

Кардиоваскуларни аспекти за пациентите, здравствените работници и здравствениот систем во тек на COVID-19 пандемија

Овој документ претставува превод на најновите (датум на “pre-print” 20 март 2020 година) збирни информации кои се однесуваат на COVID-19 инфекцијата и кардиоваскуларните аспекти, за пациентите, здравствените работници и здравствените системи. Поради актуелноста на проблемот, оваа “pre-print” верзија е достапна како целосен документ кој се објавува во *Journal of the American College of Cardiology, March 2020; DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.031*

Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic

Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Bondi-Zoccai G, Brown TS, Nigoghossian CD, 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, Journal of the American College of Cardiology (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>.

ВОВЕД

За прв пат појавена во Wuhan, Кина, coronavirus болеста од 2019 (COVID-19) е предизвикана од **тежок акутен респираторен синдром coronavirus 2 (SARS-CoV2)** (1,2). Поради брзото ширење на вирусот и последиците на интернационално ниво, **COVID-19 беше прогласен за пандемија од страна на СЗО (World Health Organization) на 11ти март 2020 година**. Императив е здравствените работници и истражувачите од различни дисциплини да бидат свесни за потенцијалниот импакт што болеста може да го има на различните системи, и на широката медицинска заедница. (3). Врз основа на опсервациите од досегашната презентација на болеста, кардиолозите ќе бидат активно вклучени во третманот на пациентите со COVID-19. Инфекцијата може да има директно дејство врз КВ болести, но од друга страна, пре-егзистирачка КВ болест може да е предиспозиција за COVID-19 инфекција. Лицата со КВБ кои се инфицирани со вирусот имаат зголемен ризик од несакани КВ настани, а самата инфекција исто така е асоцирана со кардиоваскуларни компликации (4-6). COVID-19 инфекцијата може да има бројни индиректни ефекти важни за КВ здравје. Лековите за COVID-19 имаат потенцијал за несакани КВ ефекти, и конечно клиничарите кои пружаат КВ нега се со висок ризик за развој на болест или за векторство.

Целта на овој преглед е да се опише кардиоваскуларното влијание на COVID-19, неговите потенцијални последици кај пациентите со потврдена КВБ, како и совети за индивидуалните пациенти (со и без COVID-19), здравствените работници, здравствениот систем, бидејќи сите овие аспекти ќе бидат од клучно значење во критичниот период и потоа.

