

Koronavirus i kardiološke implikacije

Siniša Stojković, Milorad Tešić

Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije; Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Ovaj pregledni članak je napisan u ime Udruženja kardiologa Srbije povodom pandemije koronavirusom i postavljen i na sajt UKS.

Koristeći dostupnu literaturu, koja se menja iz sata u sat i publikuje na poseban način, kao i domaće vodiče posvećene ovoj temi, Udruženje kardiologa Srbije posvetilo je posebnu pažnju kardiološkim posledicama infekcije Koronavirusom.

U poslednje dve decenije, koronavirus je po treći put prešao na drugu vrstu da bi zarazio čoveka. Pre sedamnaest godina epidemija virusa čiji RNK nizovi jako liče na virus koji tiho cirkuliše kod slepih miševa - takozvani "SARS-CoV" - izazvao je ozbiljan akutni respiratorni sindrom sa stopom smrtnosti od 9 do 11%. Nekoliko godina kasnije (2012), koronavirus bliskoistočnog respiratornog sindroma - takozvani „MERS-CoV“ - imao je smrtnost od 34%. Kod oba virusa, starost i komorbiditeti kao dijabetes ili srčane bolesti, bili su nezavisni prediktori nepovoljnog ishoda.¹ Isto važi i za novi koronavirus, označen kao 2019-nCoV, koji se pojavio u Wuhanu, Kina, krajem 2019.^{2,3} Od strane Svetske zdravstvene organizacije (WHO) virus je zvanično nazvan "Teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2 (SARS-CoV-2)".

SARS-CoV-2 inficira ćelije domaćina putem receptora angiotenzin-konvertirajućeg enzima 2 (ACE2), što često dovodi do pneumonije povezane sa ovim virusom (COVID-19). Dakle, isti virus se može nazvati 2019-nCoV, SARS-CoV-2 ili COVID-19.⁴ U ovom članku koristimo izraz "COVID-19", jer je to do sada najčešće upotrebljavano. Pretpostavlja se da COVID-19, osim što oštećuje pluća, može da ošteti i **kardiovaskularni sistem**.⁴ Iz tih razloga je važno istražiti moguća COVID-19 oštećenja srca, ulogu kardiologa i kardiovaskularnih lekova u trenutnoj epidemiji (ili pandemiji).

Jedino je sigurno da je raširenost COVID-19 ogromna: zahvatila je više od 190 zemalja. Dobra vest je da postoji utisak da je COVID-19 manje patogen od MERS-CoV i SARS-CoV.¹ U Kini, većina obolelih i smrtnih ishoda bila je u provinciji Hubei, gde se nalazi grad Wuhan, sa stopom smrtnosti od 0.5-2%, što je značajno niže nego kod prethodnih infekcija koronavirusom. U drugim delovima sveta stopa smrtnosti je izgleda veća - oko 4-6%, i zavisi od broja zaraženih osoba i širine testiranja na prisustvo virusa. Intrahospitalno širenje i veća smrtnost omogućuju efektivno sprečavanje širenja virusa preko nadzora simptomima i znakova kliničkog sindroma (temperature) i smanjivanje kontakata. Suprotno tome, nedostatak teških manifestacija bolesti, kao kod COVID-19, smanjuje mogućnost obuzdavanja širenja infekcije. Ako zaražene oso-

be ostanu asimptomatske ili blago simptomatske, neće završiti u zdravstvenim centrima ili bolnicama. Umešto toga, oni će nastaviti da idu na posao, da se bave sportom i putuju, šireći virus na svoje kontakte, čak i na međunarodnom nivou. To se najverovatnije dogodilo sa COVID-19, kome je pogodovalo globalno međusobno povezivanje u našem svetu od 7,8 milijardi ljudi.

Što je niža patogenost virusa, to je i veća njegova transmisija, naročito u kombinaciji sa događajima super-širenja. Paradoksalno, globalizacija podstiče poboljšanja u komercijalnoj i društvenoj praksi, ali takođe pruža idealno okruženje i mogućnost da zoonotski patogeni inficiraju ljudska bića.

