 i eksperimentalni dokazi ukazuju da > 7,5% ćelija miokarda ima pozitivnu ACE2 ekspresiju receptora, 31 preko kojih SARS-CoV-2 ulazi u humane ćelije i sugerišu da miokarditis može komplikovati COVID-19. Ovu dijagnozu treba posmatrati kao potencijalni uzrok KŠ.

Slika 9. Razmatranja stanja u pacijenata sa suspektim kardiogenim šokom i mogućom COVID-19 infekcijom



*Razmotriti miokarditis kao mogući uzrok

7.1.4. Vanhospitalni srčani zastoj, bespulsna električna aktivnost, iznenadna srčana smrt, tahiaritmija, bradiaritmija

Ključne tačke

- Simptomi bradi- i tahiaritmije ne razlikuju se od uobičajene kliničke slike.
- U kontekstu pandemije SARS-CoV-2, medicinsko osoblje treba da bude spremno na simptome koji ukazuju na bradi- ili tahiaritmiju, jer su pacijenti u riziku za nastanak poremećaja provođenja i supraventrikularne/ventrikularne aritmije;
- Zdravstvene vlasti i rukovodioci bolnica treba da osiguraju pravi put za rano otkrivanje i lečenje poremećaja ritma.

Za sada je literatura koja se odnosi na pojavu aritmije u kontekstu infekcije virusom SARS-CoV-2 veoma ograničena. U studiji na 138 hospitalizovanih pacijenata sa COVID-19 u Vuhanu, aritmija je prijavljena kod 16,7% ukupnog broja pacijenata i u 16 od 36 pacijenata primljenih u JIN (44%), mada autori nisu dalje precizirali njen tip. U naknadnoj publikaciji iste institucije, ventrikularna tahikardija (VT) / ventrikularna fibrilacija (VF) prijavljena je kao komplikacija bolesti COVID-19 kod 11 od 187 pacijenata (5,9%), sa značajno većom učestalošću kod pacijenata sa povišenim nivoom troponina T.¹⁴ Međutim, najveća kineska studija koja je sprovedena na uzorku 1099 pacijenata iz 552 bolnice, nije prijavila nikakvu aritmiju.⁶¹ Hipoksemija i sistemska hiperinflamacija mogu dovesti do novonastale atrijske fibrilacije (AF), mada do sada nema objavljenih podataka. Međutim, ozbiljno bi trebalo razmotriti kontrolu srčanog ritma (interakcije lekova sa lekovima za lečenje COVID-19) i anti-koagulaciju.

Klinička slika bradi- ili tahiaritmija u kontekstu COVID-19 ne razlikuje se od prethodno opisanih (npr. palpitacije, dispnea, vrtoglavica, bol u grudima, sinkopa itd.). Međutim, postoji zabrinutost da su bolnice u područjima u kojima je epidemija proširena znatno smanjenog kapaciteta za hitne kardiološke konsultacije. Ostaje da se istraži da li je osnovni razlog za to zabrinutost za nastanak zaraze u bolnici, rezultat samoizolacionih mera ili preopterećenja urgentnih službi i ambulanti.

7.1.5. Hospitalizacija zbog pneumonije i povećani naknadni rizik od kardiovaskularne smrti

Ključne tačke

- Poznato je da su pneumonija, grip i SARS povezani sa izrazito povećanim kratkoročnim rizikom za naknadne kardiovaskularne događaje, kao što je akutni koronarni događaj;
- Mora postojati spremnost za nastanak kardiovaskularnih događaja, kao što su akutni koronarni događaj i tromboembolijski događaji, u kratkom roku nakon upale pluća i pažljiv pristup upravljanju rizikom kod osoba sa već postojećim kardiovaskularnim oboljenjem.

Pneumonija i teške infekcije gripa povezane su sa izrazito povećanim kratkoročnim rizikom od IM i posledičnog mortaliteta, što je češće kod pacijenata starije životne dobi, osoba u staračkim domovima i pacijenata sa prethodnom istorijom srčane slabosti, koronarnom bolešću

ili hipertenzijom.⁸⁸⁻⁹¹ Šta više, za epidemiju gripa dokazano je da postoji konstantni porast koronarnih smrti potvrđenih obdukcijom.⁹² Smrtonosni AIM takođe su primećeni u kratkom roku nakon koronavirusa koji je povezan sa SARS.⁹³

Značajno je da nedavni podaci iz Kine ukazuju na povrede miokarda tokom infekcije COVID-19, koje mogu laboratorijski biti otkrivene povišenim nivoom troponina i on predstavlja jedan od prediktora povećanog rizika od kardiovaskularnih komplikacija i nepovoljnog kliničkog ishoda.^{14,15} Šta više, povećana stopa tromboembolijskih događaja primećena je u kontekstu infekcije COVID-19.

7.2. Elektrokardiogram

Ključne tačke

- Isti EKG dijagnostički kriterijumi za srčana stanja primenjuju se kod pacijenata koji su pogođeni SARS-CoV-2 infekcijom i u opštoj populaciji.

Do sada nisu opisane specifične EKG promene kod pacijenata sa SARS-CoV-2 infekcijom. Stoga moramo pretpostaviti da se ukupni minimalni nivo povrede miokarda povezan sa infekcijom (vidi sledeći odeljak o biomarkerima) ne prikazuje karakterističnim EKG promenama kod većine pacijenata, iako je opisana elevacija ST segmenta kod miokarditisa.⁴¹ Posledično, isti dijagnostički kriterijumi EKG-a za srčana stanja primenjuju se kod pacijenata koji su pogođeni SARS-CoV-2 infekcijom i u opštoj populaciji. Malo se zna o povezanosti COVID-19 infekcije i aritmije. Jedan izveštaj od 138 pacijenata je opisao aritmiju (nije dalje precizirano) u 16,7%, a prevalenca se povećala na 44,4% kod 16 pacijenata koji su primljeni u JIN.⁵ Za razmatranje aritmije i korigovanog produženja QT intervala (QTc) kod terapije COVID-19 pacijenata vidi odeljak 10.1.

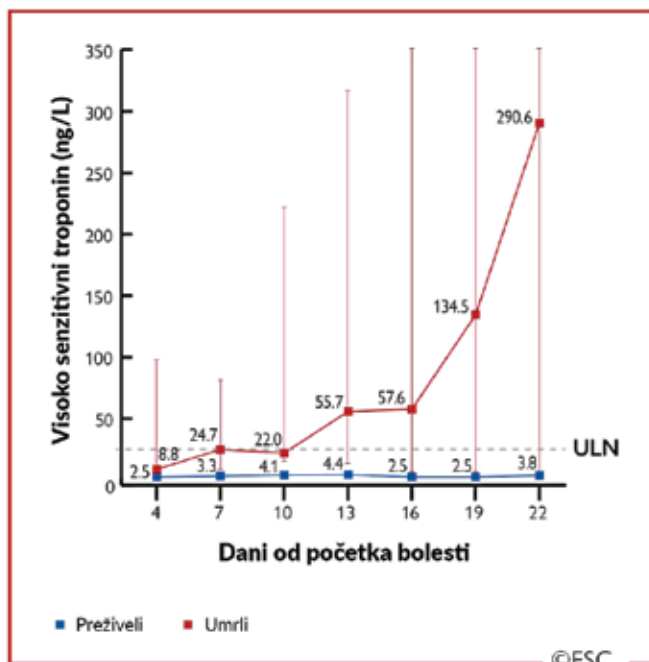
7.3. Biomarkeri

Ključne tačke

- Povreda kardiomiocita, koja se kvantifikuje koncentracijom srčanog troponina T/I i hemodinamskim stresom, kvantifikovanim natriuretskim peptidom tipa B (BNP) i N-terminalnim natriuretskim peptidom (NT-proBNP), može se dogoditi u COVID-19 infekciji, kao i kod drugih pneumonija. Nivo ovih biomarkera korelira sa težinom bolesti i smrtnošću;
- Koncentracije srčanog troponina T/I i BNP / NT-proBNP treba tumačiti kao kvantitativne varijable;
- Kod pacijenata hospitalizovanih sa COVID-19, blago povišenje srčanog troponina T/I i / ili koncentracije BNP / NT-proBNP su generalno rezultat postojećih srčanih bolesti i/ili akutnih povreda/stresa povezanih sa COVID-19 ;
- U nedostatku tipičnih anginoznih bolova u grudima i/ili ishemijskih promena u EKG-u, pacijenti sa blagim povišenjem (npr. <2-3 puta gornje granice normale [ULN] ne zahtevaju dijagnostiku i/ili lečenje infarkta miokarda tipa 1). [T1IM]);
- Kod bolesnika sa COVID-19, kao i kod bolesnika sa drugim pneumonijama, predlaže se merenje koncentracije kardijalnog troponina T/I samo ako se dijagnoza

Slika 10. Vremenski tok promene koncentracije visoko senzitivnog kardijalnog troponina kod hospitalizovanih COVID-19 pacijenata

Razlike između preživelih i umrlih su bile značajne u svim prikazanim vremenskim odrednicama. ULN označava gornju granicu normale (adaptirano iz Zhou i autori.²³)



T1IM razmatra na osnovu kliničke slike ili u novonastaloj disfunkciji LK. Nezavisno od dijagnoze, praćenje srčanog troponina T/I može pomoći u svrhu prognozi-ranja;

- D-Dimer vrednosti mogu da se povećaju kod trećine pacijenata sa COVID-19 iz raznih razloga. Praćenje koncentracija D-dimera moglo bi pomoći u predviđanju pogoršanih slučajeva, ali isto tako može izazvati konfuziju u pogledu postojanja akutne PE. Stoga D-dimer treba odrediti samo u slučaju klinički sumnjive PE i u skladu s preporučenim dijagnostičkim algoritmima. Ostali markeri aktivacije koagulacije mogu se pratiti u svrhu prognozi-ranja.

7.3.1. Povišeni biomarkeri koji ukazuju na kardiovaskularna stanja u pacijenata sa infekcijom COVID-19

7.3.1.1. Srčani troponin I / T

COVID-19 je virusna pneumonija koja može rezultirati ozbiljnom sistemskom upalom i ARDS-om i oba stanja imaju duboke efekte na srce.^{15,23,94} Kao kvantitativni marker povrede kardiomiocita, koncentracije srčanog troponina I/T kod pacijenata sa COVID-19 treba razmatrati kao kombinaciju već postojeće srčane bolesti i akutne povrede povezane sa COVID-19.^{15,23,70,94-96} Kohortna ispitivanja pacijenata hospitalizovanih sa COVID-19 u Kini pokazala su da je 5–25% pacijenata imalo povišenje srčanog troponina T/I, a ovaj nalaz je bio češći kod pacijenata primljenih u JIN i kod onih koji su umrli.^{23,47,94} Kod većine preživelih koncentracije su ostale u normalnom rasponu. Kod umrlih, nivoi troponina su se progresivno povećavali paralelno sa težinom COVID-19 i razvojem ARDS-a (slika 10).^{13,15,23,47,94}

Blago povišenje koncentracije srčanog troponina T/I (npr. < 2 do 3 puta ULN), posebno kod starijih pacijenata sa već postojećom srčanom bolešću, NE zahtevaju dalju dijagnostiku ili lečenje T1IM, osim ako ne postoji jak anginozni bol u grudima i/ili promene EKG-a (slika 11). Takva blaga povišenja generalno su dobro objašnjena kombinacijom mogućih postojeće srčane bolesti i/ili akutne povrede povezane sa COVID-19.

Značajno povišenje koncentracije T/I srčanog tropona (npr. > 5 puta ULN) mogu ukazivati na prisustvo šoka kao dela COVID-19, teškog respiratornog zatajenja, tahikardije, sistemske hipoksemije, miokarditisa, Takotsubo sindroma ili T1IM izazvanog COVID-19.^{15,23,70,94} U odsustvu simptoma ili EKG promena koje sugerišu T1IM, treba razmotriti ehokardiografiju kako bi se dijagnostikovao osnovni uzrok. Pacijente sa simptomima i promenama EKG-a koji sugerišu na T1IM trebalo bi lečiti u skladu sa ESC smernicama, bez obzira na status COVID-19.^{13,47,96,97}

7.3.1.2. Natriuretski peptid tipa B / N-terminalni natriuretski peptid tipa B

BNP / NT-proBNP kao kvantitativni biomarkeri hemodinamskog stresa miokarda i SS su često povišeni među pacijentima sa teškim upalnim i/ili respiratornim bolestima.^{15,98-100} Iako je iskustvo kod pacijenata sa COVID-19 ograničeno, vrlo verovatno da se iskustva sa drugim pneumonijama mogu primeniti na COVID-19.^{15,98-100}

Kao kvantitativni markeri hemodinamskog stresa i SS, koncentracije BNP / NT-proBNP kod pacijenata sa COVID-19 treba posmatrati kao kombinaciju prisustva/stepena postojeće srčane bolesti i/ili akutnog hemodinamičkog stresa povezanog sa COVID-19.^{15,98-100} Izgleda da je oslobađanje BNP / NT-proBNP povezano u velikoj meri sa hemodinamskim stresom desne komore.

7.3.1.3. D-dimer

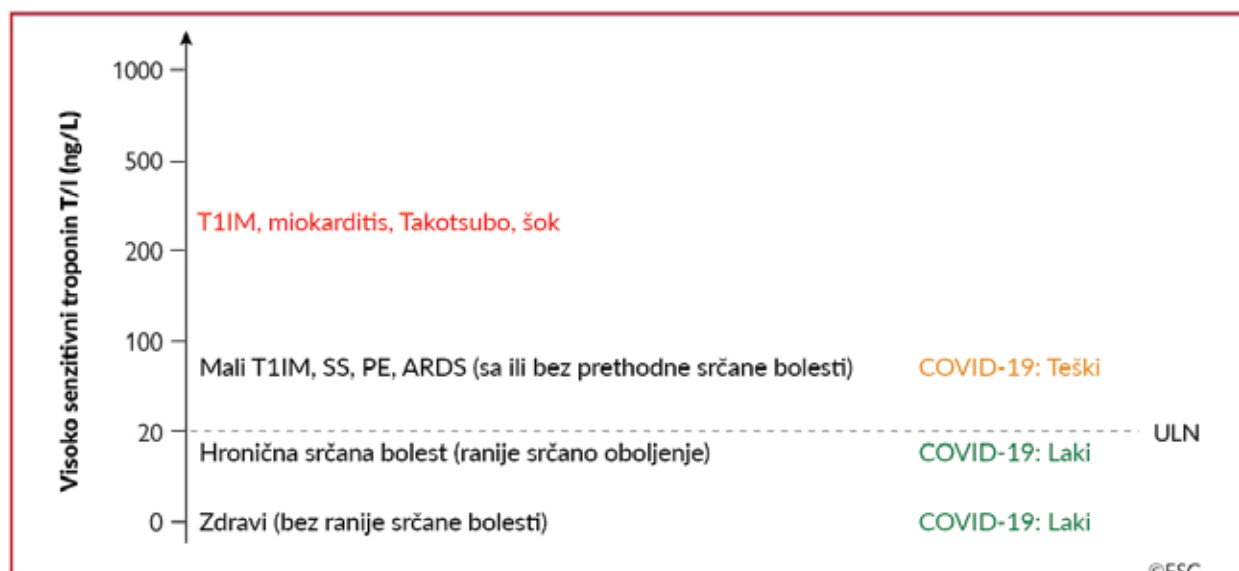
D-dimer nastaje cepanjem fibrinskih monomera protrombinom i ukazuje na prisustvo trombina ili na nespecifičan odgovor akutne faze infekcije ili inflamacije. D-dimer takođe može ukazati na prisutnost diseminirane intravaskularne koagulacije povezane sa šokom.¹⁰¹ Primaljivo je nagađati da markeri aktivirane koagulacije ili oslabljena fibrinoliza mogu doprineti akutnoj povredi miokarda, što na kraju utiče i na koronarne kapilare. Stoga bi rutinski trebalo pratiti markere hemostaze, uključujući aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme, protrombinsko vreme, produkte razgradnje fibrina i D-dimer. Konkretno, povišenje D-dimera povezano je sa lošim ishodom.⁶⁵ Iako D-dimer ima nižu specifičnost za dijagnozu akutne PE, 32–53% pacijenata i dalje ima normalan D-dimer i velika većina ima D-dimer ispod 1000 ng/ml.^{5,23,61} Zbog toga se preporučeni dijagnostički algoritmi koji kombinuju procenu verovatnoće pre testa i D-dimera mogu da koriste u slučaju sumnje u akutnu PE.¹⁰² Konkretno, algoritmi koji primenjuju pre-test zavisnu verovatnoću praga D-dimera mogu da daju pristojnu specifičnost.¹⁰³⁻¹⁰⁵

7.3.2. Potencijalni mehanizmi u osnovi porasta biomarkera

Potencijalni mehanizmi koji stoje u osnovi povrede miokarda kod osoba sa COVID-19 infekcijom nisu u potpunosti razjašnjeni. Međutim, po ugledu na druge teške upalne i/ili respiratorne bolesti, direktna (nekoronarna) povreda miokarda je najverovatnije uzrok. Miokarditis, septički šok, tahikardija, teška respiratorna insuficijencija, sistemska hipoksemija, Takotsubo sindrom ili T1IM izazvani COVID-19, su alternativni uzroci. Kao alternativni mehanizmi se razmatraju direktna zahvaćenost miokarda posredovana ACE2, citokinska oluja ili hipoksijom uslovljeni prekomerni intracelularni kalcijum koji dovodi do apoptoze kardiomiocita.^{2,35,106} Kako sada izgleda, kvantitativni bio-

Slika 11. Koncentracija visoko senzitivnog troponina (hs-cTnI) bi trebalo da bude interpretirana kao kvantitativna varijabla

Kod COVID-19 bolesnika koji ne spadaju u kritično obolele, blago povišenje (do 3 puta ULN) su uopšteno dobro objašnjene kombinacijom moguće prethodne srčane bolesti i akutne kardiomiocitne povrede povezane sa COVID-19. Više koncentracije ukazuju na prisustvo specifične akutne srčane bolesti, kao što je T1IM, miokarditis ili Takotsubo sindrom. ULN označava gornju granicu normale i specifična je u zavisnosti od eseja. SS označava srčanu slabost, PE plućnu emboliju, ARDS akutni respiratorni distress sindrom, T1IM tip 1 infarkta miokarda.



markeri hemodinamskog stresa miokarda i SS, intrakardijalni pritisci punjenja i end dijasolni stress su predomnanti pokretači oslobađanja BNP / NT-proBNP.⁹⁸⁻¹⁰⁰

7.3.3. Koje biomarkere treba meriti i kada?

Kao i kod pacijenata bez COVID-19, koncentracije srčanog troponina T/I treba izmeriti kad god se sumnja na T1IM.⁹⁶ Kod pacijenata sa COVID-19, dijagnostički algoritmi za brzo isključivanje i/ili potvrdu IM kod pacijenata sa akutnom nelagodnošću u grudima, kao što je ESC algoritam za visoko senzitivni troponin (hs-cTn) T / I O/1-h, mogu da pruže uporedive performanse, kao što je slučaj i sa ostalim izazovnim grupama koje imaju povišene osnovne koncentracije, npr. stariji i pacijenti sa bubrežnom insuficijencijom: vrlo visoka bezbednost za isključivanje i visoka tačnost potvrde, ali smanjena efikasnost sa većim procentom pacijenata koji ostaju u zoni promatranja.^{96,107-109} Detaljna klinička procena, uključujući karakteristike bola u grudima, procena težine COVID-19, merenje hs-cTn T/I tokom 3 sata i metode vizualizacije uključujući ehokardiografiju su ključni elementi za identifikaciju IM u ovoj heterogenoj podgrupi.^{96,107-109}

Slično tome, BNP / NT-proBNP treba izmeriti kad god se na osnovu kliničke slike sumnja na SS.^{15,98-100} Kod pacijenata koji nisu kritično oboleli, granične vrednosti za potvrdu SS održavaju visoku pozitivnu prediktivnu vrednost čak i kod pacijenata sa upalom pluća.^{15,98-100} Suprotno tome, trenutno preporučene granične vrednosti ne treba primenjivati kod kritično obolelih pacijenata, jer većina kritično obolelih pacijenata ima značajno povišenje BNP / NT-proBNP, najverovatnije zbog skoro univerzalnog prisustva hemodinamskog stresa i SS kod ovih pacijenata.^{15,98-100}

Trenutno se raspravlja da li srčani troponin T/I treba meriti kao prognostički marker kod pacijenata sa COVID-19. U trenutno dostupnim izveštajima pacijenata hospitalizovanih sa COVID-19 primećena je snažna i konzistentna povezanost sa smrtnošću, pri čemu postoje dokazi da bi srčani troponin T/I mogao biti posmatran čak i kao nezavisni prediktor mortaliteta.^{14,15,23,94} S druge strane, u ovom trenutku, na osnovu tri argumenta, konzervativniji pristup smatramo još prikladnijim.^{15,23,47,70,94-96} Prvo, osim srčanog troponina T/I, rutinski dostupne kliničke i laboratorijske varijable takođe su se pojavile kao snažni prediktori smrtnog ishoda kod COVID-19, uključujući stariju dob, više vrednosti Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) skora, D-dimer, IL-6 i broj limfocita. Malo je verovatno da srčani troponin T/I daje povećanu vrednost celokupnom modelu. Drugo, postoji rizik od nepotrebnih dijagnostičkih i terapijskih intervencija koje se zasnivaju na koncentraciji srčanog troponina T/I, merenog u prognostičke svrhe. Treće, kod pacijenata sa COVID-19, kao i sa drugim pneumonijama ili bolesnika sa ARDS-om, u ovom trenutku, nijedna specifična terapijska intervencija ne može biti opravdana na osnovu upotrebe srčanog troponina T/I kao prognostičkog markera.^{15,23,47,70,94-96}

Zbog toga se obeshrabruju rutinska merenja srčanog troponina T/I i / ili BNP / NT-proBNP kod pacijenata sa COVID-19 obzirom da trenutno postoje vrlo ograničeni dokazi o njegovom visokom značaju za donošenje kliničkih odluka.

Tabela 6. Prikazani su neinvazivni kardiovaskularni stres testovi i imidžing testovi sa potencijalom za odlaganje u svetlu COVID pandemije. (preuzeto od Glukmana i sarad.¹²⁷)

• Stres testovi (samo EKG ili sa imidžingom /ehokardiografija, radionukleotidi i MRI) za suspektno stabilnu ishemijsku bolest srca (hospitalizovani ili ambulantni pacijenti)
• Kardiorpulmonalni stres test za funkcionalnu procenu (hospitalizovani ili ambulantni pacijenti)
• Transtorakalni ehokardiografski pregled (ambulantni pacijenti)
• Transezofagealni ehokardiografski pregled kod stabilnih pacijenata (hospitalizovani ili ambulantni pacijenti)
• Kardiovaskularni CT (ambulantni pacijenti)
• Kardiovaskularni magnetnorezonantni imidžing (MRI) (ambulantni pacijenti)
• Nuklearni imidžing srca (SPECT i PET) (hospitalizovani ili ambulantni pacijenti)
• Vaskularni imidžing kod asimptomatske bolesti karotidnih arterija (hospitalizovani ili ambulantni pacijenti)
• Vaskularni imidžing za klaudikacije (hospitalizovani ili ambulantni pacijenti)
• Imidžing za svrhu skrininga (koronarni kalcijumski skor, orijentacioni ultrazvuk za procenu AAA ili karotidne bolesti) (hospitalizovani ili ambulantni pacijenti)

AAA- aneurizma abdominalne aorte, CT- kompjuterizovana tomografija, EKG- elektrokardiogram, MRI- magnetno rezonantni imidžing, PET- pozitroni emisiona tomografija, SPECT- jednofotonska emisiona kompjuterska tomografija.

7.4 Neinvazivni imidžing

Ključne poruke:

- Nemojte izvoditi imidžing metode rutinski kod pacijenata sa suspektnim ili potvrđenim COVID-19.
- Prevenirajte kontaminaciju između pacijenata, kao i opreme za imidžing tehnike.
- Izvodite imidžing tehnike kod pacijenata sa suspektnim ili potvrđenim COVID -19, samo ako će rezultati imidžinga značajno uticati na odluku o daljem lečenju.
- Procenite koja je imidžing tehnika najbolja za vašeg pacijenta i u pogledu dijagnostičkog doprinosa i infekativnog rizika za okolinu.
- Imidžing protokoli treba da budu što kraći, ako je moguće.

Kod pacijenata kod kojih nije urgentno ili je elektivno, imidžing tehnike ne treba izvoditi rutinski kod pacijenata sa suspektnom ili potvrđenom infekcijom COVID-19. Shodno tome, kod pacijenata kod kojih nije urgentno ili je elektivno, imidžing tehnike treba odložiti sve dok infekcija COVID-19 nije isključena.

7.4.1 Transtorakalna i transezofagealna ehokardiografija

Ključne poruke

- Izbegavajte izvođenje transtorakalnog, transezofagealnog i stresehokardiografskog pregleda kod pacijenata kod kojih rezultati pregleda verovatno neće uticati na strategiju lečenja.
- TEE nosi povećan rizik od širenja COVID-19 infekcije zbog izloženosti medicinskog osoblja aerosolu visoke

virulentnosti i ne bi ga trebalo izvoditi ukoliko postoji alternativna imidžing metoda.

- Kod pacijenata inficiranih COVID -19 virusom, treba izvoditi fokus ehokardiografski pregled uz jedino izvođenje projekcija koje daju odgovor na kliničku sumnju, da bi se smanjio kontakt pacijenta sa mašinom i medicinskim osobljem koje izvodi pregled.
- POCUS, fokus ehokardiografski pregled srca (FoCUS) i ehokardiografija u intenzivnoj nezi pored kreveta su efikasne opcije za skrining KV komplikacija COVID-19 infekcije.

Ehokardiografija pored kreveta se može izvoditi za skrining KV komplikacija i vodič je za dalji tretman. POCUS, FoCUS i ehokardiografija u intenzivnoj nezi su verovatno preferirani modaliteti imidžinga kod pacijenata sa infekcijom COVID -19. Postoje ograničeni dokazi da upotreba ultrazvuka pluća doprinosi razlikovanju ARDS-a (pojedinačni i /ili konfluentni vertikalni artefakti, mali beli regioni pluća) od SS.¹²⁹ Prisustvo dilatirane desne komore i plućna hipertenzija mogu indikovati kontrastni CT u cilju isključenja PE. Kod pacijenata inficiranih COVID -19 virusom, treba izvoditi fokus ehokardiografski pregled uz jedino izvođenje projekcija koje daju odgovor na kliničku sumnju, da bi se smanjio kontakt pacijenta sa mašinom i medicinskim osobljem koje izvodi pregled.

Ne treba zaboraviti da rizik od širenja infekcije postoji u čitaonicama, a samim tim i upotrebljeni materijal takođe treba često da se dezinfikuje.

7.4.2 Kompjuterizovana tomografija

- KV CT treba izvoditi kod hospitalizovanih pacijenata samo sa indikacijom kod koje će rezultat imidžinga verovatno uticati na odluku o daljem načinu lečenja.
- CCTA može biti preferirani modalitet neinvazivnog imidžinga u dijagnostici CAD jer smanjuje vreme izlaganja pacijenta i osoblja.
- CT srca može biti preferiran u odnosu na TEE u cilju isključenja tromba u aurikuli leve komore (LAA) i intrakardijalnog tromba pre kardioverzije.
- Kod pacijenata sa respiratornim simptomima preporučuje se CT grudnog koša radi evaluiranja karakterističnih imidžing rezultata za COVID-19.
- Proverite funkciju bubrega kada je indikovana primena kontrasta.

CT srca treba izvoditi kada postoji potencijalni značaj na klinički tretman, uključujući evaluaciju simptomatske suspektne CAD, akutne simptomatske disfunkcije srčanog zaliska, mehaničke potpore za levu srčanu komoru (LVAD), PE, urgentne strukturne intervencije. (130). CT srca se preferira u odnosu na TEE u cilju isključenja tromba u intrakardijalnim strukturama. Kod pacijenata sa akutnim bolom u grudima i suspektom opstruktivnom CAD, CCTA predstavlja preferirani modalitet neinvazivnog imidžinga, obzirom na njegovu tačnost, brzinu i minimalno izlaganje pacijenta. Kod pacijenata sa respiratornim tegobama, CT grudnog koša se preporučuje radi evaluacije imidžing slika karakterističnih za COVID-19 i razlikovanja od drugih uzroka. (SS, PE), (94). Međutim, ne bi ga trebalo koristiti za skrining niti kao

prvu liniju za postavljanje dijagnoze COVID-19 i trebalo bi da je rezervisan za hospitalizovane pacijente. (131). Namenski CT za pacijente sa sumnjom ili potvrđenim COVID-19 se preporučuje. Kao i kod drugih modaliteta imidžinga, treba poštovati lokalne standarde za prevenciju širenja virusa i zaštitu osoblja.

7.4.3. Nuklearna kardiologija

Ključne poruke

- Nuklearnu kardiologiju treba izvoditi samo u specifičnim indikacijama, kada drugi modaliteti imidžinga ne mogu biti izvedeni.
- Treba koristiti najkraće vreme snimanja i izlaganja.
- Preporučuje se standardni imidžing sa skraćenim protokolima izlaganja.
- Treba razmotriti atenuacijom korigovani imidžing*
- Pozitron emisiona tomografija (PET) minimizira vreme izlaganja.

Mnoge dijagnoze se mogu postaviti drugim imidžing metodama koje imaju ograničen rizik od širenja infekcije. Nuklearni kardiološki testovi zahtevaju dugačku akviziciju i izloženost pacijenta i osoblja. (132) Primena PET CT može biti ograničena za pacijente sa suspektom endokarditisom veštačkih valvula ili intrakardijalnim uređajima, kada su druge imidžing metode inkonzistentne ili da se izbegne TEE koji je povezan sa višim rizikom od širenja virusa. Jednofotonska emisiona kompjuterska tomografija (SPECT) ili PET mogu takođe biti korišćene za postavljanje dijagnoze ishemije kod pacijenata sa suspektom opstruktivnom CAD, kada CCTA nije prikladna i dostupna.

7.4.4 Magnetna rezonancija srca

Ključne poruke

- Koristite skraćene protokole magnetne rezonance srca (CMR) usmerene ka rešavanju kliničke sumnje.
- Proverite funkciju bubrega kada je indikovana primena kontrastnog sredstva
- CMR ima prednost kod akutnog miokarditisa

Rizik od kontaminacije tokom CMR snimanja je verovatno jednak riziku prilikom CT snimanja, ali niži u odnosu na ehokardiografski pregled. Samo klinički urgentno CMR snimanje treba prihvatiti (133). Duže vreme izlaganja verovatno povećava šansu za kontaminaciju opreme i osoblja. Da bi se skratilo vreme izlaganja, trebalo bi koristiti skraćene CMR protokole fokusirane ka rešavanju kliničkog problema. (133) Ciljani MR pregled za pacijente sa suspektom ili potvrđenim COVID-19 ima jasnu prednost. Odvojite vreme za precizno čišćenje posle svakog pacijenta sa suspektom ili potvrđenim COVID-19.

Uloga CMR kod pacijenata sa COVID-19 trenutno nije jasna. Dijagnostičke indikacije za CMR treba razmotriti kod ovih pacijenata, ali ne treba izvoditi osim ako nije klinički neophodno i tek nakon ponovnog razmatranja najbolje prilagođene imidžing tehnike. (128) Drugo važno upozorenje je upotreba CMR kontrasta kod pacijenata sa COVID-19. Bubrežna funkcija može biti snižena kod

pacijenata sa COVID-19 i mogla bi biti kontradiktorna sa klinički hitnim CMR pregledom. Jedna od indikacija za hitni CMR može biti sumnja na akutni miokarditis, koji je opisan kod pacijenata sa COVID-19. (134) Tipični simptomi mogu biti povišen troponin, ventrikularna disfunkcija i/ili teški poremećaji ritma koji se ne mogu objasniti drugim dijagnostičkim i imidžing metodama.

7.4.5. Testovi opterećenja

Izvođenje testova opterećenjem (bilo konvencionalnog, eho ili nuklearnog) ima velike limitacije u eri COVID-19. Tokom vežbanja bolesnik povećava frekvencu disanja i povećava stvaranje aerosola i kapljica, čak iako nosi hiruršku masku (što bi moglo snažno uticati na njen/nje-gov kapacitet opterećenja). Ovaj problem se dodatno povećava jer su ambulate retko velike i dobro pro-ve-trene. Izvođenje testova opterećenjem je izgubilo značaj kod pacijenata sa suspektim ili potvrđenim COVID-19 i uopšteno kod svih pacijenata tokom pandemije CO-VID-19 ili u oblastima potencijalno zahvaćenim epide-mijom. Druge dijagnostičke metode u dijagnostici CAD, koje ne zahtevaju vežbanje treba koristiti kao alternativu testovima opterećenja kad god je moguće.

Postoje uslovi u kojima su testovi opterećenjem neop-hodni. To se uglavnom odnosi na pacijente sa srčanom slabošću. Kardiopulmonalni test opterećenjem pred-stavlja metodu izbora za procenu kapaciteta optereće-nja kao dobro poznatog prognostičkog indeksa i indika-cija za transplantaciju srca kod pacijenata sa srčanom slabošću. Pored toga, testovi opterećenjem su predlo-ženi kao metoda izbora za postavljanje dijagnoze srčane slabosti sa očuvanom ejectionom frakcijom ((HfPEF) kod pacijenata sa nedostatkom vazduha i umerenim skorovima za HfPEF. Međutim, dostizanje niskog stepe-na opterećenja može biti dovoljno u ovakvim slučajevi-ma.¹³⁵

7.5. Diferencijalna dijagnoza

Ključne poruke

- Prisustvo COVID-19 ne bi trebalo da spreči sistemsko traganje za KV, uključujući AKS.
- Oboljenja povezana sa COVID-19 treba imati na umu kao diferencijalnu dijagnozu.
- Ostale manifestacije i komplikacije COVID-19 infekcije, koje mogu ličiti na srčana oboljenja takođe, treba isključiti.

Kod pacijenata sa infekcijom COVID-19 i kliničkom sli-kom kompatibilnom sa KVB, tri glavna entiteta treba razmotriti:

- Pacijenti sa COVID-19 infekcijom mogu se prezentova-ti kardijalnim događajem, koji može, ali ne mora bit povezan sa infekcijom. Ovo uključuje ACS (STEMI i

NSTEMI), akutnu SS, aritmije, tromboembolijske do-gađaje, KŠ i srčani zastoj. Ovi sindromi zahtevaju brzu dijagnostiku i tretman i ne treba ih zanemariti zbog prisustva infekcije COVID-19.

- Infekcijom uzrokovano srčano oštećenje, takođe može dovesti do kliničke slike koja liči na kardijalni događaj i trebalo bi da se ramotri kao diferencijalna dijagnoza.
- Pacijenti inficirani COVID-19 mogu se prezentovati sa simptomima koji liče na KV događaj, uključujući grud-ni bol, dispneu i šok, čak i ako nema oštećenja srca.

8. Kategorizacija hitnosti/ hitnost invazivnih procedura

Preuređenje zdravstvenog sistema bilo je neophodno za suočavanje sa pandemijom COVID-19 i čini niz relevan-tnih pitanja o prioritetu invazivnih kardijalnih procedu-ra.¹³⁶ Različiti regioni u Evropi i svetu se značajno razli-kuju u pogledu zdravstvenih resursa, intenziteta epide-mije COVID-19, toka epidemije i stoga je pristup zdrav-stvene zaštite drugačiji tokom COVID-19. Ove razlike imaju širok spektar implikacija na nivou državne / regi-onalne zdravstvene zaštite, autoriteta državne zdrav-stvene zaštite i redistribucije resursa unutar bolnice. Oblasti (takođe u okviru jedne države) mogu biti pode-ljene u tri grupe prema stepenu uključenosti u epidemi-ju sa naknadnim različitim implikacijama za zdravstveni sistem, sažetih u tabeli 7.

