

## Коронавирус и кардиолошке импликације

Проф. др Сениша Стојковић и асс. др Милорад Тешић

У име Удружења кардиолога Србије

Користећи доступну литературу која се мења из сата у сат и публикује на посебан начин, као и домаће водиче посвећене кардиолошким последицама инфекције коронавирусом, Удружење кардиолога Србије посветило је посебну пажњу овој теми.

У последње две деценије коронавирус је по трећи пут прешао на другу врсту да би заразио човека. Пре седамнаест година епидемија вируса чији RНК низови јако личе на вирус који тихо циркулише код слепих мишева - такозвани "SARS-CoV" - изазвао је озбиљан акутни респираторни синдром са стопом смртности од девет до 11 одсто. Неколико година касније (2012), коронавирус блискоисточног респираторног синдрома - такозвани „MERS-CoV“ - имао је смртност од 34 процената. Код оба вируса старост и коморбидитети, попут дијабетеса или срчане болести, били су независни предиктори неповољног исхода.<sup>1</sup> Исто важи и за нови коронавирус, означен као 2019-nCoV, који се појавио у Вухану, Кина, крајем 2019.<sup>2,3</sup> Од стране Светске здравствене организације (WHO) вирус је званично назван „Тешки акутни респираторни синдром коронавирус 2 (SARS-CoV-2)".

SARS-CoV-2 инфицира ћелије домаћина путем рецептора ангиотензин-конвертирајућег ензима 2 (ACE 2), што често доводи до пнеумоније повезане са овим вирусом (COVID-19). Дакле, исти вирус се може назвати 2019-nCoV, SARS-CoV-2 или COVID-19.<sup>4</sup> У овом чланку користимо израз „COVID-19", јер је то до сада најчешће употребљавано у литератури. Претпоставља се да COVID-19, поред тога што оштећује плућа, може да оштети и **кардиоваскуларни систем**.<sup>4</sup> Из тих разлога важно је истражити могућа COVID-19 оштећења срца и улогу кардиолога и кардиоваскуларних лекова у тренутној епидемији (или пандемији).

Једино је сигурно да је раширеност COVID-19 огромна: захватила је више од 190 земаља. Добра вест је да постоји утисак да је COVID-19 мање патоген од MERSCoV и SARS-CoV.<sup>1</sup> У Кини, већина оболелих и смртних исхода била је у провинцији Хубеи, где се налази град Вухан, са стопом смртности од 0,5 до два одсто, што је значајно ниже него код претходних инфекција коронавирусом. У другим деловима света стопа смртности је изгледа већа - око четири до шест посто, и зависи од броја заражених особа и ширине тестирања на присуство вируса.

Интрахоспитално ширење и већа смртност омогућују ефективно спречавање ширења вируса преко надзора симптома и знакова клиничког синдрома (температуре) и смањивање контаката. Супротно томе, недостатак тешких манифестација болести, као код COVID-19, смањује могућност спречавања ширења инфекције. Ако заражене особе остану асимптоматске или благо симптоматске, неће завршити у здравственим центрима или болницама. Уместо тога, оне ће наставити да иду на посао, да се баве спортом и путују, ширећи вирус на своје контакте, чак и на међународном нивоу. То се највероватније догодило са COVID-19, коме је погодновало глобално међусобно повезивање у нашем свету од 7,8 милијарди људи.

Што је нижа патогеност вируса, то је и већа његова трансмисија, нарочито у комбинацији са догађајима супер-ширења. Парадоксално, глобализација подстиче побољшања у комерцијалној и друштвеној пракси, али такође пружа идеално окружење и могућност да зоонотски патогени инфицирају људска бића.

**Какав је однос COVID-19 са кардиоваскуларним болестима?** Раније саопштење о 99 пацијената хоспитализираних од 1. до 20. јануара 2020. у болници Јинунтан, Вухан, Кина, због пнеумоније COVID-19, показало је да је 40% болесника имало претходну кардиоваскуларну болест.<sup>5</sup>