АСПЕКТИ НА МЕТОДОЛОГИЈАТА НА ОВА ИСТРАЖУВАЊЕ

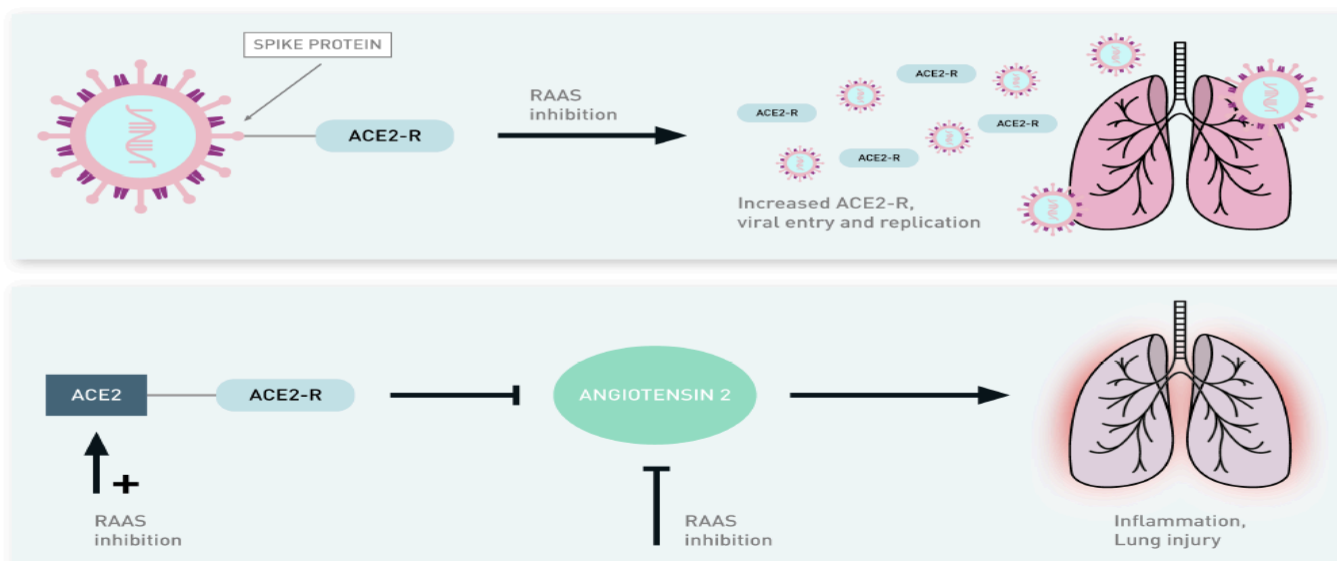
Според авторите овој преглед поради кратката временска рамка од една страна, но важноста на факторот време за споделување на информациите за оваа пандемија, од друга, вклучува пребарување на публикувана и pre-print литература заклучно со 16-ти март 2020. Бидејќи иницијалниот епицентар за пандемијата е Кина, мнозинството од податоците за пациентите со COVID-19 се од оваа регија. Информациите од останатите тешко засегнати региони, а кои се однесуваат на КВ ризик фактори или КВ презентации се недостаточни. Ова е важно, бидејќи стратегиите за тестирање, медицинската нега, и трешхолдот за хоспитализација е различен во различни средини, и може да подлежи на бројни фактори на пристрасност, што пак влијае на проценетото влијание на вирусот. Имено овие разлики може да резултираат со разлики во проценетата преваленца, преегзистирачки ризик фактори, и клиничка презентација во извештаите од различни земји. Понатаму, мнозинството на постојните анализи вклучително и оние поврзани со КВ компликациите на COVID-19 се базираат на ретроспективни анализи и извештаи од поединечни центри. Во моментот нема публикувани проспективни студии на кохорти или рандомизирани контролирани истражувања. Ова се важни прашања кои го детерминираат приоритетот и ургентната потреба за високо квалитетни истражувања во оваа област, **но во моментот овој преглед на постојните податоци е корисен.**

ПАТОФИЗИОЛОГИЈА, ЕПИДЕМИОЛОГИЈА И КЛИНИЧКИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА COVID-19

SARS-CoV2, како и другите членови на Coronaviridae семејството, е “enveloped virus with non-segmented, single stranded, positive-sense RNA genome” (1,7). Бројни SARS-поврзани corona вируси се

откриени во лилјаци, а работна теорија е дека лилјациите можеби биле први зоолошки домаќини за SARS-CoV2, бидејќи нивниот геном е 96.2% идентичен со корона вирусот идентификуван кај луѓето (8). Студиите покажуваат дека SARS-CoV2 како и останатите корона вируси можат да го користат angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) протеинот за навлегување во клетките. ACE2 претставува тип I мембрански протеин кој има многу физиолошки функции. Особено е присутен во алвеоларните клетки на белите дробови, што претставува главно влезно место за вирусот (8,9). После врзување за лиганд SARS-CoV2 влегува во клетката преку рецептор-посредувана ендоцитоза на сличен начин како human immunodeficiency virus (HIV) (10). ACE2 рецепторите учествуваат во низа протективни функции на белите дробови и затоа врзувањето на вирусот на овој рецептор ги дерегулира протективните патишта на белодробното, придонесувајќи за патогеноста на вирусот (11). На сликата 1 се опишани потенцијалните механизми за ACE2 кои се однесуваат на виралната патогеност и белодробната протекција, како и потенцијалните ефекти на renin-angiotensin-aldosterone инхибицијата.

