

СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА И COVID-19

Д. Бойчев, Н. Златарева, И. Петров

Клиника по кардиология и ангиология, УМБАЛ „Аджибадем Сити Клиник Сърдечно-съдов център“

CARDIOVASCULAR SYSTEM AND COVID-19

D. Boychev, N. Zlatareva, I. Petrov

Clinic of cardiology and angiology, Acibadem City Clinic Cardiovascular Center

- Резюме.** Пандемията от COVID-19 засегна здравето и икономиката на света в безпрецедентен мащаб. От откриването на новия коронавирус през декември 2019 до май 2021 повече от 167 млн. души са заразени и над 3.5 млн. са загубили живота си. Хората, страдащи от сърдечно-съдови заболявания, са сред едни от най-засегнатите групи. Първо, защото сърдечните заболявания, като исхемична болест на сърцето и преживян миокарден инфаркт, намаляват възможностите на организма да се справи със стреса от инфекциозния процес. Второ, тъй като COVID-19 е асоцииран с множество различни механизми, по които засяга сърдечно-съдовата система и предизвиква увреждане. Развитието на сърдечно-съдови усложнения, дължащи се на COVID-19, е свързано с увеличена смъртност и по-тежко протичане. Целта на настоящата публикация е да представи обзор на известните до момента механизми на сърдечно-съдова увреда и последици.
- Ключови думи:** COVID-19, сърце, сърдечно-съдова увреда, белодробен тромбоемболизъм
- Адрес за кореспонденция:** Д. Бойчев, УМБАЛ „Аджибадем Сити Клиник Сърдечно-съдов център“, ул. Околовръстен път 127, София 1407, e-mail: damyan.boychev@acibademcityclinic.bg

- Abstract.** The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic has affected health and economies around the globe at an unprecedented scale. Since the first registered case of Covid-19 in December of 2019 until May 2021, more than 167 mil people have been infected and more than 3.5 mil have died. Patients with cardiovascular disease are one of the most affected groups. First, because cardiovascular disease, for example, stable angina or past myocardial infarction, weakens system's abilities of dealing with stress due to inflammation. Secondly, because COVID-19 is associated with multiple different mechanisms of cardiovascular injury. Developing COVID-19 related cardiovascular complications is associated with increased morbidity and mortality. The goal of this review is to present the known up to this moment mechanisms of cardiovascular injury and complications after COVID-19.
- Key words:** coronavirus disease 2019, heart, cardiovascular injury, platelet embolism
- Address for correspondence:** D. Boychev, Acibadem City Clinic Cardiovascular Center, 1407 Okolovrasten pat 127 Sofia, Bulgaria, e-mail: damyan.boychev@acibademcityclinic.bg

ВЪВЕДЕНИЕ

Коронавирусите са едновирежни РНК вируси, които са широко разпространени сред хората и други бозайници. Въпреки че повечето инфекции от коронавируси при хората протичат леко, те са причината за 2 големи епидемии в близкото минало: SARS (тежък остър респираторен синдром) епидемии през 2002-2003 и Близкоизточния респираторен синдром (MERS) през 2012-2015, със смъртност съответно 10% и 37%. Текущата пандемия

от COVID-19 се причинява от вируса SARS-CoV-2, идентифициран за първи път през декември 2019 г. в района на град Ухан (Китай). Според статистиката на университета „Джон Хопкинс“ смъртността при него е около 2.2%.

Настоящият вирус се предава главно по въздушно-капков път при контакт между хора, но може да се предава и чрез заразени повърхности. Новият коронавирус навлиза в клетките чрез своя повърхностен S-спайк протеин, който се свързва с ACE2-рецепторите по повърхността на клетките.

Главният таргетен орган на вируса е белият дроб по 2 причини. Първо, като честа първа входна врата за вируса, а второ – като орган с голяма количество експресирани ACE2 рецептори, главно по повърхността на пневмоцитите тип II. Най-честите симптоми, причинени от вируса са слабост, температура, кашлица, задух, болки в мускулите, загуба на вкус и мирис. При по-голямата част от хората заболяването протича безсимптомно или с леки симптоми [1]. От тези, които развиват симптоми, 81% развиват леки до средни такива, 14% развиват по-тежки симптоми (задух, хипоксия), а 5% развиват тежки симптоми (респираторна недостатъчност, шок или полиорганна недостатъчност) [2]. Сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) и техните рискови фактори (артериална хипертония и диабет) са пряко свързани с фатален изход при COVID-19 във всички възрастови групи. Въпреки че по-младите възрастови групи имат по-ниска честота на ССЗ, представителите от тези групи, страдащи от ССЗ, са с по-висока смъртност отколкото по-възрастните болни [3].