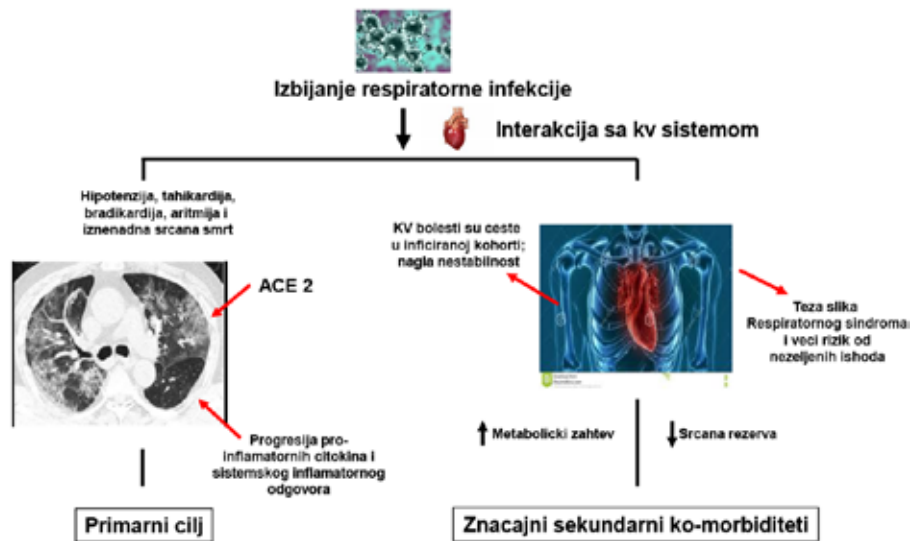
Kakav je odnos COVID-19 s kardiovaskularnim bolestima? Ranije saopštenje o 99 pacijenata hospitaliziranih od 1. do 20. Januara 2020. u bolnici Jinyntan, Wuhan, Kina, zbog pneumonije COVID-19, pokazalo je da je 40% bolesnika imalo prethodnu kardiovaskularnu bolest.⁵

Drugi izveštaj iz istog perioda o 138 pacijenata hospitalizovanih u Univerzitetskoj bolnici Zhongnan u Wuhanu pokazuje da je 26% pacijenata zahtevalo kardiološku intenzivnu negu. Od toga je 16.7% razvilo aritmije a 7.2% je imalo akutni koronarni sindrom.⁶ Neki bolesnici sa pneumonijom usled infekcije COVID-19 u Wuhanu takođe su imali povećanje visoko - senzitivnog srčanog troponina I, što je ukazivalo na leziju miokarda.⁷ U ostalim testiranim slučajevima koji su bili pozitivni na COVID-19, srčani simptomi (palpitacije i bol u grudima) bili su prve manifestacije.⁴ Drugi objavljeni i pojedinačni izveštaji ukazuju na prisustvo miokarditisa, srčanog zastoja i akutne srčane insuficijencije. Nije jasno da li su ova srčana stanja provocirana COVID-19 ili su nespecifične komplikacije, tipične za bilo koju drugu patologiju sa većim kardio-metaboličkim zahtevom.

Odnos COVID-19 sa inhibitorima renin-angiotenzin sistema i anti-inflamatornim činiocima (posrednicima).

Infekcija COVID-19. podstaknuta je vezivanjem šiljka proteina virusa na ACE2, što omogućava prodiranje virusa u epitelne ćelije pluća i u manjoj meri srca. ACE2 je homolog ACE1, koji pretvara angiotenzin I u angiotenzin II, **Slika 1**. Povećanje endotelnog i cirkulirajućeg ACE1 ima štetne posledice na kardiovaskularni sistem, kao što su povišen krvni pritisak, progresija koronarne ateroskleroze i srčane insuficijencije.