Naznake date u ovom dokumentu uglavnom se odnose na scenario teškog učešća i delom, scenario umerenog učešća. Ono što je važno, zdravstvene usluge, bi trebalo nastaviti obezbeđivati u skladu sa standardima nege kako je opisano u trenutnim smernicama kliničke prak-se, sve dok to omogućava stepen regionalne uključe-nosti u epidemiju. Potrebno je da se značajno smanji broj elektivnih hospitalizacija iz tri razloga:

- Da se poveća kapacitet za pacijente sa COVID-19;
- Da se smanji neopravdano izlaganje pojedinaca (tj. pacijenata koji ne zahtevaju urgentne procedure i nji-hovih rođaka) u bolnici i okruženju;
- Da se smanji izloženost zdravstvenih radnika asimpto-matskim pacijentima sa COVID-19;

Ova strategija doprinosi kašnjenju na račun vreme-tre-tman za urgentne KV intervencije i produženje vremena čekanja pacijentima koji zahtevaju elektivnu koronarnu hirugiju, rekonstrukciju srčanih valvula i druge KV inter-vencije.

U ovom kontekstu, potrebna je strategija koja će identi-fikovati pacijente kod kojih je moguće odgoditi procedu-re od onih kod kojih to nije moguće. Potrebno je brinuti o održavanju standardne nege i vremenskom pristupu pacijentima sa AKS uključujući reperfuzionu terapiju kod

Tabela 7. Značaj sistema zdravstvene zaštite i regionalna uključenost u epidemiji

	Regionalna uključenost u epidemiji		
	Marginalna	Umerena	Teška
Značaj zdravstvenog sistema i redovnih usluga	Nikakve ili male restrikcije	Velike restrikcije	Nemogućnost pružanja usluga

Tabela 8. Strateška kategorizacija invazivnih srčanih procedura tokom pandemije COVID-19

Kliničko stanje	Hitno (ne može se odložiti)	Urgentno (uraditi u roku od nekoliko dana)	Nizak prioritet (uraditi u roku od 3 meseca)	Elektivno (može biti odloženo duže od 3 meseca)
Ishemijska bolest srca	• STEMI • NSTEMI sa vrlo visokim rizikom i pacijent sa visokim rizikom • Kardiogeni šok	• NSTEMI-ACS kod pacijenata sa umerenim rizikom • Nestabilna angina • PCI glavnog stabla • PCI poslednjeg preostalog krvnog suda • Dekompenzovana ishemijska srčana slabost • Angina pectoris klase IV • CABG kod pacijenata sa NSTEMI-ACS nepodnošljivih za PCI	• Uznapredovala KAB sa angina klasom III ili NYHA III simptomima • PCI ne infarktne lezije kod pacijenata sa • STEMI PCI proksimalne LAD	• CTO intervencije • CCS sa angina klasom II ili simptomima NYHA klase II
Valvularna bolest srca	• BAV kao premošćenje do TAVI/SAVR kod visoko selektovanih dekompenzovanih pacijenata • Hirurgija kod disekcije aorte ili kardiovaskularne traume • Rekonstrukcija zaliska kod akutne destrukcije nativne ili protetične valvule koja uzrokuje šok	• TAVI kod pacijenata sa dekompenzovanom aortnom stenozom • Transkateterska rekonstrukcija mitralne valvule edge-to-edge kod pacijenata sa akutnom MR koji su nestabilni za hirurgiju • Hirurgija mitralne valvule kod hemodinamski nestabilnih pacijenata sa akutnom ishemijskom MR • MR i aortna regurgitacija kod pacijenata sa endokarditisom • Visok rizik od embolije kod akutnog infektivnog endokarditisa • Hirurgija miokoma leve pretkomore	• TAVI/SAVR kod teške aortne stenozе (AVA<0,6cm², srednji transvalvularni gradijent >60mmHg, simptomi pri minimalnom naporu) • TAVI/SAVR kod simptomatskih pacijenata sa low-flow-low-gradient AS(AVA<1cm², srednji transvalvularni gradijent <40mmHg, LVEF <50%) • Hirurgija mitralne valvule ili transkateterska rekonstrukcija mitralne valvule edge-to-edge kod pacijenata sa MR i kongestivnom SS koji ne mogu biti stabilizovani medikamentno	• TAVI/SAVR za simptomatsku tešku aortnu stenozu (AVA <1,0cm², srednji transvalvularni gradijent >40mmHg) • TAVI/SAVR sa simptomatskom paradoksalnom low-flow-low-gradient aortnom stenozom ((AVA<1cm², srednji transvalvularni gradijent <40mmHg, LVEF >50%) • Hirurgija mitralne valvule ili transkateterska rekonstrukcija mitralne valvule edge-to-edge za sekundarnu MR sa stabilnom HF
Akutna/hronična srčana slabost	• Mehanička cirkulatorna potpora za kardiogeni šok (<65godina)	• Urgentna transplantacija srca	• LVAD	
Aritmije	• PM implantacija kod simptomatskog AV bloka ili simptomatske disfunkcije sinusnog čvora sa asistolijom	• Implantacija ICD kod srčanog zastoja ili VT sa sinkopom kao sekundarnom profilaktičkom indikacijom • Kateter ablacija kod rekurentne refraktorne na terapiju VT/VF • Kateter ablacija AF sa WPW sindromom i rapidnom ventrikularnom preexcitacijom • Zamena baterije u slučaju EOL kod pace zavisnih pacijenata • Ekstrakcija lida kod pacijenata sa infektivnim endokarditisom	• Kateter ablacija kod AF rezistentne na tretman sa brzom ventrikularnom frekvencijom	• Elektivna ablacija i implantacija srčanih uređaja
Druge intervencije	• Perikardiocenteza kod tamponade srca		• Biopsija	• LAA okluzija kod stabilnih pacijenata • Zatvaranje PFO • Zatvaranje ASD • Kateterizacija desnog srca • Alkoholna ablacija kod hipertrofične kardiomiopatije • Invazivna evaluacija dilatativne kardiomiopatije

*Na vreme može uticati preveliko opterećenje sistema uzrokovano COVID-19

ASD-atrijalni septalni defekt, AVA-površina aortne valvule, CCS- hronični koronarni sindrom, CTO- hronična totalna okluzija, STEMI- ST elevirani infarkt miokarda, LAA- aurikula leve pretkomore, LAD- prednja descendna grana leve koronarne arterije, LVAD- uređaj za potporu leve komore, LVEF- ejekciona frakcija leve komore, NYHA-NEW York Heart Association, NSTEMI-ACS- akutni koronarni sindrom bez ST elevacije, PCI-perkutana koronarna intervencija, PFO-patentni foramen ovale, TAVI- transkateterska intervencija na aortnoj valvuli.

AIM. Kod pacijenata sa hroničnim koronarnim sindromom, principi prioriteta mogu se zasnivati na stratifikaciji rizika, uzimajući u obzir prognostičke implikacije simptoma i prisustvo poznate kritične lezije na glavnom stablu leve koronarne arterije ili proksimalnom segmentu prednje descendne grane leve koronarne arterije (LAD) na prethodnoj koronarografiji ili CCTA.¹³⁷ Slično

tome, pacijenti sa dekompenzovanom simptomatskom teškom aortnom stenozom (AS) planirani za transkatetersku zamenu aortne valvule treba da budu prioritet.¹³⁸ U Tabeli 8, rezimirana je kategorizacija invazivnih srčanih procedura prema urgentnosti koja može biti primenjena u oblastima zahvaćenim COVID-19.

9. Organizacija/putevi lečenja

9.1. Akutni koronarni sindrom bez ST elevacije

Odluka o lečenju pacijenata sa NSTEMI ACS treba da bude vođena stratifikacijom rizika. Testiranje na SARS-CoV-2 treba obaviti što pre, nakon prvog medicinskog kontakta, bez obzira na strategiju lečenja, kako bi se medicinskom osoblju omogućilo da primeni odgovarajuće zaštitne mere i donese odluku o daljem lečenju (odjeljak 5). Pacijente treba razvrstati u četiri grupe rizika (tj. vrlo visok rizik, visok rizik, umereni rizik i nizak rizik) i donositi odluke u odnosu na to (Tabela 12).

Pacijenti sa povišenim troponinom i bez akutnih kliničkih znakova nestabilnosti (EKG promene, rekurentni bol) mogli bi se primarno tretirati konzervativnim pristupom. Neinvazivni imidžing, koristeći CCTA, može ubrzati stratifikaciju rizika, doprineti da se izbegne invazivni pristup (139) i omogućiti rani otpust.

Za pacijente sa visokim rizikom, medikamentna strategija ima za cilj stabilizaciju, dok se planira rana invazivna strategija (<24h). Međutim, vreme do izvođenja invazivne strategije može biti duže od 24h, u skladu sa vremenom potrebnim za pristizanje rezultata testa. Ako je izvodljivo, namensko područje za tretman ovih pacijenata dok se očekuju rezultati testa treba organizovati u Jedinici intenzivne nege. U slučaju pozitivnog testa SARS-CoV-2, pacijenta za invazivnu strategiju, treba premestiti u bolnicu za COVID-19, koja ima opremu potrebnu za lečenje pacijenata pozitivnih na COVID-19.

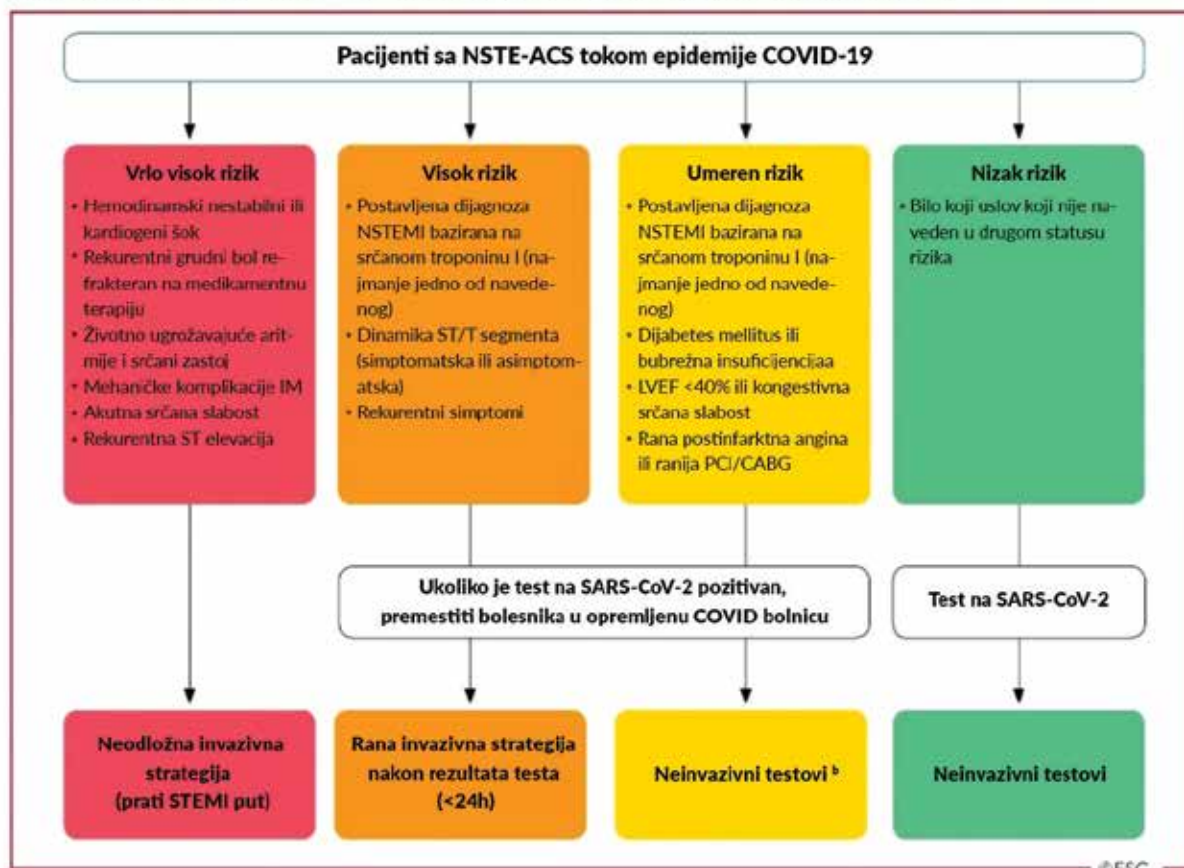
Pacijente sa umerenim rizikom treba pažljivo evaluirati, uzimajući u obzir alternativne dijagnoze T1IM, kao što su tip II IM, miokarditis ili miokardno oštećenje usled respiratornog distresa ili multiorgansku disfunkciju ili Takotsubo. U slučaju da se bilo koja od diferencijalnih dijagnoza čini verovatnom, trebalo bi razmotriti neinvazivnu strategiju i dati prednost CCTA, ukoliko su oprema i stručnost na raspolaganju.

Kada postoji pozitivan test na SARS-CoV-2, pacijenta radi invazivne strategije treba premestiti u bolnicu za COVID-19, koja ima potrebnu opremu za lečenje pacijenata pozitivnih na COVID-19. U vreme velike potražnje za infrastrukturu i smanjene dostupnosti kateterizacionih laboratorija i operatera, neinvazivni konzervativni tretman može se razmotriti sa ranim otpustom iz bolnice i planiranim kliničkim praćenjem.

9.2. Infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta

Pandemija COVID-19 ne sme da ugrozi pravovremenu reperfuziju pacijenata sa STEMI. Prema aktuelnim preporukama, reperfuziona terapija je indikovana kod pacijenata sa simptomima ishemijske kraće od 12 sati trajanja i perzistentnom elevacijom ST-segmenta u najmanje dva kontinuirana EKG odvođa (97). Istovremeno, treba osigurati sigurnost medicinskog osoblja. (118) U tu svrhu i u slučaju nepostojanja prethodnog ispitivanja SARS-Co-

Slika 12. Preporuke za tretman pacijenata sa NSTEMI-ACS u kontekstu epidemije COVID-19



LVEF- ejectionna frakcija leve komore, IM- infarkt miokarda, NSTEMI- IM bez elevacije ST segmenta.

a-glomerularna filtracija procenjena na <60ml/min/1,73m²

b-Kompjuterizovanoj tomografiji koronarnih arterija (CCTA), treba dati prednost, ukoliko su oprema i stručnost dostupni. Kod pacijenata sa niskim rizikom, drugi neinvazivni testovi mogu imati prednost u prvom redu, zbog kraće hospitalizacije. Predlaže se da se uradi ventrikulografija leve komore tokom kateterizacije ako ehokardiografija nije urađena pre prijema u kateterizacionu salu.

V2, sve STEMI pacijente treba tretirati kao da su COVID-19 pozitivni. Mi pružamo opšte smernice za organizaciju zdravstvenog sistema i razgraničavamo moguće putokaze za određene STEMI slučajeve. Predložene aktivnosti nisu zasnovane na dokazima i možda će biti neophodno da se prilagode lokalnim propisima bolnica i zdravstvenih organa i mogu biti podložne promenama obzirom na razvoj pandemije COVID-19.

Dok su opšta pravila o redistribuciji bolničkih sistema, hospitalna mreža za hitne KV slučajeve, reorganizacija ED i hospitalni putevi opisani u odeljcima 7 i 8, glavni principi o tretmanu STEMI pacijenata tokom pandemije COVID-19 su sledeći:

- 1) Najduže odlaganje od postavljanja dijagnoze STEMI do reperfuzione terapije treba da ostane manje od 120 minuta, pod sledećim uslovima:
 - a) Primarna PCI ostaje reperfuziona terapija izbora, ukoliko je izvodljivo u ovom vremenskom okviru i izvodi se u ustanovama odobrenim za lečenje pacijenata sa COVID-19, na siguran način za zdravstvene radnike i druge pacijente.
 - b) Primarna PCI može biti odložena tokom pandemije (do 60 minuta-prema višestrukim iskustvima) zbog kašnjenja u pružanju nege i sprovođenju zaštitnih mera.
 - c) Ako se ciljno vreme ne može ispuniti i fibrinoliza nije kontraindikovana, fibrinoliza bi trebalo tada da bude terapija prve linije;
- 2) Kako rezultati testa na SARS-CoV-2, nisu odmah dostupni kod STEMI pacijenata, bilo koji STEMI pacijent treba smatrati potencijalno zaraženim.

- 3) Svi STEMI pacijenti treba da budu podvrgnuti testiranju na SARS-CoV-2 što je pre moguće, nakon prvog medicinskog kontakta bez obzira na strategiju reperfuzije, najkasnije prilikom prijema u ICU nakon primarne PCI. Dok su rezultati testa nepoznati, sve mere predostrožnosti treba preduzeti da bi se izbegla potencijalna infekcija drugih pacijenata i medicinskog osoblja;
- 4) Razmotrite odmah potpunu revaskularizaciju ako je indikovano i pogodno da biste izbegli elektivne procedure i skratili boravak u bolnici;
- 5) Svi lekari koji su uključeni u lečenje pacijenata sa STEMI moraju biti upoznati sa indikacijama, kontraindikacijama i doziranjem fibrinolize i pridržavati se utvrđenih protokola za ordiniranje (Tabela 9 i Tabela 10).

Specifični putevi za lečenje STEMI pacijenata prikazani su na Slici 13. Predlaže se uraditi ventrikulografiju levog srca tokom kateterizacije bilo kojeg pacijenta sa ACS, kako bi se smanjila potreba za ehokardiografijom i skratilo bolničko lečenje.

Lečenje neinfarktinih lezija treba da se vodi u skladu sa kliničkom stabilnošću pacijenata kao i angiografskim karakteristikama tih lezija. U prisustvu perzistentnih simptomatskih dokaza ishemije, subokluzivne stenoze i / ili angiografski nestabilne neinfarktne lezije, PCI treba razmotriti tokom iste hospitalizacije. Lečenje drugih lezija treba da se odloži, a nove hospitalizacije treba planirati nakon prolaska vrhunca epidemije.

Slika 13. Tretman pacijenata sa STEMI tokom pandemije COVID-19

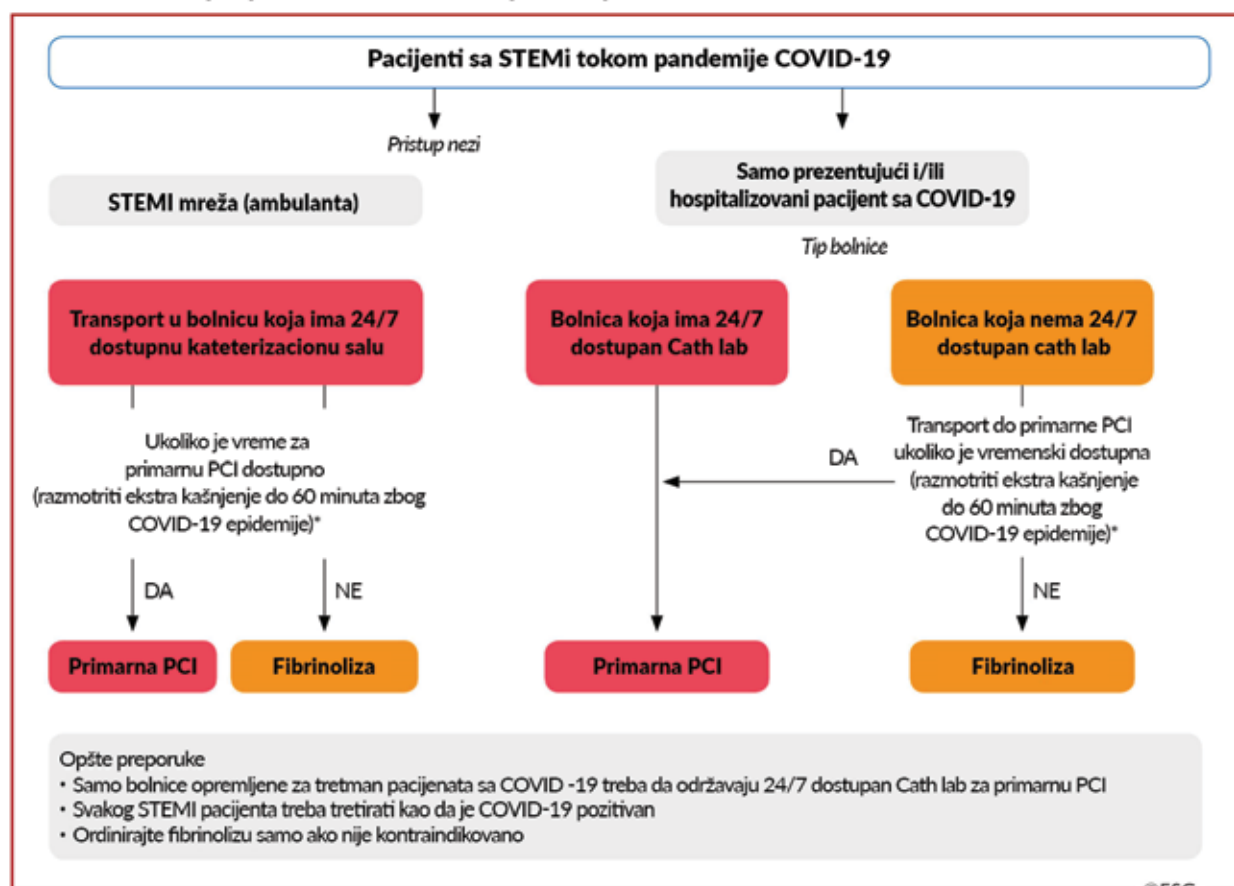


Tabela 9. Preporuke za Fibrinolizu (preuzeto od ⁹⁷)

Preporuke	klasa ^a	klasa ^b
Kada je fibrinoliza reperfuziona strategija, predlaže se da se započne tretman što je pre moguće nakon postavljanja STEMI dijagnoze, preporučuje se prehospitalno	I	A
Fibrin specifični agensi (npr. tenekteplaza, alteplaza ili reteplaza) su preporučeni	I	B
Polovina doze tenekteplaze može se razmotriti kod pacijenata starijih od 75 godina	IIa	B
Antiagregaciona terapija uz fibrinolizu		
Oralno ili i.v. aspirin je indikovano	I	B
Klopidogrel je indikovano kao dodatak aspirinu	I	A
DAPT (u formi aspirin plus P2Y ₁₂ inhibitor) je indikovano do godinu dana nakon fibrinolize i naknadne PCI	I	C
Antikoagulantna terapija uz fibrinolizu		
Antikoagulansi se preporučuju kod pacijenata tretiranih liticima sve do revaskularizacije (ako je izvedena) ili tokom hospitalizacije do 8 dana. Antikoagulansi mogu biti:	I	A
• Enoksaparin i.v. praćen sa s.c.(preferira se UFH)	I	A
• UFH ordiniran prema težini uz dodatak i.v. bolusa ordiniranog kao infuzija	I	B
• Kod pacijenata tretiranih streptokinazom, bolus fondaparina i.v. praćen nakon 24h s.c. dozom	IIa	B
Intervencije nakon fibrinolize		
Urgentna koronarografija i PCI, ako su indikovane, preporučuju se kod pacijenata sa srčanom slabošću/šokom	I	A
Urgentnu koronarografiju i PCI treba indikovati u slučajevima rekurentne ishemije i dokaza reokluzije nakon inicijalne uspješne fibrinolize	I	B

a-Klasa preporuke

b-Nivo dokaza

Tabela 10. Doza fibrinolitika i antiagregacione terapije (preuzeto od ⁹⁷)

Lek	Inicijalni tretman	Specifične kontraindikacije
Doze fibrinolitika		
Streptokinaza	1,5 miliona jedinica tokom 30–60minuta i.v.	Prethodni tretman sa streptokinazom ili anistreplazom
Alteplaza (tPA)	15mg i.v. bolus 0,75mg/kg i.v. tokom 30 minuta (do 50mg). potom 0,5mg/kg i.v. tokom 60minuta (do 35mg)	
Reteplaza (rPA)	10 jedinica+10 jedinica i.v. bolus sa razmakom od 30 minuta	
Tenekteplaza (TNK-tPA)	i.v. bolus 30mg(6000IU) ako je do 60kg 35mg(7000IU) ako je 60-70kg 40mg(8000IU) ako je 70-80kg 45mg(9000IU) ako je 80-90kg 50mg(10000IU) ako je više od 90kg Preporučuje se da se redukuje doza na polovinu kod pacijenata starijih od 75 godina	
Doze antiagregacione terapije		
Aspirin	Započeti oralnu dozu 150-300mg (ili 75-250mg intravenski ako oralnu terapija nije moguća), potom slediti dozu 75-100mg/dnevno	
Klopidogrel	Udarana doza 300mg dnevno, potom slediti dnevnu dozu 75mg/dnevno, kod pacijenata starijih od 75 godina, udarna doza od 75mg, praćena dnevnom dozom od 75mg/dnevno	
Doza antikoagulacione terapije		
Enoksaparin	Kod pacijenata mlađih od 75 godina: 30mg i.v. bolus; 15 minuta, kasnije 1mg/kg sc., svakih 12h sve do revaskularizacije ili do otpusta, do maksimum 8 dana. Prve dve s.c. doze ne treba da budu preko 100mg po injekciji Kod pacijenata starijih od 75 godina: Ne ordinira se i.v. bolus, prva s.c. doza 0,75mg/kg sa maksimalnom dozom od 75mg po injekciji za prve dve s.c. doze Kod pacijenata sa eGFR <30ml/min/1,73m², bez obzira na godine s.c. doza se daje jednom u 24h	
UFH	60IU/kg i.v., bolus maksimalno 4000IU praćeno sa i.v. infuzijom od 12IU/kg sa maksimumom do 1000IU/h tokom 24-48h. Čajni aPTT od 50-70s ili 1,5-2puta produženo u odnosu na normalnu vrednost, kontrolisati na 3,6,12 i 24h.	
Fondaparin (samo uz Streptokinazu)	2,5mg i.v. bolus praćeno sa sc. Dozom od 2,5mg jednom dnevno do 8 dana ili do otpusta iz bolnice	

aPTT-aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme, eGFR- procenjena glomerularna filtracija, i.v.-intravenski, IU- internacionalne jedinice, rPA-rekombinantni aktivator plasminogena, s.c.-subkutano, tPA- tkivni aktivator plazminogena, UFH-nefrakcionisani heparin.

9.3. Kardiogeni šok

Ključne reči

Tretman kardiogenog šoka i vanhospitalnog srčanog zastoja je kritično vremenski zavisno i zahteva posvećenost i multidisciplinarnu ekspertizu;

Raspodela sredstava i dalje treba da bude tako organizovana da pruži standardizovani pristup, zasnovan na timskom radu, uključujući dostupnost i izvodljivost primene mehaničke cirkulatorne podrške (MCP);

Invazivna koronarna angiografija (IKA) ostaje imperativ u lečenju. Međutim, posebnu pažnju treba posvetiti smanjenju rizika od širenja nozokomijalne infekcije;

Kod pacijenata sa pridruženom infekcijom COVID-19, primenu MCP treba pažljivo izabrati nasuprot razvoju koagulopatija povezanih sa infekcijom COVID-19 i potrebom za specifično lečenje (položaj pronacije) kod akutnog oštećenja pluća;

U slučaju potrebe za MCP-om, ekstrakorporalna membranska oksigenacija (ECMO) treba da bude prioritetni tip privremene MCP zbog mogućnosti oksigenacije;

U slučaju akutnog popuštanja bubrega, kontinuiranu renalnu zamenu treba primenjivati restriktivno prema utvrđenim kriterijumima.

Za većinu kritično obolelih bi trebalo dnevno primenjivati SOFA i terapijske intervencijske bodovne sisteme (TISS) u cilju poboljšanja odlučivanja;

Bezbednost medicinskog osoblja je od presudnog značaja za izbegavanje bilo kakvih infekcija.

KŠ i vanhospitalni srčani zastoj su vremenski zavisne bolesti koje zahtevaju odgovarajuća sredstva i optimalne obučene sisteme i namenske mreže za optimalan ishod. Uopšteno, lečenje KŠ i vanhospitalnog srčanog zastoja treba da sledi trenutne smernice i dokaze.^{84, 97, 119, 122, 123}

Međutim, imajući u vidu preopterećen zdravstveni sistem COVID-19 infekcijom, neće biti moguće da svi pacijenti dobiju JIN tretman zbog ograničenih resursa.

To vodi do teških situacija zasnovanih na četiri široko priznata principa medicinske etike (dobročinstvo, ne-niškodljivost, poštovanje autonomije i jednakost) koji su takođe presudni u uslovima nedostatka resursa.

Ako su raspoloživi resursi nedovoljni da pruže svim pacijentima zahtevani idealni tretman, više grupa autora je razmotrilo i predložilo osnovne principe u skladu sa sledećim postulatima:

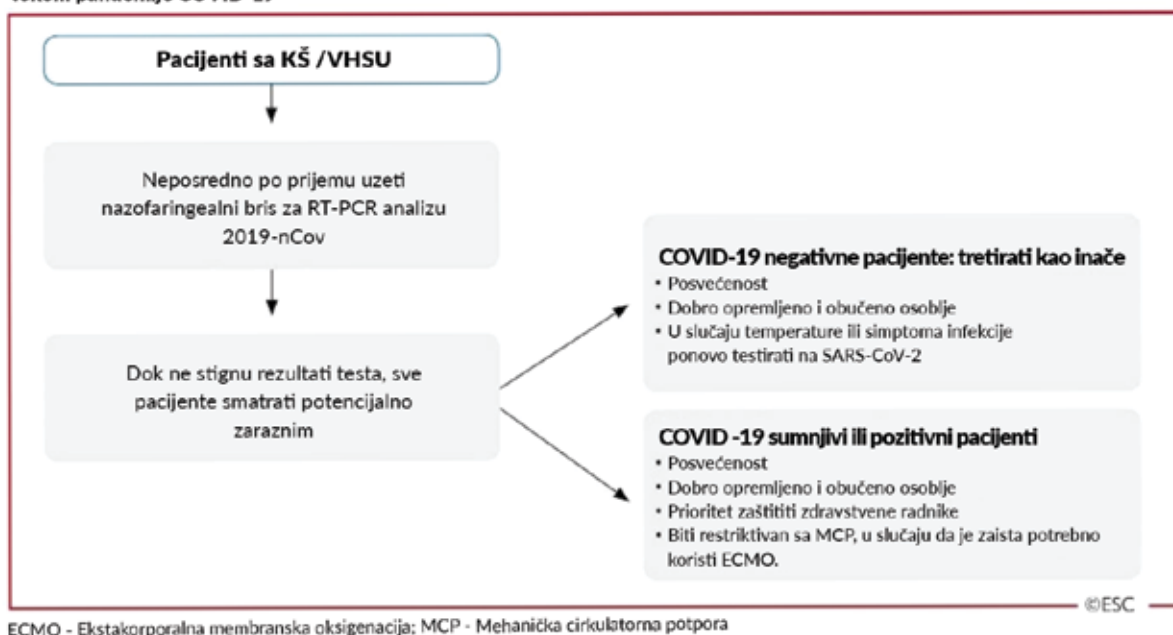
a) Jednakost: Raspoloživi resursi se dodeljuju bez diskriminacije (tj. bez neopravdanih i

neravnopravnih postupaka zasnovanih na osnovu starosti, pola, prebivališta, državljanstva, verske pripadnosti, socijalnog statusa i osiguranja ili hroničnog invaliditeta). Raspodela procedura mora biti pravična, objektivna, opravdana i transparentna. Sa pravičnim postupkom raspodele, proizvoljne odluke se mogu izbeći.

Tabela 11. Detaljni uključujući i isključujući kriterijumu za trijažu u JIN po prijemu:

Uključujući kriterijumi:
• Potreba za invazivnom ventilatornom potporom • Potreba za hemodinamskom potporom sa vazoaktivnim agensima (noradrenalin-ekvivalentne doze >0.1 ug/kg/min) ili mehanička potpora • Potreba za dijalizom
<i>Ako je ispunjen najmanje jedan kriterijum, videti isključujuće kriterijume</i>
Isključujući kriterijumi:
• Pacijentova odluka o završetku života • Neosvedočeni srčani zastoj, osvedočeni srčani zastoj, bez odgovora na električnu terapiju, ponovljeni srčani zastoj, • Metastatska maligna bolest • End-stage neurodegenerativna oboljenja • Teški i ireverzibilni neurološki događaj ili stanje - Hronične bolesti: - Pacijenti IV NYHA klase srčane slabosti, koji nisu pogodni za LVAD ili transplantaciju srca, - GOLD D grupa HOBP - Cistična fibroza ili plućna fibroza sa bazičnim nivoom kiseonika PaO₂ <55 mmHg - Ciroza jetre, Child-Pugh skor >7 - Terminalni stadijum bubrežne slabosti, na dijalizi, sa refrakternim simptomima uprkos aktivnom medikamentnom tretmanu • Ozbiljna demencija • Očekivano preživljavanje <12 meseci
<i>Ako ne postoji nijedan od ovih kriterijuma, a mesta u ICU su puna, razmotriti dodatne isključujuće kriterijume</i>
Dodatni isključujući kriterijumi, ukoliko nema mesta u ICU:
• Teška trauma • Teški neurološki deficit nakon moždanog udara • Umerena demencija • Očekivano preživljavanje <24 meseca - Hronična oboljenja: - Kućni oksigenator - Ciroza jetre sa refrakternim ascitom i encefalopatijom > I stadijum • Starost > 80 godina • Starost > 70 godina i najmanje 1 kriterijum: - Ciroza - III stadijum hronične bubrežne bolesti KDIGO - NYHA II srčane slabosti • Pacijenti >60 godina sa NYHA III klasom srčane slabosti bez akutnog srčanog oboljenja i/ili LVEF <30% čak i ako je pogodan za LVAD ili transplantaciju srca
<i>Ako nijedan od ovih kriterijuma nije ispunjen, razmotriti povlačenje JIN podrške pacijentima koji su stigli ranije, da bi spasili one sa boljom prognozom.</i>

Slika 14. Terapijski pristup pacijentima sa kardiogenim šokom (KŠ) / van-hospitalnim srčanim zastojem (VHSZ) tokom pandemije COVID-19



b) Očuvanje što više života: u uslovima nagle oskudice, sve mere su vođene ciljem minimiziranja broja umrlih. Odluke treba donositi u takvom obliku da se što više smanji broj teško obolelih ili umrlih.

c) Zaštita profesionalno uključenih: Zbog toga su potrebni trijažni protokoli da bi se poboljšala korist i smanjile improvizujuće odluke o tome koga lečiti, a koga izolovati.

Strategije trijaže, zasnovane na trenutnim dokazima i prethodno utvrđenom trijažnom protokolu intenzivne nege nastale od strane radnih grupa tokom svetske pandemije gripa, 124 su sažete u tabeli 11 i tabeli 12. Dva scenarija će biti razmatrana:

1. Neinfektivni pacijenti

2. Moguće infektivni/COVID-19 pozitivni pacijenti.

Na infekciju treba posumnjati prema nedavno definisanim epidemiološkim i kliničkim kriterijumima.¹²

Tabela 12. Kriterijumi sa malom ili nikakvom verovatnoćom od koristi JIN lečenja (prisustvo najmanje 1 kriterijuma)

- Pojava otkazivanja dva nova organa koja nisu bila prisutna na prijemu
- Bez poboljšanja respiratornog ili hemodinamskog statusa
- Uznapredovalo multiorgansko zatajenje definisano povećanjem SOFA skora (≥ 25 % poredeći vrednost na prijemu i nakon najmanje deset dana od lečenja) povezano sa nago-milanim TISS ≥ 500 .

9.4. Hronični koronarni sindromi

Prilikom tretmana pacijenata sa hroničnim koronarnim sindromom (CCS-om) u geografskim područjima koja su teško pogođena pandemijom COVID-19, trebalo bi razmotriti sledeće ključne tačke:

- Pacijenti sa CCS-om uglavnom imaju mali rizik od KV događaja, koji omogućuju odlaganje dijagnostike i / ili intervencijskih postupaka u većini slučajeva;
- Medicinsku terapiju treba optimizovati i/ili intenzivirati u zavisnosti od kliničkog statusa;
- Pacijentima treba garantovati udaljeno kliničko praćenje kako bismo uverili pacijente i primetili promene u kliničkom statusu koje mogu zahtevati prijem u bolnicu kod visokorizičnih pacijenata.