По настоящем има сериозен брой наблюдения, описващи сърдечна увреда при COVID-19. Най-често публикациите описват миокардно засягане, като според различните източници при около от 1/5 до 1/3 от хоспитализираните лица има данни за миокардна увреда, дефинирана като повишени нива на серумен тропонин [4-7]. Това може да се дължи на няколко отделни механизма:

- директна миокардна увреда при инвазия на SARS-CoV-2 в миокардните клетки;
- увреда вследствие на действието на системното възпаление;
- увреда вследствие на повишените изисквания към миокарда.

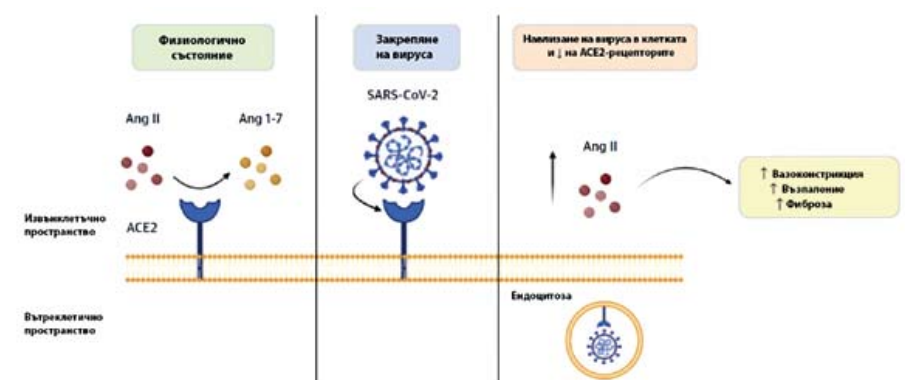
Ролята на ACE2 РЕЦЕПТОРИТЕ

Основната входна врата за вируса на COVID-19 са ACE2 рецепторите. Чрез своя S-спайк вирусът се

закрепя за ACE2 рецептора върху повърхността на клетките и използвайки трансмембранната протеаза серин 2, осигурява навлизането си в клетката [8]. Храносмилателният тракт има най-високи нива на експресия на ACE2 рецептори, следвано от тестиса и бъбрека, обуславяйки тяхната уязвимост към вируса. Това донякъде може да обясни наличието на SARS-CoV2 в урина и изпражнения при някои пациенти [9].

Експресията на ACE2-рецептори в сърцето е по-ниска от тази в червата и бъбрека, но по-висока от тази в белия дроб, който е главния таргетен орган на вируса, показвайки уязвимостта на сърцето. В него ACE2-рецепторите са разположени главно по повърхността на перицитите [10]. За разлика от гладко-мускулните клетки, разположени в коронарните артерии и артериоли, перицитите са разположени по повърхността на ендотелните клетки на капилярите и част от венулите, което може да играе ключова роля в миокардната микроциркулация. Това показва, че в сърцето и съдовете таргетните клетки за вируса на COVID-19 са перицитите [10]. Проучване изследващо ACE2-рецепторите в сърцето открила, че при сърдечна недостатъчност имаме повишена експресия на този вид рецептори в сърцето. Това е едно от обясненията, защо пациентите със сърдечни заболявания и в частност сърдечна недостатъчност са по-склонни към сърдечно засягане и по-тежко протичане на COVID-19 [10].

Нормалната физиологична функция на ACE2-рецепторите е като регулатор на ангиотензин-рениновата система. Те метаболизират про-инфламаторния ангиотензин II, причиняващ вазоконстрикция, до ангиотензин 1-7, които има вазодилатативни свойства [11]. Когато SARS-CoV2 се свърже с ACE2-рецепторите, той влиза заедно с тях в клетката и съответно количеството на рецепторите по повърхността на клетките намалява. Това от своя страна води до увеличаване на количеството ангиотензин II, което от своя страна води до увеличаване на възпалението, фиброзата и вазоконстрикцията [11, 12] (фиг. 1).



При тежки случаи на остра дихателна недостатъчност при Ковид-19, ACE2-рецепторите по повърхността на клетките намаляват, което води до натрупване на Ангиотензин II. Това от своя страна води до увеличаване на вазоконстрикцията, възпалението и фиброзата.

Източник: GuoJing G, Pinney S, Lala A et al. Coronavirus and Cardiovascular Disease, Myocardial Injury, and Arrhythmia. J Am Coll Cardiol. 2020;76(17):2011-2023. doi:10.1016/j.jacc.2020.08.059

Фиг. 1. Взаимодействие между ACE2 рецептори, SARS-CoV-2 и нивата на ангиотензин II при пациенти с COVID-19

Имайки предвид ключовата роля на ACE2 рецепторите в инфекциозния процес при COVID-19 има много спекулации относно ролята на инхибиторите на ангиотензин-рениновата система (ACE инхибитори, ARB ангиотензин рецепторни блокери). Обсервационно проучване, проведено сред базата данни на Нюйоркския университет Лангон Хелт (New York University Langone Health) сред над 10 000 пациента с COVID-19, не открива връзка между приема на ACE инхибитори или ангиотензин рецепторни блокери (ARB) и по-висока заболяемост от COVID-19 или по-тежко протичване (интензивни грижи, механична вентилация или смърт) [13].