Слика 1. Потенцијална врска меѓу SARS-CoV2 и ACE2 рецептор



SARS-CoV2 се врзува на ACE2 рецепторите преку spike protein, што го олеснува влегувањето во клетката. Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) блокаторите прават нагорна регулација на ACE2 експресијата со што го зголемуваат влегувањето на вирусот и репликацијата (горна слика). ACE2 ја инхибира продукцијата на angiotensin II – potentен про-инфламаторен агенс во белите дробови и води до белодробна повреда. RAAS блокаторите ја инхибираат продукцијата на angiotensin II и може да го зголемат нивото на ACE2, и со тоа индиректно да го инхибираат angiotensin II (долна слика).

Од иницијалната презентација, болеста е проширена во над 100 земји во светот (1), и до 16-ти март 2020 година во 11:53 часот вкупниот број на заболени со COVID-19 беше 174 961, со реферирани смртност од 3.8% (12,13). Податоците се достапни благодарение на Johns Hopkins University на линкот: <https://www.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6> (12).

Инфективноста на COVID-19 е повисока од онаа на инфлуенца, проценето за 2.28 пати (14). Смртноста асоцирана со COVID-19 е значајно повисока од онаа на сезонската инфлуенца (0,1%), според податоците на WHO, а кај постарите лица, лицата со коморбидитети и во отсуство на ефикасна поддршка од интензивно лекување дури и повисока (13). Додека останатите зоонозни корона вируси, вклучително и 2002-2003 severe acute respiratory syndrome (SARS) епидемијата на Средниот Исток и Middle East respiratory syndrome (MERS-CoV), имаа повисока смртност 9.6% и 34.4%, последователно (15), COVID-19 резултираше со многу повеќе смртни случаи од гореспоменатите заедно, поради повисоката инфективност и контагиозност што резултира со поголем број на инфицирани пациенти (15,16). Неконзистентноста во податоците за ратата на смртност се должи на многу причини: 1) болеста може да биде асимптоматска или со лесни симптоми кај мноштвото на заболени (15), 2) несоодветните можности за тестирање во различни географски територии често водат до субдијагностицирање особено кај лицата со полесна клиничка слика и 3) компликациите и смрт настапуваат во касната фаза на контагиозноста (типично меѓу 2/3 недели по инфекцијата). SARS-CoV-2 инфекцијата може понатаму да се комплицира со асимптоматски инфекции кај голем број на поединци (дури до 20%), што може значајно да придонесе за понатамошно ширење на инфекцијата (17). Клиничката презентација на COVID-19

инфекцијата варира. Голема студија од Кинескиот центар за контрола на Болести и Превенција (the Chinese Center for Disease Control and Prevention) покажува дека меѓу 72 314 пациенти со COVID-19 (44 672 лабораториски потврдени, 16 186 сомнителни, и 10 567 клинички дијагностицирани), тежината на клиничката слика е опишана како месна кај 81.4%, тешка кај 13.9% и критична кај 4.7% (15). Клинички карактеристики на лесната форма вклучуваат: симптоми вообичаени за другите вирусни инфекции: треска, кашлица, диспнеја, мијалгија, замор и дијареа), како и лабораториски нарушувања од типот на лимфопенија (18), иако знаењата за клиничките карактеристики се менуваат на дневна основа (1,19). Во тешките случаи инфекцијата се презентира со пневмонија, акутен респираторен дистрес синдром (ARDS), со или без присуство на двата вида шок на прераспределба, како и кардиоген шок, на која постарите пациенти со пре-егзистирачки болести се највулнерабилни (1,6,19,20). Конкомитантна инфекција со други вируси или бактериски суперинфекции се ретки според прелиминарните податоци (15), пациентите со најтешка клиничка слика имаат ризик од ко-инфекции и полош клинички исход (20,21). На децата отпаѓа мал процент на лабораториски потврдени случаи на COVID-19 во Кина, и ретко со потешка клиничка слика, веројатно поради посилен вроден имунитет, ретки коморбидитети, разлики во зрелоста на рецепторите за вирусот, и/или претходната експозиција на други корона вируси (22). Но, средни до тешки клинички слики се опишани и кај деца (23). Уште една можна причина за помалиот број на реферирани случаи кај деца е дека тие поретко се тестираат. Бидејќи бројот на дијагностицирани пациенти со COVID-19 е висок и расте, идентификувањето на прогностички фактори поврзани со морбидитетот и морталитетот се клучни. Во моментот нема дозволена вакцина за COVID-19, иако се тестираат неколку (24).