9.4.1. Praktična razmatranja o terapiji lekovima

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) su identifikovani kao potencijalni faktor rizika za razvoj ozbiljne kliničke prezentacije SARS-CoV-2 infekcije.¹⁴⁴ Potencijalni uticaj hronične terapije aspirinom je ispitivan. Međutim, pri niskoj dozi koja se daje u CCS, aspirin ima vrlo ograničen antiinflamatorni efekat. Stoga bolesnicima sa CCS-om ne bismo smeli uskratiti primenu aspirina za sekundarnu prevenciju.

Terapija statinima je na različite načine povezana sa povoljnim ishodima kod pacijenata sa influencom ili upalom pluća.^{145, 146} Sa druge strane, primećeno je da pacijenti sa COVID-19 razvijaju tešku rabdomiolizu ili povećane jetrene enzime.¹⁴⁷ U ovim slučajevima može se oprezno privremeno obustaviti primena statina. Za bolesnike sa hroničnim koronarnim sindromom (CCS) lečene antihipertenzivnim lekovima pogledajte odeljak 9.7.

9.4.2. Neinvazivno testiranje

Neinvazivna ispitivanja kod pacijenata sa CCS-om prilagođena su različitim kliničkim prezentacijama.¹⁴⁸ U regionima sa visokom stopom infekcije SARS-CoV-2, procenu asimptomatskih bolesnika sa CCS neinvazivnim testiranjem treba odložiti da se ovi pacijenti ne bi izložili nepotrebnom riziku od infekcije ili preopterećivanju zdravstvenog sistema.

Za simptomatske bolesnike sa sumnjom na koronarnu arterijsku bolest (CAD) i verovatnoćom za koronarnu

Tabela 13. Vođenje hroničnog koronarnog sindroma tokom pandemije COVID-19

• Kontinuitet medikamentne terapije kod pacijenata sa CCS se preporučuje tokom pandemije
• Praćenje pacijenata sa CCS preko tele-medicine se preporučuje
• Revaskularizacija CCS mora se odložiti kod pacijenata sa niskim i intermedijarnim rizikom
• Odlaganje neinvazivnih testova kod CCS pacijenata treba razmotriti tokom COVID-19 pandemije
• CTA je poželjnija od neinvazivnih funkcionalnih ispitivanja tokom pandemije COVID-19
• Otkrivanje SARS-CoV-2 infekcije treba razmotriti pre kardiohirurgije nazofaringealnim brisom i CT-om
• Revaskularizaciju visoko rizičnih CCS pacijenata treba razmotriti tokom pandemije COVID-19
• Treba razmotriti PCI pre nego CABG kod pacijenata tokom pandemije COVID-19
• Pronalaženje bolnica bez COVID-19 treba da bude sedište za kardiohirurgiju
• Invazivno lečenje CCS SARS-CoV-2 pozitivnih pacijenata treba odložiti dok se pacijent ne oporavi kad god je to moguće

bolest od 5–15%, funkcionalno snimanje za otkrivanje ishemijske miokarda ili CCTA se obično preporučuje kao početni testovi dijagnostikovanja CAD. U regionima sa kritičnom situacijom i medicinskim sistemom koji je preopterećen pandemijom COVID-19, otkrivanje CAD, čak i kod simptomatskih pacijenata verovatno bi trebalo odložiti kod većine pacijenata. Ipak, ako je potrebno, zavisno od lokalne dostupnosti i stručnosti, CTA bi bila poželjna. Međutim, treba primetiti povećan obim posla CT odeljenja; sa velikim zahtevom za CT pluća sa COVID-19. Dodatno, izvodljivost / tačnost CCTA može biti ometena kod pacijenata sa COVID-19 zbog uobičajene tahikardije i ponekad ozbiljne bubrežne disfunkcije. U slučaju da CCTA nije prikladna (npr. nemogućnost kontrole otkucaja srca itd.) dostupno neinvazivno testiranje treba odložiti. Alternativne imidžing tehnike treba odložiti tokom faze akutne pandemije osim ako se ne sumnja na izraženu ishemiju, da bi se minimizirao pristup pacijenata zdravstvenom sistemu (SPECT / PET) ili da bi se sprečio bliski kontakt pacijenata i osoblja (stres ehokardiografija).

Za poznate bolesnike sa CCS-om kliničko praćenje treba obaviti uglavnom putem tele-medicine (namensko, pacijentima treba omogućiti telefonsku liniju). Lekari bi u tom slučaju mogli da se obrate većini pacijenata u vezi sa nastavkom ili promenama u medicinskoj terapiji. Mogući početak / recidiv nestabilnih simptoma treba proceniti u kliničkoj istoriji pacijenta da bi se procenila potreba za hospitalizacijom i dijagnostičkim ispitivanjem.

9.4.3. Invazivna procena i revaskularizacija

Simptomatski pacijenti sa vrlo velikom kliničkom verovatnoćom opstruktivne koronarne bolesti, uglavnom se upućuju u JIN, bez prethodnog neinvazivnog dijagnostičkog ispitivanja.¹⁴⁸ Međutim, čak i kod ovih pacijenata prvo treba pokušati sa lečenjem kako bi se rezervisala invazivna koronarna angiografija sa mogućnošću ad hoc revaskularizacije samo u slučaju kliničke nestabilnosti, posebno u regionima, gde su zdravstveni sistemi preopterećeni pacijentima sa COVID-19.¹⁴⁹ Revaskularizacija (bilo PCI ili bypass-presađivanjem koronarnih arterija [CABG]), može se odložiti kod većine bolesnika sa CCS-om. Međutim, u bolnicama čija su odeljenja namenjena ili preopterećena velikim brojem pacijenata sa COVID-19, odlaganje CABG-a može biti izraženije. Prioritet je održati raspoloživost postelja u JIN za pacijente sa COVID-19 za koje je potrebna intenzivna nega. Stoga bi zdravstveni sistemi mogli da identifikuju bolnice bez COVID-19, koje služe kao čvorišta odabranih pacijenata sa CCS kod kojih se invazivni i hirurški zahvati ne mogu odložiti. Kod ovih pacijenata, infekciju SARS-CoV-2 treba isključiti nazofaringealnim brisom / traheobronhijalnim aspiratom i/ili CT pretragom pre prijema u bolnicu. Alternativno, kod odabranih pacijenata hibridnu revaskularizaciju CABG / PCI ili čak kompletnu PCI može razmotriti srčani tim na osnovu pacijentovog kliničkog stanja i lokalne situacije (vidi Tabelu 13).

9.5. Srčana slabost

Pacijenti sa KV komorbiditetima su izloženi povećanom riziku od teže kliničke slike i komplikacija COVID-19. U meta-analizi 6 studija (n = 1527), hipertenzije i kardio / cerebrovaskularne bolesti su bile prisutne kod 17,1% i 16,4%, hospitalizovanih pacijenata sa COVID-19, respektivno i činile su ~ dvostruko i ~ tri puta veći rizik, respektivno, za teže oblike COVID-19.¹⁵⁰

9.5.1. Akutna srčana slabost

Ključne reči

- Akutna HF može komplikovati klinički tok COVID-19, posebno u teškim slučajevima;
- Osnovni mehanizmi akutne SS kod COVID-19 mogu uključivati akutnu ishemiju miokarda, infarkt ili upalu (miokarditis), ARDS, akutna bubrežna slabost i hipervolemija,
- kardiomiopatija izazvana stresom, miokarditis i tahiaritmija;
- COVID-19 pneumonija može dovesti do pogoršanja hemodinamskog statusa usled hipoksemije, dehidracije i hipoperfuzije;
- Klinička prezentacija, postojeći KV komorbiditeti i rezultati imidžing ispitivanja grudnog koša mogu sugerisati da je reč o SS (npr. kardiomegalija i / ili bilateralni pleuralni izliv);
- Znatno povišeni nivoi BNP / NT-proBNP takođe sugerišu akutnu SS. Racionalna upotreba transtorakalne ehokardiografije (TTE) pored kreveta može se razmotriti, u cilju sprečavanja kontaminacije osoblja i / ili opreme;
- Ista strategija lečenja akutne SS može se primeniti kod pacijenata sa i bez COVID-19. Malo je podataka o akut-

noj SS kod COVID-19. U jednom izveštaju, 23% svih hospitalizovanih pacijenata su imali razvijenu SS, dok je prevalenca SS-a bila značajno veća među smrtnim slučajevima u poređenju sa preživelim (52% naspram 12%, $p < 0.0001$).³⁴

Kod 21 pacijenta primljenog u JIN zbog teške COVID-19, 7 (33,3%) pacijenata je razvilo dilatativnu kardiomiopatiju, koju karakteriše globalno smanjena sistolna funkcija LV, kliničke znakove KŠ, povišen nivo kreatin kinaze (CK) ili nivoa troponina I, ili hipoksemije, bez prethodne istorije sistolne disfunkcije.⁸⁹ Analiza uzroka smrtnosti kod pacijenata sa COVID-19 (150 hospitalizovanih / 68 mrtvih) otkrili su da su oštećenja miokarda / SS i kombinovana respiratorna insuficijencija / oštećenje miokarda / SS odgovorni za 7% i 33% smrtnih slučajeva, respektivno.⁶⁶ Postoji nekoliko, ne međusobno isključivih, mehanizama akutne SS u COVID-19, kao što su:

1. Akutno oštećenje miokarda (definisano kao porast hs-cTn I u serumu > 99. percentil ULN-a ili nove nepravilnosti u EKG-u ili ehokardiografiji) javljaju se kod 8% pacijenata sa COVID-19 prouzrokovana ishemijom, infarktom ili upalom (miokarditis). Kod pacijenata sa teškom infekcijom, dokazi o akutnoj povredi miokarda prisutni su u 22,2–31%.^{10, 34, 65} Meta analiza četiri studije (n = 341) sugerisala je da je kod pacijenata sa teškom infekcijom hs-cTn bio značajno viši pri prijemu (srednja standardizovana razlika 25,6 ng / L) u poređenju sa onima sa ne-teškom slikom.¹⁵¹ Pored toga, među umrlima, nivo troponina je ostao visok tokom kliničkog praćenja i povećavao se sa pogoršanjem bolesti.³⁴ Istorija SS-a se češće primećuje kod pacijenata sa, u odnosu na one bez, akutne povrede miokarda (14,6% nasuprot 1,5%)²⁶ Akutno oštećenje miokarda je takođe bilo češće povezano sa značajno povišenim nivoom NT-proBNP (srednji 1689 pg / mL);
2. ARDS, hipoksemija, akutna bubrežna slabost, hipervolemija, kardiomiopatija izazvana stresom i duboka sistemska upalna aktivacija („olujna citokina“), karakteristična za ozbiljnu bolest, infekcija i multiorganska disfunkcija, takođe mogu doprineti akutnoj SS ili pogoršanju hronične SS u COVID-19;
3. Postojana/ ponavljajuća srčana aritmija takođe može dovesti do pogoršanja srčane funkcije. Srčana aritmija je opisana kod 16,7% svih hospitalizovanih pacijenata sa COVID-19 i u 44,4% pacijenata kod kojih je bila potrebna intenzivna nega.¹⁰

9.5.2. Miokarditis

Ključne reči

- Ograničena klinička iskustva pokazuju da SARS-CoV-2 može dovesti do fulminantnog miokarditisa;
- Na miokarditis treba sumnjati kod pacijenata koji imaju COVID-19, naglo nastalu bol u grudima, promenu ST segmenta, srčanu aritmiju i hemodinamsku nestabilnost. Dodatno mogu biti prisutni: dilatirana leva komora, globalne/multi-segmentne hipokontrakcije LK (na POC ehokardiografiji) i značajno povećanje nivoa srčanog troponina i BNP / NT-proBNP, a u odsustvu CAD.

- Sumnja na miokarditis se javlja i kod pacijenata sa COVID-19 i sa akutnom SS / KŠ bez prethodno postojećeg poremećaja kardiovaskularnog sistema;
- CCTA bi trebalo da bude preferirani pristup za isključenje koronarne bolesti;
- CMR (ako je dostupna) može se koristiti za dalju dijagnostičku procenu;
- Endomiokardna biopsija se ne preporučuje kod pacijenata sa COVID-19 sa sumnjom na miokarditis;
- Ne mogu se dati jasne preporuke za lečenje miokarditisa povezanog sa SARS-CoV-2.

Incidenca, osnovni mehanizmi i faktori rizika za nastanak miokarditisa, povezanog sa SARS-CoV-2 trenutno nisu jasni. Nedavno je dokazano veliko virusno opterećenje kod 4 pacijenta koji su naknadno razvili fulminantni miokarditis.²² U jednom objavljenom radu, prikazan je slučaj muškarca starosti 38 godina koji se predstavio sa bolom u grudima, hipotenzijom, bilateralnom pneumonijom sa pleuralnim izlivima i elevacijom ST segmenta na EKG-u, ali sa normalnim CT koronarnim angiogramom.⁸⁷ Ehokardiografija je pokazala dilataciju i izrazito smanjenje istisne frakcije LK (LVEF) i perikardni izliv debljine 2 mm. Nivoi troponina I i BNP-a bili su primetno visoki. Pacijent se uspešno oporavio nakon primanja velike doze parenteralne terapije glukokortikoidima i imunoglobulinima, zajedno sa drugim terapijskim merama.

9.5.3. Hronična srčana slabost

Ključne reči

- Rizik od infekcije COVID-19 može biti veći kod pacijenata sa hroničnom srčanom slabošću, zbog starije životne dobi i prisustva više komorbiditeta;
- Kod pacijenata sa SS, za koje se sumnja da su COVID-19, rutinska klinička procena, bezkontaktno merenje temperature, EKG promene (aritmije, miokardna ishemija,
- miokarditis), rentgen grudnog koša (kardiomegalija, COVID-19 pneumonija) i laboratorijski nalazi (ubrzana sedimentacija, fibrinogen i C-reaktivni protein i limfocitopenija) mogu imati dijagnostički značaj;
- TTE i CT grudnog koša mogu se koristiti za dalju procenu. Treba obratiti pažnju na sprečavanje prenošenja virusa na zdravstvene radnike i kontaminaciju opreme;
- Pacijenti sa hroničnom SS treba pažljivo da prate zaštitne mere za sprečavanje infekcije;
- Ambulantni stabilni bolesnici sa SS (bez pogoršanja simptoma) trebalo bi da se suzdrže od bolničkih poseta;
- Medicinsku terapiju vođenu smernicama (uključujući beta blokatore, ACEI, ARB ili sakubitril / valsartan i antagonist mineralokortikoidnog receptora) treba nastaviti kod hroničnih bolesnika sa SS, bez obzira na COVID-19;
- Telemedicinu treba razmotriti kad god je to moguće radi pružanja lekarskog saveta i praćenja stabilnih bolesnika sa HF.

9.5.3.1. Prevencija SARS-CoV-2 infekcije

Tokom trajanja pandemije COVID-19, bolesnicima sa hroničnom SS treba savetovati da se pažljivo prate za-

štitne mere usmerene na sprečavanje prenosa bolesti (npr. samoizolacija, socijalna distanca, često pranje ruku, upotreba sredstava za čišćenje i nošenje maski za lice u javnim prostorima). Ambulantno stabilni bolesnici sa SS (bez pogoršanja simptoma) trebalo bi da se suzdrže od poseta bolnici.

9.5.3.2. Dijagnostički saveti

Rutinske kliničke metode, EKG (aritmije, miokardijalna ishemija, miokarditis) i rendgenski snimak grudnog koša (kardiomegalija, COVID-19 pneumonija) mogu imati dijagnostički značaj. Zbog relativno niske osetljivosti rendgenskih X zraka grudnog koša na otkrivanje pneumonije COVID-19, kod pacijenata sa visokim kliničkim stepenom (tahipneja, hipoksemija), ali sa dvosmislenim nalazima rendgenskih snimaka grudnog koša treba razmotriti CT grudnog koša.¹³³ Laboratorijski nalazi, kao što je ubrzana sedimentacija eritrocita, povećanje nivoa fibrinogena i C-reaktivnog proteina i limfocitopenija mogu da sugerišu COVID-19 pneumoniju. TTE je veoma važna, ne samo za procenu već postojeće disfunkcije LK u SS, već i za procenu pacijenata za koje se sumnja da imaju SARS-CoV-2 uzrokovan miokarditis.¹³⁴ Tokom svih medicinskih postupaka treba obratiti pažnju na sprečavanje prenošenja virusa na medicinsko osoblje.

9.5.3.3. Lečenje hronične srčane slabosti

SARS-CoV-2 koristi ACE2 receptore za ulazak u ćeliju, a neki podaci ukazuju na to da ACEI i ARB mogu povećati funkciju ACE2,¹³⁵ na taj način hipotetički povećavajući osetljivost na infekciju. Nedavno je u seriji slučaja od 12 pacijenata sa ARDS-om povezanim sa COVID-19, pokazano je da je nivo angiotenzina II u plazmi izrazito povišen i linearno povezan sa virusnim opterećenjem i povredama pluća.²² Ovo je dovelo do sugestije da bi lečenje ARB-om moglo imati blagotvoran uticaj na suzbijanje plućne povrede posredovane angiotenzinom II. Jasno, potrebna su dodatna istraživanja da bi se rešile kontroverze u vezi sa ulogom ACEI / ARB u COVID-19. Trenutno nema kliničkih dokaza o povezanosti između lečenja ACEI / ARB i lečenja infekcije ili kliničkog toka. Ukidanje medikamentne terapije pacijentima sa SS može povećati rizik od pogoršanja SS.¹³⁶ Dostupni podaci ne podržavaju prekid ACEI / ARB-a i može se preporučiti pacijentima koji boluju od SS da nastave medikamentnu terapiju, uključujući beta blokatore, ACEI, ARB ili sakubitril / valsartan i antagoniste mineralokortikoidnih receptora, bez obzira na COVID-19.¹³⁷ Pacijenti sa COVID-19 mogu postati hipotenzivni zbog dehidracije i hemodinamskog pogoršanja, stoga treba uzeti u obzir prilagođavanje doza lekova.

9.5.3.4. Telemedicina i kućna dostava lekova

Širu upotrebu telemedicine trebalo bi podstaći u cilju minimiziranja rizika od prenošenja SARS-CoV-2, kako kod pacijenata sa SS, tako i kod medicinskog osoblja. Kad god je to moguće, ovu tehnologiju treba koristiti za pružanje medicinskih saveta i praćenje stabilnih pacijenata sa SS i za rezervisanje direktnog kontakta s pacijentima samo u hitnim situacijama. Preporučljivo je da medicinsko osoblje kontaktira telefonom sa ambulantnim hro-

ničnim bolesnikom sa SS kako bi potvrdio potrebu za bolničkom posetom, ali i da bi pružio psihološku podršku. Ako je izvodljivo (i neophodno), dostava kući i slanje standardnih lekova za SS pacijentima je održiva opcija.

9.5.4. Aparat za mehaničku cirkulatornu potporu leve komore i transplantacija srca.

Ključne reči

- Pacijenti sa LVAD-om imaju veću podložnost infekciji, pa treba primeniti stroge mere prevencije da bi se izbegle
- Primaoci srčanog transplantata mogu biti izloženi većem riziku od teške bolesti COVID-19 ili produžiti širenje virusa, stoga treba savetovati čvrsto pridržavanje preventivnih mera da bi izbegli infekciju;
- Postoje ograničeni podaci o prezentaciji i prognozi COVID-19 kod pacijenata sa srčanim transplantom. Međutim, promenljivi klinički ishodi kod primatelja čvrstih organa u ranijim širenjima koronavirusa (SARS i MERS), 138,139 sugerišu da treba preporučiti hospitalizaciju, pažljivo pratiti i primereno lečiti bolesnika sa transplantacijom srca i COVID-19.

Zbog prirode uređaja, pacijenti sa LVAD-om imaju povećanu podložnost infekciji i trebalo bi koristiti sve mere za sprečavanje prenošenja virusa. Savetuje se oprezno praćenje i upravljanje antikoagulantnom terapijom, jer i COVID-19 i antivirusni lekovi mogu uticati na doziranje antikoagulanata. Ako je to tehnički izvodljivo, poželjna je procena funkcije LVAD-a telemonitorima. Takođe treba primeniti opšte preporuke za sve bolesnike sa LVAD-om, bez obzira na COVID-19.

Osetljivost na infekciju i klinički tok COVID-19 kod pacijenata sa transplantiranim srcem nisu poznati. Nedavno su dva slučaja (jedan blagi, drugi teži) opisani kod primalaca srčanog transplantata u Kini.¹⁴⁰ Važno je da su ovi simptomi bili slični onima kod imunokompetentnih pojednaka, uključujući temperaturu, povišene markere upale (npr. C-reaktivni protein), limfocitopeniju i CT grudnog koša koji pokazuje obostrane opacifikacije mlečnog stakla. Lečenje pacijenta sa težom infekcijom je uključivalo privremeni prekid osnovnih imunosupresivnih lekova i primenu visokih doza glukokortikoida, imunoglobulina i fluorohinolonskih antibiotika, zajedno sa drugim merama lečenja. Treba napomenuti da su se oba pacijenta oporavila i ostala bez odbacivanja. Još jedan izveštaj na uzorku 87 pacijenata sa srčanim transplantom iz Kine, pokazao je da pridržavanje preventivnih mera visokog stepena (vidi gore) dovodi do niske stope moguće infekcije i prelaska na manifestnu bolest (npr. za 4 pacijenta prijavljeno je da imaju infekciju disajnih puteva i 3 od njih su imali negativan SARS-CoV-2 test, dok 1 pacijent nije testiran).¹⁴¹ Važno je da su se svi pacijenti potpuno oporavili nakon lečenja.

9.6. Valvularne bolesti srca

Ključne tačke

- Pacijenti sa valvularnom srčanom bolešću (VHD) (naročito oni sa pridruženom levostranom ili desnostranom srčanom slabosti ili plućnom hipertenzijom) mogu biti pod većim rizikom tokom pandemije COVID-19;

- Koordinisana raspodela resursa na bolničkom i regionalnom nivou je od suštinske važnosti za održavanje kapaciteta ICU-a;
- Funkcionisanje Heart Tima je najvažnije (iako sastanci licem-u-lice nisu mogući).

Iako VHD nije eksplicitno povezana sa povećanjem morbiditeta i mortaliteta u ranim serijama slučajeva COVID-19, do 40% pacijenata primljenih u ICU je prethodno imalo kongestivnu srčanu slabost.⁷⁰ VHD uglavnom pogađa stariju populaciju i simptomi progresije bolesti (uglavnom dispneja) mogu oponašati infekciju ili infiltraciju pluća. Pored toga, VHD može pogoršati tok infekcije COVID-19 i zakomplikovati hemodinamsku kontrolu sistemskog inflamatornog odgovora (citokinska oluja),¹⁴² ARDS ili bilo koju superponiranu bakterijsku septikemiju (koja se registruje kod gotovo trećine pacijenata u ICU).⁴⁶ Elektivne hirurške i transkateterske intervencije za VHD pacijente troše značajne zdravstvene resurse, a mnoge (ili sve spram okolnosti) mogu biti neprikladne za vreme pandemije, obzirom na preopterećenost jedinica urgentne i intenzivne nege. Međutim, pacijenti sa teškim VHD moraju biti pod budnim telefonskim nadzorom uz podsticanje da prijavljuju pojavu progresije simptoma. Koncentracija resursa usmerena ka lečenju žrtava pandemije ima za cilj izbegavanje nedostatka ICU kreveta i respiratora. Stoga bi trebalo odrediti prioritete valvularnih intervencija spram neposredne i kratkoročne prognoze svakog pojedinačnog pacijenta u odnosu na raspoložive resurse, kao i rizika pacijenta i medicinskog osoblja da oboli od intrahospitalne infekcije. U skladu sa tim, upotreba manje invazivnih procedura (posebno transkateterske implantacije aortnog zaliska (TAVI) transfemoralnim pristupom pod regionalnom ili lokalnom anestezijom) može da skрати boravak pacijenta u ICU i u bolnici. Od najveće važnosti ostaje potreba za kliničkim odlučivanjem Heart Tima i upotreba telemedicine (ili drugih sredstava virtuelne komunikacije) ukoliko su sastanci licem-u-lice otežani ili nemogući tokom akutne faze pandemije.

9.6.1. Lečenje aortne stenoze

Ključne tačke

- Prioritet bi trebalo da imaju pacijenti sa sinkopama i HF, kao i oni sa visokim (ili veoma visokim) gradijentima i/ili niskom istisnom frakcijom LK;
- Procedure koje nisu urgentne trebalo bi da budu razmatrane na osnovu objektivnih kriterijuma od strane Heart Tima ;
- Veća upotreba transfemoralnih TAVI procedura (ukoliko je odluka o njima doneta od strane Heart Tima) može usloviti optimalnu iskoristljivost zdravstvenih resursa.

Prognoza pacijenata sa teškom aortnom stenozom (AS) zavisi od nekoliko faktora uključujući životnu dob, simptomatičnost, vršnu brzinu aortnog mlaza/srednji transvalvularni gradijent¹⁴³, LVEF, plućnu hipertenziju i povišene vrednosti biomarkera (natriuretski peptid ili troponin).¹⁴⁶⁻¹⁴⁸ Mortalitet pacijenata sa teškom simptomatičnom AS koji su lečeni konzervativnim merama je visok, dostižući 50% tokom prve i do 70-80% tokom druge

godine lečenja.¹⁴⁹ Odlaganje hirurške zamene aortnog zaliska (SAVR) ili TAVI za nekoliko meseci može da utiče na prognozu bolesti.

U kontekstu pandemije COVID-19 Heart Tim bi trebalo da preduzme sistematičnu individualnu procenu rizika zasnovanu na objektivnim kriterijumima koji određuju progresiju bolesti. Prioritet treba da imaju pacijenti sa sinkopom ili srčanom slabošću (Njujorško udruženje za srčane bolesti (NYHA) Klasa III/IV), visokim ili veoma visokim transvalvularnim gradijentima, kao i sa smanjenom funkcijom leve komore (Tabela 8), dok je pažljivo praćenje adekvatnije za pacijente sa minimalnim simptomima ili bez njih. Kod hemodinamski nestabilnih pacijenata (COVID-19 pozitivni/negativni) može se razmotriti TAVI (aortna balon valvuloplastika). Međutim, treba pažljivo razmotriti potencijalne benefite valvularne intervencije kod kritično obolelih COVID-19 pozitivnih pacijenata (do sada nema prijavljenih slučajeva) obzirom da je mortalitet COVID-19 pacijenata priljenih u ICU veći od 60%.¹⁵⁰

Svaki pojedinačni slučaj pacijenata sa umerenim^{151, 152} i izabranih pacijenata sa niskim rizikom^{153, 154}, pogodnim za TAVI, treća da bude razmotren od strane Heart Tima. Povećana upotreba transfemoralnog pristupa TAVI procedure (kada je izvodljivo) može omogućiti optimalno korišćenje resursa izbegavanjem opšte anestezije i intubacije, skraćivanjem (ili sprečavanjem) boravka u ICU, skraćivanjem hospitalnog lečenja i ubravanjem oporavka.¹⁵⁵

9.6.2. Lečenje mitralne insuficijencije

Ključne tačke

- Većina pacijenata sa mitralnom regurgitacijom (MR) su stabilni, te se hirurška ili transkateterska intervencija mogu odložiti;
- Prioritet treba dati lečenju pacijenata sa akutnom MR komplikovanom akutnim infarktom miokarda (AMI) ili infektivnim endokarditisom (IE), kao i onima sa teškom simptomatskom primarnom MR ili sekundarnom MR (SMR) koji ne reaguju adekvatno na preporučenu medikamentnu ili drugu terapiju i zahtevaju hospitalno lečenje. Odluka o izboru intervencije treba da bude na Heart Timu.

Lečenje MR razlikuje se u zavisnosti od etiologije i kliničke prezentacije iste. Hronična primarna MR (prolaps zaliska i Barlova bolest) obično je stabilna i dobro se podnosi. Nasuprot tome SMR je varijabilna, dok mnogi pacijenti ostaju stabilni zahvaljujući primeni medicinskih tretmana spram vodećih preporuka (uključujući sakubitril/valsartan terapiju i resinhronizacionu terapiju kada je indikovana),¹⁵⁶ drugi mogu razviti simptome HF koja ne reaguje na primenjene mere lečenja, posebnu u kontekstu akutne infekcije.¹⁵⁷

U kontekstu pandemije COVID-19, prednost treba dati lečenju pacijenata sa akutnom primarnom MR koja je komplikovana AIM ili IE, kao i onih sa teškom primarnom ili SMR koji su simptomatični uprkos primenjenim merama lečenja spram aktuelnih smernica i zahtevaju hospitalno lečenje. Svi drugi pacijenti treba da se leče konzervativno.^{156, 159}

Transkateterska rekonstrukcija mitralne valvule od ivice do ivice može biti razmotrena kod anatomske pogodnosti

visokorizičnih ili inoperabilnih pacijenata sa akutnom MR (isključujući one sa IE), ili kod visokoselektovanih pacijenata sa simptomima kardijalne dekompenzacije sa primarnom MR ili SMR koji ne reaguju na primenjene terapijske mere prema važećim vodičima. Uprkos niskom riziku od razvoja komplikacija koje bi zahtevale prijem pacijenata u ICU, ¹⁶⁰ ovaj postupak zahteva opštu anesteziju (za razliku od transfemoralne TAVI) i prolongirano ehokardiografsko navođenje, što doprinosi izlaganju interventnih kardiologa i anesteziologa povećanom riziku od COVID-19. Upotreba privremene cirkulatorne potpore (intra-aortne balon pumpe ili Impelle) treba da bude ograničena na one pacijente koji imaju dobre izgleda za oporavak u skladu sa raspoloživim resursima ICU-a.

9.7. Hipertenzija

Ključne tačke

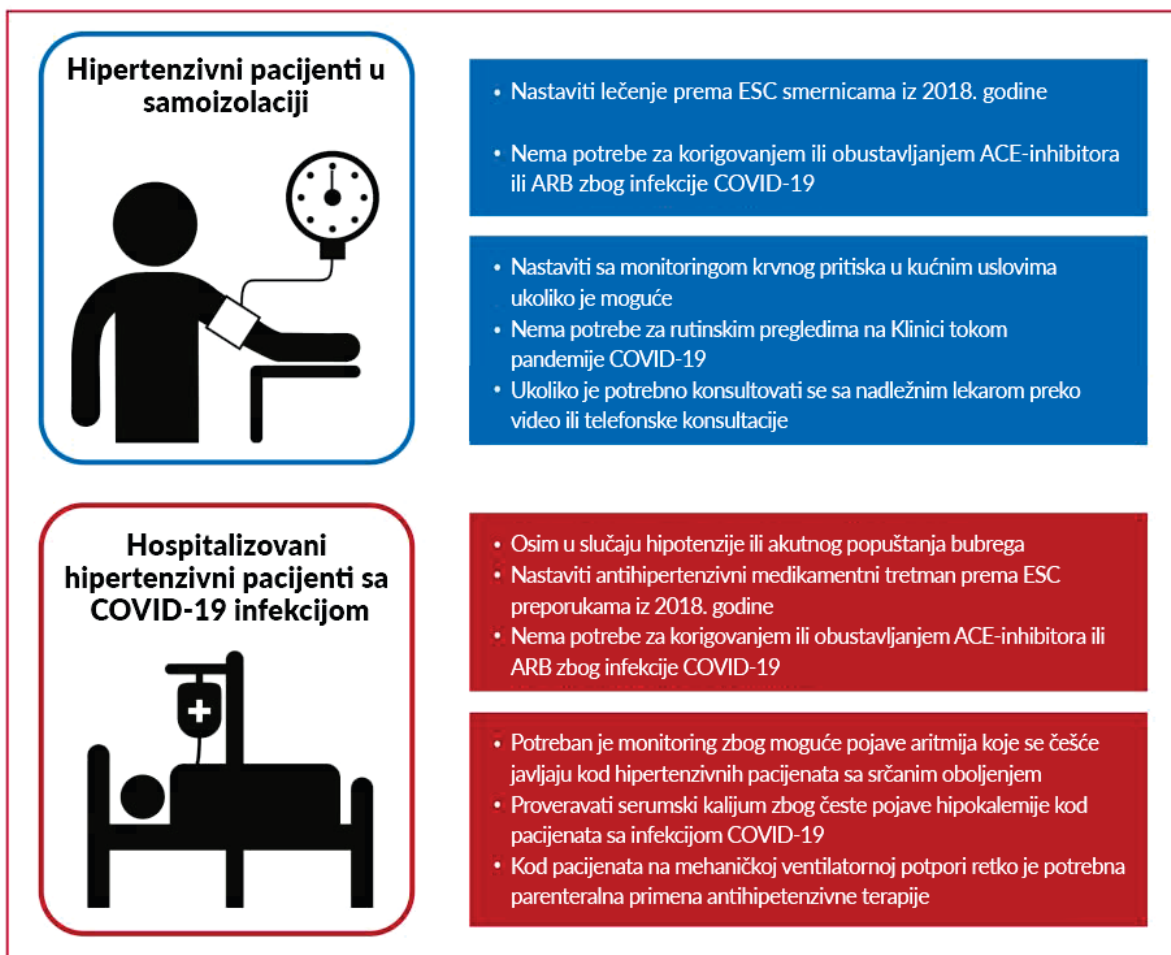
- Postoji mogućnost da je opisana udruženost hipertenzije i rizika od pojave ozbiljnih komplikacija ili smrti usled infekcije COVID-19 uslovljena nedostatkom prilagođavanja spram godina. Trenutno nema dokaza koji bi sugerisali da je arterijska hipertenzija sama po sebi nezavisni faktor rizika za nastanak ozbiljnih komplikacija ili smrti od infekcije COVID-19;
- Uprkos brojnim špekulacijama, trenutno ne postoje dokazi koji ukazuju da prethodno lečenje ACE-inhibitorima ili ARB povećava rizik od infekcije COVID-19 ili da dovedu do razvoja ozbiljnih komplikacija ove infekcije;

- Lečenje arterijske hipertenzije treba da sledi postojeće preporuke ESC Vodiča – Evropskog Udruženja za Hipertenziju (ESH). Nikakve promene u ovim smernicama nisu neophodne tokom pandemije COVID-19;
- Pacijenti koji su u samoizolaciji sa lečenom hipertenzijom ne bi trebalo da dolaze u bolnicu na rutinske preglede tokom ove pandemije. Pacijenti bi trebalo da periodično prate vrednosti KP uz videokonferencije ili telefonske konsultacije sa nadležnim lekarom ukoliko su iste potrebne;
- Hipertenzivni pacijenti mogu imati povećan rizik za nastanak srčanih aritmija usled postojanja osnovne srčane bolesti ili češće zabeležene hipokalemije kod pacijenata sa teškim oblikom COVID-19 infekcije;
- Antihipertenzivna terapija može biti privremeno obustavljena kod akutno obolelih hospitalizovanih pacijenata sa znacima hipotenzije ili sekundarnog akutnog popuštanja bubrega usled teškog oblika infekcije COVID-19;
- Kod pacijenata koji su prethodno lečili arterijsku hipertenziju, a koji zahtevaju primenu invazivne mehaničke ventilatorne potpore, primena parenteralnih antihipertenziva je indikovana samo kod onih koji razviju perzistentnu i ozbiljnu hipertenziju.

9.7.1. Hipertenzija i COVID-19

U inicijalnim izveštajima iz Kine zabeleženo je da je arterijska hipertenzija bila jedan od najčešćih komorbiditeta (20-30% slučajeva) koji je bio udružen sa potrebom za mehaničkom ventilatornom potporom zbog teških respiratornih oštećenja prouzrokovanih infekcijom

Slika 15. Tretman hipertenzije u kontekstu COVID-19



COVID-19.^{5,46,61,82,161} Ove analize nisu prilagođene starosnoj dobi, što je važno, zato što je pojava arterijske hipertenzije veoma česta u starijoj populaciji (~50% pacijenata životne dobi preko 60 godina su hipertenzivni), s naglim povećanjem prevalencije hipertenzije kod vrlo starih osoba. Starije životno doba je najvažniji faktor rizika za razvoj ozbiljnih komplikacija i smrti usled infekcije COVID-19, tako da je visoka učestalost hipertenzije očekivana kod pacijenata sa teškom infekcijom COVID-19 usled starijeg životnog doba. Zaista, viša učestalost hipertenzije bi se mogla očekivati kod starijih bolesnika sa infekcijom COVID-19, više nego što je to do sada opisano.