Сърдечно увреждане

При около от 1/5 до 1/3 от хоспитализираните пациенти се установяват данни за миокардна увреда. В много от случаите става въпрос за по-възрастни пациенти с по-голяма честота на артериална хипертония, сърдечна недостатъчност, коронарна патология, захарен диабет. В тези случаи миокардното засягане е свързано с по-висока честота на механична вентилация и смъртност.

Наблюдение върху кохорта от 100 пациенти, преболедували COVID-19, установява засягане на сърцето при 78 (78%) от тях, доказано с ядрено-магнитен резонанс. При 60 (60%) от тях са налице данни за активен миокардит, без връзка с тежестта на заболяването, времето от началната диагноза и коморбидните състояния [13].

Миокарден инфаркт, асоцииран с COVID-19

Миокардният инфаркт тип I се дефинира като причинен от атеротромбозна коронарна артериална болест и обикновено е предизвикан от руптура на атеросклеротична плака [15]. Известен факт е, че инфекциозният процес може да има директна или индиректна, остра или хронична роля върху атеротромбозата. Редукцията на възпалителните маркери, в частност на С-реактивния протеин (CRP), в отговор на противовъзпалителна терапия показват 30% редукция на сърдечно-съдовите инциденти [16].

Миокардният инфаркт тип II се дефинира като следствие на несъответствие между нуждите и кръвоснабдяването на миокарда [15]. Едни от обясненията за индиректната сърдечна увреда при COVID-19 са увеличените системни изисквания на фона на възпалителния процес, циркулацията на субстанции на възпалението, както и на хипоксемията вследствие на дихателната недостатъчност, съпътстваща случаите с тежко протичане.

Ехокардиографско проучване сред 118 пациенти с потвърден серологично COVID-19 открива стрес-индуцирана кардиомиопатия (такоцубо) при 5-ма от тях (4.2%) [17].

При наличие на подлежаща коронарна патология ограничените коронарни резерви водят до дисбаланс между изискванията и кръвоснабдяването на миокарда. При свързването на вируса с ACE2 рецепторите на ендотела може да възникне ендотелит и ендотелна увреда, което от своя страна води до дисфункция на микроциркулацията [11, 18, 19]. Свързването на SARS-CoV-2 с ACE2 рецепторите води до увеличаване на циркулиращите нива на ангиотензин, което предизвиква вазоконстрикция, артериална хипертония и увеличаване на следнатоварването [11, 18-20].

Директна миокардна увреда и миокардит

При COVID-19 миокардната увреда може да е в резултат на директна вирусна инвазия със SARS-CoV-2. При аутопсия на 39 пациенти след прекаран COVID-19, вирусни частици се откриват в миокарда на 24 (61,5%) от тях [21]. Описани са възпаление, инфилтрация на имунни клетки и тъканен оток, както и увреда чрез микро- и макротромбози.

Клинично изявеният миокардит при COVID-19 има хетерогенни изяви при отделните пациенти и е често пропускаема диагноза при тежко протичащите случаи. Поради риска от бързо влошаване на състоянието на тези пациенти е необходимо да се следи за това усложнение от мултидисциплинарни екипи. При миокардит често се наблюдават изменение в електрокардиограмата, но те са с ниска чувствителност и специфичност. На практика първият метод за диагностика е ехокардиографското изследване. Чрез него могат да се изключат други причини за сърдечно увреждане, като например миокарден инфаркт и клапни лезии. Проучване относно COVID-19 миокардит открива редуцирана фракция на изтласкване при всички публикувани случаи [22].

При аутопсия на 39 пациенти след заразяване с COVID-19, вирусни частици се откриват в миокарда на 24 (61,5%) от тях [21]. Въпреки това при нито един от тях не е клинично диагностициран миокардит и въпреки наличието на вирусни частици и инфилтрация на възпалителни клетки в миокарда, не са покрити Dallas критериите за миокардит, а именно – не се открива масивна инфилтрация на клетки или некроза [21].

Проучване, включващо 2736 пациенти от базата данни на щата Ню Йорк, открива, че 36% (985) от тях имат данни за миокардна увреда, доказана чрез увеличени нива на тропонин I. При мнозинството случаи се касае за по-възрастни пациенти с повече придружаващи заболявания, като само ~30% са с данни за коронарна артериална болест. След статистическа корекция, увеличение в тропонина се

асоцира с увеличен риск от вътреболнична смъртност [5].

Честотата на миокардното увреждане се движи около 8-22%, 22% при пациентите в интензивни отделения, 59% – при тези, които са починали [23].