ПРЕВАЛЕНЦА НА КВБ КАЈ ПАЦИЕНТИТЕ СО COVID-19

Недоволно широко тестирање (скрининг), национално следење и стандардизирано собирање на податоците, како и потенцијалната пристрасност кај потешко болните пациенти, хоспитализираните пациенти со повеќе коморбидитети како што се КВБ, ги компликува напорите за точна проценка на преваленцата на КВБ кај пациентите со COVID-19 инфекција. Исто така, постојат големи варијации во тестирањата меѓу различните држави. Студиите во достапната литература сугерираат асоцираност помеѓу пре-егзистирачка КВБ и тешка COVID-19 инфекција, што е сумирано во Табелите 1 и 2. Мета-анализа на шест студии кои вклучуваат 1527 пациенти, опишуваат преваленца на артериска хипертензија, кардиоваскуларна, цереброваскуларна болест и дијабетес од 17.1%, 16.4%, и 9.7%, последователно (4). Пациентите кои побаруваат третман во интензивна нега (ICU) имаат повисока веројатност за присуство на овие коморбидитети споредено со пациентите кои не побаруваат третман во ICU. Смртноста најдена кај 44,672 потврдени COVID-19 случаи од Wuhan, Кина изнесувала 10.5% кај лицата со КВБ, 7.3% кај лицата со дијабетес, 6% кај лицата со хипертензија, сите, значително повисоки споредено со општата смртност од 2.3% (15). Низа помали кохортни студии реферираат слични резултати, што го потврдува повисокиот ризик за несакани настани кај КВБ пациентите со COVID-19, но сепак мора и во овие случаи да се мисли на пристрасноста и стандардизирањето на податоците (1,19,25-28). И покрај ограничените извештаи од други земји освен Кина, податоците од Италија сугерираат слична смртност и зголемен ризик за смрт кај пациентите со коморбидитети (29). Како што стануваат достапни нови меѓународни податоци, анализите од мултинационалните кохорти на пациенти може да помогнат во ризик стратификацијата за тешка боилест особено кај пациентите со пре-егзистирачка КВБ.

Табела 1. Релативна честота на КВ ризик фактори или пре-егзистирачка КВБ од досега достапни кохорти на болни со COVID-19, и репрезентативни популации на болни без COVID-19

Студија	КВ болест	Дијабетес	Хипертензија	Пушење	КАБ	Цереброваскуларна болест
Guan et al 2020 (28) (N=1099)		36 (18.8%)	58 (30.4%)	11 (5.8%)	15 (7.9%)	
Zhou et al 2020 (93) (N=191)	20 (14.5%)	14 (10.1%)	43 (31.2%)			7 (5.1%)
Wang et al 2020 (19) (N=138)	6 (14.6%)	8 (19.5%)	6 (14.6%)	3 (7.3%)		
Huang et al 2020 (1) (N=41)	13 (8.7%)	25 (16.7%)	52 (34.7%)			12 (8.0%)
Ruan et al 2020 (21) (N=150)	8 (4.0%)	22 (10.9%)	39 (19.4%)			
Wu et al 2020 (27) (N=201)	4690 (10.5%) ^B					
Wu et al 2020 (15) ^C (N=44.672)		3261 (7.3%)	2903 (6.5%)			
Fang et al 2020 ^{C, D} (N=2818)	233 (8.3%) ^A	206 (7.3%)	376 (13.3%)			
Lu et. al. 2018 (94) ^E	1455 (11.5%)	2125 (16.8%)	4884 (38.6%)	4985 (39.4%)		278 (2.2%)