Moguće da je povezanost arterijske hipertenzije i rizika od teških komplikacija ili smrti usled infekcije COVID-19 uslovljena nedostatkom prilagođavanja prema starosnoj dobi. Aktuelno nema dokaza koji bi sugerisali da je arterijska hipertenzija nezavisni faktor rizika za razvoj ozbiljnih komplikacija ili smrti usled infekcije COVID-19.

9.7.2. Lečenje hipertenzije inhibitorima angiotenzin konvertujućeg enzima ili blokatorima angotenzinskih receptora

Blokada RAS receptora ACE-inhibitorima ili ARB je osnov antihipertenzivne terapije prema važećem ESC-ESH vodiču iz 2018. godine.¹⁶² Za najveći broj pacijenata preporučenu antihipertenzivnu terapiju čini kombinacija ACE-inhibitora ili ARB sa blokatorima kalcijumskih kanala (CCB) ili tiazidnim diureticima ili direkticima sličnim tiazidima.¹⁶² Postojala je zabrinutost da lečenje ACE-inhibitorima ili ARB može povećati rizik od infekcije ili razvoja ozbiljnih komplikacija infekcije COVID-19.^{10,34,163} Ova briga potiče od hipoteze da virus COVID-19 ulazi u ćelije vezivanjem za ACE-2 receptore koji su sveopšte prisutni na površini alveolarnih ćelija u plućima^{28,30,164} U pojedinim, ali ne svim studijama na životinjama, pokazalo se da ACE-inhibitori ili ARB dovode povećanja nivoa ACE2 uglavnom u srčanom tkivu.^{36,165,166}

Ono što je najvažnije, nijedna studija nije pokazala da lekovi koji blokiraju RAS povećavaju nivo ACE2 u ljudskom tkivu i nema ispitivanja ni na životinjama, ni na ljudima koja bi pokazala da lekovi koji blokiraju RAS povećavaju nivo ACE2 u plućima niti da nivo ekspresije ACE2 utiče na brzinu širenja COVID-19 infekcije.

Štaviše, nije bilo studije na ljudima koje bi demonstrirale nezavisnu povezanost između upotrebe blokatora RAS i razvoja teških komplikacija infekcije COVID-19, nakon prilagođavanja starosnoj dobi pacijenata i ostalim komorbiditetima.

Nasuprot tome, studije na životinjskim modelima infekcije influenzom ili koronavirusom ukazuju da je ACE2 važan faktor u zaštiti pluća od teških oštećenja, kao i da lekovi koji blokiraju RAS imaju protektivnu ulogu od teških plućnih oštećenja prouzrokovanih ovim virusima.^{167,169} Studije na ljudima o RAS-blokatorima ili rekombinantnoj ACE2 u prevenciji respiratorne dekompenzacije kod pacijenata inficiranih COVID-19 infekcijom su predložene, planirane ili su u toku.^{170,171}

Shodno tome, aktuelno ne postoje dokazi koji bi sugerisali ukidanje terapije ACE-inhibitorima ili ARB u slučaju infekcije COVID-19. Lečenje hipertenzije kada je indikovano treba nastaviti prema vodećim ESC-ESH preporukama.¹⁷²

9.7.3. Lečenje pacijenata sa hipertenzijom u kućnoj izolaciji
Većina pacijenata sa hipertenzijom ne zahteva česte posete klinikama u cilju lečenja arterijske hipertenzije. Mnogi pacijenti koji su u samoizolaciji u cilju redukcije rizika od COVID-19 infekcije nisu u mogućnosti da prisustvuju uobičajnom ritunskom kliničkom pregledu. Ukoliko je to moguće, pacijenti bi trebalo da što češće prate vrednosti krvnog pritiska sa adekvatnim aparatima u kućnim uslovima.¹⁶²

U hitnim slučajevima pacijenti bi trebalo putem videokonferencije ili telefonskog poziva da se čuju na nadležnim lekarom, sve dok se regularne posete klinikama ne dozvole.

9.7.4. Hipertenzija i hospitalizovani pacijenti sa COVID-19 infekcijom

Većina hospitalizovanih pacijenata ima težu infekciju i zahteva mehaničku respiratornu potporu. Najčešće su to pacijenti sa komorbiditetima poput arterijske hipertenzije, dijabetesa i hroničnom bubrežnom slabosti. U slučajevima teške infekcije pacijenti mogu razviti multiorgansku insuficijenciju.

Hipertenzivni pacijenti takođe mogu imati hipertrofiju leve komore i srčanu bolest i biti u povećanom riziku od nastanka aritmija, posebno u stanju hipoksije.¹⁷³ Treba pratiti nivo kalijuma u krvi, obzirom da niski nivoi kalijuma ili hipokalemija može dovesti do egzacerbacije aritmija, što je prvo primećeno u slučaju SARS koronavirus infekcije¹⁷⁴, a rani izveštaji ukazuju da je izražena kod hospitalizovanih zbog COVID-19 infekcije.¹⁷⁵ Smatra se da je to posledica pojačanog gubitka kalijuma urinom i može biti intenzivirana primenom diuretske terapije.

U slučaju hipotenzije i akutne bubrežne insuficijencije kod teških infekcija treba obustaviti primenu antihipertenziva. Nasuprot tome, kod hipertenzivnih pacijenata kod kojih je obustavljena dosadašnja terapija, a koji su na respiratornoj potpori (npr. gradus 2 hipertenzije, KP > 160/100 mmHg) treba razmotriti primenu parenteralnih antihipertenziva, tako da je, u ovim akutnim situacijama, cilj smanjenje krvnog pritiska ispod ovog nivoa, a ne održavanje optimalnih vrednosti.

9.8. Akutna plućna embolija - prevencija i dijagnoza

Ključne tačke

- Razmotriti antikoagulantnu terapiju u standardnim profilaktičkim dozama kod svih pacijenata hospitalizovanih sa infekcijom COVID19;
- Razmotriti prisustvo akutne PE kod pacijenata sa COVID-19 infekcijom u slučaju neočekivanog pogoršanja respiratornih tegoba, nove / neobjašnjive tahikardije, pada KP koji se ne može pripisati tahiaritmiji, hipovolemiji ili sepsi, (novonastalih) EKG promena koje sugerišu na PE i znakova duboke venske tromboze ekstremiteta;
- Kada se potvrdi akutna PE, lečenje treba da se vodi prema stratifikaciji rizika prema aktuelnim ESC smernicama;
- Peroralni ne-vitamin K antikoagulansi (NOAK) mogu imati interakcije sa nekim od lekova ispitivanih za le-

čenje COVID-19, posebno lopinavirom/ritonavirom. U takvim slučajevima, NOAK bi trebalo izbegavati. Nisu zabeležene veće interakcije između ispitivanih lekova za COVID-19 i heparinske antikoagulacije.

Iako do danas nisu dostupni čvrsti dokazi, brojni izveštaji o slučajevima pacijenata ukazuju na to da učestalost PE kod pacijenata sa infekcijom COVID-19 može biti visoka.¹⁷⁶⁻¹⁷⁸ Uzimajući to u obzir, zajedno sa sistemskom upalom povezanom sa COVID-19 infekcijom, aktivacijom koagulacije, hipoksemijom i imobilizacijom, treba razmotriti primenu standardnih profilaktičkih doza kod svih pacijenata primljenih u bolnicu sa infekcijom COVID-19. Kod pacijenata sa COVID-19 infekcijom često su prisutni respiratorni simptomi, a takođe se mogu žaliti i na grudni bol i hemoptizije.⁶¹ Ovi se simptomi uveliko preklapaju sa kliničkom slikom akutne PE, što može prouzrokovati nedovoljnu dijagnozu ove značajne komplikacije.¹⁷⁹ Neočekivano pogoršanje respiratornih tegoba, nova / neobjašnjiva tahikardija, pad KP koji se ne može pripisati tahiaritmiji, hipovolemiji ili sepsi, (novonastale) EKG promene koje sugerišu na PE i znakovi duboke venske tromboze ekstremiteta bi trebalo da izazovu sumnju na PE. Samo u slučaju kliničke sumnje na PE preporučuju se dijagnostički testovi uz preporuku da se zadrži nizak prag sumnje. Specifičnost testova D-dimera može biti niža kod pacijenata sa COVID-19 infekcijom u poređenju s drugim kliničkim stanjima. Uprkos tome, savetuje se praćenje postojećih dijagnostičkih algoritama počevši od pre-test verovatnoće i ispitivanja D-dimera, posebno onda kada se koriste vrednosti praga D-dimera u zavisnosti od verovatnoće pre-testiranja.¹⁰³⁻¹⁰⁵ Ovo može pomoći u racionalizaciji raspoređivanja resursa i osoblja za transport pacijenta na odeljenje radiologije sa svim izolacionim merama predostrožnosti. U kliničkom scenariju pacijenta sa COVID-19 infekcijom, koji je upravo podvrgnut CT-u pluća, ali čiji nalaz ne može da objasni ozbiljnost respiratornog zatajenja, CT plućna angiografija može [ili treba] da se razmotri pre odlaska sa odeljenja za radiologiju.

Kada se potvrdi akutna PE, lečenje treba da bude vođeno stratifikacijom rizika u skladu sa trenutnim ESC smernicama.¹⁰² Pacijenti u šoku bi trebalo odmah da dobiju reperfuzionu terapiju. Hemodinamski stabilni pacijenti mogu se lečiti ili nefrakcioniranim heparinom (UFH), heparinom male molekulske težine (LMVH) ili NOAK, u zavisnosti od mogućnosti oralnog lečenja, bubrežne funkcije i drugih okolnosti. Prilikom odabira odgovarajućeg leka i režima (parenteralni nasuprot oralnom) za inicijalnu intrahospitalnu antikoagulantnu primenu, treba uzeti u obzir mogućnost brze kardiorespiratorne deterioracije usled COVID-19 infekcije. Treba napomenuti da pojedini ispitivani lekovi za COVID-19 mogu imati relevantne interakcije sa NOAK. Ovo posebno može biti slučaj lopinavira / ritonavira putem inhibicije citohroma P450 3A4 (CYP3A4) i / ili inhibicije P-glikoproteina (P-gp). U takvom slučaju, rizik od krvarenja može biti povećan i treba izbegavati NOAK. Hlorokin, lek sa dugim poluživotom od oko 2 nedelje, je povezan sa blagim inhibitornim efektom na P-gp, koji u kombinaciji sa NOAK može sniziti nivo NOAK-a u plazmi; klinička

važnost ove interakcije je nepoznata. Zbog potrebe za pažljivim praćenjem posebno u slučaju širenja infekcije, antagonist vitamina K (VKA) treba uzeti u obzir samo u posebnim okolnostima kao što su prisutnost mehaničkih protetskih zalistaka ili antifosfolipidnog sindroma.¹⁰²

9.9. Aritmije

Ključne tačke

- Za monitoring i praćenje pacijenata sa implantabilnim uređajima srca, monitoring na daljinu treba koristiti što je više moguće;
- Elektivne ablacije i implantacije srčanih uređaja treba odložiti, a hitne procedure treba izvoditi samo u izuzetnim slučajevima nakon pažljivog razmatranja svih farmakoloških mogućnosti lečenja;
- Kod hospitalizovanih pacijenata sa AF / atrijskim lepršanjem bez hemodinamske nestabilnosti, prekid antiaritmijog leka i započinjanje terapije za kontrolu srčane frekvence koja omogućava sigurnu upotrebu hidroksihlorokina i/ili azitromicina kao antivirusnog leka je razumna terapijska opcija;
- Interakcije između lekova, uključujući antivirusne, antiaritmijske i antikoagulacione lekove, treba da budu razmotrene pre administracije istih;
- U kritično obolelih bolesnika sa hemodinamskom nestabilnošću usled rekurentne hemodinamski nestabilne VT/VF ili AF/atrijskog lepršanja, i.v. amiodaron je antiaritmik izbora. Međutim, njegova kombinacija sa hidroksihlorokinom i azitromicinom poželjno je da se izbegava;
- Posebnu pažnju treba posvetiti sprečavanju Torsades de Pointes (TdP) VT kod pacijenata sa COVID-19 infekcijom kod primene antivirusnih lekova koji prolongiraju QT interval (hidroksihlorokin i azitromicin) u kombinaciji sa antiaritmijom lekom, elektrolitskim disbalansom, disfunkcijom bubrega i/ili bradikardijom;
- Terapija Torsades VT-a sastoji se od obustavljanja svih lekova koji produžavaju QT interval i dovode do povećanja K⁺ > 4.5 mEq/L, i.v. suplementacije magnezijuma i povećanja broja otkucaja srca (ukidanjem bradikardnih sredstava i po potrebi primenom i.v. izoproterenola ili privremenog pejsinga);
- Ehokardiografiju treba razmotriti kod pacijenata sa novonastalim malignim ventrikularnim aritmijama koje nisu povezane sa produženjem QT intervala, za procenu funkcije ventrikula i funkcije miokarda;
- Nakon oporavka od infekcije COVID-19, kod AF/atrijskog lepršanja treba preispitati terapijske opcije za kontrolu srčane frekvence i ritma, kao i dugoročnu primenu antikoagulantne terapije na osnovu CHA2DS2-VASc skora. Treba reevaluirati potrebu za trajnim pejsingom kod bradikardije, kateterskom ablacijom, sekundarnim profilaktičkim implantabilnim defibrilatorom (ICD) ili transportabilnim defibrilatorom u ventrikularnoj tahiaritmiji.

Malo je podataka o antiaritmijom lečenju, posebno kod pacijenata sa COVID-19. Stoga ovaj tekst odražava konsenzus zasnovan na ograničenim dokazima. Ovaj tekst će biti ažuriran ukoliko bude dostupno više informacija.

Opšti principi lečenja pacijenata sa srčanom aritmijom i srčanim implantabilnim uređajima tokom pandemije COVID-19 zasnivaju se na:

- Očuvanju resursa zdravstvene zaštite kako bi se omogućilo odgovarajuće lečenje svih pacijenata sa infekcijom COVID-19;
- Smanjenju rizika od nozokomijalne infekcije nezaraženih pacijenata i zdravstvenih radnika;
- Nastavku sigurnog pružanja hitne visokokvalitetne nege svim pacijentima sa životno-ugrožavajućim srčanim aritmijama i implantabilnim uređajima.

Nekoliko nacionalnih društava i zdravstvenih službi, uključujući Društvo za srčani ritam, Nacionalni zdravstveni servis (UK) i Udruženje kardiologa Australije i Novog Zelanda izdali su slične lokalne preporuke za postizanje ovih ciljeva i vođenje lečenja pacijenata sa srčanim aritmijama i uređajima za implantaciju srca tokom pandemije COVID-19.¹⁸⁰⁻¹⁸² U nastavku revidiramo razmatranja za praćenje implantabilnih srčanih uređaja za monitoring, elektivne i hitne EP procedure, kao i mogućnosti lečenja srčane aritmije tokom pandemije COVID-19.

9.9.1. Monitorisanje i praćenje pacijenata sa implantabilnim srčanim uređajima

- Monitoring pacijenata na daljinu treba upotrebljavati što je više moguće kako bi se zamenila rutinska kontrola u bolnicama, klinikama i ordinacijama. Lične posete u ordinacijama treba zameniti kontaktom telefonom ili internetom sa nadležnim lekarom, koristeći informacije dobijene monitorisanjem na daljinu;
- Za pacijente koji se već prate na daljinu, obično je moguće odložiti posetu ordinaciji. Ovo može imati psihološke posledice, pacijenti mogu osećati da kašnjenje sa njihovim redovnim pregledom može ugroziti integritet njihovog uređaja. Uveravanje pacijenta da se to neće desiti je stoga važno kada se pacijenti pozivaju u cilju odlaganja posete lekaru;
- Kod pacijenata koji do sada nisu praćeni nadzorom na daljinu, aktivacija uređaja obično zahteva programiranje tokom posete ordinaciji, registraciju predajnika i dobijanje pristanka pacijenata. Ovo stavlja pacijenta u rizik od infekcije i može zahtevati dosta vremena provedenog u bolnici, u kojoj resursi već mogu da budu narušeni. Međutim, aktiviranje praćenja na daljinu bez dolaženja pacijenta u ambulantu ili bolnicu je opcija za Boston Scientific i Abbott uređaje (PM i ICD), budući da je praćenje na daljinu programirano na UKLJUČENO kao zadano na ovim kardiovaskularnim implantabilnim elektronskim uređajima (CIED). Za druge uređaje (kao što su svi Medtronic i Biotronik CIED), za monitoring na daljinu potrebno je institucionalno programiranje CIED-a na UKLJUČENO, osim ako to nije rađeno u vreme implantacije kao što je to uobičajeno u nekim zemljama i centrima. Kada je CIED programiran, za sve proizvođače, pacijent mora samo da priključi kućni predajnik koji se automatski aktivira (Biotronik; Abbott), nakon jednog pritiska na dugme (Boston Scientific), ili nakon niza akcija (Medtronic) koje se mogu navoditi telefonom. Proizvođači ukazuju na ograničenje regulacije privatnosti (poput Opšte uredbe o zaštiti

ti podataka) za direktno slanje predajnika u dom pacijenata i treba da obezbede slanje uređaja u bolnicu, koja onda, u drugom koraku, treba da pošalje uređaj pacijentu;

- Monitoring pacijenata na daljinu može zahtevati reorganizaciju bolnice, što može dovesti do velikih promena u vidu prelaska sa ambulantne delatnosti na model zasnovan na telemetriji tokom COVID-19 pandemije, tokom koje su intrahospitalne intervencije već otežane;
- Pacijenti sa implantiranim uređajima za koje je potrebno odgoditi zakazanu kontrolu takođe mogu biti uvereni da će velike promene integriteta uređaja biti signalizirane zvučnim alarmom. Pacijente treba uputiti da se obrate njihovom centru ako primete alarm;
- Pacijente bez novih simptoma ili alarma treba odgoditi za praćenje njihovih uređaja nakon pandemije;
- Kod pacijenata sa suspektom ozbiljnom disfunkcijom lida pacemaker-a, kao i kod onih sa deplecijom baterije, posebno PM-zavisnim, prisutnim malignim aritmijama, kao i odgovarajućom ili neprekidnom isporukom terapije ICD-a potrebna su hitna ispitivanja u bolničkim ili ambulantnim uslovima, ukoliko se ne može uspostaviti adekvatan monitoring ovih pacijenata na daljinu;
- Svi pacijenti moraju biti pregledani na simptome ili izloženost potvrđenoj infekciji COVID-19 pre prijema;
- Kod pacijenata bez sumnje ili potvrđene infekcije COVID-19:
- Interogacija uređaja bi trebalo da se učini putem bežične komunikacije uz minimalan direktan kontakt, kao i uz održavanje sigurne udaljenosti i korišćenje odgovarajućih PPE;
- Ispitivanje treba obavljati u određenim odvojenim nezaraženim područjima (videti odeljak 5);
- Kod pacijenata sa sumnjom ili potvrđenom infekcijom COVID-19:
- Preporučuju se lokalni bolnički protokoli za upotrebu posebnog seta programatora sa odgovarajućim skladištenjem na određenim mestima, čišćenje pre i posle upotrebe, korišćenje zaštitne opreme za uređaje za jednokratnu upotrebu i primena odgovarajućih PPE (Odeljak 5). Interogacija bi trebalo da se obavlja putem bežične komunikacije, izbegavajući direktan kontakt.

9.9.2. Razmatranje elektrofizioloških i procedura vezanih za implantabilne uređaje srca

Kategorizacija EP procedura u kontekstu COVID-19 infekcije prikazana je u Tabeli 14. Ukratko, sve elektivne procedure ablacije i implantacije srčanih aparata treba odložiti, a antiaritmijske lekove preispitati i povećati njihov primenu, ako je potrebno, kako bi se omogućila kontrola recidiva simptomatske aritmije tokom pandemije COVID-19.

Hitne EP procedure kod pacijenata bez sumnje ili potvrđene infekcije COVID-19 trebalo bi da se izvode u određenim nekontaminiranim laboratorijama za kateterizaciju, uz ograničavanje direktnog kontakta sa osobljem i uz odgovarajuću upotrebu PPE (Odeljak 5) tokom postupka. Kod pacijenata sa sumnjom ili potvrđenom infekcijom COVID-19, postupak treba izvesti u određenoj oblasti za kateterizaciju, uz ograničavanje direktnog kontakta sa

Tabela 14. Kategorizacija elektrofizioloških procedura u kontekstu infekcije COVID-19

	HITNE PROCEDURE (izvode se u prvih nekoliko dana)	POLUHITNE PROCEDURE (izvode se u prvih nekoliko nedelja, <3 meseca)	NE-HITNE/ELEKTIVNE PROCEDURE (mogu se odložiti do ≥3 meseca)	LIČNI NIVO ZAŠTITE
KETETER ABLACIJA	- VT/VF ablacija u slučaju električne oluje - AF ili A flater ablacija kada AF/A flater prouzrokuje tahikardiomiopatiju ili sinkopu - WPW sindrom sa brzim preexcitacijskom AF i/ili sinkopom, i/ili srčanim zastojem	- VT ablacija u slučaju rekurentnih VT refrakternih na terapiju - AF/A flater ablacija za refrakterni AF/A flater koji prouzrokuje česte posete Hitnoj pomoći - Refrakterni SVT na terapiju koja prouzrokuje česte posete HMP	- PVC ablacija - PSVT ablacija - AF/A flater ablacija - Elektrofiziološko ispitivanje	Nivo II/III zaštite
IMPLANTABILNI SRČANI UREĐAJI (CIED)	- Hitna ugradnja PM za simptomatski AV blok visokog stepena ili disfunkciju SA čvora sa dugim pauzama asistolijske - Hitna implantacija ICD-a u cilju sekundarne prevencije za srčani zastoj ili VT - Zamena baterije ICD-a/PM za skorajnu ili aktuelnu EOL kod PM zavisnih pacijenata - Revizija lida PM u slučaju simptomatske malfunkcije - Ekstrakcija lida u slučaju infekcije	- Zamena baterije ICD-a/PM kod ERI - Implantacija ICD-a u okviru primarne prevencije kod opasnih ili životno ugrožavajućih ventrikularnih aritmija	- Implantacija ICD-a za primarnu prevenciju - Implantacija CRT-a - Nadogradnja CIED - Ekstrakcija lida kod pacijenata bez infekcije - Revizija lida kod asimptomatske malfunkcije	Nivo II/III zaštite
KARDIOVERZIJA I DRUGE ELEKTROFIZIOLOŠKE PROCEDURE	Visoko simptomatska de novo AF/A flater refrakterni na primenjenu terapiju	Simptomatska AF/A flater refrakterni na primenjenu terapiju	- Zatvaranje LAA - Implantacija ILR - Tilt-table test - Ambulantni monitoring ritma	Nivo II/III zaštite

osobljem i uz odgovarajuću upotrebu PPE (Odeljak 5) tokom postupka. Ako je potrebna intubacija, ovo treba izvesti van laboratorija EP da bi se izbegla kontaminacija. Boravak u bolnici uz sve prateće procedure (EKG, ehokardiografija) treba smanjiti na minimum i sprovesti ih nakon kliničkog preispitivanja njihove potrebe.

9.9.3. Principi lečenja srčanih aritmija kod pacijenata sa potvrđenom COVID-19 infekcijom

Incidenca i tipovi sčane aritmije koje su direktne posledice COVID-19 infekcije su trenutno nepoznati. U jedno-centričnoj retrospektivnoj studiji koja je uključivala 138 hospitalizovanih pacijenata sa COVID-19 plućnom infekcijom u Vuhanu, Kina, srčane aritmije su bile prisutne kod 23 pacijenta (16,7%), a akutno srčano oštećenje kod 10 (7,2%) pacijenata (definisano kao porast troponina ili nove EKG ili ehokardiografske abnormalnosti). Srčane aritmije su smatrane glavnim komplikacijama i češće su se javljale kod pacijenata koji su premešteni u JIKN, suprotno pacijentima koji su lečeni na opštim odeljenjima (16(44%) od 36 pacijenata naspram 7(6,9%) od 102 pacijenta, $p < 0,001$). Međutim, tip i trajanje aritmija nisu naznačeni u ovom izveštaju.

Uopšteno, hitne mere zbrinjavanja aritmija se neznajno razlikuju od principa lečenja istih u ne- COVID-19 pacijenata i treba da prate smernice ESC, European Heart Rhythm Association i srodnih vodiča.

9.9.3.1. Tahiaritmije

9.9.3.1.1. Supraventrikularna tahikardija

Nema specifičnih izveštaja o incidenci ne-AF/atrijalni flater tip paroksizmalne supraventrikularne tahikardije

(PSVT) tokom COVID-19 infekcije. U teoriji, pogoršanje poznate PSVT ili novonastala PSVT može se desiti u pacijenata sa COVID-19 infekcijom. Posebna pažnja je posvećena tokom COVID-19 pandemije prolaznoj nemogućnosti izvođenja procedura kateter ablacija kao konačnog načina lečenja, rizik od nozokomijalne infekcije tokom ponavljanih poseta u UC (*Urgentni centar*) i mogućnosti terapijske interakcije sa antiaritmijским lekovima (AAL) (vidi poglavlje 10.).

Intravenozno adenozin se verovatno može bezbedno koristiti za akutnu terminaciju, ali potvrdni podaci nedostaju;

- Terapija za održavanje sa beta blokatorima (ili blokatorima kalcijumskih kanala (BKK) ako su BB kontraindikovani) trebalo bi da se započne sa nižim dozama. Interakcija leka sa antiviralnim lekovima trebalo bi da se procenjuje, uključujući izbegavanje bradikardije do izbegavanja prekomerne QT prolongacije (vidi poglavlje 10);
- Nakon COVID-19 pandemije, indikacija za kateter ablaciju trebalo bi da se razmotri.

9.9.3.1.2. Atrijalna fibrilacija i flater

Nema specifičnih izveštaja o pojavi AF za vreme COVID-19 infekcije. Verovatno je da AF-ju može izazvati COVID-19 infekcija (temperatura, hipoksija, adrenergički tonus), bilo novonastalu ili rekurentnu. U pacijenata sa teškom pneumonijom, ARDS ili sepsom, zna se da je incidenca AF za vreme hospitalizacije visoka. Navodno 23-33% kritično bolesnih pacijenata sa sepsom ili ARDS imalo je recidiv AF i 10% je razvilo novonastalu AF. Novonastala AF u sepsi i ARDS je povezana sa kratkoročnim i dugoročnim mortalitetom, veoma visokom dugoroč-

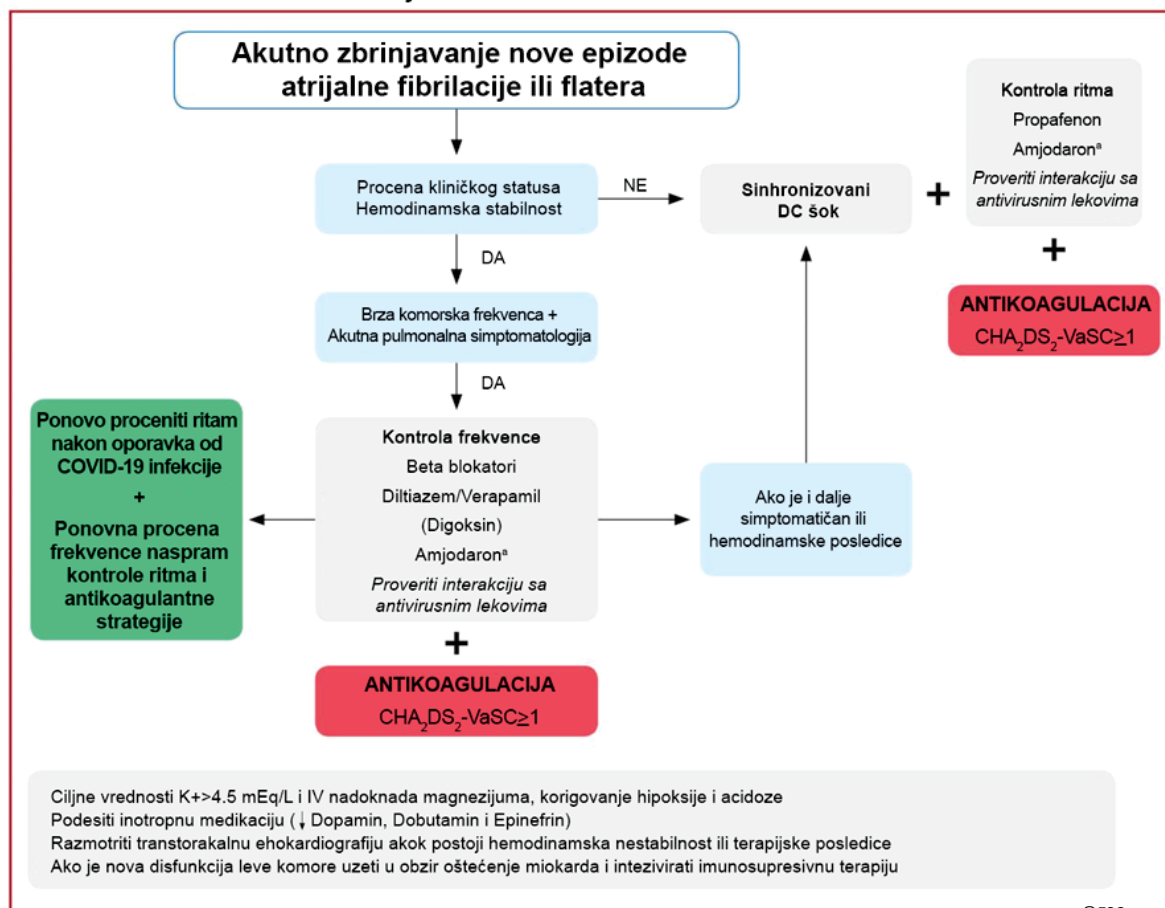
nom stopom recidiva i visokim rizikom od srčane slabosti i moždanog udara. U skorašnjem izveštaju iz Italije, među 355 bolesnika sa COVID-19 koji su umrli (prosečne starosti 79,5 godina, 30% žene), retrospektivnim pregledom grafikona je identifikovana istorija AF u 24,5%. Ovo otkriće podržava procene da posebno stariji pacijenti koji su primljeni u bolnicu (i JIKN) sa COVID-19 povezanom pnemonijom, ARDS i sepsom učestalo razvijaju novonastalu ili rekurentnu AF, koje dalje mogu komplikovati lečenje. Specifični precipitirajući faktori u ovom okruženju su hipokalijemija i hipomagnezijemija (indukovana mučninom, anoreksijom, dijarejom i lekovima), metaboličkom acidozom, upotreba inotropnih agenasa (posebno dobutamina i dopamina), ventilaciona asinhronija, preopterećenje volumenom, povišeni tonus simpatikusa, inflamacija, hipoksija, ishemija, bakterijska superinfekcija i miokardno oštećenje.

Kao i kod svih pacijenata sa AF, ciljevi lečenja uzimaju u obzir kontrolu komorske frekvence, kontrolu ritma i profilaksu tromboembolijskih komplikacija. Specifično u kontekstu COVID-19 infekcije treba uzeti u obzir sledeća razmatranja (Slika 16):

- U pacijenata sa hemodinamskom nestabilnošću usled novonastale AF ili atrijskog flatera, električna kardioverzija se može razmotriti. Za to je međutim potrebno biti uravnotežen spram potreba za dodatnom opremom i osobljem oko pacijenta, i mogućom potrebom za intubacijom (sa visokim rizikom od stvaranja viralnog aerosola);

- U kritično bolesnih pacijenata sa hemodinamskom nestabilnošću usled novonastale AF/atrijskog flatera, i.v. amiodaron je antiaritmijski lek izbora za kontrolu srčanog ritma, međutim njegovu kombinaciju sa hidroksihlorokinom i/ili azitromicinom poželjno je izbegavati. Ako se upotrebi, benefite lečenja treba odmeravati naspram proaritmogenog rizika usled QT prolongacije (vidi poglavlje 10, Tabelu 15);
- U pacijenata sa teškom respiratornom insuficijencijom, kardioverzija verovatno neće pružiti dugoročnu korist bez intenziviranog lečenja pratećih stanja hipoksemije, inflamacije, i drugih reverznih izazivača kao hipokalijemija i hipomagnezijemija, metabolička acidoza, infuzija kateholamina, opterećenje volumenom, povišenim simpatičkim tonusom i bakterijskom superinfekcijom;
- U hospitalizovanih pacijenata na antivirusnoj terapiji u novonastaloj ili recidivu AF/atrijskog flatera, ali bez hemodinamske nestabilnosti, poželjan je prekid terapije antiaritmijom lekovima (AAL) (posebno sotalol i flekanid, ali verovatno i za amiodaron i propafen) i uvođenje kontrole srčane frekvence sa beta blokatorima (ili blokatorima kalcijumskih kanala (BKK), ako ne postoje kontraindikacije, sa ili bez digoksina; paziti na interakcije lekova) je poželjna da bi se obezbedilo bezbedno davanje antiviralne terapije, kao razumne terapijske opcije. Spontana konverzija u sinusni ritam može se desiti u roku od nekoliko sati do dana u srazmeri stabilnih bolesnika sa COVID-19 sa skorašnjom pojavom AF i blage do umerene kliničke prezentacije bez naglašene inflamacije;

Slika 16. Pretkomorske tahiaritmije



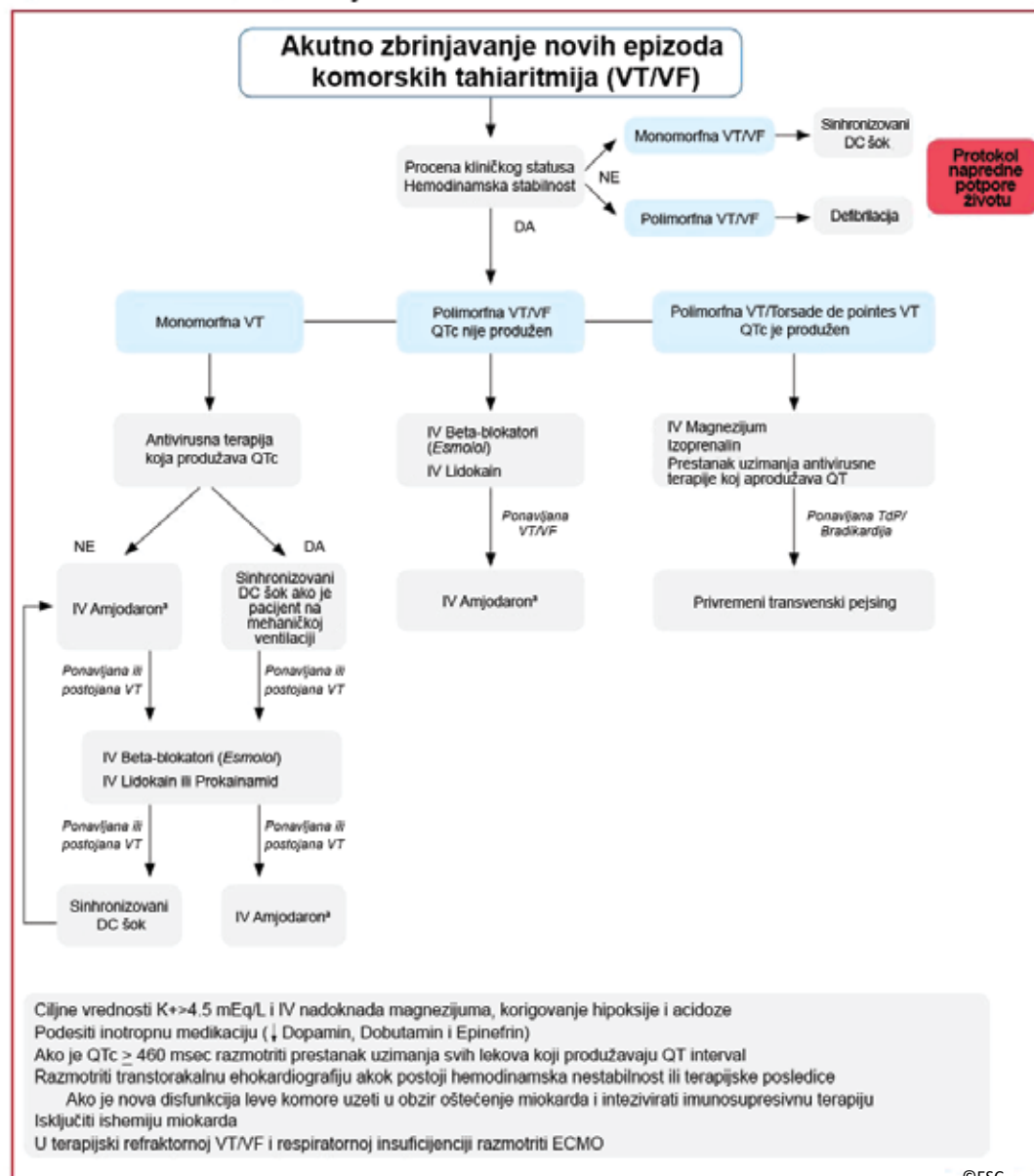
- U hospitalizovanih pacijenata sa novonastalim atrijalnim flaterom, kontrola srčane frekvence može biti izazovnija nego u AF. Ako pacijent ostaje simptomatičan ili postoje hemodinamske posledice, električna kardioverzija se može uzeti u obzir;
- Antikoagulacija za prevenciju AF-uzrokovanog moždanog udara ili sistemske embolizacije, trebalo bi se voditi CHA2DS2-VAS skorom (i ne kliničkim tipovima AF ili trenutnim ritmičkim statusom). Antikoagulantna terapija se može razmotriti u muških i ženskih pacijenata sa CHA2DS2-VAS skorom ≥ 1 i ≥ 2 , redosledom, i ona je indicirana u muških i ženskih pacijenata sa CHA2DS2-VAS skorom ≥ 2 i ≥ 3 , redosledom;
- Potrebe za ehokardiografijom treba uravnotežiti spram neophodnosti bliskog kontakta zdravstvenog osoblja i pacijenta i kontaminacije opreme. Samo ako se smatra obaveznim za hitan terapijski tretman u kritično bolesnih pacijenata može se koristiti za procenu funkcije leve komore, perikarda i miokarda. TTE je generalno poželjna, dok TEE izbegavajte zbog stvaranja aerosola. TTE treba odložiti nakon rekonvalescencije;
- Slično tome, TEE treba da se izbegava u rano započetoj antikoagulaciji u novonastaloj AF ili nastavkom kod novoprimljenih bolesnika sa COVID-19 i sa ranijom AF;
- Interakcije između lekova, uključujući antiviralne, antiaritmijske i antikoagulantne lekove trebalo bi razmotriti pre primene. (vidi poglavlje 10, tabelu 15 i tabelu 16).
- Posle oporavka od COVID-19 infekcije, terapijske izbore za kontrolu srčane frekvence i ritma treba preispitati i dugoročnu antikoagulaciju treba nastaviti zasnovanu na CHA2DS2-VASc skorom.