Перикардно засягане

Честотата на перикардити и плеврални изливи, асоциирани с COVID-19, е неизвестна. В литературата се срещат описани случаи на перикардни изливи и перикардити по време на или след прекарана инфекция със SARS-CoV-2 [24-28]. Перикардитът и перимиокардитът могат да възникнат със или без COVID-19 пневмония. Клиничната им изява не се различава от типичната за съответната нозологична единица. Наблюдават се повишени нива на CRP, ST-елевации и PR-депресии в повечето ЕКГ отвеждания, перикарден излив и/или уплътняване на перикарда, визуализирано ехокардиографски.

Впечатленията от нашия Сърдечно-съдов център е, че перикардните изливи в една част от случаите са случайна безсимптомна находка при профилактични прегледи след COVID-19. Асоциираният с COVID-19 перикардит и/или перикарден излив обичайно е самоограничаващо се заболяване, като лечението включва колхицин, нестероидни противовъзпалителни средства и кортикостероиди.

В останалата част от случаите перикардита и перикардният излив се презентират най-често със сърцебиене, задух, болки, бодежи и/или тежест в гърдите с усилване на болката в легнало положение,

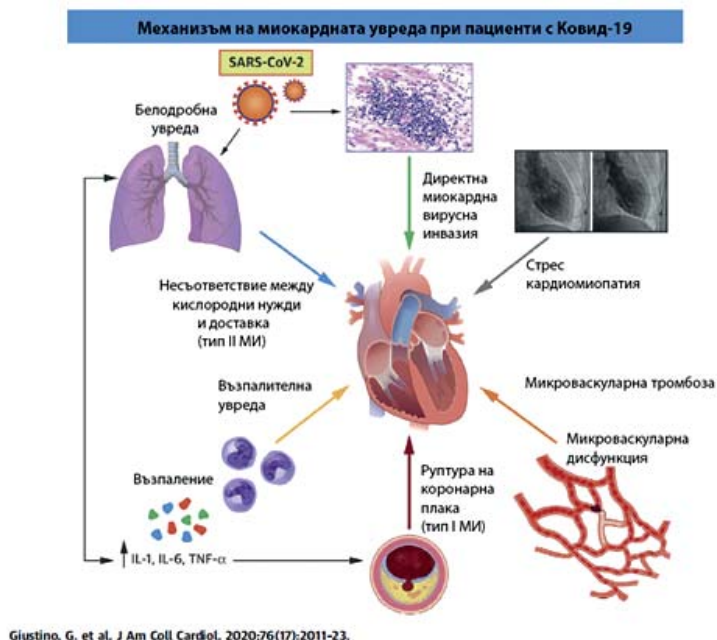
при дълбоко вдишване и кашлица. Стандартното лечение с колхицин, нестероидни противовъзпалителни средства и кортикостероиди дава добри резултати [29].

Засега данните относно асоцирания с COVID-19 миокардит, перикардит и перимиокардит се свеждат до единично описани случаи [14, 23-28, 30-34]. Не може да се посочи каква е честота им като проценти при COVID-19. Както вече казахме, при COVID-19 могат да се наблюдават повишени нива на тропонин I, което е възможен индикатор както за миокардна увреда, така и за миокардит. За съжаление поради ограничените възможности за допълнителна диагностика (например ехокардиография, ЯМР) при болните от COVID-19 и съмнение за миокардит диагнозата често остава неуточнена [35].

Не може да се каже кой е основният механизъм за сърдечно засягане при COVID-19. Най-вероятно се касае за комбинация от всички гореописани ефекти. Те до голяма степен обясняват повишената честота на по-тежко протичане на инфекцията при пациенти със сърдечно-съдови заболявания (фиг. 2)

Ритъмно-проводни нарушения

Международно проучване, включващо 4527 пациенти от 4 континента и 12 държави, установява, че сърдечните аритмии са чести и са асоциирани с повишена болестност и смъртност сред хоспитализираните пациенти с COVID-19 [36]. Повечето от пациентите в проучването са без данни за аритмия



Миокардната увреда при Ковид-19 е честа и е свързана с повишена смъртност. Механизмът, по който Ковид-19 може да предизвика миокардна увреда е хетерогенен и включва несъответствие между кислородните доставки/ нужди, микро- и макро- васкуларна тромбоза, възпалителна травма, стрес-индуцирана кардиомиопатия и директна вирусна инвазия на миокарда.

Фиг. 2. Обзор на механизмите на миокардна увреда при COVID-19

преди инфекцията със SARS-CoV-2. От наблюдаваните аритмии 81.8% са предсърдни, следвани от камерни – 20.7%, и брадиаритмии – 22,6%. Четиридесет и три процента от аритмиите са наблюдавани при пациенти на механична вентилация.