Легенда:

^A Сеуште нема објавени податоци за ваква статистика направено кај COVID-19 пациентите од други земји, вклучително, Јужна кореја, Иран, Италија, Шпанија и други. Затоа, споредбената популација е избрана од Кина

^B Композитна кардиоваскуларна + цереброваскуларна болест

^C Овие студии од Wu и соработници и Fang и соработници, популациони студии и сетови на податоци и мета-анализи од Кина кои вклучуваат други кохортни студии

^D Референци: Fang et al 2020. *Clinical Characteristics of Coronavirus Pneumonia 2019 (COVID-19): An Updated Systematic*

Review. medRxiv

doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.07.20032573>

^EВо споредбата вклучена кинеска популација пред COVID-19 инфекцијата. Утврдувањето на болеста во овие студии е направено поинаку споредено со студиите кај пациентите со COVID-19 инфекција.

Табела 2. Асоцираност меѓу КВ ризик фактори (А), КВ болест (Б) и исходи при COVID-19^A

		ИСХОД	Guan et al 2020(28)* N=1090	Zhou et al 2020 (93) N=191	Wang et al 2020 (19) N=138	Huang et al. 2020 (1) N=41	Ruan et al 2020 (5) N=150	Wu et al 2020 (27) ^a N=201	
КВ ризик фактори	ДМ	ICU vs. non-ICU			8 (22.2%) vs. 6 (5.9%)	1 (7.7%) vs. 7 (25%)			
		Severe vs. non-severe	28 (16.2%) vs. 53 (5.7%)						
		Dead vs. alive		17 (31.4%) vs. 19 (13.9%)			12 (17.6%) vs. 13 (15.9%)	11 (25.0%) vs. 5 (12.5%)	
ХТА		ICU vs. non-ICU			21 (58.3%) vs. 22 (21.6%)	2 (15.4%) vs. 4 (14.3%)			
		Severe vs. non-severe	41 (23.7%) vs. 124 (13.4%)						
		Dead vs. alive		26 (48.1%) vs. 32 (23.4%)			29 (42.6%) vs. 23 (28.0%)	16(36.4%) vs. 7 (17.5%)	
Пушење		ICU vs. non-ICU				0 vs. 3 (10.7%)			
		Severe vs. non-severe	38 (22.0%) vs. 130 (14.0%)						
		Dead vs. alive		5 (9.3%) vs. 6 (4.4%)					
КВ болест	КАБ	ICU vs. non-ICU			9 (25.0%) vs. 11 (10.8%)				
		Severe vs. non-severe	10 (5.8%) vs. 17 (1.8%)						
		Dead vs. alive		4 (7.4%) vs. 2 (1.5%)					
	ЦВБ		ICU vs. non-ICU			6 (16.7%) vs. 1 (1%)			
			Severe vs. non-severe	4 (2.3%) vs 11 (1.2%)					
			Dead vs. alive					7 (10.3%) vs. 5 (6.1%)	
	КВБ		ICU vs. non-ICU				3 (23.0%) vs. 3 (10.7%)		
			Severe vs. non-severe				3 (23.0%) vs. 3 (10.7%)		
			Dead vs. alive					13 (19.1%) vs. 0	4 (9.1%) vs. 4 (10.0%)

Легенда: А-Мал број студии со искуство од поединечни центри имаат презентирани резултати што ја ограничува генерализацијата на истите и довербата на проценката; Б-Оваа студија користи униваријантен модел на проценка на смртен исход од секој КВ ризик фактор за КВ смрт