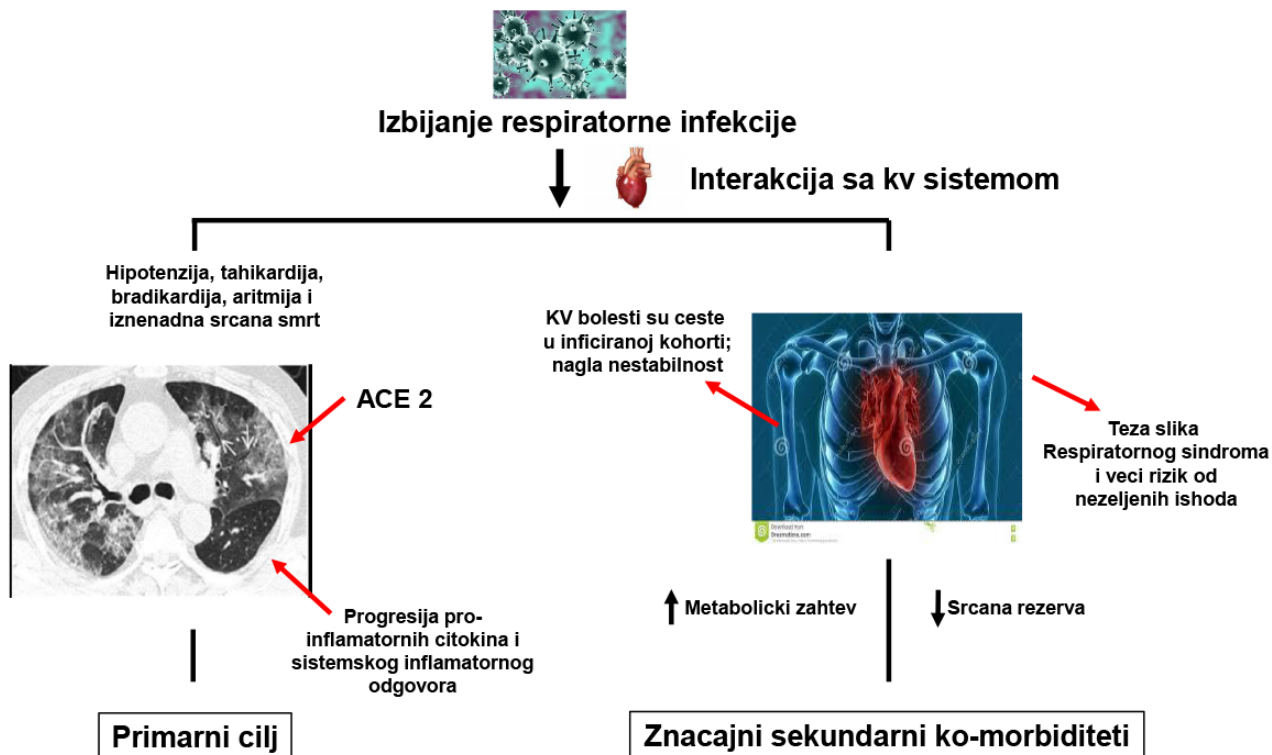
Други извештај из истог периода о 138 пацијената хоспитализованих у Универзитетској болници Зхонгнан у Вухану показује да је 26% пацијената захтевало кардиолошку интензивну негу. Од тога је 16,7% развило аритмије а 7,2% је имало акутни коронарни синдром.<sup>6</sup> Неки болесници са пнеумонијом услед инфекције COVID-19 у Вухану такође су имали повећање високосензитивног срчаног тропонина I, што је указивало на лезију миокарда.<sup>7</sup> У осталим тестираним случајевима који су били позитивни на COVID-19, срчани симптоми (палпитације и бол у грудима) били су прве манифестације.<sup>4</sup> Други објављени и појединачни извештаји указују на присуство миокардитиса, срчаног застоја и акутне срчане инсуфицијенције. Није јасно да ли су ова срчана стања провоцирана COVID-19 инфекцијом или су неспецифичне компликације, типичне за било коју другу патологију са већим кардио-метаболичким захтевом.

**Однос COVID-19 са инхибиторима ренин-ангиотензин система и анти-инфламаторним факторима.** Инфекција COVID-19. подстакнута је везивањем шилка протеина вируса на ACE2, што омогућава продирање вируса у епителне ћелије плућа и у мањој мери срца. ACE2 је хомолог ACE1, који претвара ангиотензин 1 у ангиотензин 2. Повећање ендотелног и циркулирајућег ACE1 има штетне последице на кардиоваскуларни систем, као што су повишен крвни притисак, прогресија коронарне атеросклерозе и срчане инсуфицијенције.