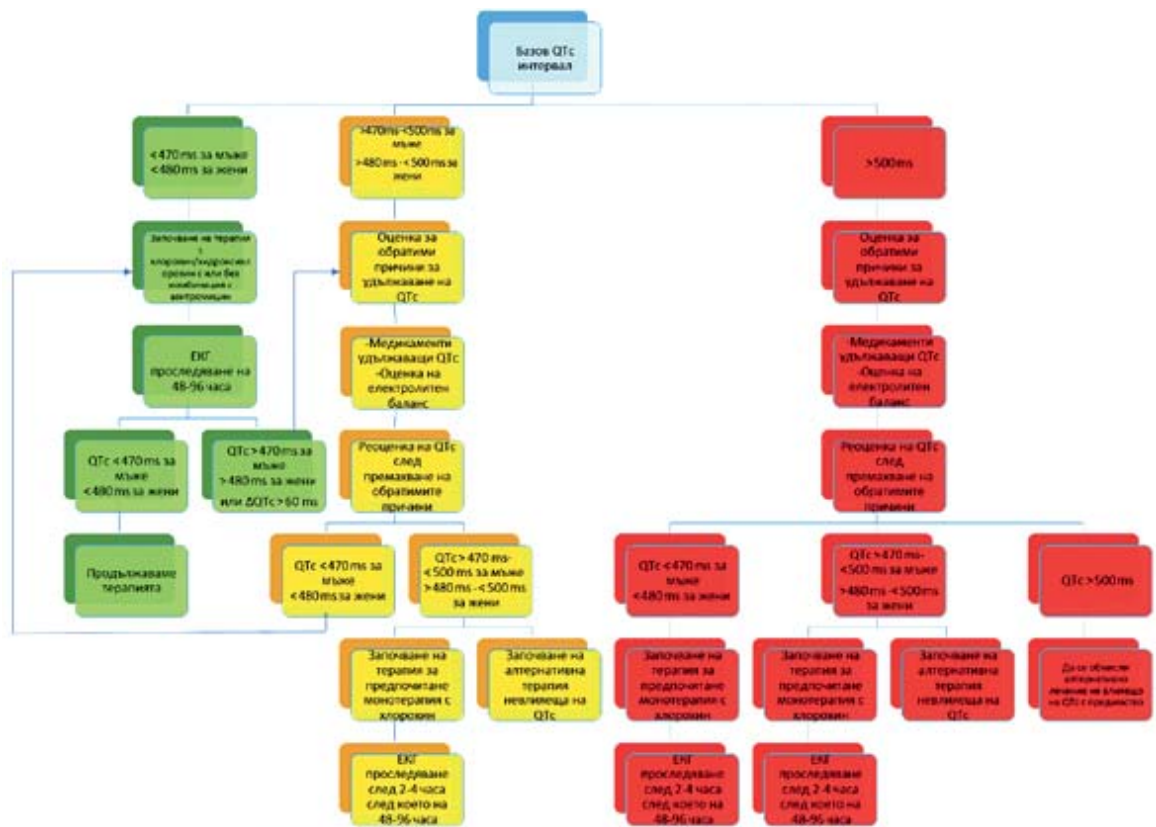
Патофизиологията на аритмиите при COVID-19 не е напълно установена, но се предполагат няколко различни механизма. Единият от тях е удължаване на QT-интервала вследствие прием на медикаменти. Главно се коментират широко използваните в началото на пандемията азитромицин и хидроксихлороквин, които доказано удължават QT-интервала. Други възможни причина са:

- т.нар. *цитокинова буря*, при която имаме възпалително състояние с аритмогенен потенциал;
- директна увреда на миоцитите, което нарушава плазмената мембрана и електрическата проводимост;
- перикардит-асоцирана аритмия – исхемия, причинена от микроваскуларна увреда вследствие на засягане на пероцитите от SARS-CoV-2;
- риентри аритмия вследствие на миокардна фиброза [37].

Характерната цитокинова буря при COVID-19 промотира възникването на аритмии чрез директния електрофизиологичен ефект на цитокините върху миокарда [38]. Повишените нива на възпалителни цитокини удължават камерния акционен потенциал чрез модулиране на експресията/активността на K⁺ и Ca⁺⁺ йонни канали на миоцитите.

Гарвански и кол. разглеждат подробно влиянието на хидроксихлороквин и азитромицин върху QT-интервала, фактори предразполагащи към torsade de points (TdP) или внезапна сърдечна смърт (BCC) и съставят алгоритъм за превенцията им при пациенти с COVID-19 на лечение с хидроксихлороквин самостоятелно или в комбинация с азитромицин [39] (фиг. 3).