Redukcija ACE1 primenom ACE1 inhibitorima je jedan od terapijskih ciljeva kod hipertenzije, bolesti koronarnih arterija i srčane insuficijencije. Uloga ACE2 u kardiovaskularnom sistemu nije tako jasna. Smatra se da on ima ulogu antagonista štetnim efektima ACE1 i na taj način ima povoljno dejstvo. U ovom trenutku ne postoji



posebna terapija koja uključuju ACE2. S obzirom na važnost ACE2 za prodiranje COVID-19 u ćeliju, pretpostavljena je negativna veza sa lekovima koji mogu posredno povećati aktivnost ACE2. Ovi lekovi su inhibitori receptora angiotenzina II, koji se obično koriste za lečenje hipertenzije. U korist ove hipoteze postoji činjenica da hipertenzija povećava težinu infekcije COVID-19⁸.

Slika 1. Direktno i indirektno kardiovaskularne posledice respiratorne virusne infekcije

Ipak, nasuprot ovoj hipotezi, postoje nalazi da je ekspresija ACE2 smanjena u hipertenzivnim modelima i da hipertenzija ne utiče na druge infekcije koronavirusom. Stoga, trenutno svi predlozi koji se odnose na blokatore receptora za angiotenzin i / ili inhibitore ACE u epidemiji COVID-19 nisu podržani podacima zasnovanim na dokazima.⁸ Nekoliko anti-inflamatornih lekova predloženo je za lečenje infekcije COVID-19 i nedavno je Nacionalna zdravstvena komisija Narodne Republike Kine dodala peto izdanje smernica koje se odnose na lečenje COVID-19 Tocilizumabom, lekom koji inhibira interleukin 6, a koristi se kod reumatoidnog artritisa.⁹

Koje lekcije pruža COVID-19 kardiolozima? Srčani bolesnici ne bi trebalo da izbegavaju, u slučaju recidiva ili bilo kakvog stvarnog pogoršanja zdravstvenog stanja, upućivanje u kardiološki centar zbog straha da će se otkriti infekcija. U većini, ako ne i u svim bolnicama postavljen je siguran, zaseban put. Treba razviti posebne protokole za upravljanje akutnim infarktom miokarda u kontekstu izbijanja COVID-19, što je u Srbiji i urađeno. Uzimanje pažljive epidemiološke anamneze, obvezno merenje temperature i ispitivanje plućnih promena pre početka primarne angioplastike je praktični deo standardnog protokola. To će uz adekvatnu primenu lične zaštitne opreme osigurati dovoljnu post-proceduralnu sterilizaciju i adekvatno praćenje bolesnika kojima je potrebna izolacija. Slične podatke treba dobiti i telefonom pre prihvatanja pacijenata na eventualne elektivne procedure. Trenutna epidemija koronavirusa mogla bi takođe ponuditi stimulus za sprovođenje programa telemedicine za negu srčanih bolesnika.

Koliko je relevantna vakcina za pacijente i kardiologe u eri COVID-19?