#### **Фигура 1.**

Редукција ACE1 применом ACE1 инхибитора је један од терапијских циљева код хипертензије, болести коронарних артерија и срчане инсуфицијенције. Улога ACE2 у кардиоваскуларном систему није тако јасна. Сматра се да он има улогу антагониста штетним ефектима ACE1 и на тај начин има повољно дејство. У овом тренутку не постоји посебна терапија која укључује ACE2. С обзиром на важност ACE2 за продирање COVID-19 у ћелију, претпостављена је негативна веза са лековима који могу посредно повећати активност ACE2. Ови лекови су инхибитори рецептора ангиотензина II, који се обично користе за лечење хипертензије. У корист ове хипотезе постоји чињеница да хипертензија повећава тежину инфекције COVID-19.<sup>8</sup>

**Фигура 1. Директне и индиректне кардиоваскуларне последице ресираторне вирусне инфекције**



Ипак, насупрот овој хипотези, постоје налази да је експресија ACE2 смањена у хипертензивним моделима и да хипертензија не утиче на друге инфекције коронавирусом. Стога, тренутно сви предлози који се односе на блокаторе рецептора за ангиотензина и / или инхибиторе АЦЕ у епидемији COVID-19 нису подржани подацима заснованим на доказима.<sup>8</sup> Неколико анти-инфламаторних лекова предложено је за лечење инфекције COVID-19 и недавно је Национална здравствена комисија Народне Републике Кине додала пето издање смерница које се односе на лечење COVID-19 Tocilizumabом, леком који инхибира интерлеукин 6, а користи се код реуматоидног артритиса.<sup>9</sup>

**Које лекције пружа COVID-19 кардиолозима?** Срчани болесници не би требало да избегавају, у случају рецидива или било каквог стварног погоршања здравственог стања, упућивање у кардиолошки центар због страха да ће се открити инфекција. У већини, ако не и у свим болницама постављен је сигуран, засебан пут. Треба развити посебне протоколе за управљање акутним инфарктом миокарда у контексту избијања COVID-19, што је у Србији и урађено. Узимање пажљиве епидемиолошке анамнезе, обвезно мерење температуре и испитивање плућних промена пре почетка примарне ангиопластике је практични део стандардног протокола. То ће уз адекватну примену личне заштитне опреме осигурати довољну пост-процедуралну стерилизацију и адекватно праћење болесника којима је потребна изолација. Сличне податке треба добити и телефоном пре прихватања пацијената на евентуалне елективне процедуре.

Тренутна епидемија коронавируса могла би такође понудити стимулус за спровођење програма телемедицине за негу срчаних болесника.

**Колико је релевантна вакцина за пацијенте и кардиологе у ери COVID-19?**

Одсуство изузетно потребне вакцине за COVID-19 даје на значају и важности вакцинације против грипа и / или пнеумокока, упркос томе што су вакцине лако доступне. Пацијенти са

кардиоваскуларним болестима обавезно би требали бити у току са са поменутом вакцинацијом, с обзиром на повећан ризик од секундарних бактеријских инфекција у случају COVID-19 инфекције. Предности вакцинације код болесника са срчаном инсуфицијенцијом и акутним исхемијским синдромима добро су документоване.<sup>10-12</sup>

Вакцинација пацијената се препоручује у смерницама за лечење болесника са АКС и срчану инсуфицијенцију. У различитим земљама степен вакцинације против грипа креће се од 30 до 40%, што очито није довољно. Вакцинација је дужност кардиолога због заштите пацијената, јер респираторне компликације код кардиопатског пацијента саме по себи имају озбиљне последице, а посебно у тренутном контексту.

**Колико су битне чисте руке?** WHO сматра да је једна од најкориснијих мера за задржавање COVID-19 често и правилно прање руку.<sup>12,13</sup> Једнако је кључна деконтаминација површина, укључујући стетоскопе, сонде и било који уређај. Наравно, то су општа правила која би се требала увек примењивати, али доба COVID-19 снажно нас подсећа на то. У ажурираном билтену од 6. марта 2020. Амерички Колеџ кардиолога препоручује стимулисање додатних, разумних мера опреза код свих кардиоваскуларних болесника због повећаног ризика од инфекције COVID-19.

Ово су јасна разматрања, али постоје и друге, суптилније последице садашње ситуације. Прелазак са страха на анксиозност у ери COVID-19 јединствена је борба са којом се суочава више земаља истовремено. Људска бића никада нису доживела такву глобалну борбу јер нема опипљивог непријатеља. Непријатељ је невидљив. У основи, **људи се морају изоловати**, мада у различитом степену, зависно од тога да ли су симптоматски или не.

Табела 1. Последице пандемије COVID -19 на кардиолошку заједницу.