При така цитирания алгоритъм пациентите се разделят на три категории според дължината на QT-интервала и степента на риска от TdP/BCC. При пациентите с QTc < 470 ms за мъже и QTc < 480 ms за жени може да се започне двойна терапия с хлорохин и азитромицин при ЕКГ проследяване на 48-96 часа. При пациенти с QTc > 470 ms и < 500 ms за мъже и > 470 ms и < 500 ms за жени трябва да се



Съкращения: QTc – коригиран според СЧ QT-интервал

Фиг. 3. Алгоритъм за намаляване на риска от torsade de points или внезапна сърдечна смърт при пациенти с COVID-19 на лечение с хидроксихлорохин, самостоятелно или в комбинация с азитромицин (източник: Гарвански И, Петров И, Симова Я. Препоръки за проследяване на пациенти със сърдечно-съдови заболявания при прилагане на потенциално ефективни медикаменти за лечение на COVID-19 с оглед на редуциране на риска от удължаване на QT-интервала и внезапна сърдечна смърт. Българска кардиология, 2020 20(2):21-26, doi: 10.3897/bgcardio.26.e52960

направи оценка за наличие на обратими причини за удължен QTc (например хипокалиемия, хипокалциемия, хипомагнеземия и др., описани в статията) и след това да се извърши преоценка за последващото лечение с двойна или монотерапия с хлорохин и азитромицин (при ЕКГ проследяване инициално на 2-4 часа) или с други медикаменти, неповлияващи QT-интервала. При пациентите с изходно QTc > 500 ms трябва да се извърши преоценка за наличието на обратими фактори, удължаващи QT-интервала, и след това да се премине към за предпочитане монотерапия с хлорохин, при проследяване на ЕКГ инициално на 2-4 часа или алтернативна терапия с медикаменти, неповлияващи QT-интервала [39].

Друг медикамент, използван за лечението на COVID-19 и асоцииран с ритъмно-проводни нарушения, е ремдесевир [40]. Ремдесевир е антивирусен препарат разработен за лечение на заболявания, причинявани от вируса ебола [41]. Той е аденозинов аналог, който навлиза във веригата на вируса и причинява нейното терминиране и вирусна инхибиция [41]. Предполага се, че това е начинът, по който причинява и аритмии, а именно брадиаритмии, поради структурната му аналогия с аденозина, той има подобен инхибиращ ефект върху AV възела [42]. Описани са няколко единични случаи на синусова брадикардия, асоциирана с употребата на ремдесевир при COVID-19 [40-44]. Системен анализ на 2603 доклада, свързани с употребата на ремдесевир при COVID-19, открива описани 302 случая на сърдечни ефекти, 94 (31%) от които са били брадикардия [40].

Съдови инциденти

Периферни съдови тромбози

COVID-19 се асоциира с повишен риск от венозни и артериални тромбози [45-49]. Тромбоемболични инциденти са описани дори при адекватна антикоагулантна профилактика [46, 49]. Проучване сред 150 тежки случая на COVID-19 описва 64 клинично значими тромботични усложнения [49]. Публикуван доклад на италиански автори описва увеличена честота на остри исхемии на крайниците в старта на 2020 г. спрямо същите месеци през предходната година [50]. Един от предполагаемите причини за този феномен е свързването на SARS-CoV-2 с ACE2 рецепторите по ендотела на съдовете, което предизвиква вирусен ендотелит, репликация на вируса в ендотела и инфилтрация с клетки на възпалението. Това може да обясни възникването на дистални артериални тромбози при пациенти без данни за съдова болест [51].

Обзор на 63 публикации, описващи тромбоемболични усложнения, свързани с COVID-19, установява, че системната тромбоза е честа находка при

критично болните. Това се дължи на активация на комплемента и коагулопатия, вследствие на тромбцитопения при критично болните и съответните възпалителни и тромбогенни реакции, настъпили при ендотелна увреда [52].

Проучване сред пациенти с COVID-19 и периферни тромбози показва увеличено количество възпалителни клетки и ендотелна пролиферация в тромбите, взети от артерии на тези пациенти. Ендотелната увреда може да предизвика съдова тромбоза в периферните артерии или аортата, което да доведе до остра исхемия на крайник [53].

Белодробен тромбоемболизъм (БТЕ)

Белодробният тромбоемболизъм е често усложнение на COVID-19. То е свързано с по-лоша прогноза и с увеличен риск от смърт при хоспитализация. Проучване, обхващащо 224 пациенти, открива БТЕ при 32-ма от тях (14%) [54].

COVID-19 предразполага към тромбоза по множество механизми, описани подробно по-горе:

- тежка възпалителна реакция и дисеминирана вътресъдова коагулация, предразполагаща към микро- и макротромбози;
- вирус-индуцирана локална възпалителна реакция, водеща до увреда на ендотела;
- ограничена подвижност на хоспитализираните пациенти, особено в интензивните отделения, водещо до венозна стаза.

Нивата на D-димер при COVID-19 обичайно са абнормни, което намалява диагностичната способност на D-димер спрямо общата популация. Няколко проучвания, системно изследващи БТЕ при COVID-19, откриват по-висока стойност на D-димер, при която можем да поставим диагнозата БТЕ. При COVID-19 – над 1743 ng/ml, а при пациентите без SARS-CoV-2 инфекция – над 500 ng/ml [54-56].