9.9.3.1.3. Ventrikularne aritmije

Iako nema izveštaja o incidenci ventrikularnih aritmija u opštoj populaciji pacijenata sa COVID-19 infekcijom, u skorašnjoj jednocentričnoj retrospektivnoj studiji iz Vuhana analizirana je pojava i značaj malignih ventrikularnih aritmija u 187 hospitalizovanih pacijenata sa potvrđenom COVID-19 infekcijom. Među 187 pacijenata (prosečne starosti 58±14,7 godina, 49% muškarci), 43 (23%) pacijenata je umrlo u toku hospitalizacije. Sve u svemu, 66 (35,3%) pacijenata je već imalo u osnovi kardiovaskularno oboljenje uključujući hipertenziju (32,6%), koronarnu bolest srca (11,2%), kardiomiopatije (4,3%) i 52 (27,8%) pacijenata je pokazalo oštećenje miokarda kako je naznačeno sa povišenim nivoom troponina T. Tokom hospitalizacije, maligne ventrikularne aritmije (definisane kao postojana VT ili VF) su se pojavile u 11 (5,3%) pacijenata. VT/VF se češće dešavala u pacijenata sa povišenim nivoom troponina (17,3% naspram 1,5%, $p < 0,001$). Ovi nalazi ukazuju da je novonastala maligna ventrikularna aritmija pokazatelj akutnog oštećenja miokarda i dozvoljava agresivnije imunosupresivno i antiviralno lečenje. U pacijenata sa istorijom kardiovaskularnih bolesti i ventrikularnih aritmija, pogoršanje poznate VT/VF može se pojaviti zbog infekcije COVID-19 kao okidača. Iako izveštaji nisu dostupni za COVID-19, prikazano je da postoji povezanost između povećane odgovarajuće ICD terapije i epidemije gripa. Posebna razmatranja tokom pandemije COVID-19 prikazana su na slici 17 i sažeta su ispod:

- Kod teških pacijenata koji ne dišu treba pratiti lokalni protokol osnovnih i naprednih mera potpore životu. Tokom pružanja osnovnih mera podrške životu, ventilacija se ne vrši, samo kompresije srca, kako bi se izbegao rizik od gutanja aerosola. Za napredne mere potpore životu, samo zdravstveno osoblje sa potpunom ličnom zaštitnom opremom ispunjava uslove za obavljanje intubacije;
- U pacijenata sa VF treba izvršiti asinhronu defibrilaciju, i u pacijenata sa hemodinamski nestabilnom VT treba načiniti sinhronizovanu električnu kardioverziju;
- U pacijenata sa postojanom monomorfom VT:
- Električnu kardioverziju treba razmotriti kod pacijenata koji uzimaju kombinaciju antiviralnih lekova koji produžavaju QT interval, posebno u slučaju da je pacijent na ventilacionoj potpori;
- Intravenski prokainamid (ako je dostupan) ili lidokain, može se uzeti u obzir u pacijenata koji uzimaju kombinaciju antiviralnih lekova koji produžavaju QT interval i ako dopušta hemodinamski status;
- Intravenski amjodaron može se uzeti u obzir u pacijenata sa poznatom strukturalnom bolesti srca i oslabljenom funkcijom LK; međutim njegovo delovanje je sporo za konverziju VT, i kombinaciju sa hidroksihlorokinom i azitromicinom poželjno je izbegavati zbog QTc efekata. Korist od lečenja treba da bude izbalansirana sa proaritmogenim rizikom zbog produženja QT intervala (vidi poglavlje 10, tabela 15)
- U kritično bolesnih pacijenata sa COVID-19 infekcijom i rekurentnom postojanom VT i rekurentnom VF (VF „olujna“), i.v. amjodaron je antiaritmijski lek izbora. Međutim, njegovu kombinaciju sa hidroksihlorokinom i/ili azitromicinom poželjno je izbegavati i korist od lečenja treba da bude izbalansirana sa proaritmogenim rizikom zbog produženja QT intervala (vidi poglavlje 10, tabela 15)
- Intravenski lidokain može se smatrati sigurnijim, ali manje efikasnijom alternativom od amjodarona, posebno ako se u osnovi sumnja na ishemiju miokarda;
- Treba uzeti u obzir i dodavanje simpatičke blokade (npr. Esmolol);
- Intubacija (sa svim rizikom od širenja virusa), sedacija i ventilacija mogu se uzeti u obzir da prekinu VT;
- Može se razmotriti implantacija privremenog PM za terminaciju tahikardije “overdrive” pejsingom, uz balansiranje između moguće terapijske koristi i invazivnosti postavljanja elektrode sa rizikom za osoblje. U nedostatku funkcionalne sale za kateterizaciju srca, može se razmotriti ubacivanje elektrode sistema privremenog PM sa balonom u slučaju nužde;
- U pacijenata sa teškom akutnom respiratornom insuficijencijom trebalo bi razmotriti korekciju reverzibilnih okidača koji se nalaze u osnovi kao hipoksija, hipovolemija, poremećaja elektrolita kao hipokalijemija i hipomagnezijemija, metabolička acidoza, infuzije kateholamina, opterećenje volumenom, povišen simpatički tonus, tamponada, pneumotoraks, ishemija, bakterijska superinfekcija i proaritmogeni lekovi;
- Posebnu pažnju bi trebalo posvetiti prevenciji TdP VT u tretmanu COVID-19 infekcije;

Slika 17. Komorske tahiaritmije



- TdP je polimorfna VT povezana sa produženjem QT intervala koja je pokrenuta antiviralnim lekovima koji produžavaju QT interval (hidroksihlorokin i azitromicin), posebno u kombinaciji sa antiaritmikima (posebno sotalol), poremećajem elektrolita (naročito K^{+} i Mg^{2+}), disfunkcijom bubrega, i/ili bradikardijom, posebno u žena i u pacijenata sa hipertrofijom LK ili smanjenom funkcijom LK;
- Terapija za TdP VT sastoji se od:
 - Prekid uzimanja svih lekova koji produžavaju QT interval;
 - Normalizovanje nivoa kalijuma (cilj > 4.5 mEq/L);
 - Intravenozna suplementacija magnezijuma;
 - Povećanje srčane frekvence, prekidom uzimanja bradikardnih sredstava, i ako je potrebno i.v. izoproterenol ili privremeni pejsing (uravnotežiti korist u odnosu na invazivnost plasiranja elektrode sa rizikom za osoblje). Izoproterenol je kontraindikovano u lečenju urođenog sindroma produženog QT. (LQTS);
- Polimorfna VT bez produženja QT intervala nije TdP ali obično ukazuje na ishemiju ili akutno oštećenje miokarda;

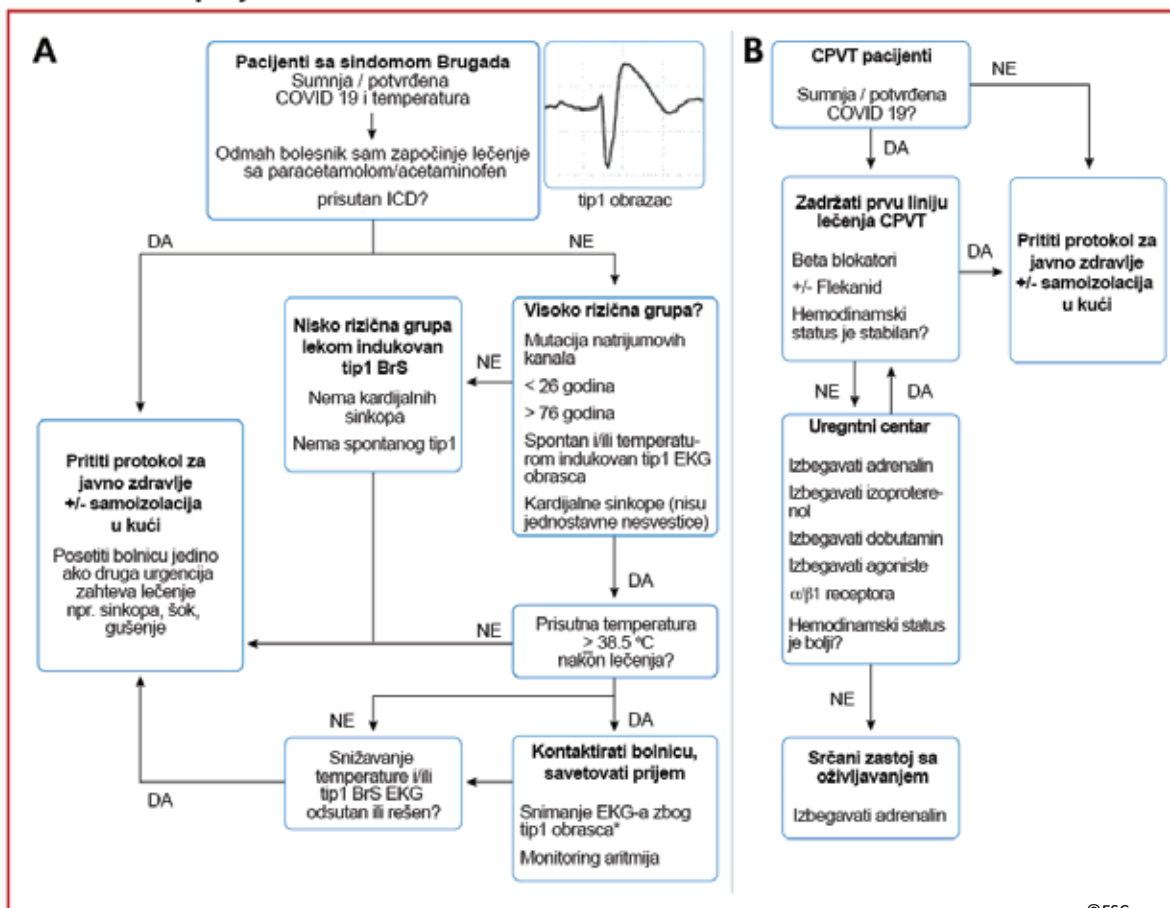
- Ehokardiografiju treba razmotriti u svih pacijenata sa novom malignom ventrikularnom aritmijom koje nisu povezane sa produženjem QT intervala, za procenu funkcije komore i stanja miokarda;
- Nakon oporavka od COVID-19 infekcije treba da se razmotri potreba za sekundarnom profilaksom ICD, kateeter ablacijom, ili spoljašnjim defibrilatorom koji se nosi (u slučaju sumnje na prolaznu kardiomiopatiju zbog miokarditisa).

9.9.3.1.4. Kanalopatije

Nema specifičnih izveštaja o pojavi kanalopatija u pacijenata sa COVID-19 infekcijom. Međutim, COVID-19 infekcija može da se pojavi kod poznatog urođenog LQTS, sindroma Brugada (BS), kateholaminske polimorfne ventrikularne tahikardije (CPVT) i sindrom kratkog QT vremena, sa rizikom od aritmije. Specifične interakcije ovih kanalopatija i COVID-19 su razmatrani u nedavnom prikazu.¹⁹⁴

Posebno razmatraje u urođenom LQTS sa COVID-19 infekcijom je kombinovanje antiviralnih lekova (hidrok-

Slika 18. Kanalopatije



* Idelano EKG snimanje sa V1 i V2 u četvrtom, trećem i drugom interkostalnom prostoru

©ESC

sihlorokinom i azitromicinom) i stresnih faktora (poremećaj elektrolita i disfunkcija bubrega) koji dalje mogu produžiti QTc. QTc treba pažljivo monitorisati. Treba zaustaviti uzimanje svih nepotrebnih lekova koji produžavaju QT interval, i ako je QTc > 500ms ili ako se QTc poveća za ≥ 60 ms od početnih vrednosti, onda treba preispitati bezbednost antivirusnih lekova koji produžavaju QT interval i nivo serumskog kalijuma treba održavati iznad $\geq 4,5$ mEq/L. (Poglavlje 10, Figura 19)

U BS sa COVID-19 infekcijom glavna briga je povišenom temperaturom izazvana maligna ventrikularna aritmija. Stoga, u svih pacijenata sa COVID-19 i BS, povišenu temperaturu treba agresivno lečiti sa paracetamolom. Kao što je prikazano u nedavno objavljenom prikazu slučaja, povišena temperatura izazvana COVID-19 može da dovede do simptomatskog BS. EKG monitorisanje treba razmotiti u visoko rizičnih BS pacijenata ako su antipiretici neefikasni ili se temperatura održava $> 38,5$ °C. (Slika 18, Panel A).

U pacijenata sa CPVT i COVID-19 infekcijom, beta-blokatori i flekanid treba nastaviti uz praćenje interakcije leka sa antivirusnim lekovima (vidi Poglavlje 10, Slika 15) i u kritično bolesnih pacijenata, infuzije kateholamina treba primenjivati sa velikim oprezom, zahtevajući stalno nadgledanje (Slika 18, Panel B).

9.9.3.2. Bradikardije

Nema specifičnih izveštaja o pojavi bradiaritmija u COVID-19 infekciji. U teoriji, pogoršanje bolesti sprovodnog sistema ili sinusnog čvora ili novonastali AV blok visokog

stepena ili disfunkcija sinusnog čvora mogu se desiti u pacijenta sa COVID-19 infekcijom, posebno u slučaju kada je zahvaćen miokard. Eksperimentalna studija iz 1999. godine pokazala je da zečevi inficirani korona virusom imaju EKG abnormalnosti uključujući AV blok drugog stepena sekundarni za miokarditis i srčanu slabost. Kod kritično bolesnih pacijenata u jedinici intenzivne nege, prolazna bradikardija i asistolija nastaju usled okretanja pacijenta za respiraciju, intubacije ili sukcije traheje verovatno kao posledica prolaznog povećanja vagalnog tonusa.¹⁸⁹ Hipoksemiju treba isključiti.

Nesklad između srčane frekvence i temperature je posmatran u pacijenta sa COVID-19 infekcijom.^{5, 85} Srčana frekvencija je na prijemu bila oko 80 otkucaja u minuti, što je sporije nego što se očekivalo kod ovih pacijenata sa povišenom temperaturom. Ovo je primećeno i kod drugih zaraznih bolesti poput tifusne groznice.

Posebno treba razmotriti implantaciju trajnog PM u pacijenata sa COVID-19 jer je loša prognoza za pacijente na veštačkoj ventilaciji, povećan rizik za bakterijsku superinfekciju i infekciju PM sistema kod kritično teških bolesnika, rizik od nozokomijalne infekcije tokom implantacije uređaja kod pacijenta negativnih na COVID-19 (vidi gore) i prolazna bradiaritmija kao posledica antivirusne terapije.

- Neki modaliteti lečenja koji se koriste u COVID-19 infekciji mogu da povećaju verovatnoću za AV blok ili blok grane Hisovog sistema, kao hlorokin (manje sa hidrosihlorokinom) ili fingolimod (Tabela 15.). Neki od ovih efekata mogu postati vidljivi tek nakon više nedelja;

- Stoga, oporavljene pacijente od COVID-19 infekcije treba upozoriti na simptome vrtoglavice, presinkope i sinkope, i da budu upućeni ako do njih dođe da se obrate medicinskoj nezi;
- Da bi se izbegla bradikardija kao rezultat interakcije između lekova potrebno je nadgledanje nivoa leka i prilagođavanje doze (vidi poglavlje 10);
- U slučaju postojane simptomatske bradikardije usled AV bloka ili rekurentne disfunkcije sinusnog čvora sa pauzama;
- Treba prekinuti uzimanje svih lekova koji izazivaju bradikardiju;
- Treba primeniti izoprenalin ili atropin;
- Treba razmotriti implantaciju privremenog PM;
- Nakon oporavka od COVID-19 infekcije treba preispitati potrebu za implantacijom trajnog PM.

10. Lečenje SARS-CoV-2 infekcije

Ključne tačke

- Postoji nedostatak dokaza o efikasnosti i riziku različitih strategija lečenja u pacijenata sa COVID-19 bolešću;
- U svih pacijenata koji se tretiraju antiviralnom terapijom od najveće važnosti je ispraviti promenljive predisponirajuće faktore koji produžavaju QT interval: elektrolitski disbalans, suvišni nepotrebni lekovi i bradikardija;
- Osnovni EKG snimci možda neće biti potrebni svima pre nego što započnu antivirusno lečenje, posebno ako su dostupni skorašnji EKG zapisi i nema kliničkih indikacija (poput neobjašnjene sinkope). Ovo štedi vreme zdravstvenom osoblju i smanjuje nozokomijalno širenje;
- Tokom lečenja preporučeno je EKG monitorisanje kako bi se uočilo produženje QT intervala (>500 ms ili >60 ms u odnosu na početnu vrednost);
- Raspodela resursa će se morati prilagođavati, lokalno zavisna od dostupnosti i potražnje. U skladu sa kontekstom, vredno je istražiti alternativne metode praćenja EKG-a (npr. kablovi za monitorisanje, EKG monitorisanje pametnim mobilnim telefonom, ručni uređaji);
- U bolesnika sa COVID-19 sa indikacijom za oralnu anti-koagulantnu terapiju treba uzeti u obzir funkciju bubrega i jetre i interakciju između oralnih antikoagulantnih lekova i terapija za COVID-19, kako bi se minimizirao rizik od krvarenja i tromboembolijskih komplikacija;
- U pacijenata koji ispunjavaju uslove za NOAK (tj. one bez mehaničkih protetskih zalistaka srca, umerene do teške mitralne stenoze ili antifosfolipidnog sindroma), NOAK se preferira u odnosu na VKA zbog njihove bolje sigurnosti i fiksog doziranja bez potrebe za laboratorijskim praćenjem antikoagulantnog efekta (otuda nema direktnog kontakta), bez obzira važno je pravilno doziranje NOAK-a i pridržavanje terapije;
- Dok se apiksaban, rivaroksaban ili edoksaban mogu dati kao oralni rastvori ili zdrobljene tablete (preko tubusa), teško bolesni COVID-19 pacijenti mogu se prebaciti na parenteralnu antikoagulaciju, koja nema klinički relevantne interakcije sa terapijom za COVID-19 (sa izuzetkom azitromicina, koji ne treba davati istovremeno sa UFH).

10.1. Razmatranje aritmogenih efekata terapije za COVID-19 i uticaja na korigovani QT interval

Strategije lečenja SARS-CoV-2 potencijalno koriste kombinaciju više lekova koji deluju sinergistički. Uprkos nedostatku konačnih dokaza o njihovoj efikasnosti, lekovi za koje se sumnja da imaju efekat da uništavaju virus i koji se koriste u lečenju su hlorokin/hidroksihlorokin, inhibitori proteaza (poput lopinavir-ritonavir ili u manjem broju slučajeva darunavir-kobicistat), remdesivir i azitromicin.¹⁹⁷⁻²⁰⁰ U specifičnim slučajevima se može primeniti interferon i za ARDS glukokortikoidi i/ili tocilizumab.²⁰¹

Hlorokin se široko koristi kao antimalarijski lek i u lečenju reumatskih bolesti poput sistemskog eritematoznog lupusa i reumatoidnog artritisa i za koji je otkriveno da sprečava in vitro rast SARS-CoV-2.¹⁹⁷⁻¹⁹⁹ Hidroksihlorokin je analog hlorokinu sa manje želudačne intolerancije i sa manje zabrinutosti za interakcije leka. In vitro je otkriveno da je hidroksihlorokin potentniji u inhibiciji SARS-CoV-2 od hlorokina.¹⁹⁸ U nedavnoj maloj kliničkoj studiji je objavljeno da se pozitivnost na SARS-CoV-2 u nazofaringealnim sekretima značajno smanjuje nakon 6 dana lečenja hidroksihlorokinom (tj. 10 dana nakon pojave simptoma) pacijenata sa COVID-19 (n=26) nasuprot pacijentima koji su dobili samo podržavajuću negu (n=16). Međutim, nekoliko glavnih ograničenja budi sumnju u značaj nalaza (mala veličina uzorka, nehomogene grupe sa razlikama u virusnim oštećenjima, broj dana od nastanka simptoma i kvalitet praćenja, prilično kasna primena leka, blizu očekivanog vremena klirensa virusa).²⁰² Prema tome, trenutni dokazi još uvek ne podržavaju da se in vitro aktivnost (hidroksi)hlorokina mogu prevesti i u klinički značajan ishod. Treba sačekati rezultate tekućih kliničkih ispitivanja efikasnosti hlorokina/hidroksihlorokina u lečenju SARS-CoV-2 pre nego što se daju definitivne preporuke za ili protiv upotrebe ovih lekova. Glavna briga sa ovim lekovima je rizik od veoma retkog produženja QTc intervala i TdP-iznenadna smrt. Nedavna metaanaliza je sugerisala da je rizik od aritmogene kardiotoksičnosti hinolina i strukturno sličnih antimalarijskih lekova minimalan (nema događaja iznenadne srčane smrti ili dokumentovanih VF TdP-a kod 35448 pojedinaca, od kojih su 1207 uzimali hlorokin).²⁰³ Međutim, tokom infekcije COVID-19 može biti povišen rizik za produženje QT intervala istovremenom primenom lekova koji produžavaju QT interval i/ili elektrolitski disbalans (hipokalijemija, hipomagnezijemija i-ili hipokalcijemija). Druga briga sa hlorokinom/hidroksihlorokinom je potencijalna pojava poremećaja provodljivosti, mada su one retke i izgleda uglavnom vezane za dugo lečenje (Tabela 15).

Inhibitor proteaze **lopinavir-ritonavir** pokazao se efikasnim protiv SARS-koronavirusa i MERS-koronavirusa in vitro i na životinjskim modelima.²⁰⁴⁻²⁰⁷ Nedavno je randomizirana kontrolisana otvorena studija sugerisala da je kod hospitalizovanih pacijenata sa teškom COVID-19 infekcijom, terapijska kombinacija lopinavir-ritonavir bez dodatne koristi u standardnom lečenju.²⁰⁸ Glavna kritika ove studije je odloženo vreme od početka bolesti do lečenja (srednja vrednost 13 dana). Važno je da nema

Tabela 15. Aritmološka razmatranja nove eksperimentalne farmakološke terapije za COVID-19 infekciju

	SF	AV KONDUKCIJA	QRS INTERVAL	QTS INTERVAL	RIZIK ZA TDP	INTERAKCIJE ANTIARITMIKA	KOMENTARI
HLOROKVIN	Blago ↓ $\Delta_{\text{HR}} = 14.8 \text{ ms}^{(206)}$	Blago ↑ $\Delta_{\text{HR}} = 14.8 \text{ ms}^{(206)}$	Blago ↑ $\Delta_{\text{HR}} = 95 \text{ ms}^{(206)}$	Umereno ↑ $\Delta_{\text{HR}} = 27-51 \text{ ms}^{(206-208)}$ $\uparrow \Delta_{\text{HR}}$ u 14.2% pacijenata ⁽²¹⁰⁾	Veoma nizak rizik za TdP (72 slučaja VF/VT/TdP/LQTS u FEARS registru)	TEŠKO* Amiodaron, Flekanid, Meklofen, Sotalol, Dofetilid UMERENO* Dizopiramid, Propafen, Kinidin, Digoksin BLAGO* Metoprolol, Nebivolol, Preprandiol, Timolol, Verapamil	Veoma nizak rizik za kardiološku bolest tokom hronične terapije ^(206, 207) U studiji sa SLE pokazana je negativna povezanost sa AVB ($P=0.01$), a njegovom dužom upotrebom (5.1 ± 6.9 naspram 1.0 ± 2.5 god., $P=0.018$) ⁽²⁰⁸⁾ Pročitajte se najčešće dešavaju sa predoziranje ili hroničnom terapijom (više godina) ⁽²⁰⁹⁾ Mučnina Rizici od retinopatije, miopatrije, miopatrije za vreme hronične terapije su ojačani
HIDROKSI- HLOROKVIN	Blago ↓ $\Delta_{\text{HR}} = 20-23 \text{ ms}^{(210)}$	Blago ↑	Blago ↑	Umereno ↑ $\Delta_{\text{HR}} = 25 \text{ ms}^{(210)}$	Veoma nizak rizik za TdP (2222 slučaja VF/VT/TdP/LQTS u FEARS registru)	Vidi Hlorokvin	Veoma nizak rizik za kardiološku bolest tokom hronične terapije ^(206, 211) Pročitajte se najčešće dešavaju sa predoziranje ili hroničnom terapijom (više godina) ⁽²¹²⁾ Mala kardiološka bolest u odnosu na Hlorokvin ⁽²¹³⁾ U studiji na trudnicama sa RoLA antileptima, AVB su znatno češći u onih koje ne uzimaju Hidroksihlorokvin ⁽²¹⁴⁾
AZITROMICIN	Blago ↓ ⁽²¹⁵⁾	Blago ↑ ⁽²¹⁶⁾	Blago ↑ ⁽²¹⁶⁾	Umereno- teško ↑ $\Delta_{\text{HR}} = 5-32 \text{ ms}^{(216-218)}$	Nizak rizik za TdP Kumulativna incidencija izmenadno sledeći smrti = 64.6% 1 ms. ⁽²¹⁹⁾ ROR za TdP = 4.75 u poređenju sa drugim terapijama (2.51-7.36) ⁽²²⁰⁾ ROR za izmenadno sledeći smrti = 1.47 u poređenju sa ne uzimajući makrolide ⁽²²¹⁾	TEŠKO* Amiodaron, Dizopiramid, Dofetilid, Flekanid, Propafen, Sotalol UMERENO* Beta blokatori, Digoksin	U studiji za vreme lečenja od prvog do petog dana, pacijenti koji su primili azitromicin imali su značajan porast rizika od prihvatljivosti (HR = 1.77; 95% CI, 1.20-2.62) u poređenju sa pacijentima koji su uzimali Amoksisilin ⁽²²²⁾
LOPINAVIR/ RITONAVIR	Nil	Umereno- teško ↑ $\Delta_{\text{HR}} = 33.5 \text{ ms}^{(223)}$	Blago ↑ $\Delta_{\text{HR}} = 7 \text{ ms}^{(223)}$	Umereno ↑ $\Delta_{\text{HR}} = 20 \text{ ms}^{(223)}$	Veoma nizak rizik za TdP (272 slučaja VF/VT/TdP/LQTS u FEARS registru) HR za TdP 1.02 (0.26-3.24) ⁽²²⁴⁾	TEŠKO* Amiodaron, Dronedaron, Dizopiramid, Dofetilid, Flekanid, Sotalol UMERENO* Lidokain, Meklofen, Propafen, Kinidin, Digoksin, svi beta-blokatori, Ca ²⁺ blokatori	Oglašeni su slučajevi AVB
TOCILIZUMAB	Nema opisanih EKG promena ⁽²²⁵⁾				Nepoznato	BLAGO* Amiodaron, Kinidin	
FINGOLIMOD SIPONIMOD	Umereno- teško ↓ $\Delta_{\text{HR}} = -23 \text{ bpm}^{(226)}$	Blago-umereno ↑	Nepoznato	Blago ↑	Nepoznato	UMERENO* Beta blokatori, Ca ²⁺ blokatori, Isradin, Amiodaron, Flekanid, Propafen	Oglašeni rizik ređe, prolazne i benigne bradikardije i AV kondukcione abnormalnosti ⁽²²⁷⁾ U studiji od 3591 pacijenta, 31 pacijent (0.8%) razvio je bra- dikardiju (<45 bpm), 62 pacijenta (1.6%) je imalo drugog stepena Mobitz i ili 2:1 AV blokovi ⁽²²⁸⁾ U studiji 5573 pacijenta novonastalog AVB prvog stepena je bilo 132 (2.4%) kod lečenih i 74 (0.5%) bolničkih pacijenata, i Whechabach (Mobitz tip1) AVB drugog stepena u 4 (0.07%) i 5 (0.1%) pacijenata, nema slučajeva AVB trećeg stepena. ⁽²²⁹⁾ U studiji na 66 pacijenata sa MS fingolimod dovedo do po- većane vagalne aktivnosti, koja je postojala čak i nakon 14 meseci nakon lečenja ⁽²³⁰⁾
REMDESIVIR	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato	Veoma ograničeni predklinički podaci pokazuju bezbednost ⁽²³¹⁾
INTERFERON ALFA-1	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato	Ograničeni podaci, slučajevi hipotenzije, aritmije i kardiomopatrije
RIBAVIRIN	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato	Nema sporednog dejstva na srce
METILPREDNI- ZOLON	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato	Mogu da uzrokuju elektrolitske distalacije Visoke doze IV prednizona mogu uzrokovati akutnu sinusnu bradikardiju ⁽²³²⁾ ili u MS pacijenata sinusnu tahikardiju, bra- dikardiju i ređe AF i VT ⁽²³³⁾

Interakcija antiaritmika:

* Ove lekove ne treba zajedno uzimati.

* Potencijalna interakcija (potrebno prilagođavanje doze/pazljivo monitoring)

* Slaba interakcija (potrebno prilagođavanje doze/verovatno da neće biti potrebno pažljivo praćenje)

AF - atrijalna fibrilacija, AV - Atrio-ventrikularna, AVB - AV blok, CI - Confidence Interval, FEARS - FDA Adverse Event Reporting System, SF - srčana frekvencija, HR - hazard ratio, LQTS - Sindrom produženog QT, MS - Multipla skleroza, N - nema izveštaja, OR - Odds ratio, ROR - Reporting Odds Ratio, RR - Risk ratio, SLE - Sistemski lupus eritematosus, TdP - Torsade de Pointes, VF - ventrikularna fibrilacija, VT - ventrikularna tahikardija.

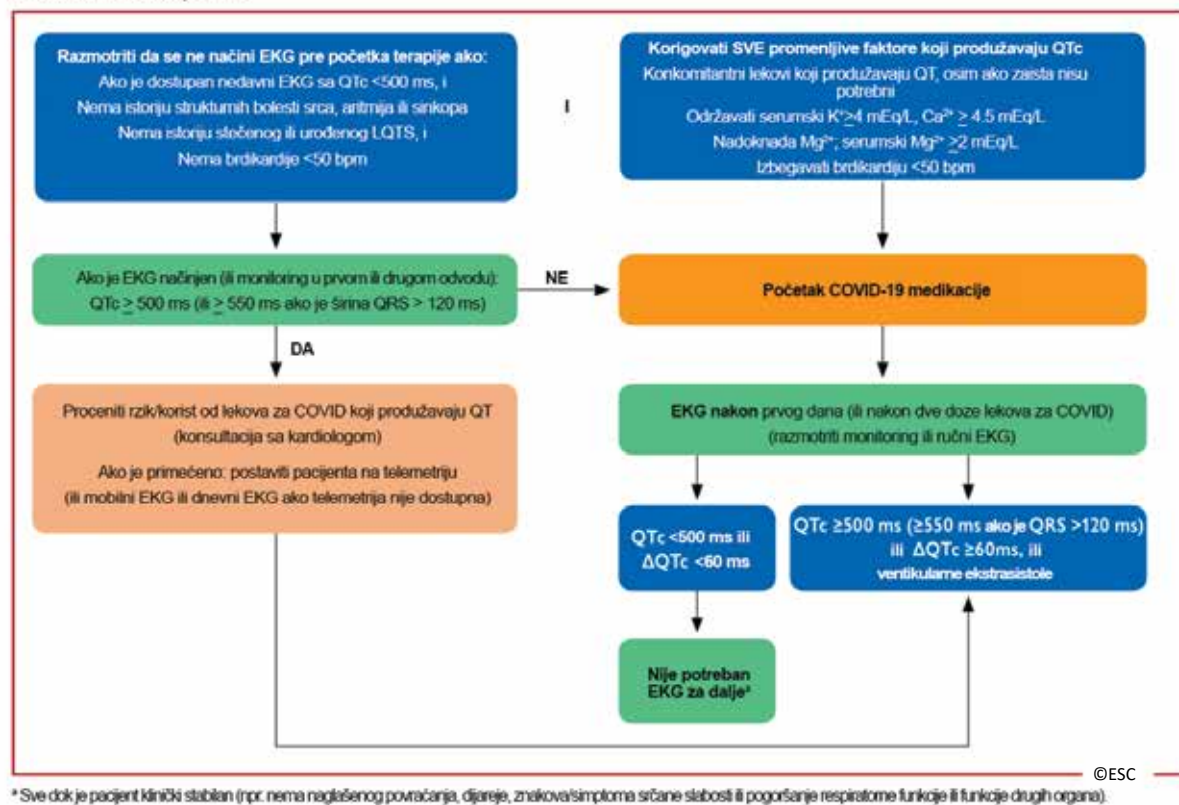
nikakvih opisa proaritmogenih glavnih neželjenih događaja, postojalo je samo jedno produženje QTc intervala u primeni lekova lopinavir-ritonavir (nema detalja o stepenu ili postojanju drugih konkomitantnih faktora koji produžavaju QTc interval).²⁰⁸ Međutim, opisane su važne interakcije lekova (uglavnom zato što potentni inhibitori CYP3A4 interferiraju sa metabolizmom (hidroksi)hlorokina) koje treba uzeti u obzir. U nekim kombinacijama prilagođavanje doze ili promene mogu biti potrebne (Tabela 15). Kada lopinavir-ritonavir nije dostupan ili postoji intolerancija, darunavir-kobicistat se koristi kao alternativa.