COVID-19 исходи и КВБ: Потенцијални механизми на зголемениот ризик

Механизмите кои водат до КВБ се преклопуваат со патиштата кои ја регулираат имуната функција. На пример, **возраста** е најмоќен ризик фактор за КВБ додека ефектот на стареењето на имуните функции може да биде подеднакво важен за суспенцибилноста кон и тежината на COVID-19 инфекцијата. Пример за ова се најдените ниски протективни титри кај 50% од пациентите имунизирани со вакцина против инфлуенца кај популацијата постара од 65 години (30,31). Другите традиционални КВ ризик фактори, како **дијабетесот и хиперлипидемијата** влијаат врз имуните функции и последователно го дисрегулираат имунолошкиот статус (32-35). Според тоа, превалентните КВБ може да бидат маркер на забрзана имунолошка дисрегулација асоцирана со стареење, и со тоа индиректно поврзана со COVID-19 прогнозата. **Зголемената честота на несакани КВ настани по COVID-19 инфекцијата може исто така да има улога во прогнозата**, слично како останатите вирусни инфекции како инфлуенцата, со механистичките интеракции кои се комплексни, мултифакторијални и двонасочни (36,37). Исто така, COVID-19 инфекцијата може да тригерира патишта кои се уникатни за овој вирус што исто така може да влијае врз КВ исходи. На пример, се хипотетизира дека високата експресија на ACE2 кај пациентите со хипертензија и КВБ ја зголемува суспенцибилноста кон SARS-CoV2, иако постојните податоци во моментот се спротивставени и без јасна сугестија за третман (Слика 1) (5). Во оваа

насока се потребни дополнителни студии за да се разбере потенцијалната механистичка врска меѓу КВБ и COVID-19 исходите.

Срцева трансплантација

Слично на механизмите со кои COVID-19 може да влијае кај пациентите со КВБ ризик фактори, исто така е важна COVID-19 инфекцијата во контекст на особено вулнерабилна група пациенти, како лицата кандидати за срцева трансплантација или со направена трансплантација, но до моментот нема извештаи ниту прикази на случај на COVID-19 инфекција кај болен со срцева трансплантација (38,39). Двајца болни со срцева трансплантација се реферирани во Кина едниот со лесна, другиот со тешка клиничка слика на COVID-19 инфекција. Двајцата биле третирани со прекин на основната имunosупресивна терапија, агресивен третман со високи дози на стероиди, интравенски имуноглобулини, и антибиотици, и двајцата преживеале, без доказ за отфрлање на трансплантот. Претходните вирусни епидемии реферираат особено тешки клинички презентации при инфекции кај имunosупримираны лица, приматели на трансплантиран солиден орган (40). Во овој момент не постојат формални препораки за третман на ваквите пациенти. Срцевите тимови треба да размислат за оптимална стратегија на скрининг, со цел да превенираат тешка инфекција кај трансплантираните болни, која вклучува и одлука дали сите донори на срце треба да бидат подложени на скрининг поради постоењето на асимптоматски COVID-19 инфицирани лица, наспроти ограничен скрининг само на пациентите со медицинска историја за симптоми или експозиција на COVID-19. Во тек на пандемијата со инфлуенца H1N1, потенцијалните донори биле скринирани доколку биле симптоматски или доколку имале медицинска историја за значајна изложеност, а со цел да се превенира инфекција на примателот или како поттик да се иницира профилакса доколку донорот бил позитивен (41). Слично на тоа, треба да се размисли за скринирање за медицинска историја на симптоми или изложеност на COVID-19, на реципиентите со цел да се избегне пост-трансплантациона реакција. Крајна внимателност во контрола на инфекцијата се советува кога се делува кај оваа вулнерабилна популација на имunosупримираны пациенти.