Повишеното налягане в десните кухини при БТЕ може да доведе до увреда на миокарда на дясната камера, което рефлектира в покачване на маркерите за миокардна некроза. Повишеният тропонин е негативен предиктор при БТЕ и отразява тежестта на деснокамерната дисфункция. Тъй като инфекцията COVID-19 сама по себе си води до завишени нива на тропонина, трябва да се има предвид, че прогностична стойност на този показател при БТЕ намалява [54].

Набор от няколко клинични и лабораторни параметри е свързан с диагностиката на БТЕ. Съществуват публикувани данни, че при COVID-19 само ехокардиографските параметри – TAPSE и sPAP, за деснокамерна дисфункция и налягане в белодробната артерия, са независимо свързани с наличието на БТЕ [54].

ПРОФИЛАКТИКА

На този етап липсват категорични данни за универсална профилактика на сърдечно-съдовите инциденти при COVID-19. Проучване в САЩ сред 4297 хоспитализирани пациенти открива намалена 30-дневна смъртност, без разлика в честотата на инцидентите със сериозно кървене, при ранно начало на антикоагулантна профилактика. Публикуваните данни дават основание за включване на антикоагулантна терапия още в началото на хоспитализацията [57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пандемията от COVID-19 постави пред науката множество въпроси и предизвикателства, чиито отговори ще получаваме с години. Сърдечно-съдовата система е засегната по множество различни механизми от SARS-CoV-2 и това обуславя повишената смъртност сред пациентите със сърдечно-съдови заболявания. Още много ще бъде научено за COVID-19 и предизвиквания от него възпалителен процес, като през това време превенцията остава най-добрата форма за справяне с болестта.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография

- Oran D, Topol E. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic: A Systematic Review. *Annals of Internal Medicine*. 2021;174(5):655-62.
- (CDC) USCfDCaP. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). 2021.
- Bae S, Kim S, Kim M, et al. Impact of cardiovascular disease and risk factors on fatal outcomes in patients with COVID-19 according to age: a systematic review and meta-analysis. *Heart (British Cardiac Society)*. 2021;107(5).
- Dawei W, Bo H, Chang H, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2021;323(11):1061-9.
- Lala A, Johnson K, Januzzi J, et al. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(5).
- Richardson S, Hirsch J, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20).
- Bavishi C, Bonow R, Trivedi V, et al. Special Article – Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: A review. *Progress in cardiovascular diseases*. 2020;63(5).
- Millet J, Whittaker G. Host cell proteases: Critical determinants of coronavirus tropism and pathogenesis. *Virus research*. 2015;202.
- Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020;323(18).
- Chen L, Li X, Chen M, et al. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovascular research*. 2020;116(6).
- Giustino G, Pinney, SP, Lala, A, et al. Coronavirus and Cardiovascular Disease, Myocardial Injury, and Arrhythmia: JACC Focus Seminar. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(17).
- Gheblawi M, Wang, K, Viveiros, A, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circulation research*. 2020;126(10).
- Reynolds H, Adhikari S, Pulgarin C, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *The New England Journal of medicine*. 2020;382(25).
- Puntmann V, Carerj M, Wieters I, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology*. 2020;5(11).
- Thygesen K, Alpert J, Jaffe A, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 2018;138(20).
- Libby P, Loscalzo J, Ridker P, et al. Inflammation, Immunity, and Infection in Atherothrombosis: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(17).
- Giustino G, Croft L, Oates C, et al. Takotsubo Cardiomyopathy in COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(5).
- Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, et al. Prognostic Impact of Myocardial Injury Related to Various Cardiac and Noncardiac Conditions. *Am J Med*. 2016;129(5):506-14.e1.
- Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Myocardial Infarction, Myocardial Injury, and Nonelevated Troponins. *Am J Med*. 2016;129(4):446.e5-e21.
- Lim W, Qushmaq I, Devereaux PJ, et al. Elevated Cardiac Troponin Measurements in Critically Ill Patients. *Archives of Internal Medicine*. 2006;166(22):2446-54.
- Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H, et al. Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA cardiology*. 2020;5(11).
- Pirzada A, Mokhtar A, Moeller A. COVID-19 and Myocarditis: What Do We Know So Far? *CJC Open*. 2021.
- Imazio M. COVID-19 as a Possible Cause of Myocarditis and Pericarditis. *Am Coll Cardiol*. 2021.
- SayedAlinaghi S, Ghadimi M, Gharabaghi MA, Ghiasvand F. Constrictive Pericarditis Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Case Report. *Infectious disorders drug targets*. 2020.
- Sauer F, Dagnat C, Couppie, P et al. Pericardial effusion in patients with COVID-19: case series. *European heart journal Case reports*. 2020;4(F11).
- Shah JZ, Kumar SA, Patel AA. Myocarditis and Pericarditis in Patients with COVID-19. *Heart views: the official journal of the Gulf Heart Association*. 2020;21(3).
- Rajesh K, Jathinder K, Caroline D, Sadat AE. Acute pericarditis as a primary presentation of COVID-19. 2020.
- Dagnat C, Sauer F, Jochum G, et al. Observational cohort study of pericarditis associated to COVID-19 affection. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*. 2021;13(1):165.
- Imazio M, Brucato A, Lazaros G, et al. Anti-inflammatory therapies for pericardial diseases in the COVID-19 pandemic: safety and potentiality. *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md)*. 2020;21(9).
- Bajaj R, Sinclair, HC, Patel, K, et al. Delayed-onset myocarditis following COVID-19. *The Lancet Respiratory medicine*. 2021;9(4).
- Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020;5(7):819-24.
- Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovascular Research*. 2020;116(10):1666-87.
- Zuo H, Li R, Ma F, et al. Temporal echocardiography findings in patients with fulminant myocarditis: beyond ejection fraction decline. *Frontiers of Medicine*. 2020;14(3):284-92.