Studije in vitro i na životinjama sugerišu da je remdesivir (GS-5734) efikasan protiv zoonoza i epidemija izazvanih SARS-koronavirusom i MERS-koronavirusom.²⁰⁹⁻²¹¹ Tre-

nutno u toku epidemije SARS-CoV-2 postoji nekoliko randomiziranih kontrolisanih studija. Studije in vitro sugerišu bolju efikasnost remdesivira u poređenju sa lopinavir-ritonavir.²¹¹ Prednost remdesivira je što nema opisanih neželjenih intrakcija sa lekovima. Međutim, nema izveštaja o njegovom uticaju na trajanje QTc. Nažalost trenutno u svetu nije široko dostupan (samo u kliničkim ispitivanjima ili za upotrebu od strane Gilead Sciences, Inc.).

Anegdoteski dokazi koji podržavaju upotrebu azitromicina (koji je slab inhibitor CYP3A4) dolaze iz gore pomenute male otvorene randomizirane studije na pacijentima sa COVID-19 koji su lečeni hidroksihlorokinom (n = 26) nasuprot pacijentima koji su primili samo podržavajuću negu (n = 16). U 6 pacijenata je pokazano da doda-

Slika 19. Praćenje QTc



vanje azitromicina uz hidroksihlorokin značajno smanjuje pozitivnost na SARS-CoV-2 u nazofaringealnim sekretima u poređenju sa samim hidroksihlorokinom.¹⁹⁹ Azitromicin je u izolovanim slučajevima bio povezan sa produženjem QTc i TdP, uglavnom u osoba sa dodatnim faktorima rizika.^{212,213} Dve studije su ocenile povezanost hlorokina i azitromicina u prevenciji i lečenju malarije u Africi sa 114 i 1445 pojedinca, odnosno lečenih kombinacijom lekova.^{214,215} Udružena uzimanja hlorokina i azitromicina su pokazala prihvatljiv bezbednosni profil. Za detaljan pregled svih poznatih direktnih i indirektnih (kroz intrakcije lekova) aritmoloških efekata eksperimentalne farmakološke terapije u pacijenata sa COVID-19, videti tabelu 15.

10.1.1. Procena QTc zbog sprečavanja aritmije izazvane lekovima

Produženje QTc nekim lekovima teoretski može dovesti do nastanka polimorfne VT (TdP). Međutim ovo je veoma retka komplikacija i razmatranje mora biti uravnoteženo u odnosu na očekivanu korist terapije za pacijente sa COVID-19. Slika 19 daje praktičnu šemu za lečenje pacijenata sa ciljem da se spreči TdP, smernice o vremenu i ponavljanju EKG snimanja i za QTc merenja kako bi se izmenila terapija. Objavljene su i druge smernice za vođenje bolesnika.^{194,244} Ukratko sledeći koraci su potrebni kako bi se smanjio rizik od lekovima izazvanog TdP:

1. Identifikovati faktore rizika koji produžavaju QTc:

- Nepromenljivi faktori rizika. urođeni LQTS, poznato produženje QT intervala izazvano lekovima koji produžavaju QT, ženski rod, stariji od >65 godina, strukturne bolesti srca (AKS, dekompenzovana srčana slabost, hipertrofična kardiomiopatija), bubrežna insuficijencija, jetrena insuficijencija;

- Promenljivi faktori rizika: hipokalcemija, hipokalijemija, hipomagnezijemija, paralelna upotreba lekova koji produžavaju QTc i bradikardija;
- 2. Identifikovati i korigovati promenljive faktore rizika kod svih pacijenata. Serumski kalijum treba održavati visokim ($\geq 4,5 \text{ mEq/L}$).²⁴⁵
- 3. Načiniti početni EKG (12-kanalni ili jednokanalni zavisno od raspoloživosti resursa). Kod pacijenata sa početni QTc $\geq 500 \text{ ms}$ postoji rizik od razvoja TdP ili iznenadne smrti. Rizik/korist od lečenja u ovoj grupi treba pažljivo proceniti. Kod nekih pacijenata koji imaju nedavni EKG koji pokazuje normalan QTc i nema dokaza o većim kardiovaskularnim oštećenjima zbog COVID-19, može se razmotriti da se ne načini početni EKG, jer svaki EKG izlaže riziku zdravstveno osoblje i može kontaminirati opremu;
- 4. Načiniti EKG jedanput tokom lečenja. Ako pacijent ima QTc $\geq 500 \text{ ms}$ ili pokazuje $\Delta \text{QTc} \geq 60 \text{ ms}$, treba razmotriti prelazak na lek sa nižim rizikom produženja QTc, smanjenje primenjene doze ili nastavak plana lečenja. Pažljiv nadzor QTc (po mogućnosti uključujući telemetriju za nadgledanje aritmija) i ravnoteža elektrolita je obavezna.

Bradikardija produžava QT i olakšava pojavu TdP. Dok neki lekovi za COVID-19 imaju slab bradikardni efekat, takođe paralelnu primenu beta-blokatora, blokatora kalcijumskih kanala, ivabradina i digoksina treba proceniti. Ako se digoksin smatra obaveznim za pacijenta, treba razmotriti praćenje nivoa u plazmi (usled toga sa smanjivanjem doze, ako je potrebno).

10.1.2. Tehnički aspekti merenja QT intervala

Kod pacijenata kod kojih se elektrokardiografski verifikuje proširen QRS kompleks ($\geq 120 \text{ msec}$), kao posledica blo-

ka grane ili ventrikularnog pejsinga, neophodno je prilagođavanje QTc intervala. Formule su dostupne, ali bi jednostavniji pristup bio korišćenje QTc cut off vrednosti od 550ms umesto 500ms. Drugi sugerišu korišćenje grubog pravila za izračunavanje QT minus (širina QRS 100ms). Obzirom na ogromno opterećenje zdravstvenog sistema i rastući broj COVID-19 pacijenata, standardni 12-kanalni EKG snimak nije uvek lako napraviti. Trebalo bi razmotriti povećanu primenu modernih EKG uređaja koji se mogu nositi u ruci što je više moguće, kako bi se sačuvali resursi i ograničilo širenje virusa u najvećoj meri. U skorašnjoj studiji je upoređena dužina QTc u odvodima I i II dobijena standardnim 12-kanalnim EKG zapisom sa isečkom dobijenim iz ručno prenosivog EKG uređaja kod

99 zdravih volontera i 20 hospitalizovanih pacijenata u sinusnom ritmu, koji su tretirani dofetilidom ili sotalolom.²⁴⁶ QT izmeren prenosivim uređajem je pokazao odlično slaganje sa standardnim 12-kanalnim EKG-om, kako u normalnom opsegu, tako i kod pacijenata sa produženim QT intervalom.²⁴⁶ Ovaj ručno prenosivi uređaj (KardiaMobile 6L Alivecor) je pokazao visoku specifičnost za detekciju QTc > 450msec i stoga se može smatrati efektivnim ambulantnim uređajem za monitorisanje pacijenata sa produženim QTc. KardiaMobile 6L je skoro dobio odobrenje od strane FDA za QT monitorisanje i stoga može da se koristi kod COVID-19 pacijenata tretiranih lekovima koji produžavaju QT interval, kao što su hlorokin i hidroksihlorokin.

Tabela 16. Interakcije antikoagulantnih lekova sa COVID 19 terapijom

	NOAK					VKA			LMWH, UFH				
Antikoagulansi	DABIGATRAN	APIKSABAN	EDOKSABAN	RIVAROKSABAN	Komentari	VARFARIN	ACENOKUMAROL	FENPROKUMON	ENOKSAPARIN	FONDAPARINUKS	DALTEPARIN	HEPARIN	
COVID-19 terapije													
HLOROKIN 9,252,253	↑	↑	↑	↑	Bilo koji NOAC se može koristiti (s oprezom)								
HIDROKSIHLOROKIN 9,252,253	↑	↑	↑	↑									
AZITROMICIN 2,52	↑		↑	↑	Ako je CrCl <30 ml/min dabigatran bi trebalo izbegavati. Ako je funkcija bubrega oslabljena (CrCl <50 mL / min) rivaroksaban treba koristiti sa oprezom.	↑						↑	
ATAZANAVIR 252-254	↑	↑	↑ ^a	↑	Smanjena doza edoksabana (30 mg JD) može se koristiti sa oprezom	↑		↑					
LOPINAVIR/RITONAVIR 9,252-254	↔ ili ↓	↑ ^a	↑ ^a	↑	Dabigatran se može koristiti sa oprezom (treba izbegavati ako CrCl <30 mL / min)	↓	↓	↓↑					
RIBAVIRIN 9,252-254					Bilo koji NOAC se može koristiti (s oprezom)	↓							
REMDESIVIR 9,252,253													
FAVIRAVIR 252													
BEVACIZUMAB 252													
ECULIZUMAB 252													
TOCILIZUMAB 9,252,253		↓		↓			↓	↓	↓				
FINGOLIMOD 9,252													
INTERFERON 9,252													
PIRFENIDON 9,252													
METILPREDNISON 9,252							↓						↓
NITAZOKSANID 252,253							↑	↑	↑				

CrCl = klirens kreatinina; LMWH = heparin niske molekularne težine; NOAK = Non vitamin K oralni antikoagulansi; OD = jednom dnevno; UFH = nefrakcionirani heparin; VKA = antagonisti vitamina K

Svetlo siva boja: Nema podataka. Zelena boja: Ne očekuje se klinički značajna interakcija ili je potencijalna interakcija slabog intenziteta i ne zahteva dodatnu akciju/pracenje ili prilagođavanje doze. Žuta boja: Potencijalna interakcija koja može zahtevati dodatno nadgledanje (npr. češće pracenje INR-a ako su na VKA).

Narandžasta boja: Potencijalna interakcija koja može zahtevati prilagođavanje doze. Crvena boja: Lekovi se ne smeju davati istovremeno.

↑ Potencijalno povećana izloženost antikoagulantnim lekovima. ↓ Potencijalno smanjena izloženost antikoagulantnim lekovima. ↔ Nema značajnog uticaja na izloženost leku.

^a EMA oznaka proizvoda za edoksaban savetuje razmatranje smanjenja doze sa 60 mg jednom dnevno na 30 mg jednom dnevno uz istovremenu upotrebu jakih inhibitora P-glikoproteina.

^b Američka etiketa proizvoda za apiksaban predlaže upotrebu apiksabana u smanjenoj dozi (2.5 mg dva puta dnevno) ako je potrebno.

10.2 Razmatranja o upotrebi antikoagulantne terapije kod pacijenata sa COVID-19

Mnogi kardiološki pacijenti ili pacijenti sa drugom KV anamnezom će imati indikaciju za antikoagulaciju. Tabela 16 navodi moguće interakcije terapije za COVID-19 sa VKA, NOAK, LMWH i UFH. Pacijenti sa teškom kliničkom prezentacijom COVID-19 na oralnoj antikoagulaciji pri prijemu u ICU mogu se prebaciti na parenteralnu antikoagulaciju sa LMWH i UFH.

Ovde bismo želeli preformulisati uobičajene kriterijume za smanjenje doze NOAK, za one pacijente kod kojih se oralno lečenje može nastaviti. Za više detalja, uključujući procenu bubrežne (i jetrene) funkcije i ostala razmatranja kod pacijenata koji uzimaju NOAK, pogledajte 2018 EHRA Praktični vodič za upotrebu NOAK kod pacijenata sa AF.²⁴⁷

- Apiksaban: standardnu dozu (2 x 5 mg) treba smanjiti na 2 x 2,5 mg ako su dva od tri kriterijuma ispunjena (telesna težina <60 kg, starost > 80 godina, kreatinin u serumu >133 µmol/l [1.5mg/dL] ili klirens kreatinina [CrCl] 15–29 mL/min);
- Dabigatran: standardna doza 2x150 mg i 2x110 mg. Nema unapred određenog kriterijuma za smanjenje doze, ali prema etiketi leka, treba koristiti 2x110 mg ako je starost > 80 godina, uz istovremenu upotrebu verapamila i povećan rizik od gastrointestinalnog krvarenja;
- Edoksaban: standardnu dozu (1x60 mg) treba smanjiti na 1x30 mg ako je težina <60 kg, CrCl <50 ml/min, uz istovremenu terapiju jakim P-gp inhibitorom;
- Rivaroksaban: standardnu dozu (1x20 mg) treba smanjiti na 1x15 mg ako je CrCl <50 ml/min

Za pacijente sa oštećenim gutanjem, NOAK se mogu davati na sledeće načine:

- Davanje u zdrobljenom obliku (npr. preko nazogastrične sonde) ne menja bioraspoloživost apiksabana, edoksabana i rivaroksabana;²⁴⁸⁻²⁵⁰
- Apiksaban se može davati kao oralni rastvor ili preko nazogastrične ili želudačne sonde na prazan stomak (hrana smanjuje bioraspoloživost zdrobljenih tableta). Oralni rastvor apiksabana 5mg (12,5 ml oralnog rastvora (0,4 mg/mL) preko oralnih špricova sa 240 mL vode);
- Rivaroksaban se može davati u obliku oralnog rastvora ili preko nazogastrične sonde, sa nutritivnom suplementacijom (enteralne sonde ne smeju biti udaljene od želuca);
- Dabigatran kapsule ne smeju se otvarati, jer bi to rezultiralo povećanjem bioraspoloživosti leka za 75%.²⁵¹

11. Informacije za pacijente

Mnogo je postavljenih pitanja o pandemiji COVID-19.²⁷⁴ Šta je ceo spektar ozbiljnosti bolesti? Kakva je prenosivost? Koja je uloga asimptomatske/pre-simptomatske zaražene osobe? Koliko dugo je prisutan virus? Koji su faktori rizika za tešku bolest? Znanje se akumulira vrlo brzo, a naš zadatak je dostavljanje ključnih informacija pacijentima sa KVB.

Ključne tačke

- Informacije za pacijenta su od najvećeg značaja tokom pandemije COVID-19 kada je preraspodela medicinskih sredstava stvar rasprave;²⁷⁵
- Postojeća KVB ima direktan uticaj na rizik od SARS-CoV-2 i preživljavanje;²¹
- Pojava SARS-a može dovesti do KV komplikacija kao i tretmani koji se koriste za lečenje COVID-19 bolesti;
- Nedvosmislene informacije stanovništvu i pacijentima su ključne za bolju kontrolu lečenja bolesti i brzi razvoj specifičnih strategija lečenja.

11.1. Ko je u riziku za težak oblik SARS-CoV-2?

Postoji nekoliko kliničkih karakteristika povezanih sa lošim kratkoročnim ishodom manifestacija SARS-CoV-2.⁵⁴ Oni uključuju astmu, starost > 65-godina, HOPB, hroničnu srčanu slabost, srčane aritmije, koronarnu arterijsku bolest. Čini se da su ženski pol, terapija statinima ili ACE inhibitorima nezavisni protektivni faktori. Uticaj socijalne pozadine i etničke pripadnosti na preživljavanje zahteva dalje pojašnjenje. Ne treba interferirati uzročno-posledičnu vezu između terapije lekovima i preživljavanja s obzirom na nedostatak tekućih randomizovanih studija. Pacijente treba informisati i preduzeti mere predostrožnosti s naglaskom na mere socijalnog distanciranja kada je potencijalni rizik visok i medicinski resursi oskudni.

11.2. Moje lečenje tokom pandemije COVID-19?

- Bolest COVID-19 može pokrenuti destabilizaciju hronične KVB. Tome takođe može doprineti prekid hronične oralne terapije i pacijente treba informisati da potraže lekarsku pomoć pre bilo kakvih modifikacija lečenja;
- Doza aspirina data za sekundarnu prevenciju ateroskleroze nema antiinflamatorni potencijal i zbog toga je ne bi trebalo prekidati kod pacijenata sa COVID-19 bez ikakvih drugih relevantnih razloga, kao što su krvareće komplikacije ili potreba za neplaniranim invazivnim postupkom;

Tabela 17. Pridružena stanja koja mogu biti povezana sa težim tokom SARS-CoV-2 infekcije. Mnogima od ovih karakteristika godine su pridruženi faktor

• Hronična plućna bolest
• Stabilizovana srčana slabost (NYHA 3 ili 4)
• Lista čekanja za hirurške operacije srca
• Imuno-deficijencija ili prethodna transplantacija organa
• Hipertenzija
• Koronarna arterijska bolest
• Cerebrovaskularno oboljenje
• Dijabetes
• Teška gojaznost (> 40 kg/m ²)

Tabela 18. Potencijalne interakcije lekova koji se koriste za lečenje COVID-19

Lekovi koji se koriste za lečenje COVID-19	Interakcije	Akcija
Hlorokin i hidroksihlorokin	Betablokatori Lekovi koji produžavaju QT interval	Monitorisati EKG
Metilprednison	Varfarin	Monitorisati INR
Antiretrovirusni lekovi	Varfarin	Monitorisati INR
	Statini	Početi s malom dozom rosuvastatina ili atorvastatina
	NOAK	Izbegavajte apiksaban i rivaroksaban
	Antiaritmici	Koristite lekove koji produžavaju QT interval ili niske doze digoksina sa oprezom

Ovi lekovi će se primenjivati prilikom prijema u bolnicu. Za potpunu listu potencijalnih interakcija medikamenta upućujemo na tabele 15 (10.1) i 16 (10.2).

- Mnogi pacijenti s potencijalnim rizikom za SARS-CoV-2 leče se RAS inhibitorima uključujući ACEI. ACE2 olakšava ulazak koronavirusa u ćelije, ali nije inhibisan ACEI ili Ang II tip 1 blokatorima receptora ili regulisan ovim tretmanima. Iz tih razloga pacijenti ne bi trebalo da prekidaju lečenje bez medicinskog uputstva;^{52, 191}

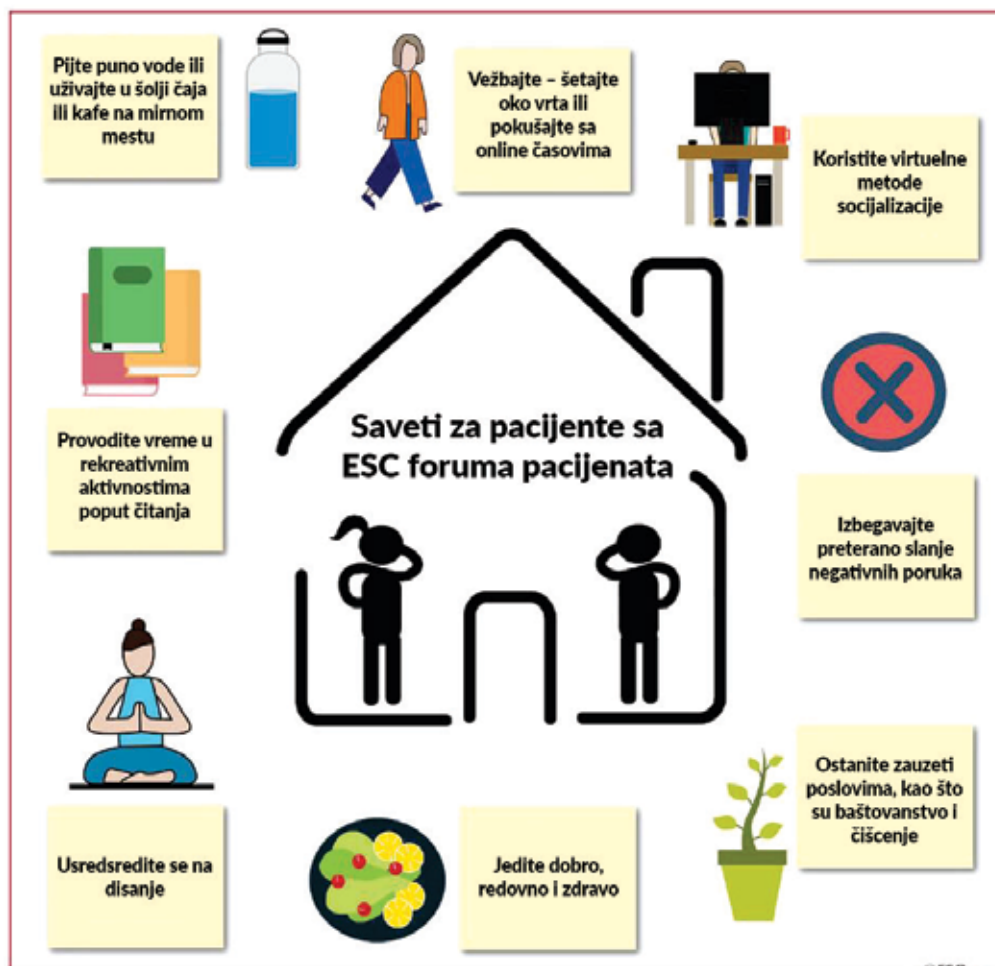
- Postoje neki tretmani koji će se možda morati prilagoditi kada se započinje specifična prateća terapija za COVID-19. Ovi tretmani se započinju tokom prijema u bolnicu i potencijalne interakcije lekova sumirane su u tabeli 17 i tabeli 18.

11.3. Interakcije sa drugima, zdrav stil života i medicinski saveti tokom pandemije COVID-19

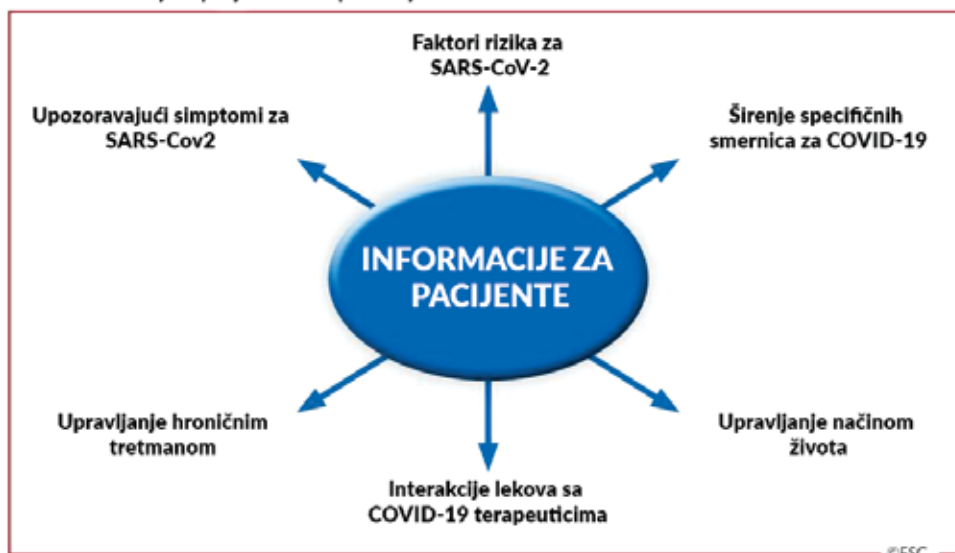
Sledeće informacije su važne za osobe sa KVB:

- Interakcije sa drugima:
- Izbegavajte bolesne ljude;
- Držite dva metra udaljenost od drugih pojedinaca kad god je to moguće;
- Temeljno perite ruke sapunom i toplom vodom najmanje 20 sekundi;
- Pokrijte usta ili nos kada kašljete ili kijate maramicom ili koristite unutrašnju stranu lakta;
- Izbegavajte dodirivanje očiju, nosa i usta;
- Da biste uklonili virus, često čistite površine poput kva-ka ili ručki pomoću dezinficijensa;
- Samoizolovati se u slučaju simptoma groznice, kašlja ili infekcije grudnog koša;
- Ostanite kod kuće koliko god je moguće;
- Održavajte fizičku aktivnost da biste izbegli VTE i održali kondiciju.

Pored toga, ljude treba podsticati da slede uputstva Ministarstva zdravlja i lokalnih vlasti u zemljama boravka, jer se ona mogu razlikovati.



Slika 20. Informacije za pacijente tokom pandemije COVID-19



- Zdrav način života:

Vodite zdrav način života (npr. zdravo jedite, prestanite sa pušenjem, ograničite unos alkohola, osigurajte adekvatan san i održavajte fizičku aktivnost).²⁵⁷ Izolacija i fizička ograničenja mogu dovesti do neaktivnosti i povećati rizik od VTE, u kombinaciji sa komorbiditetima. Fizička aktivnost, bilo u kućnom okruženju ili na otvorenom prostoru sa socijalnom distancom, poboljšaće dobro zdravstveno stanje i trebalo bi je snažno podsticati. Trebalo bi podsticati održavanje društvenih mreža.

- Medicinski savet:

- Nastavite sa prepisanim lekovima za KVB;
- Odmah potražite lekarsku pomoć ako se pojave simptomi kao što je bol u grudima. Nemojte zanemarivati simptome;
- Ne prekidajte kardiološke kontrole i odmah potražite savet kardiologa u slučaju pogoršanja KV stanja.

12. Saradnici

AUTORI

- Andreini, Daniele
Kardiološki centar Monzino, IRCCS, Milano
Odeljenje za kliničke nauke i zdravlje zajednice, Univerzitet u Milanu, Milano, Italija
- Arbelo, Elena
Odeljenje za aritmiju, Kardiološko odeljenje, Bolnica Clinic, Universitat de Barcelona, Barselona, Španija
IDIBAPS, Institut d'Investigacio August Pi i Sunier (IDIBAPS), Barselona, Španija
Centro de Investigacion Biomedica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, Španija
ECGen, fokus grupa za kardiogenetiku EHRA-e
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0424-6393>
- Barbato, Emanuele
Odeljenje za napredne biomedicinske nauke, Univerzitet „Federico II“, Napulj, Italija
- Bartorelli, Antonio L
Odeljenje za kliničke nauke i zdravlje zajednice Odeljenje za biomedicinu i zdravlje

Kliničke nauke „Luigi Sacco“, Univerzitet u Milanu, Milano, Italija

Monzino kardiološki centar, IRCCS, Milano, Italija

- Baumbach, Andreas

Centar za kardiovaskularnu medicinu i uređaje, Istraživački institut William Harveji, Kueen Univerzitet Mari u Londonu i Barts Heart Center, London, Velika Britanija

Medicinska škola sa univerziteta Iale, Nju Haven, SAD

- Behr, Elija R

Klinička akademska grupa za kardiologiju, Institut za molekularne i kliničke nauke, St. George's, Univerzitet u Londonu i Univerzitetske bolnice St George, NHS Foundation Trust, London

Velika Britanija. Evropska referentna mreža za kompleks za retke i niske prevalencije

Bolesti srca (ERN GUARDHEART; <http://guardheart.ern-net.eu>). ECGen, the

Fokus grupa za kardiogenetiku EHRA

- Berti, Serđo

U.O.C. Dijagnostička i interventna kardiologija, Kardiorakalno odeljenje, fondacija

Toskana G. Monasterio - bolnica za srce G. Paskuinucci, Massa, Italija

- Capodanno, Davide

Odeljenje za kardiologiju, A.O.U. Univerzitet u Kataniji „Policlinico G. Rodolico-San Marco“, Katanija, Italija

- Cappato, Riccardo

Istraživački centar za aritmiju i elektrofiziologiju, Kliničko-istraživački centar Humanitas, Rozzano, Italija

- Chieffo, Alaide

Interventna kardiološka jedinica, bolnica San Raffaele, Milano, Italija

- Collet, Jean-Philippe

Sorbonne Universite, akciona studijska grupa, UMR_S 1166, Institut de Cardiologie, Pitie Bolnica Salpetriere (AP-HP), Pariz, Francuska

- Cuisset, Thomas

Departement de Cardiologie, CHU Timone, Marsej F-13385, Francuska

INSERM, UMR1062, Prehrana, gojaznost i rizik od tromboze, Marseille F-13385, Francuska
 Faculte de Medecine, Aik-Marseille Universite, Marseille F-13385, Francuska

- Delgado, Viktorija

Heart Lung Centrum, Medicinski centar Univerziteta Leiden, Leiden, Holandija

- Dendale, Paul

Srčani centar Hasselt, bolnica Jessa, Hasselt, Belgija
 UHasselt, Medicinski fakultet i nauke o životu, Agoralaan, 3590 Diepenbeek, Belgija

- Simone, Giovanni

Centar za istraživanje hipertenzije, Univerzitetska bolnica Federico II, Napulj, Italija

- Dudek, Dariusz

2. odeljenje za kardiologiju i kardiovaskularne intervencije, Univerzitetska bolnica, 31-501
 Krakov, Poljska

Odeljenje za interventnu kardiologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Jageloniju, 31-202
 Krakov, Poljska

- Edvardsen, Thor

Odeljenje kardiologije Univerzitetska bolnica Oslo, Rikshospitalet, Sognsvannsveien 20, NO0372 Oslo, Norveška
 PO Bok 4950 Nidalen, NO-0424 Oslo, Norveška

- Elvan, Arif

Centar za srce Isala, Zvolle, Holandija

- Gilard, Martine

Kardiologija, Hopital Universitaire La Cavale Blanche, Brest, Francuska

- Gori, Mauro

Kardiovaskularno odeljenje i odeljenje za kardiologiju, bolnica Papa Giovanni KSKSIII, Bergamo, Bergamo Itali

- Grobbee, Diederick

Julius Global Health, Juliusov centar za zdravstvene nauke i primarnu negu, Univerzitet
 Medicinski centar Utrecht, Holandija

- Guzik, Tomasz J

Institut za kardiovaskularne i medicinske nauke, Univerzitet u Glasgovu, 120 Univerzitet
 Place, Glasgov G12 8TA, Ujedinjeno Kraljevstvo

Departman za medicinu, Medicinski fakultet Univerziteta Jagiellonian, Krakov, Poljska

- Halvorsen, Sigrun

Kardiološko odeljenje, Univerzitetska bolnica u Oslu i Univerzitet u Oslu, Oslo, Norveška

- Hansen, Tina B

Odeljenje za kardiologiju, Zeland univerzitetska bolnica, Roskilde, Danska
 Univerzitet Južna Danska, Odsek za regionalna zdravstvena istraživanja, Odense, Danska

- Haude, Michael

Medicinska klinika I, Stadtische Kliniken Neuss, Lukasrankenhaus GmbH, Nemačka (M.H.)

- Heidbuchel, Hein

Odeljenje za kardiologiju, Univerzitetska bolnica i Univerzitet Antwerpen, Antwerpen, Belgija

- Hindricks, Gerhard

Katedra za internu medicinu / kardiologiju / elektrofiziologiju, srčani centar Lajpcig,
 Univerzitetska bolnica i Leipzig Heart Institute (LHI) iz Lajpciga, Nemačka

- Ibanez, Borja

Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, Španija; CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, Španija
 IIS-Fundacion Jimenez Diaz Hospital, Madrid, Španija

- Karam, Nicole

Univerzitet Pariz, PARCC, INSERM, F-75015, Evropska bolnica Georges Pompidou, Pariz, Francuska

- Katus, Hugo

Odeljenje za kardiologiju, angiologiju i pneumologiju, Univerzitetska bolnica u Heidelbergu, Im Neuenheimer Feld 410, 69120, Hajdelberg, Nemačka

- Klok, Fredrikus A

Odeljenje za trombozu i hemostazu, Medicinski centar Univerziteta u Leiden-u, Leiden, The Nizozemska

- Konstantinides, Stavros V

Centar za trombozu i hemostazu, Johannes Gutenberg Universiti Mainz, zgrada 403, Langenbeckstr. 1, 55131 Majnc, Nemačka

Odeljenje za kardiologiju, Demokritski univerzitet iz Trakije, 68100 Aleksandroupolis, Grčka

- Landmesser, Ulf

Katedra za kardiologiju Univerziteta medicine Charite Berlin, Berlin, Nemačka
 Berlinski institut za zdravlje (BIH); Nemački centar za kardiovaskularna istraživanja (DZHK); Partner Site Berlin, Berlin, Nemačka

- Leclercq, Christophe

Univerzitet u Renu, CHU Rennes, INSERM, LTSI - UMR 1099, F-35000, Rennes, Francuska

- Leonardi, Serđo

Univerzitet Pavia Pavia i Fondazione IRCCS Policlinico S.Matteo Italija

- Lettino, Maddalena

Kardio-torakalno i vaskularno odeljenje, bolnica San Gerardo, ASST-Monza, Monza, Italija

- Marenzi Giancarlo

Centro Cardiologico Monzino, IRCCS, Milano, Italija

- Mauri, Josepa

Interventna kardiološka jedinica. Kardiološko odeljenje Bolnica Univerzitari Nemci Trias I Pujol. Badalona. Španija

Ministarstvo zdravlja Vlade Katalonije, Barselona, Španija

- Metra, Marco

Institut za kardiologiju, ASST Spedali Civili di Brescia; Odeljenje za medicinu i hirurgiju
 Specijalnosti, radiološke nauke i zdravlje Publich, Univerzitet u Breši, Breša, Italija

- Morici, Nuccia

Jedinica za intenzivni kardiologiju i kardiološki centar de Gašperis, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano - Dipartimento di Scienze Cliniche e Comunita, Universita degli Studi, Milano, Italija

- Mueller, Christian

Institut za kardiovaskularna istraživanja Bazel, Univerzitetska bolnica u Bazelu, Univerzitet u Bazelu, Bazel, Švajcarska

- Petronio, Anna Sonia

Kardiorakalno i vaskularno odeljenje, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa, Italija

- Potpara, Tatjana

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije, Dr Subotica 13, Beograd, Srbija

- Praz, Fabien

Kardiološko odeljenje, Univerzitetska bolnica Bern, Bern, Švajcarska

- Prendergast, Bernard

bolnica St Thomas i klinika Cleveland London, Velika Britanija

- Prescott, Eva

Centar za kardiovaskularna istraživanja, bolnica Bispebjerg Frederiksberg, Univerzitet u Kopenhagen, Kopenhagen, Danska

- Cena, Susanna

Royal Brompton i Harefield NHS Foundation Trust, Royal Brompton Hospital, London, Velika Britanija

- Pruszczyk, Piotr

Odeljenje interne medicine i kardiologije, Medicinski univerzitet u Varšavi, ul. Lindleia 4, 02-005 Varšava, Poljska

- Roffi, Marco

Kardiološko odeljenje Univerzitetske bolnice u Ženevi; Ženeva, Švajcarska

- Rosenkranz, Stephan

Klinika III za internu medicinu (kardiologija) i kardiovaskularni istraživački centar Keln (CCRC), Centar za srce na Univerzitetu u Kelnu, Nemačka (S.R.)

Centar za molekularnu medicinu Keln (CMMC), Univerzitet u Kelnu, Nemačka (S.R.)

- Sarkozi, Andrea

Kardiološko odeljenje, Univerzitetska bolnica Antwerpen, Univerzitet u Antverpenu, Antwerpen, Belgija

- Scherrenberg, Martijn

Srčani centar Hasselt, bolnica Jessa, Hasselt, Belgija
UHasselt, Medicinski fakultet i nauke o životu, Agoralaan, 3590 Diepenbeek, Belgija

- Seferović, Petar

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Srbija. 2. Srpska akademija nauka i umetnosti, Srbija

- Senni, Michele

Kardiovaskularno odeljenje i odeljenje za kardiologiju, bolnica Papa Giovanni KSKSIII, Bergamo, Bergamo, Italija

- Spera, Francesco R

Kardiološko odeljenje, Univerzitetska bolnica Antwerpen, Univerzitet u Antverpenu, Antwerpen, Belgija

- Stefanini, Giulio

Kardio centar, Klinička i istraživačka bolnica Humanitas IRCCS, Rozzano-Milan, Italija

- Thiele, Holger

Katedra za internu medicinu / kardiologiju, srčani centar Lajpcig na Univerzitetu u Lajpcigu, Lajpcig, Nemačka

- Torracca, Lucia

Odeljenje za kardiohirurgiju, Univerzitetska bolnica Humanitas, Rozzano, Milano, Italija

- Touiz, Rhian M

Institut za kardiovaskularne i medicinske nauke, Univerzitet u Glasgovu, 120 Univerzitet Place, Glasgov G12 8TA, Ujedinjeno Kraljevstvo

- Vilde, Arthur

Amsterdam UMC, Univerzitet u Amsterdamu, Centar za srce; odeljenje za kardiologiju, Amsterdam, Holandija

Evropska referentna mreža za retke i kompleksne bolesti srca sa slabom rasprostranjenosti (ERN GUARDHEART)

ECGen, fokusna grupa za kardiogenetiku EHRA-e

- Williams, Brian

Institut za kardiovaskularne nauke, Univerzitetski fakultet London (UCL), London, United Kraljevstvo

Universiti College London Hospital, London, Velika Britanija

- Vindecker, Stephan

Kardiološko odeljenje, Univerzitetska bolnica u Bernu, Inselspital, Univerzitet u Bernu, Bern, Švajcarska

RECENZENTI

- Abojani, Victor

UMR 1094 INSERM, Univerzitet u Limožu, Limož, Francuska

Odeljenje za kardiologiju, Univerzitetska bolnica Limoges, Limoges, Francuska

- Anker, Stefan D.