Odsustvo izuzetno potrebne vakcine za COVID-19 daje na značaju i važnosti vakcinacije protiv gripa i / ili pneumokoka, uprkos tome što su vakcine lako dostupne. Pacijenti s kardiovaskularnim bolestima obavezno bi trebali biti u toku sa sa pomenutom vakcinacijom, s obzirom na povećan rizik od sekundarnih bakterijskih infekcija u slučaju COVID-19 infekcije. Prednosti vakcinacije kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom i akutnim ishemijskim sindromima dobro su dokumentovane.¹⁰⁻¹² Vakcinacija pacijenata se preporučuje u smernicama za koronarne sindrome i srčanu insuficijenciju. U različitim zemljama stepen vakcinacije protiv gripa kreće se od 30 do 40%, što očito nije dovoljno. Vakcinacija je dužnost kardiologa zbog zaštite pacijenata, jer respiratorne komplikacije kod kardiopatskog pacijenta same po sebi imaju ozbiljne posledice, a posebno u trenutnom kontekstu. **Koliko su bitne čiste ruke?** WHO smatra da je jedna od najkorisnijih mera za zadržavanje COVID-19 često i pravilno pranje ruku.^{12,13} Jednako je ključna dekontaminacija površina, uključujući stetoskope, sonde i bilo koji uređaj. Naravno, to su opšta pravila koja bi se trebala uvek primenjivati, ali doba COVID-19 snažno nas podseća na to. U ažuriranom biltenu od 6. marta 2020. Američki Koledž kardiologa preporučuje stimulisanje dodatnih, razumnih mera opreza kod svih kardiovaskularnih bolesnika zbog povećanog rizika od infekcije COVID-19. Ovo su jasna razmatranja, ali postoje i druge, suptilnije posledice sadašnje situacije. Prelazak sa straha na anksioznost u eri COVID-19 jedinstvena je borba sa kojom se suočava više zemalja istovremeno. Ljudska bića nikada nisu doživela takvu globalnu borbu jer nema opipljivog neprijatelja. Neprijatelj je nevidljiv. U osnovi, **ljudi se moraju izolovati**, mada u različitom stepenu, zavisno od toga da li su simptomatski ili ne.

Zaključci

Tabela 1 naglašava efekte pandemije COVID-19 na kardiološku zajednicu. Uopšteno, zdravstvena politika ima za cilj očuvanje bolnica i bolničkih kapaciteta smanjenjem

Tabela 1. Posledice pandemije COVID-19 na kardiološku zajednicu

Organizacioni aspekti	Emocionalni/ psihološki aspekti	Klinički / naučni aspekti
Promena profesionalnih prioriteta	Osećaj nepripremljenosti i neadekvatnosti	Svest od kardioloških komplikacija za vreme i posle infekcije
Reorganizacija kardioloških odeljenja na područja posvećena kritično bolesnim pacijentima	Strah i anksioznost Osećaj "suspendovanog vremena "	Doprinos naučnim istraživanjima novih antivirusnih / protiv-upalnih lekova
Preusmeravanje svakodnevnih aktivnosti na pacijente s COVID-19	Promena personalnih / porodičnih prioriteta	

vrha epidemije, što znači izolovanje ljudi. Ekonomska politika ima za cilj smanjenje zatvaranja fabrika i nedostatka osoblja. Vlade će nastojati uspostaviti ravnotežu. Kardiolozi će morati „oprati ruke i zasukati rukave“ kako bi pokušali rešiti ovo teško vreme.

Ključne poruke

COVID-19 Kliničke preporuke za kardiiovaskularni tim Trenutno kliničko stanje COVID-19

- Ukupna stopa smrtnih slučajeva od COVID-19 na osnovu objavljenih izvještaja ostaje niska i iznosi 2,3% u Kini. Dalje od Kine, sadašnji izvještaji pokazuju da se mortalitet kreće od 4-6%.
- Više od 80% zaraženih pacijenata ima blage simptome i oporavlja se bez intenzivnih medicinskih intervencija. Međutim, prema velikim Kineskim izveštajima morbiditet i smrtnost značajno rastu sa godinama života, povećavajući se na 8,0% među pacijentima između 70 i 79 godina, i 14,8% kod bolesnika starijih od 80 godina.
- Stope smrtnosti bolesnika sa **komorbiditetima** značajno su veće od prosečne populacije:
 - Malignitet: 5,6%
 - Hipertenzija: 6,0%
 - Hronična respiratorna bolest: 6,3%
 - Dijabetes: 7,3%
 - Kardiovaskularne bolesti: 10,5%

Akutne kardiološke komplikacije COVID-19

- U nedavnim prikazima slučajeva od 138 hospitalizovanih bolesnika s COVID-19, 16,7% bolesnika razvilo je aritmiju, a 7,2% je imalo akutno srčano oštećenje, pored ostalih komplikacija povezanih sa COVID-19.
- Objavljeni i anegdotalni izvještaji ukazuju na slučajeve akutne srčane insuficijencije, infarkta miokarda, miokarditisa i srčanog zastoja; kao i kod bilo koje akutne bolesti, veći kardiometabolički zahtev može da podstakne srčane komplikacije.
- Srčane komplikacije COVID-19 približno su proporcionalne sa SARS-om, MERS-om i analognim gripom.
- Potrebno je oformiti timove za kritične pacijente i kardiološke timove koji treba da vode brigu o najkompleksnijim pacijentima