34. Escher F, Pietsch H, Aleshcheva G, et al. Detection of viral SARS-CoV-2 genomes and histopathological changes in endomyocardial biopsies. *ESC Heart Failure*. 2020;7(5):2440-7.
35. Castiello T, Georgiopoulos G, Finocchiaro G, et al. COVID-19 and myocarditis: a systematic review and overview of current challenges. *Heart Failure Reviews*. 2021.
36. Coromilas E, Kochav S, Goldenthal I, et al. Worldwide Survey of COVID-19-Associated Arrhythmias. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2021;14(3).
37. Siripanthong B, Nazarian, S, Muser, D, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart rhythm*. 2020;17(9).
38. Smeeth L, Thomas, SL, Hall, AJ. et al. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *The New England Journal of Medicine*. 2004;351(25).
39. Гарвански И, Петров И, Симова Я. Препоръки за проследяване на пациенти със сърдечно-съдови заболявания при прилагане на потенциално ефективни медикаменти за лечение на COVID-19 с оглед на редуциране на риска от удължаване на QT-интервала и внезапна сърдечна смърт. *Българска кардиология*, 2020 20(2):21-26, doi: 10.3897/bgcardio.26.e52960.
40. Touafchia A, Bagheri, H, Carrié, D. et al. Serious bradycardia and remdesivir for coronavirus 2019 (COVID-19): a new safety concerns. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2021;27(5).
41. Gupta AK, Parker BM, Priyadarshi V, Parker J. Cardiac Adverse Events With Remdesivir in COVID-19 Infection. *Cureus*. 2020;12(10):e111132-e.
42. Sanchez-Codez MI, Rodriguez-Gonzalez M, Gutierrez-Rosa I. Severe sinus bradycardia associated with Remdesivir in a child with severe SARS-CoV-2 infection. *European Journal of Pediatrics*. 2021;180(5):1627.
43. Gubitosa James C, Kakar P, Gerula C, et al. Marked Sinus Bradycardia Associated With Remdesivir in COVID-19. *JACC: Case Reports*. 2020;2(14):2260-4.
44. Day LB, Abdel-Qadir H, Fralick M. Bradycardia associated with remdesivir therapy for COVID-19 in a 59-year-old man. 2021.
45. Llitjós JF, Leclerc, M., Chochois, C. et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. 2020;18(7).
46. Middeldorp S, Coppens, M, van Haaps, TF. et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. 2020;18(8).
47. Lodigiani C, Lapichino, G, Carenzo, L. et al. & Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thrombosis research*. 2020;191.
48. Cheruiyot I, Kipkorir, V, Ngure, B. et al. Arterial Thrombosis in Coronavirus Disease 2019 Patients: A Rapid Systematic Review. *Annals of vascular surgery*. 2021;70.
49. Helms J, Tacquard, C, Severac, F. et al. & CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive care medicine*. 2020;46(6).
50. Bellosta R, Luzzani, L, Natalini, G. et al. Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia – *Journal of Vascular Surgery*. 2021.
51. Varga Z, Flammer, AJ, Steiger, P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10234).
52. Samhati M, Ashley LQ, Kunal K, Somnath B. Thromboembolic disease in COVID-19 patients: A brief narrative review. *Journal of Intensive Care*. 2020;8(1):1-10.
53. Gonzalez Cañas E, Gimenez Gaibar, A, Rodriguez Lorenzo, L. et al. Acute peripheral arterial thrombosis in COVID-19. Role of endothelial inflammation. *The British journal of surgery*. 2020;107(10).
54. Scudiero F, Silverio, A, Di Maio, M, et al. & Cov-IT Network. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: prevalence, predictors and clinical outcome – *Thrombosis Research*. 2021.
55. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). 2019.
56. Zhang L, Yan, X, Fan, Q, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. 2020;18(6).
57. Rentsch CT, Beckman, JA, Tomlinson, L. et al. Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2021;372.