Odeljenje za kardiologiju (CVK); i Berlinski institut za zdravstveni centar za regenerativne bolesti Terapije (BCRT), partnerski sajt Nemačkog centra za kardiovaskularna istraživanja (DZHK);

Charite Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Nemačka

- Baigent, Colin

Odeljenje za istraživanje zdravlja stanovništva u MRC-u, Nuffield Department za zdravlje stanovništva, Okford, Velika Britanija

- Birne, Robert A.

Dublinski institut za kardiovaskularno istraživanje, privatna bolnica Mater, Dublin, Irska; i Škola za farmaciju i biomolekularne nauke, Kraljevski koledž hirurga u Irskoj, Dublin, Irska

- Camm, A. John

Univerzitet St George u Londonu, Ujedinjeno Kraljevstvo

- Kaputi, Andrew J. Stevart

Naučni institut San Raffaele Pisana, Rim, Italija

- de Boer, Rudolf A.

Univerzitet u Groningenu, Univerzitetski medicinski centar Groningen, Odeljenje za kardiologiju, Groningen, Holandija

- Dimmeler, Stefanie
Institut za kardiovaskularnu regeneraciju, Univerzitet Goethe, Frankfurt, Nemačka
Nemački centar za kardiovaskularna istraživanja DZHK, Berlin, Nemačka, partnerska stranica Frankfurt Rajna-Majna, Nemačka
Kardiopulmonalni institut, Univerzitet Goethe u Frankfurtu, Nemačka
- Fitzsimons, Donna
Škola sestrinstva i primalje, Kueen's Universiti Belfast, Medicinski fakultet Život i Health Science, Belfast, VELIKA BRITANIJA
- Grani, Christoph
Odeljenje za kardiologiju Bern Universiti Universiti Bern Švajcarska
- Hamm, Christian
Univerzitet u Giessen-u, Kampus Kerckhoff, Centar za srce i toraks, Bad Nauheim, Nemačka
- lung, Bernard
Kardiološko odeljenje, bolnica Bichat, APHP, Pariz, Francuska
Universite de Paris, Francuska
- Kastrati, Adnan
Deutsches Herzzentrum Munchen, Technische Univerzitat i Nemački centar za Kardiovaskularna istraživanja (DZHK), partnerska veb lokacija Munich Heart Alliance, Nemačka
- Lancellotti, Patrizio
Odeljenje za kardiologiju, GIGA kardiovaskularne nauke, Univerzitet u Liege bolnici, srce
Valve klinika, CHU Sart Tilman, CHU Sart Tilman, 4000 Liege, Belgija
- Mehilli, Julinda
Univerzitetska bolnica Minhen, Univerzitet Ludvig-Maximilians i Nemački centar za kardiovaskularna istraživanja (DZHK), sajt partnera, Munich Heart Alliance, oboje u Minhenu, Nemačka
- Merkeli, Bela
Srčani i vaskularni centar, Univerzitet Semmelweis, Budimpešta, Mađarska
- Neubeck, Lis
School of Health and Social Care, Edinburgh Napier Univerzitet, Edinburgh, Velika Britanija
- Odening, Katja E.
Translaciona kardiologija, Odeljenje za kardiologiju, Inselspital, Univerzitetska bolnica Bern i Odeljenje za fiziologiju, Univerzitet u Bernu, Bern, Švajcarska
- Katedra za kardiologiju i angiologiju I, Univerzitet u srčanom centru u Frajburgu, Fakultet Medicina, Frajburg, Nemačka
- Piccolo, Raffaele
Odeljenje za kardiologiju, Odeljenje za napredne biomedicinske nauke, Univerzitet u Napulju
Federico II, Napulj, Italija
- Raber, Lorenz
Kardiološko odeljenje, Univerzitetska bolnica u Bernu, Univerzitet u Bernu, Bern, Švajcarska
- Reichlin, Tobias
Odeljenje za kardiologiju, Inselspital, Univerzitetska bol-

- nica u Bernu, Univerzitet u Bernu, Bern, Švajcarska
- Sabate, Manel
Interventno kardiološko odeljenje, Kardiovaskularni institut, Klinička bolnica, Univerzitet u Barselona, Barselona, Španija
 - Schulze, P. Christian
Odeljenje interne medicine I, Univerzitetska bolnica u Jeni, Univerzitet Friedrich Schiller, Jena, Nemačka
 - Simpson, Iain A.
Univerzitetska bolnica Sautempton, Sautempton. Velika Britanija
 - Søndergaard, Lars
Centar za srce, Rigshospitalet, Kopenhagen, Danska
 - Sousa-Uva, Miguel
Odeljenje za kardiohirurgiju, bolnica Santa Cruz, Lisbon, Portugalija i odeljenje Hirurgija i fiziologija, Kardiovaskularni istraživački centar, Medicinski fakultet, Porto Univerzitet, Porto
 - Storteck, Stefan
Odeljenje za kardiologiju, Inselspital, Univerzitetska bolnica u Bernu, Univerzitet u Bernu, Bern, Švajcarska
 - Tchetché, Didier
Clinique Pasteur, Toulouse, Francuska
 - Zeppenfeld, Katja
Odeljenje za kardiologiju Medicinskog centra Univerziteta Leiden, Leiden, Holandija

13. Literatura

1. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis* 2020. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30120-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120-1)
2. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, Jain SS, Burkhardt D, Kumaraiah D, Rabbani L, Schwartz A, Uriel N. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease. *Circulation* 2020. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941>
3. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology T. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2020;41(2):145-151. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003>
1. Zhao D, Liu J, Wang M, Zhang X, Zhou M. Epidemiology of cardiovascular disease in China: current features and implications. *Nat Rev Cardiol* 2019;16(4):203-212. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0119-4>
2. 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
3. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, Cuomo-Dannenburg G, Thompson H, Walker PGT, Fu H, Dighe A, Griffin JT, Baguelin M, Bhatia S, Boonyasiri A, Cori A, Cucunubá Z, FitzJohn R, Gaythorpe K, Green W, Hamlet A, Hinsley W, Laydon D, Nedjati-Gilani G, Riley S, van Elsland S, Volz E, Wang H, Wang Y, Xi X, Donnelly CA, Ghani AC, Ferguson NM. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *The Lancet Infectious Diseases* 2020. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7)

4. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>
5. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
6. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Bondi-Zoccai G, Brown TS, Nigoghossian C, Zidar DA, Haythe J, Brodie D, Beckman JA, Kirtane AJ, Stone GW, Krumholz HM, Parikh SA. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>
7. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>
8. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J* 2020. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa231>
9. Yu CM, Wong RS, Wu EB, Kong SL, Wong J, Yip GW, Soo YO, Chiu ML, Chan YS, Hui D, Lee N, Wu A, Leung CB, Sung JJ. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome. *Postgrad Med J* 2006;82(964):140-4. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2005.037515>
10. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L, Tai Y, Bai C, Gao T, Song J, Xia P, Dong J, Zhao J, Wang F-S. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine* 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
11. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, Wang H, Wan J, Wang X, Lu Z. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>
12. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, Gong W, Liu X, Liang J, Zhao Q, Huang H, Yang B, Huang C. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiology* 2020. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
13. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol* 2020. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286>
14. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019;17(3):181-192. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>
15. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579(7798):270-273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
16. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, Tamin A, Harcourt JL, Thornburg NJ, Gerber SI, Lloyd-Smith JO, de Wit E, Munster VJ. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>
17. Zhao S, Lin Q, Ran J, Musa SS, Yang G, Wang W, Lou Y, Gao D, Yang L, He D, Wang MH. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *Int J Infect Dis* 2020;92:214-217. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.050>
18. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, Tan KS, Wang DY, Yan Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res* 2020;7(1):11. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
19. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, Wang Z, Li J, Li J, Feng C, Zhang Z, Wang L, Peng L, Chen L, Qin Y, Zhao D, Tan S, Yin L, Xu J, Zhou C, Jiang C, Liu L. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci* 2020;63(3):364-374. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1643-8>
20. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
21. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
22. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science* 2020;367(6485):1444-1448. <https://doi.org/10.1126/science.abb2762>
23. Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora AC, Motta-Santos D, Alenina N, Bader M, Campagnole-Santos MJ. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System: Focus on Angiotensin-(1-7). *Physiol Rev* 2018;98(1):505-553. <https://doi.org/10.1152/physrev.00023.2016>
24. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, Somasundaran M, Sullivan JL, Luzuriaga K, Greenough TC, Choe H, Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426(6965):450-4. <https://doi.org/10.1038/nature02145>
25. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Muller MA, Drosten C, Pohlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
26. Wu Y. Compensation of ACE2 Function for Possible Clinical Management of 2019-nCoV-Induced Acute Lung Injury. *Virology* 2020. <https://doi.org/10.1007/s12250-020-00205-6>
27. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004;203(2):631-7. <https://doi.org/10.1002/path.1570>
28. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* 2020. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>
29. Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00059-020-04909-z>
30. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovascular Research* 2020. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa078>
31. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8)
32. Kuster GM, Pfister O, Burkard T, Zhou Q, Twerenbold R, Haaf P, Widmer AF, Osswald S. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur Heart J* 2020. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa235>
33. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, Diz DI, Gallagher PE. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation* 2005;111(20):2605-10. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461>
34. Deshotels MR, Xia H, Sriramula S, Lazartigues E, Filipeanu CM. Angiotensin II mediates angiotensin converting enzyme type 2

- internalization and degradation through an angiotensin II type I receptor-dependent mechanism. *Hypertension* 2014;64(6):1368-1375. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03743>
35. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMSr2005760>
 36. Sun ML, Yang JM, Sun YP, Su GH. [Inhibitors of RAS Might Be a Good Choice for the Therapy of COVID-19 Pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020;43(3):219-222. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.016>
 37. Danser AHJ, Epstein M, Batlle D. Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic: At Present There Is No Evidence to Abandon Renin-Angiotensin System Blockers. *Hypertension* 2020:HYPERTENSIONAHA12015082. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082>
 38. Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, Cani DS, Cerini M, Farina D, Gavazzi E, Maroldi R, Adamo M, Ammirati E, Sinagra G, Lombardi CM, Metra M. Cardiac
 39. Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096>
 40. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg F, Madhur MS, Tomaszewski M, Maffia P, D'Acquisto F, Nicklin S, Marian AJ, R. N, Murray E, Guzik B, Berry C, Touyz RM, Kreutz R, Wang DW, Saggiocco O, Crea F, Thomson EC, McInnes I. COVID-19 and the cardiovascular system - implications for risk assessment, diagnosis and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2020;In press. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa106>
 41. Drummond GR, Vinh A, Guzik TJ, Sobey CG. Immune mechanisms of hypertension. *Nat Rev Immunol* 2019;19(8):517-532. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0160-5>
 42. Maffia P, Guzik TJ. When, where, and how to target vascular inflammation in the post-CANTOS era? *Eur Heart J* 2019;40(30):2492-2494. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz133>
 43. Li Z, Guo X, Hao W, Wu Y, Ji Y, Zhao Y, Liu F, Xie X. The relationship between serum interleukins and T-lymphocyte subsets in patients with severe acute respiratory syndrome. *Chinese medical journal* 2003;116:981-4.
 44. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 2020;395(10223):497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
 45. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
 46. Siedlinski M, Jozefczuk E, Xu X, Teumer A, Evangelou E, Schnabel RB, Welsh P, Maffia P, Erdmann J, Tomaszewski M, Caulfield MJ, Sattar N, Holmes MV, Guzik TJ. White Blood Cells and Blood Pressure: A Mendelian Randomization Study. *Circulation* 2020. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045102>
 47. Youn JC, Yu HT, Lim BJ, Koh MJ, Lee J, Chang DY, Choi YS, Lee SH, Kang SM, Jang Y, Yoo OJ, Shin EC, Park S. Immunosenescent CD8+ T cells and C-X-C chemokine receptor type 3 chemokines are increased in human hypertension. *Hypertension* 2013;62(1):126-33. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.00689>
 48. Chan JF, Yip CC, To KK, Tang TH, Wong SC, Leung KH, Fung AY, Ng AC, Zou Z, Tsoi HW, Choi GK, Tam AR, Cheng VC, Chan KH, Tsang OT, Yuen KY. Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/HeI real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay validated in vitro and with clinical specimens. *J Clin Microbiol* 2020. <https://doi.org/10.1128/JCM.00310-20>
 49. World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance, 2 March 2020. (2020; date last accessed). <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331329>
 50. China National Health Commission. National health commission of the people's republic of China. Chinese clinical guidance for covid-19 pneumonia diagnosis and treatment (7th edition). (March 16, 2020; date last accessed). <http://kjfy.meetingchina.org/msite/news/show/cn/3337.html>
 51. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, Tao Q, Sun Z, Xia L. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology* 2020:200642. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642>
 52. World Health Organization. Global surveillance for COVID-19 caused by human infection with COVID-19 virus: interim guidance, 20 March 2020. (2020; date last accessed). <https://extranet.who.int/iris/restricted/handle/10665/331506>
 53. Center for Disease Control and Prevention. Coronavirus (COVID-19). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/index.html>
 54. European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC technical report- Infection prevention and control for COVID-19 in healthcare settings - first update 12 March 2020 (March 12, 2020; date last accessed). <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-infection-prevention-and-control-healthcare-settings-march-2020.pdf>
 55. Cheng X. Protecting cardiologists during the COVID-19 epidemic – lessons from Wuhan, China. (March 26, 2020; date last accessed). <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/protecting-cardiologists-during-the-covid-19-epidemic-lessons-from-wuhan>
 56. Editor-in-Chief P, Yu L. Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment; 2020. <https://covid-19.alibabacloud.com/>
 57. Luo M, Cao S, Wei L, Tang R, Hong S, Liu R, Wang Y. Precautions for Intubating Patients with COVID-19. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 2020. <https://doi.org/10.1097/aln.0000000000003288>
 58. Center for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) - symptoms of Coronavirus. (March 20, 2020; date last accessed). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>
 59. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS, China Medical Treatment Expert Group for C. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
 60. World Health Organization. Advice on the use of masks in the context of COVID-19. (April 6, 2020; date last accessed). [https://www.who.int/publications-detail/advice-on-the-use-of-masks-in-the-community-during-home-care-and-in-healthcare-settings-in-the-context-of-the-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)-outbreak](https://www.who.int/publications-detail/advice-on-the-use-of-masks-in-the-community-during-home-care-and-in-healthcare-settings-in-the-context-of-the-novel-coronavirus-(2019-ncov)-outbreak)
 61. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, Fan Y, Zheng C. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases* 2020;20(4):425-434. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4)
 62. Zeng J, Huang J, Pan L. How to balance acute myocardial infarction and COVID-19: the protocols from Sichuan Provincial People's Hospital. *Intensive Care Medicine* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05993-9>
 63. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia Ja, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet* 2020;395(10223):507-513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
 64. Lee IK, Wang CC, Lin MC, Kung CT, Lan KC, Lee CT. Effective strategies to prevent coronavirus disease-2019 (COVID-19) outbreak in hospital. *J Hosp Infect* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.02.022>

65. Hollander JE, Carr BG. Virtually Perfect? Telemedicine for Covid-19. *N Engl J Med* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2003539>
66. M. N, Ciocca A, Giupponi A, Brambillasca P, Lussana F, Pisano M, Goisis G, Bonacina D, Fazzi F, Naspro R, Longhi L, Cereda M, Montaguti C. At the Epicenter of the Covid-19 Pandemic and Humanitarian Crises in Italy: Changing Perspectives on Preparation and Mitigation. *Catalyst non-issue content* 2020;1(2). <https://doi.org/10.1056/CAT.20.0080>
67. Rombola G, Heidempergher M, Pedrini L, Farina M, Aucella F, Messa P, Brunori G. Practical indications for the prevention and management of SARS-CoV-2 in ambulatory dialysis patients: lessons from the first phase of the epidemics in Lombardy. *J Nephrol* 2020;33(2):193-196. <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00727-y>
68. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, Lee M. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4326>
69. Adams JG, Walls RM. Supporting the Health Care Workforce During the COVID-19 Global Epidemic. *JAMA* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3972>
70. World Health Organization. COVID 19: Occupational Health. (March 9, 2020; date last accessed). <https://www.who.int/news-room/detail/09-03-2020-covid-19-occupational-health>
71. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.03.001>
72. Vergano MBGG, A.; Gristina, G.; Livigni, S.; Mistraretti, G.; Petrini, F. Clinical Ethics Recommendations for the Allocation of Intensive Care Treatments in exceptional, resource-limited circumstances - Version n. 1. (Mar 16, 2020; date last accessed). <http://www.siaarti.it/SiteAssets/News/COVID19%20-%20documenti%20SIAARTI/SIAARTI%20-%20Covid-19%20-%20Clinical%20Ethics%20Recommendations.pdf>
73. Regione Lombardia. Coronavirus – Ultimi provvedimenti. (March 30, 2020; date last accessed). <https://www.regione.lombardia.it/wps/portal/istituzionale/HP/DettaglioRedazionale/servizi-e-informazioni/cittadini/salute-e-prevenzione/Prevenzione-e-benessere/red-coronavirusnuoviaggiamenti>
74. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response. *JAMA* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4031>
75. National Health Committee of the People's Republic of China. Notice of the general office of the national health and health commission on printing and distributing the work plan for the transport of pneumonia cases with new coronavirus infection (trial). (January 27, 2020; date last accessed). <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7653p/202001/ccee6ec0942a42a18df8e5ce6329b6f5.shtml>
76. Han Y, Zeng H, Jiang H, Yang Y, Yuan Z, Cheng X, Jing Z, Liu B, Chen J, Nie S, Zhu J, Li F, Ma C. CSC Expert Consensus on Principles of Clinical Management of Patients with Severe Emergent Cardiovascular Diseases during the COVID-19 Epidemic. *Circulation* 2020. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047011>
77. Porcheddu R, Serra C, Kelvin D, Kelvin N, Rubino S. Similarity in Case Fatality Rates (CFR) of COVID-19/SARS-COV-2 in Italy and China. *J Infect Dev Ctries* 2020;14(2):125-128. <https://doi.org/10.3855/jidc.12600>
78. Biddison LD, Berkowitz KA, Courtney B, De Jong CM, Devereaux AV, Kisson N, Roxland BE, Sprung CL, Dichter JR, Christian MD, Powell T, Task Force for Mass Critical C, Task Force for Mass Critical C. Ethical considerations: care of the critically ill and injured during pandemics and disasters: CHEST consensus statement. *Chest* 2014;146(4 Suppl):e1455-555. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0742>
79. Bonnefoy-Cudraz E, Bueno H, Casella G, De Maria E, Fitzsimons D, Halvorsen S, Hassager C, Iakobishvili Z, Magdy A, Marandi T, Mimoso J, Parkhomenko A, Price S, Rokyta R, Roubille F, Serpytis P, Shimony A, Stepinska J, Tint D, Trendafilova E, Tubaro M, Vrints C, Walker D, Zahger D, Zima E, Zukermann R, Lettino M. Editor's Choice - Acute Cardiovascular Care Association Position Paper on Intensive Cardiovascular Care Units: An update on their definition, structure, organisation and function. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2018;7(1):80-95. <https://doi.org/10.1177/2048872617724269>
80. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia Ja, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J, Song Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine* 2020. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
81. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, Brochard L, Brower R, Esteban A, Gattinoni L, Rhodes A, Slutsky AS, Vincent JL, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ranieri VM. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med* 2012;38(10):1573-82. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2682-1>
82. Thiele H, Ohman EM, de Waha-Thiele S, Zeymer U, Desch S. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction: an update 2019. *Eur Heart J* 2019;40(32):2671-2683. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz363>
83. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia Ja, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T, Wang Y, Pan S, Zou X, Yuan S, Shang Y. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
84. Baran DA, Grines CL, Bailey S, Burkhoff D, Hall SA, Henry TD, Holtenberg SM, Kapur NK, O'Neill W, Ornato JP, Stelling K, Thiele H, van Diepen S, Naidu SS. SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock: This document was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the Society of Critical Care Medicine (SCCM), and the Society of Thoracic Surgeons (STS) in April 2019. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019;94(1):29-37. <https://doi.org/10.1002/ccd.28329>
85. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J* 2020. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa190>
86. Musher DM, Abers MS, Corrales-Medina VF. Acute Infection and Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2019;380(2):171-176. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1808137>
87. Kwong JC, Li P, Redelmeier DA. Influenza morbidity and mortality in elderly patients receiving statins: a cohort study. *PLoS One* 2009;4(11):e8087. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008087>
88. Corrales-Medina VF, Musher DM, Wells GA, Chirinos JA, Chen L, Fine MJ. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: incidence, timing, risk factors, and association with short-term mortality. *Circulation* 2012;125(6):773-81. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.040766>
89. Corrales-Medina VF, Alvarez KN, Weissfeld LA, Angus DC, Chirinos JA, Chang CC, Newman A, Loehr L, Folsom AR, Elkind MS, Lyles MF, Kronmal RA, Yende S. Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease. *JAMA* 2015;313(3):264-74. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.18229>
90. Madjid M, Miller CC, Zarubaev VV, Marinich IG, Kiselev OI, Lobzin YV, Filippov AE, Casscells SW, 3rd. Influenza epidemics and acute respiratory disease activity are associated with a surge in autopsy-confirmed coronary heart disease death: results from 8 years of autopsies in 34,892 subjects. *Eur Heart J* 2007;28(10):1205-10. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm035>
91. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, Chan KS, Hung IF, Poon LL, Law KI, Tang BS, Hon TY, Chan CS, Chan KH, Ng JS, Zheng BJ, Ng WL, Lai RW, Guan Y, Yuen KY, Group HUSS. Clinical progression and viral

- load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003;361(9371):1767-72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13412-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13412-5)
92. Gao C, Wang Y, Gu X, Shen X, Zhou D, Zhou S, Huang JA, Cao B, Guo Q, Community-Acquired Pneumonia-China N. Association Between Cardiac Injury and Mortality in Hospitalized Patients Infected With Avian Influenza A (H7N9) Virus. *Crit Care Med* 2020;48(4):451-458. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004207>
 93. Flores F, Walter J, Wussler D, Kozhuharov N, Nowak A, Dinort J, Badertscher P, Martin J, Sabti Z, du Fay de Lavallaz J, Nestelberger T, Boeddinghaus J, Zimmermann T, Koehlin L, Glatz B, Czmok R, Michou E, Gualandro DM, Breidhardt T, Mueller C. Direct comparison of high-sensitivity cardiac troponin t and i for prediction of mortality in patients with pneumonia. *J Clin Chem Lab Med* 2019;2(2):1000131.
 94. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S, Group ESCSD. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37(3):267-315. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>
 95. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimsky P, Group ESCSD. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39(2):119-177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
 96. Christ-Crain M, Breidhardt T, Stolz D, Zobrist K, Bingisser R, Miedinger D, Leuppi J, Tamm M, Mueller B, Mueller C. Use of B-type natriuretic peptide in the risk stratification of community-acquired pneumonia. *J Intern Med* 2008;264(2):166-76. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2008.01934.x>
 97. Mueller C, Laule-Kilian K, Frana B, Rodriguez D, Scholer A, Schindler C, Perruchoud AP. Use of B-type natriuretic peptide in the management of acute dyspnea in patients with pulmonary disease. *Am Heart J* 2006;151(2):471-7. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.03.036>
 98. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, Coats AJS, Metra M, Mebazaa A, Ruschitzka F, Lainscak M, Filippatos G, Seferovic PM, Meijers WC, Bayes-Genis A, Mueller T, Richards M, Januzzi JL, Jr., Heart Failure Association of the European Society of C. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail* 2019;21(6):715-731. <https://doi.org/10.1002/ehj.1494>
 99. Giannitsis E, Mair J, Christersson C, Siegbahn A, Huber K, Jaffe AS, Peacock WF, Plebani M, Thygesen K, Mockel M, Mueller C, Lindahl B, Biomarker Study Group of the European Society of Cardiology Acute Cardiovascular Care A. How to use D-dimer in acute cardiovascular care. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017;6(1):69-80. <https://doi.org/10.1177/2048872615610870>
 100. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, Huisman MV, Humbert M, Jennings CS, Jimenez D, Kucher N, Lang IM, Lankester M, Lorusso R, Mazzolai L, Meneveau N, Ainle FN, Prandoni P, Pruszczyk P, Righini M, Torbicki A, Van Belle E, Zamorano JL, The Task Force for the d, management of acute pulmonary embolism of the European Society of C. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J* 2019;54(3). <https://doi.org/10.1183/13993003.01647-2019>
 101. Kearon C, de Wit K, Parpia S, Schulman S, Afilalo M, Hirsch A, Spencer FA, Sharma S, D'Aragon F, Deshaies JF, Le Gal G, Lazo-Langner A, Wu C, Rudd-Scott L, Bates SM, Julian JA, Investigators PES. Diagnosis of Pulmonary Embolism with d-Dimer Adjusted to Clinical Probability. *N Engl J Med* 2019;381(22):2125-2134. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1909159>
 102. van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, Beenen LFM, van Bommel T, van Es J, Faber LM, Hazelaar GM, Heringhaus C, Hofstee H, Hovens MMC, Kaasjager KAH, van Klink RCJ, Kruip M, Loeffen RF, Mairuhu ATA, Middeldorp S, Nijkeuter M, van der Pol LM, Schol-Gelok S, Ten Wolde M, Klok FA, Huisman MV, group Ys. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet* 2017;390(10091):289-297. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30885-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30885-1)
 103. van der Pol LM, Tromeur C, Bistervels IM, Ni Ainle F, van Bommel T, Bertolotti L, Couturaud F, van Dooren YPA, Elias A, Faber LM, Hofstee HMA, van der Hulle T, Kruip M, Maignan M, Mairuhu ATA, Middeldorp S, Nijkeuter M, Roy PM, Sanchez O, Schmidt J, Ten Wolde M, Klok FA, Huisman MV, Artemis Study I. Pregnancy-Adapted YEARS Algorithm for Diagnosis of Suspected Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2019;380(12):1139-1149. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813865>
 104. Patel AB, Verma A. COVID-19 and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: What Is the Evidence? *JAMA* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4812>
 105. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, Neumann JT, Lindahl B, Giannitsis E, Sorensen NA, Badertscher P, Jann JE, Wussler D, Puelacher C, Rubini Gimenez M, Wildi K, Strebel I, Du Fay de Lavallaz J, Selman F, Sabti Z, Kozhuharov N, Potlukova E, Rentsch K, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Morawiec B, Parenica J, Lohrmann J, Kloos W, Buser A, Geigy N, Keller DI, Osswald S, Reichlin T, Westermann D, Blankenberg S, Mueller C, Apace B, Investigators T-A. Impact of age on the performance of the ESC 0/1h-algorithms for early diagnosis of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2018;39(42):3780-3794. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy514>
 106. Nestelberger T, Wildi K, Boeddinghaus J, Twerenbold R, Reichlin T, Gimenez MR, Puelacher C, Jaeger C, Grimm K, Sabti Z, Hillinger P, Kozhuharov N, du Fay de Lavallaz J, Pinck F, Lopez B, Salgado E, Miro O, Bingisser R, Lohrmann J, Osswald S, Mueller C. Characterization of the observe zone of the ESC 2015 high-sensitivity cardiac troponin 0h/1h-algorithm for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2016;207:238-45. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.01.112>
 107. Twerenbold R, Badertscher P, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Wildi K, Puelacher C, Sabti Z, Rubini Gimenez M, Tschirky S, du Fay de Lavallaz J, Kozhuharov N, Szargy L, Mueller D, Breidhardt T, Strebel I, Flores Widmer D, Shrestha S, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Morawiec B, Parenica J, Geigy N, Keller DI, Rentsch K, von Eckardstein A, Osswald S, Reichlin T, Mueller C. 0/1-Hour Triage Algorithm for Myocardial Infarction in Patients With Renal Dysfunction. *Circulation* 2018;137(5):436-451. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028901>
 108. Gluckman TJ. General guidance on deferring non-urgent cv testing and procedures during the COVID-19 pandemic. (March 24, 2020; date last accessed).
 109. Skulstad H, Cosyns B, Popescu BA, Galderisi M, Di Salvo G, Donal E, Petersen SE, Gimelli A, Haugaa KH, Muraru D, Almeida AG, Schulz-Menger J, Dweck MR, Pontone G, Sade LE, Gerber B, Maurovich-Horvat P, Bharucha T, Cameli M, Magne J, Westwood M, Maurer G. COVID-19 pandemic and cardiac imaging. EACVI recommendations on precautions, indications, prioritisation and

- protection for patients and healthcare personnel. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa072>
110. Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, Buonsenso D, Perrone T, Briganti DF, Perlini S, Torri E, Mariani A, Mossolani EE, Tursi F, Mento F, Demi L. Is there a role for lung ultrasound during the COVID-19 pandemic? *J Ultrasound Med* 2020. <https://doi.org/10.1002/jum.15284>
 111. Choi AD, Abbara S, Branch KR, Feuchtner GM, Ghoshhajra B, Nieman K, Pontone G, Villines TC, Williams MC, Blankstein R. Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidance for Use of Cardiac Computed Tomography Amidst the COVID-19 Pandemic. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2020.03.002>
 112. American College of Cardiology. ACR recommendations for the use of chest radiography and computed tomography (ct) for suspected COVID-19 infection. (March 22, 2020; date last accessed). <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection>
 113. Skali H, Murthy VL, Al-Mallah MH, Bateman TM, Beanlands R, Better N, Calnon DA, Dilsizian V, Gimelli A, Pagnanelli R, Polk DM, Soman P, Thompson RC, Einstein AJ, Dorbala S. Guidance and Best Practices for Nuclear Cardiology Laboratories during the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: An Information Statement from ASNC and SNMMI. *Zenodo* 2020;Preprint. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3738020>
 114. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. SCMR's covid-19 preparedness toolkit. (March 25, 2020; date last accessed). <https://scmr.org/page/COVID19>
 115. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, Kindermann I, Gutberlet M, Cooper LT, Liu P, Friedrich MG. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *J Am Coll Cardiol* 2018;72(24):3158-3176. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.072>
 116. Stefanini GG, Azzolini E, Condorelli G. Critical Organizational Issues for Cardiologists in the COVID-19 Outbreak: A Frontline Experience From Milan, Italy. *Circulation* 2020. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047070>
 117. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Juni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO, Group ESCSD. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40(2):87-165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
 118. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Munoz D, Rosenhek R, Sjogren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL, Group ESCSD. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38(36):2739-2791. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391>
 119. Kucharski AJ, Russell TW, Diamond C, Liu Y, Edmunds J, Funk S, Eggo RM, Sun F, Jit M, Munday JD. Early dynamics of transmission and control of COVID-19: a mathematical modelling study. *The lancet infectious diseases* 2020.
 120. Mebazaa A, Combes A, van Diepen S, Hollinger A, Katz JN, Landoni G, Hajjar LA, Lassus J, Lebreton G, Montalescot G, Park JJ, Price S, Sionis A, Yannopolos D, Harjola VP, Levy B, Thiele H. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction. *Intensive Care Med* 2018;44(6):760-773. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5214-9>
 121. Perkins GD, Olasveengen TM, Maconochie I, Soar J, Wyllie J, Greif R, Lockey A, Semeraro F, Van de Voorde P, Lott C, Monsieurs KG, Nolan JP, European Resuscitation C. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation: 2017 update. *Resuscitation* 2018;123:43-50. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.12.007>
 122. Christian MD, Hawryluck L, Wax RS, Cook T, Lazar NM, Herridge MS, Muller MP, Gowans DR, Fortier W, Burkle FM. Development of a triage protocol for critical care during an influenza pandemic. *CMAJ* 2006;175(11):1377-81. <https://doi.org/10.1503/cmaj.060911>
 123. Deng SQ, Peng HJ. Characteristics of and Public Health Responses to the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in China. *J Clin Med* 2020;9(2). <https://doi.org/10.3390/jcm9020575>
 124. Basille D, Plouvier N, Trouve C, Duhaut P, Andrejak C, Jounieaux V. Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs may Worsen the Course of Community-Acquired Pneumonia: A Cohort Study. *Lung* 2017;195(2):201-208. <https://doi.org/10.1007/s00408-016-9973-1>
 125. Douglas I, Evans S, Smeeth L. Effect of statin treatment on short term mortality after pneumonia episode: cohort study. *BMJ* 2011;342:d1642. <https://doi.org/10.1136/bmj.d1642>
 126. Fleming DM, Verlander NQ, Elliot AJ, Zhao H, Gelb D, Jehring D, Nguyen-Van-Tam JS. An assessment of the effect of statin use on the incidence of acute respiratory infections in England during winters 1998-1999 to 2005-2006. *Epidemiol Infect* 2010;138(9):1281-8. <https://doi.org/10.1017/S0950268810000105>
 127. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int* 2020. <https://doi.org/10.1111/liv.14435>
 128. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ, Group ESCSD. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41(3):407-477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
 129. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, Chaitman BR, Senior R, Lopez-Sendon J, Alexander KP, Lopes RD, Shaw LJ, Berger JS, Newman JD, Sidhu MS, Goodman SG, Ruzyllo W, Gosselin G, Maggioni AP, White HD, Bhargava B, Min JK, Mancini GBJ, Berman DS, Picard MH, Kwong RY, Ali ZA, Mark DB, Spertus JA, Krishnan MN, Elghamazy A, Moorthy N, Hueb WA, Demkow M, Mavromatis K, Bockeria O, Peteiro J, Miller TD, Szwed H, Doerr R, Keltai M, Selvanayagam JB, Steg PG, Held C, Kohsaka S, Mavromichalis S, Kirby R, Jeffries NO, Harrell FE, Jr., Rockhold FW, Broderick S, Ferguson TB, Jr., Williams DO, Harrington RA, Stone GW, Rosenberg Y, Group IR. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2020;382(15):1395-1407. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915922>
 130. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, Bi Z, Zhao Y. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9>
 131. Yang W, Cao Q, Qin L, Wang X, Cheng Z, Pan A, Dai J, Sun Q, Zhao F, Qu J, Yan F. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *J Infect* 2020;80(4):388-393. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.016>
 132. Celutkiene J, Lainscak M, Anderson L, Gayat E, Grapsa J, Harjola VP, Manka R, Nihoyannopoulos P, Filardi PP, Vrettou R, Anker SD, Filippatos G, Mebazaa A, Metra M, Piepoli M, Ruschitzka F, Zamorano JL, Rosano G, Seferovic P. Imaging in patients with suspected acute heart failure: timeline approach position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;22(2):181-195. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1678>
 133. Furuhashi M, Moniwa N, Mita T, Fuseya T, Ishimura S, Ohno K, Shibata S, Tanaka M, Watanabe Y, Akasaka H, Ohnishi H, Yoshida