Организациони аспекти	Емоционални/психолошки аспекти	Клинички / научни аспекти
Промена професионалних приоритета	Осећај неприпремљености и неадекватности	Свест од кардиолошких компликација за време и после инфекције
Реорганизација кардиолошких одељења на подручја посвећена критично болесним пацијентима	Страх и анксиозност	Допринос научним истраживањима нових антивирусних / против-упалних лекова
	Осећај „суспендованог времена“	
Преусмеравање свакодневних активност на пацијенте са COVID-19	Промена персоналних / породичних приоритета	

**Закључци.** Табела 1 наглашава ефекте пандемије COVID-19 на кардиолошку заједницу. Уопштено, здравствена политика има за циљ очување болница и болничких капацитета смањењем врха епидемије, што значи изоловање људи. Економска политика има за циљ смањење затварања фабрика и недостатка особља. Владе ће настојати успоставити равнотежу. Кардиолози ће морати „опрати руке и засукати рукаве“ како би покушали решити ово тешко време.

## КЉУЧНЕ ПОРУКЕ:

### COVID-19 Клиничке препоруке за кардиоваскуларни тим

#### Тренутно клиничко стање COVID-19

- Укупна стопа смртних случајева од COVID-19 на основу објављених извјештаја остаје ниска и износи 2,3% у Кини. Даље од Кине, садашњи извјештаји показују да се морталитет креће од 4-6%.
  - Више од 80% заражених пацијената има благе симптоме и опоравља се без интензивних медицинских интервенција. Међутим, према великим Кинеским извештајима морбидитет и смртност значајно расту са годинама живота, повећавајући се на 8% међу пацијентима између 70 и 79 година, и 14,8% код болесника старијих од 80 година.
- Стопе смртности болесника са **коморбидитетима** значајно су веће од просечне популације:
  - o Малигнитет: 5,6%
  - o Хипертензија: 6,0%
  - o Хронична респираторна болест: 6,3%
  - o Дијабетес: 7,3%
  - o Кардиоваскуларне болести: 10,5%

#### Акутне кардиолошке компликације COVID-19

- У недавним приказима случајева од 138 хоспитализованих болесника са COVID-19, 16,7% болесника развило је аритмију, а 7,2% је имало акутно срчано оштећење, поред осталих компликација повезаних са COVID-19.
- Објављени и анегдотални извјештаји указују на случајеве акутне срчане инсуфицијенције, инфаркта миокарда, миокардитиса и срчаног застоја; као и код било које акутне болести, већи кардиометаболички захтев може да подстакне срчане компликације.
- Срчане компликације COVID-19 приближно су пропорционалне са SARS-ом, MERS-ом и аналогним gripом.
- Потребно је оформити тимове за критичне пацијенте и кардиолошке тимове који треба да воде бригу о најкомплекснијим пацијентима

#### COVID-19 импликације за болеснике са кардиоваскуларним обољењима

- Пацијенти са постојећом КВ болешћу имају већи ризик од заразе COVID-19 и имају лошију прогнозу.
- Разумно је саветовати све КВ пацијенте са повећаним ризиком да спроводе додатне, разумне мере опреза у складу са смерницама удружења.
- Разумно је третирати болеснике са COVID-19 у складу са основним КВ, ендокринолошким, респираторним, бубрежним, онколошким или другим коморбидним стањима за приоритетно лечење.

- Опште имунолошко здравље остаје важно и за медицинско особље и за пацијенте, укључујући добру исхрану, спавање и управљање стресом.

### **Препоруке за спремност током COVID-19 специфичне за срце**

- Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут“ је издао **стручно-методолошко упутство за контролу уношења и спречавање ширења новог корона вируса САРС-ЦоВ-2 у Републици Србији**<sup>14</sup>
- Протоколи за дијагнозу, тријажу, изолацију и лечење болесника са COVID-19 и КВ компликацијама и / или КВ болесницима с COVID-19 су детаљно разрађени и увежбани и истовремено еволуирају сходно промени ситуације;
- Развијени су посебни протоколи за лечење пацијената са АКС у контексту епидемије COVID-19, како за пацијенте са дијагнозом COVID -19, тако и без ње. Посебан нагласак треба ставити на примарну PCI и CABG, укључујући протоколе за примену личне заштитне опреме и процену адекватне пост-процедуралне стерилизације. У екстремним околностима, потребно је проценити однос ризика и користи интервенције код пацијената са АКС (с обзиром на ограничене податке корисности примарне PCI за tip-2-IM код акутне вирусне болести) као и ризик од нозокомијалне инфекције.

### **Литература**

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 coronavirusinfected 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.

10. 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](https://www.farmkom.rs/images/stories/news/vesti/corona/SMU%20COVID%2019_konacna_verzija_03042020%20_2_.pdf)