COVID-19 implikacije za bolesnike s kardiiovaskularnim stanjima

- Pacijenti sa postojećom KV bolešću imaju veći rizik od zaraze COVID-19 i imaju lošiju prognozu.

- Razumno je savetovati sve KV pacijente sa povećanim rizikom da sprovedu dodatne, razumne mere opreza u skladu s smernicama udruženja.
- Razumno je tretirati bolesnike sa COVID-19 u skladu s osnovnim KV, endokrinološkim, respiratornim, bu-brežnim, onkološkim ili drugim komorbidnim stanjima za prioritarno lečenje.
- Opšte imunološko zdravlje ostaje važno i za medicinsko osoblje i za pacijente, uključujući dobru ishranu, spavanje i upravljanje stresom.

Preporuke za spremnost tokom COVID-19 specifične za srce

- Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut" je izdao **stručno-metodološko uputstvo za kontrolu unošenja i sprečavanje širenja novog korona virusa SARS-CoV-2 u Republici Srbiji**¹⁴
- Protokoli za dijagnozu, trijažu, izolaciju i upravljanje bolesnicima sa COVID-19 s KV komplikacijama i / ili KV bolesnicima s COVID-19 su detaljno razrađeni i uvežbanani i istovremeno evoluiraju shodno promeni situacije;
- Razvijeni su posebni protokoli za lečenje pacijenata sa AKS u kontekstu epidemije COVID-19, kako za pacijente sa dijagnozom COVID-19, tako i bez nje. Poseban naglasak treba staviti na primarnu PCI i CABG, uključujući protokole za primenu lične zaštitne opreme i procenu adekvatne post-proceduralne sterilizacije. U ekstremnim okolnostima, potrebno je proceniti odnos rizika i koristi intervencije kod pacijenata sa AKS (s obzirom na ograničene podatke korisnosti primarne PCI za tip-2-IM kod akutne virusne bolesti) kao i rizik od nozokomijalne infekcije.

Literatura

1. Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, et al. A novel coronavirus emerging in China—key questions for impact assessment. *N Engl J Med* 2020; 382(8): 692–694.
2. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020. Epub ahead of print, 7th February 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
3. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579: 270–273.
4. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, et al. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. Epub ahead of print 5 March 2020. DOI: 10.1038/s41569-020-0360-5.
5. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395(10223): 507–513.

6. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirusinfected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. Epub ahead of print 7 February 2020. DOI: 10.1001/ jama.2020.1585.
7. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395:497–506.
8. Sommerstein R and Grani C. Preventing a covid-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal Covid-19 (Letter). *BMJ* 2020; 368: m810.
9. Turner AJ, Hiscox JA and Hooper NM. ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25:291–294.
0. Barnes M, Heywood AE, Mahimbo A, et al. Acute myocardial infarction and influenza: a meta-analysis of casecontrol studies. *Heart* 2015;101:1738–1747.
11. Chang MH, Wu HH, Shih CI, et al. Association between influenza vaccination and reduced risks of major adverse cardiovascular events in elderly patients. *Am Heart J* 2017;193:1–7.
12. Di Pasquale G. Coronavirus COVID-19: quali implicazioni per la cardiologia? *G Ital Cardiol* 2020; 21:243–245.
13. Pittet D, Allegranzi B and Boyce J. The World Health Organization guidelines on hand hygiene in health care and their consensus recommendations. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:611–622.
- 14 https://www.farmkom.rs/images/stories/news/vesti/corona/SMU%20COVID%2019_konacna_verzija_03042020%20_2_.pdf