- H, Takizawa H, Saitoh S, Ura N, Shimamoto K, Miura T. Urinary angiotensin-converting enzyme 2 in hypertensive patients may be increased by olmesartan, an angiotensin II receptor blocker. *Am J Hypertens* 2015;28(1):15-21. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpu086>
134. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, Khalique Z, Gregson J, Newsome S, Jackson R, Rahneva T, Wage R, Smith G, Venneri L, Tayal U, Auger D, Midwinter W, Whiffin N, Rajani R, Dungu JN, Pantazis A, Cook SA, Ware JS, Baksi AJ, Pennell DJ, Rosen SD, Cowie MR, Cleland JGF, Prasad SK. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *The Lancet* 2019;393(10166):61-73. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32484-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32484-X)
 135. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, Bauersachs J, Chioncel O, Cleland JGF, de Boer RA, Drexel H, Ben Gal T, Hill L, Jaarsma T, Jankowska EA, Anker MS, Lainscak M, Lewis BS, McDonagh T, Metra M, Milicic D, Mullens W, Piepoli MF, Rosano G, Ruschitzka F, Volterrani M, Voors AA, Filippatos G, Coats AJS. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019;21(10):1169-1186. <https://doi.org/10.1002/ehf.1531>
 136. Kumar D, Tellier R, Draker R, Levy G, Humar A. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) in a liver transplant recipient and guidelines for donor SARS screening. *Am J Transplant* 2003;3(8):977-81. <https://doi.org/10.1034/j.1600-6143.2003.00197.x>
 137. AlGhamdi M, Mushtaq F, Awn N, Shalhoub S. MERS CoV infection in two renal transplant recipients: case report. *Am J Transplant* 2015;15(4):1101-4. <https://doi.org/10.1111/ajt.13085>
 138. Li F, Cai J, Dong N. First Cases of COVID-19 in Heart Transplantation From China. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.006>
 139. Ren Z-L, Hu R, Wang Z-W, Zhang M, Ruan Y-L, Wu Z-Y, Wu H-B, Hu X-P, Hu Z-P, Ren W, Li L-C, Dai F-F, Liu H, Cai X. Epidemiological and clinical characteristics of heart transplant recipients during the 2019 coronavirus outbreak in Wuhan, China: A descriptive survey report. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.008>
 140. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet* 2020;395(10229):1033-1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
 141. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, Maurer G, Baumgartner H. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2000;343(9):611-7. <https://doi.org/10.1056/NEJM200008313430903>
 142. Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, Czerny M, Mundigler G, Graf S, Bergler-Klein J, Grimm M, Gabriel H, Maurer G. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation* 2010;121(1):151-6. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATION.109.894170>
 143. Zlotnick DM, Ouellette ML, Malenka DJ, DeSimone JP, Leavitt BJ, Helm RE, Olmstead EM, Costa SP, DiScipio AW, Likosky DS, Schmoker JD, Quinn RD, Sisto D, Klemperer JD, Sardella GL, Baribeau YR, Frumiento C, Brown JR, O'Rourke DJ, Northern New England Cardiovascular Disease Study G. Effect of preoperative pulmonary hypertension on outcomes in patients with severe aortic stenosis following surgical aortic valve replacement. *Am J Cardiol* 2013;112(10):1635-40. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.07.025>
 144. Bergler-Klein J, Klar U, Heger M, Rosenhek R, Mundigler G, Gabriel H, Binder T, Pacher R, Maurer G, Baumgartner H. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation* 2004;109(19):2302-8. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000126825.50903.18>
 145. Chin CW, Shah AS, McAllister DA, Joanna Cowell S, Alam S, Langrish JP, Strachan FE, Hunter AL, Maria Choy A, Lang CC, Walker S, Boon NA, Newby DE, Mills NL, Dweck MR. High-sensitivity troponin I concentrations are a marker of an advanced hypertrophic response and adverse outcomes in patients with aortic stenosis. *Eur Heart J* 2014;35(34):2312-21. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu189>
 146. Clavel MA, Malouf J, Michelena HI, Suri RM, Jaffe AS, Mahoney DW, Enriquez-Sarano M. B-type natriuretic peptide clinical activation in aortic stenosis: impact on long-term survival. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(19):2016-25. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.581>
 147. Otto CM, Prendergast B. Aortic-valve stenosis--from patients at risk to severe valve obstruction. *N Engl J Med* 2014;371(8):744-56. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1313875>
 148. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, Ji R, Wang H, Wang Y, Zhou Y. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>
 149. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, Thourani VH, Tuzcu EM, Miller DC, Herrmann HC, Doshi D, Cohen DJ, Pichard AD, Kapadia S, Dewey T, Babaliaros V, Szeto WY, Williams MR, Kereiakes D, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Moses JW, Trento A, Brown DL, Fearon WF, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Anderson WN, Alu MC, Webb JG, Investigators P. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2016;374(17):1609-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1514616>
 150. Makkar RR, Thourani VH, Mack MJ, Kodali SK, Kapadia S, Webb JG, Yoon SH, Trento A, Svensson LG, Herrmann HC, Szeto WY, Miller DC, Satler L, Cohen DJ, Dewey TM, Babaliaros V, Williams MR, Kereiakes DJ, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Brown DL, Fearon WF, Russo MJ, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Rogers E, Xu K, Wheeler J, Alu MC, Smith CR, Leon MB, Investigators P. Five-Year Outcomes of Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med* 2020;382(9):799-809. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910555>
 151. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, Kapadia SR, Malaisrie SC, Cohen DJ, Pibarot P, Leipsic J, Hahn RT, Blanke P, Williams MR, McCabe JM, Brown DL, Babaliaros V, Goldman S, Szeto WY, Genereux P, Pershad A, Pocock SJ, Alu MC, Webb JG, Smith CR, Investigators P. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med* 2019;380(18):1695-1705. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814052>
 152. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, Bajwa T, Heiser JC, Merhi W, Kleiman NS, Askew J, Sorajja P, Rovin J, Chetcuti SJ, Adams DH, Teirstein PS, Zorn GL, 3rd, Forrest JK, Tchetchet D, Resar J, Walton A, Piazza N, Ramlawi B, Robinson N, Petrossian G, Gleason TG, Oh JK, Boulware MJ, Qiao H, Mugglin AS, Reardon MJ, Evolut Low Risk Trial I. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med* 2019;380(18):1706-1715. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816885>
 153. Arora S, Strassle PD, Kolte D, Ramm CJ, Falk K, Jack G, Caranasos TG, Cavender MA, Rossi JS, Vavalle JP. Length of Stay and Discharge Disposition After Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in the United States. *Circ Cardiovasc Interv* 2018;11(9):e006929. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.006929>
 154. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, Group ESCSD. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the

- diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37(27):2129-2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
155. Asgar AW, Mack MJ, Stone GW. Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(12):1231-1248. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.02.009>
 156. Kang DH, Park SJ, Shin SH, Hong GR, Lee S, Kim MS, Yun SC, Song JM, Park SW, Kim JJ. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor for Functional Mitral Regurgitation. *Circulation* 2019;139(11):1354-1365. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037077>
 157. Zilberszac R, Heinze G, Binder T, Laufer G, Gabriel H, Rosenhek R. Long-Term Outcome of Active Surveillance in Severe But Asymptomatic Primary Mitral Regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11(9):1213-1221. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.05.014>
 158. Sorajja P, Vemulapalli S, Feldman T, Mack M, Holmes DR, Jr, Stebbins A, Kar S, Thourani V, Ailawadi G. Outcomes With Transcatheter Mitral Valve Repair in the United States: An STS/ACC TVT Registry Report. *J Am Coll Cardiol* 2017;70(19):2315-2327. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.015>
 159. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, Akdis CA, Gao YD. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020. <https://doi.org/10.1111/all.14238>
 160. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I, Group ESCSD. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39(33):3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
 161. Sommerstein R, Grani C. Rapid Response: Re: Preventing a covid-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal Covid-19. *BMJ* 2020;368:m810. <https://doi.org/10.1136/bmj.m810>
 162. Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZI. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.02.071>
 163. Burrell LM, Risvanis J, Kubota E, Dean RG, MacDonald PS, Lu S, Tikellis C, Grant SL, Lew RA, Smith AI, Cooper ME, Johnston CI. Myocardial infarction increases ACE2 expression in rat and humans. *Eur Heart J* 2005;26(4):369-75; discussion 322-4. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi114>
 164. Ishiyama Y, Gallagher PE, Averill DB, Tallant EA, Brosnihan KB, Ferrario CM. Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors. *Hypertension* 2004;43(5):970-6. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000124667.34652.1a>
 165. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, Yang P, Sarao R, Wada T, Leong-Poi H, Crackower MA, Fukamizu A, Hui CC, Hein L, Uhlig S, Slutsky AS, Jiang C, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 2005;436(7047):112-6. <https://doi.org/10.1038/nature03712>
 166. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, Huan Y, Yang P, Zhang Y, Deng W, Bao L, Zhang B, Liu G, Wang Z, Chappell M, Liu Y, Zheng D, Leibbrandt A, Wada T, Slutsky AS, Liu D, Qin C, Jiang C, Penninger JM. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 2005;11(8):875-9. <https://doi.org/10.1038/nm1267>
 167. Rodrigues Prestes TR, Rocha NP, Miranda AS, Teixeira AL, Simoes ESAC. The Anti-Inflammatory Potential of ACE2/Angiotensin-(1-7)/Mas Receptor Axis: Evidence from Basic and Clinical Research. *Curr Drug Targets* 2017;18(11):1301-1313. <https://doi.org/10.2174/1389450117666160727142401>
 168. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identifier NCT04287686, Recombinant Human Angiotensin-converting Enzyme 2 (rhACE2) as a Treatment for Patients With COVID-19. (March 17, 2020; date last accessed). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04287686>
 169. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res* 2020. <https://doi.org/10.1002/ddr.21656>
 170. de Simone G, ESC Council on Hypertension, On behalf of the Nucleus Members. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. (March 13, 2020; date last accessed). [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)
 171. Lip GYH, Coca A, Kahan T, Boriani G, Manolis AS, Olsen MH, Oto A, Potpara TS, Steffel J, Marin F, de Oliveira Figueiredo MJ, de Simone G, Tzou WS, Chiang CE, Williams B, Reviewers, Dan GA, Gorenek B, Fauchier L, Savelieva I, Hatala R, van Gelder I, Brugguljan-Hitij J, Erdine S, Lovic D, Kim YH, Salinas-Arce J, Field M. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). *Europace* 2017;19(6):891-911. <https://doi.org/10.1093/europace/eux091>
 172. Tsang OT, Chau TN, Choi KW, Tso EY, Lim W, Chiu MC, Tong WL, Lee PO, Lam BH, Ng TK, Lai JY, Yu WC, Lai ST. Coronavirus-positive nasopharyngeal aspirate as predictor for severe acute respiratory syndrome mortality. *Emerg Infect Dis* 2003;9(11):1381-7. <https://doi.org/10.3201/eid0911.030400>
 173. Chen D, Li X, Song Q, Hu C, Su F, Dai J. Hypokalemia and Clinical Implications in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *medRxiv* 2020:2020.02.27.20028530. <https://doi.org/10.1101/2020.02.27.20028530>
 174. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J* 2020. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa254>
 175. Xie Y, Wang X, Yang P, Zhang S. COVID-19 Complicated by Acute Pulmonary Embolism. *Radiology: Cardiothoracic Imaging* 2020;2(2):e200067. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200067>
 176. Chen J, Wang X, Zhang S, Liu B, Wu X, Wang Y, Wang X, Yang M, Sung J, Xie Y. Findings of Acute Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients. *The Lancet* 2020;Preprints. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3548771>
 177. Huisman MV, Barco S, Cannegieter SC, Le Gal G, Konstantinides SV, Reitsma PH, Rodger M, Vonk Noordegraaf A, Klok FA. Pulmonary embolism. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:18028. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.28>
 178. Cardiac Society of Australia and New Zealand. COVID-19 resources. (April 1, 2020; date last accessed). <https://www.csanz.edu.au/resources/>
 179. Hearth Rythm Society. HRS COVID-19 Task Force Message. (March 20, 2020; date last accessed). <https://www.hrsonline.org/COVID19-Challenges-Solutions/Message>
 180. National Health Society. NHS Clinical guide for the management of cardiology patients during the coronavirus pandemic. (April 1, 2020; date last accessed). <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/publication/specialty-guides/>
 181. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman F, Coca A, De Caterina R, Devereux S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorenek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalski P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van

- Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace* 2016;18(11):1609-1678. <https://doi.org/10.1093/europace/euw295>
182. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, Arribas F, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, Calkins H, Corrado D, Deftereos SG, Diller GP, Gomez-Doblas JJ, Gorenek B, Grace A, Ho SY, Kaski JC, Kuck KH, Lambiase PD, Sacher F, Sarquella-Brugada G, Suwalski P, Zaza A, Group ESCSD. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020;41(5):655-720. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz467>
 183. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekval TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ, Group ESCSD. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015;36(41):2793-2867. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv316>
 184. Monsieurs KG, Nolan JP, Bossaert LL, Greif R, Maconochie IK, Nikolaou NI, Perkins GD, Soar J, Truhlar A, Wyllie J, Zideman DA, Group ERCGW. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 1. Executive summary. *Resuscitation* 2015;95:1-80. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.07.038>
 185. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, Blom N, Brugada J, Chiang CE, Huikuri H, Kannankeril P, Krahn A, Leenhardt A, Moss A, Schwartz PJ, Shimizu W, Tomaselli G, Tracy C, Document R, Ackerman M, Belhassen B, Estes NA, 3rd, Fatkin D, Kalman J, Kaufman E, Kirchhof P, Schulze-Bahr E, Wolpert C, Vohra J, Refaat M, Etheridge SP, Campbell RM, Martin ET, Quek SC, Heart Rhythm S, European Heart Rhythm A, Asia Pacific Heart Rhythm S. Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace* 2013;15(10):1389-406. <https://doi.org/10.1093/europace/eut272>
 186. European Society of Cardiology, European Heart Rhythm A, Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace* 2013;15(8):1070-118. <https://doi.org/10.1093/europace/eut206>
 187. Boriani G, Fauchier L, Aguinaga L, Beattie JM, Blomstrom-Lundqvist C, Cohen A, Dan GA, Genovesi S, Israel C, Joung B, Kalarus Z, Lampert R, Malavasi VL, Mansourati J, Mont L, Potpara T, Thornton A, Lip GYH, Group ESCSD. European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on management of arrhythmias and cardiac electronic devices in the critically ill and post-surgery patient, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace* 2019;21(1):7-8. <https://doi.org/10.1093/europace/euy110>
 188. Ambrus DB, Benjamin EJ, Bajwa EK, Hibbert KA, Walkey AJ. Risk factors and outcomes associated with new-onset atrial fibrillation during acute respiratory distress syndrome. *J Crit Care* 2015;30(5):994-7. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.06.003>
 189. Klein Klouwenberg PM, Frencken JF, Kuipers S, Ong DS, Peelen LM, van Vught LA, Schultz MJ, van der Poll T, Bonten MJ, Cremer OL, * MC. Incidence, Predictors, and Outcomes of New-Onset Atrial Fibrillation in Critically Ill Patients with Sepsis. A Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195(2):205-211. <https://doi.org/10.1164/rccm.201603-0618OC>
 190. Walkey AJ, Hammill BG, Curtis LH, Benjamin EJ. Long-term outcomes following development of new-onset atrial fibrillation during sepsis. *Chest* 2014;146(5):1187-1195. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0003>
 191. Madjid M, Connolly AT, Nabutovsky Y, Safavi-Naeini P, Razavi M, Miller CC. Effect of High Influenza Activity on Risk of Ventricular Arrhythmias Requiring Therapy in Patients With Implantable Cardiac Defibrillators and Cardiac Resynchronization Therapy Defibrillators. *Am J Cardiol* 2019;124(1):44-50. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.04.011>
 192. Wu C-I, Postema PG, Arbelo E, Behr ER, Bezzina CR, Napolitano C, Robyns T, Probst V, Schulze-Bahr E, Remme CA, Wilde AAM. SARS-CoV-2, COVID-19 and inherited arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm*. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.03.024>
 193. Chang D, Saleh M, Garcia-Bengo Y, Choi E, Epstein L, Willner J. COVID-19 Infection Unmasking Brugada Syndrome. *Heart Rhythm Case Reports*. <https://doi.org/10.1016/j.hrcr.2020.03.012>
 194. Alexander LK, Keene BW, Yount BL, Geratz JD, Small JD, Baric RS. ECG changes after rabbit coronavirus infection. *J Electrocardiol* 1999;32(1):21-32. [https://doi.org/10.1016/s0022-0736\(99\)90018-3](https://doi.org/10.1016/s0022-0736(99)90018-3)
 195. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research* 2020;30(3):269-271. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
 196. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, Liu X, Zhao L, Dong E, Song C, Zhan S, Lu R, Li H, Tan W, Liu D. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical Infectious Diseases* 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>
 197. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Dupont HT, Honoré S, Colson P, Chabrière E, La Scola B, Rolain J-M, Brouqui P, Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2020:105949. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
 198. Colson P, Rolain J-M, Lagier J-C, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2020:105932. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105932>
 199. Smith T, Bushek J, Prosser T. COVID-19 Drug Therapy – Potential Options. (March 26, 2020; date last accessed). <https://www.el-sevier.com/connect/coronavirus-information-center>
 200. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Dupont HT, Honoré S, Colson P, Chabrière E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020:105949. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
 201. Haesler IL, Chan XHS, Guérin PJ, White NJ. The arrhythmogenic cardiotoxicity of the quinoline and structurally related antimalarial drugs: a systematic review. *BMC Medicine* 2018;16(1):200. <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1188-2>
 202. de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, Zevenhoven-Dobbe JC, van Nieuwkoop S, Bestebroer TM, van den Hoogen BG, Neyts J,

- Snijder EJ. Screening of an FDA-Approved Compound Library Identifies Four Small-Molecule Inhibitors of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Replication in Cell Culture. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2014;58(8):4875-4884. <https://doi.org/10.1128/aac.03011-14>
203. Chan JF-W, Yao Y, Yeung M-L, Deng W, Bao L, Jia L, Li F, Xiao C, Gao H, Yu P, Cai J-P, Chu H, Zhou J, Chen H, Qin C, Yuen K-Y. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon- β 1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *The Journal of Infectious Diseases* 2015;212(12):1904-1913. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv392>
 204. Arabi YM, Allothman A, Balkhy HH, Al-Dawood A, AlJohani S, Al Harbi S, Kojan S, Al Jeraisy M, Deeb AM, Assiri AM, Al-Hameed F, AlSaedi A, Mandourah Y, Almekhlafi GA, Sherbeen NM, Elzein FE, Memon J, Taha Y, Almotairi A, Maghrabi KA, Qushmaq I, Al Bshabshe A, Kharaba A, Shalhoub S, Jose J, Fowler RA, Hayden FG, Hussein MA, Arabi YM, Allothman A, Balkhy HH, Al-Dawood A, AlJohani S, Al Harbi S, Kojan S, Al Jeraisy M, Deeb AM, Jose J, Hussein MA, Al Muhaidib M, Sadat M, Al Anizi H, Dael R, Assiri AM, AlMazroa M, Asiri A, Memish ZA, Ghazal SS, Alfaraj SH, Bafaqeh F, Al Harthy A, Al Sulaiman M, Mady A, Mandourah Y, AlMekhlafi GA, Sherbeen NM, Elzein FE, Muhammed R, Al Samirrai S, Awad S, Cabal RC, Malibary AA, Al Onazi B, Aljuhani M, Vince M, Almotairi A, Al Enani M, Alqurashi A, Alenezi F, Alkhani N, Maghrabi KA, Al-Hameed F, AlSaedi A, Thaqafi A, Al Oraabi O, Rifai J, Elsamadisi P, Hendy MS, Basher SA, Abduldaher M, Bajhamoum W, Qushmaq I, Shalhoub S, Taha Y, Memon J, Bashir S, Al-Dossary I, Al Mekhlouf S, Al-Muhainy B, Suliman S, Alshahrani MS, Al Bshabshe A, Kharaba A, Al Jabri A, Farid M, Alaidarous A, Alseraihi W, Shahada H, Shimi J, Riaz S, Alharthi B, Yasin O, Khathlan M, Fowler RA, Hayden FG, And the Mtg. Treatment of Middle East Respiratory Syndrome with a combination of lopinavir-ritonavir and interferon- β 1b (MIRACLE trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018;19(1):81. <https://doi.org/10.1186/s13063-017-2427-0>
 205. Park SY, Lee JS, Son JS, Ko JH, Peck KR, Jung Y, Woo HJ, Joo YS, Eom JS, Shi H. Post-exposure prophylaxis for Middle East respiratory syndrome in healthcare workers. *Journal of Hospital Infection* 2019;101(1):42-46. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2018.09.005>
 206. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, Ruan L, Song B, Cai Y, Wei M, Li X, Xia J, Chen N, Xiang J, Yu T, Bai T, Xie X, Zhang L, Li C, Yuan Y, Chen H, Li H, Huang H, Tu S, Gong F, Liu Y, Wei Y, Dong C, Zhou F, Gu X, Xu J, Liu Z, Zhang Y, Li H, Shang L, Wang K, Li K, Zhou X, Dong X, Qu Z, Lu S, Hu X, Ruan S, Luo S, Wu J, Peng L, Cheng F, Pan L, Zou J, Jia C, Wang J, Liu X, Wang S, Wu X, Ge Q, He J, Zhan H, Qiu F, Guo L, Huang C, Jia T, Hayden FG, Horby PW, Zhang D, Wang C. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>
 207. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, Leist SR, Pyrc K, Feng JY, Trantcheva I, Bannister R, Park Y, Babusis D, Clarke MO, Mackman RL, Spahn JE, Palmiotti CA, Siegel D, Ray AS, Cihlar T, Jordan R, Denison MR, Baric RS. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Science Translational Medicine* 2017;9(396):eaal3653. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aal3653>
 208. de Wit E, Feldmann F, Cronin J, Jordan R, Okumura A, Thomas T, Scott D, Cihlar T, Feldmann H. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2020;117(12):6771-6776. <https://doi.org/10.1073/pnas.1922083117>
 209. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, Montgomery SA, Hogg A, Babusis D, Clarke MO, Spahn JE, Bauer L, Sellers S, Porter D, Feng JY, Cihlar T, Jordan R, Denison MR, Baric RS. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nature Communications* 2020;11(1):222. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6>
 210. Howard PA. Azithromycin-Induced Proarrhythmia and Cardiovascular Death. *Annals of Pharmacotherapy* 2013;47(11):1547-1551. <https://doi.org/10.1177/1060028013504905>
 211. Poluzzi E, Raschi E, Motola D, Moretti U, De Ponti F. Antimicrobials and the Risk of Torsades de Pointes. *Drug Safety* 2010;33(4):303-314. <https://doi.org/10.2165/11531850-000000000-00000>
 212. Sagara I, Oduro AR, Mulenga M, Dieng Y, Ogutu B, Tiono AB, Mugenyi P, Sie A, Wasunna M, Kain KC, Djimé AA, Sarkar S, Chandra R, Robbins J, Dunne MW. Efficacy and safety of a combination of azithromycin and chloroquine for the treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in two multi-country randomised clinical trials in African adults. *Malaria Journal* 2014;13(1):458. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-13-458>
 213. Kimani J, Phiri K, Kamiza S, Duparc S, Ayoub A, Rojo R, Robbins J, Orrico R, Vandenbroucke P. Efficacy and Safety of Azithromycin-Chloroquine versus Sulfadoxine-Pyrimethamine for Intermittent Preventive Treatment of Plasmodium falciparum Malaria Infection in Pregnant Women in Africa: An Open-Label, Randomized Trial. *PLOS ONE* 2016;11(6):e0157045. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157045>
 214. Vicente J, Zusterzeel R, Johannesen L, Ochoa-Jimenez R, Mason JW, Sanabria C, Kemp S, Sager PT, Patel V, Matta MK, Liu J, Florian J, Garnett C, Stockbridge N, Strauss DG. Assessment of Multi-Ion Channel Block in a Phase I Randomized Study Design: Results of the CiPA Phase I ECG Biomarker Validation Study. *Clin Pharmacol Ther* 2019;105(4):943-953. <https://doi.org/10.1002/cpt.1303>
 215. Mzayek F, Deng H, Mather FJ, Wasilevich EC, Liu H, Hadi CM, Chansolme DH, Murphy HA, Melek BH, Tenaglia AN, Mushatt DM, Dreisbach AW, Lertora JJ, Krogstad DJ. Randomized dose-ranging controlled trial of AQ-13, a candidate antimalarial, and chloroquine in healthy volunteers. *PLoS Clin Trials* 2007;2(1):e6. <https://doi.org/10.1371/journal.pctr.0020006>
 216. Wozniacka A, Cygankiewicz I, Chudzik M, Sysa-Jedrzejowska A, Wranicz JK. The cardiac safety of chloroquine phosphate treatment in patients with systemic lupus erythematosus: the influence on arrhythmia, heart rate variability and repolarization parameters. *Lupus* 2006;15(8):521-5. <https://doi.org/10.1191/0961203306lu23450a>
 217. Teixeira RA, Martinelli Filho M, Benvenuti LA, Costa R, Pedrosa AA, Nishioka SA. Cardiac damage from chronic use of chloroquine: a case report and review of the literature. *Arq Bras Cardiol* 2002;79(1):85-8. <https://doi.org/10.1590/s0066-782x2002001000009>
 218. Lee JH, Chung WB, Kang JH, Kim HW, Kim JJ, Kim JH, Hwang HJ, Lee JB, Chung JW, Kim HL, Choi YS, Park CS, Youn HJ, Lee MY. A case of chloroquine-induced cardiomyopathy that presented as sick sinus syndrome. *Korean Circ J* 2010;40(11):604-8. <https://doi.org/10.4070/kcj.2010.40.11.604>
 219. McGhie TK, Harvey P, Su J, Anderson N, Tomlinson G, Touma Z. Electrocardiogram abnormalities related to anti-malarials in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36(4):545-551.
 220. Teixeira RA, Borba EF, Pedrosa A, Nishioka S, Viana VS, Ramires JA, Kalil-Filho R, Bonfa E, Martinelli Filho M. Evidence for cardiac safety and antiarrhythmic potential of chloroquine in systemic lupus erythematosus. *Europace* 2014;16(6):887-92. <https://doi.org/10.1093/europace/eut290>
 221. Yogasundaram H, Putko BN, Tien J, Paterson DJ, Cujec B, Ringrose J, Oudit GY. Hydroxychloroquine-induced cardiomyopathy: case report, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Can J Cardiol* 2014;30(12):1706-15. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.08.016>
 222. Capel RA, Herring N, Kalla M, Yavari A, Mirams GR, Douglas G, Bub G, Channon K, Paterson DJ, Terrar DA, Burton RA. Hydroxychloroquine reduces heart rate by modulating the hyperpolar-

- ization-activated current If: Novel electrophysiological insights and therapeutic potential. *Heart Rhythm* 2015;12(10):2186-94. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.05.027>
223. Mollerach FB, Scolnik M, Catoggio LJ, Rosa J, Soriano ER. Causes of fetal third-degree atrioventricular block and use of hydroxy-chloroquine in pregnant women with Ro/La antibodies. *Clin Rheumatol* 2019;38(8):2211-2217. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04556-8>
 224. Zhang M, Xie M, Li S, Gao Y, Xue S, Huang H, Chen K, Liu F, Chen L. Electrophysiologic Studies on the Risks and Potential Mechanism Underlying the Proarrhythmic Nature of Azithromycin. *Cardiovasc Toxicol* 2017;17(4):434-440. <https://doi.org/10.1007/s12012-017-9401-7>
 225. Choi Y, Lim HS, Chung D, Choi JG, Yoon D. Risk Evaluation of Azithromycin-Induced QT Prolongation in Real-World Practice. *Biomed Res Int* 2018;2018:1574806. <https://doi.org/10.1155/2018/1574806>
 226. U.S. Food and Drug Administration. ZITHROMAX (azithromycin) for IV infusion only. Highlights of prescribing information. Reference ID: 4051690 https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/050693s27-050730s35lbl.pdf
 227. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* 2012;366(20):1881-90. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003833>
 228. Poluzzi E, Raschi E, Motola D, Moretti U, De Ponti F. Antimicrobials and the risk of torsades de pointes: the contribution from data mining of the US FDA Adverse Event Reporting System. *Drug Saf* 2010;33(4):303-14. <https://doi.org/10.2165/11531850-000000000-00000>
 229. Cheng YJ, Nie XY, Chen XM, Lin XX, Tang K, Zeng WT, Mei WY, Liu LJ, Long M, Yao FJ, Liu J, Liao XX, Du ZM, Dong YG, Ma H, Xiao HP, Wu SH. The Role of Macrolide Antibiotics in Increasing Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol* 2015;66(20):2173-2184. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.09.029>
 230. Maisch NM, Kochupurackal JG, Sin J. Azithromycin and the risk of cardiovascular complications. *J Pharm Pract* 2014;27(5):496-500. <https://doi.org/10.1177/0897190013516503>
 231. Lu ZK, Yuan J, Li M, Sutton SS, Rao GA, Jacob S, Bennett CL. Cardiac risks associated with antibiotics: azithromycin and levofloxacin. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14(2):295-303. <https://doi.org/10.1517/14740338.2015.989210>
 232. Rao GA, Mann JR, Shoaibi A, Bennett CL, Nahhas G, Sutton SS, Jacob S, Strayer SM. Azithromycin and levofloxacin use and increased risk of cardiac arrhythmia and death. *Ann Fam Med* 2014;12(2):121-7. <https://doi.org/10.1370/afm.1601>
 233. Rathbun CR, Liedtke MD, Blevins SM, Harrison D, Lockhart SM, Salvaggio M, Acosta EP. Electrocardiogram abnormalities with atazanavir and lopinavir/ritonavir. *HIV Clin Trials* 2009;10(5):328-36. <https://doi.org/10.1310/hct1005-328>
 234. Grange S, Schmitt C, Banken L, Kuhn B, Zhang X. Thorough QT/QTc study of toclizumab after single-dose administration at therapeutic and supratherapeutic doses in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2011;49(11):648-55. <https://doi.org/10.5414/cp201549>
 235. Akbulak RO, Rosenkranz SC, Schaeffer BN, Pinnschmidt HO, Willems S, Heesen C, Hoffmann BA. Acute and long-term effects of fingolimod on heart rhythm and heart rate variability in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2018;19:44-49. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.10.020>
 236. Gold R, Comi G, Palace J, Siever A, Gottschalk R, Bijarnia M, von Rosenstiel P, Tomic D, Kappos L, Investigators FS. Assessment of cardiac safety during fingolimod treatment initiation in a real-world relapsing multiple sclerosis population: a phase 3b, open-label study. *J Neurol* 2014;261(2):267-76. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-7115-8>
 237. Limmroth V, Ziemssen T, Lang M, Richter S, Wagner B, Haas J, Schmidt S, Gerbershagen K, Lassek C, Klotz L, Hoffmann O, Albert C, Schuh K, Baier-Ebert M, Wendt G, Schieb H, Hoyer S, Dechend R, Haverkamp W. Electrocardiographic assessments and cardiac events after fingolimod first dose - a comprehensive monitoring study. *BMC Neurol* 2017;17(1):11. <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0789-7>
 238. Brown B, Weiss JL, Kolodny S, Meng X, Williams IM, Osborne JA. Analysis of cardiac monitoring and safety data in patients initiating fingolimod treatment in the home or in clinic. *BMC Neurol* 2019;19(1):287. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1506-0>
 239. Jacobs M, Rodger A, Bell DJ, Bhagani S, Cropley I, Filipe A, Gifford RJ, Hopkins S, Hughes J, Jabeen F, Johannessen I, Karageorgopoulos D, Lackenby A, Lester R, Liu RS, MacConnachie A, Mahungu T, Martin D, Marshall N, Mepharm S, Orton R, Palmarini M, Patel M, Perry C, Peters SE, Porter D, Ritchie D, Ritchie ND, Seaton RA, Sreenu VB, Templeton K, Warren S, Wilkie GS, Zambon M, Gopal R, Thomson EC. Late Ebola virus relapse causing meningoencephalitis: a case report. *Lancet* 2016;388(10043):498-503. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30386-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30386-5)
 240. Sodero A, Squitieri M, Mazzeo S, Pasca M, Mata S, Pieri F, Bessi V, Sorbi S. Acute Symptomatic Sinus Bradycardia in High-Dose Methylprednisolone Therapy in a Woman With Inflammatory Myelitis: A Case Report and Review of the Literature. *Clin Med Insights Case Rep* 2019;12:1179547619831026. <https://doi.org/10.1177/1179547619831026>
 241. Vasheghani-Farahani A, Sahraian MA, Darabi L, Aghsaie A, Minagar A. Incidence of various cardiac arrhythmias and conduction disturbances due to high dose intravenous methylprednisolone in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2011;309(1-2):75-8. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.07.018>
 242. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. Urgent guidance for navigating and circumventing the QTc prolonging and torsadogenic potential of possible pharmacotherapies for COVID-19. *Mayo Clin Proc* 2020;[published online ahead of print March 25, 2020]. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.03.024>
 243. Yang T, Roden DM. Extracellular potassium modulation of drug block of IKr. Implications for torsade de pointes and reverse use-dependence. *Circulation* 1996;93(3):407-11. <https://doi.org/10.1161/01.cir.93.3.407>
 244. Garabelli P, Stavakis S, Albert M, Koomson E, Parwani P, Chohan J, Smith L, Albert D, Xie R, Xie Q, Reynolds D, Po S. Comparison of QT Interval Readings in Normal Sinus Rhythm Between a Smartphone Heart Monitor and a 12-Lead ECG for Healthy Volunteers and Inpatients Receiving Sotalol or Dofetilide. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016;27(7):827-32. <https://doi.org/10.1111/jce.12976>
 245. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, De-steghe L, Haeusler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Collins R, Camm AJ, Heidbuchel H, Group ESCSD. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39(16):1330-1393. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136>
 246. Duchin K, Duggal A, Atiee GJ, Kidokoro M, Takatani T, Shipitofsky NL, He L, Zhang G, Kakkar T. An Open-Label Crossover Study of the Pharmacokinetics of the 60-mg Edoxaban Tablet Crushed and Administered Either by a Nasogastric Tube or in Apple Puree in Healthy Adults. *Clin Pharmacokinet* 2018;57(2):221-228. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0554-0>
 247. Moore KT, Krook MA, Vaidyanathan S, Sarich TC, Damaraju CV, Fields LE. Rivaroxaban crushed tablet suspension characteristics and relative bioavailability in healthy adults when administered orally or via nasogastric tube. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2014;3(4):321-7. <https://doi.org/10.1002/cpdd.123>
 248. Song Y, Chang M, Suzuki A, Frost RJ, Kelly A, LaCreta F, Frost C. Evaluation of Crushed Tablet for Oral Administration and the Effect of Food on Apixaban Pharmacokinetics in Healthy Adults.

- Clin Ther 2016;38(7):1674-1685 e1. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.05.004>
249. Song Y, Wang X, Perlstein I, Wang J, Badawy S, Frost C, LaCreta F. Relative Bioavailability of Apixaban Solution or Crushed Tablet Formulations Administered by Mouth or Nasogastric Tube in Healthy Subjects. Clin Ther 2015;37(8):1703-12. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.05.497>
 250. Medscape. Drug interaction checker. <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
 251. University of Liverpool. COVID-19 Drug Interactions - Prescribing resources. (March 20, 2020; date last accessed). <https://www.covid19-druginteractions.org/>
 252. Faragon JJ, Budak JZ. National HIV curriculum. Section 3. Antiretroviral therapy/Topic 3. Drug Interactions with Antiretroviral Medications. (February 7, 2020; date last accessed). <https://www.hiv.uw.edu/go/antiretroviral-therapy/drug-drug-interactions/core-concept/all>
 253. Lipsitch M, Swerdlow DL, Finelli L. Defining the Epidemiology of Covid-19 - Studies Needed. N Engl J Med 2020;382(13):1194-1196. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2002125>
 254. Emanuel EJ, Persad G, Upshur R, Thome B, Parker M, Glickman A, Zhang C, Boyle C, Smith M, Phillips JP. Fair Allocation of Scarce Medical Resources in the Time of Covid-19. N Engl J Med 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMs2005114>
 255. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Lochen ML, Lollgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S, Group ESCSD. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2016;37(29):2315-2381. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>