КАРДИОВАСКУЛАРНИ ПОСЛЕДИЦИ АСОЦИРАНИ СО COVID-19

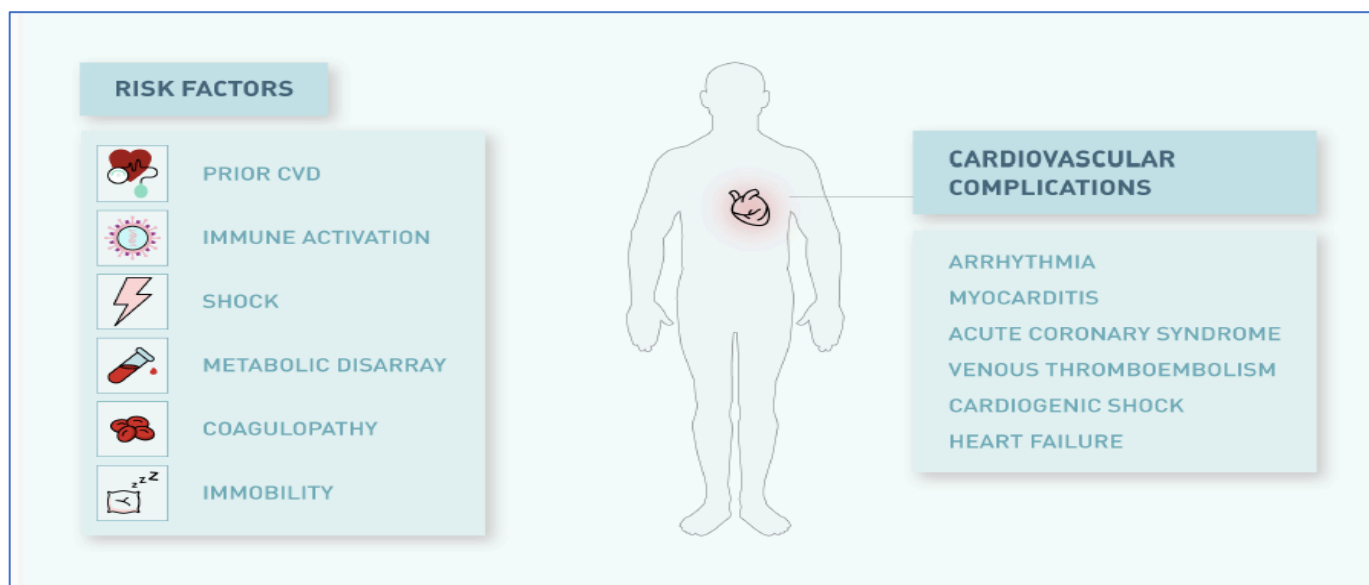
Збирниот приказ на потенцијалните КВ компликации вклучува:

- *аритмии,
- *миокардитис,
- *акутен коронарен синдром,
- *венски тромбоемболизам, *кардиоген шок и
- *срцева слабост,

кои може да резултираат од инфекцијата со COVID-19, и се прикажани на сликата 2.

До овие резултати е дојдено од неодамнешните големи студии и постоечките извештаи, кои сугерираат дека SARS-CoV2 инфекцијата води до КВ компликации или влошување на пре-егзистирачка КВ болест. (6,15,21).

Слика 2. Ризик фактори за компликации и кардиоваскуларни последици од COVID-19



1. Миокардна повреда, миокардитис и акутен коронарен синдром

Миокардна повреда, дефинирана како зголемено ниво на тропонин, може да се појави поради миокардна исхемија или не-исхемични миокардни процеси вклучително и миокардитис (6,42,43). При тешка респираторна инфекција и хипоксија, особено во услови на тежок ARDS (акутен респираторен дистрес синдром) кој се должи на COVID-19 инфекција, веројатно бројот на пациенти кои ќе развијат ваква повреда ќе биде значителен. Зголемени вредности на серумски тропонин се опишани кај многу пациенти со COVID-19 инфекција, со значајни разлики меѓу пациентите кои починале наспроти оние кои преживеале (21, 44). Мета-анализа на 4 студии и вкупно 341 пациент, покажува стандардизираната средна разлика на cardiac troponin I нивоата меѓу оние со тешка COVID-19 инфекција наспроти оние со лесна и средно тешка од 25.6 ng/L со 95% CI 6.8-44.5 (45). Извештаите сугерираат дека **акутна срцева повреда** која вклучува не само зголемено ниво на кардијалните биомаркери > 99th перцентилната дистрибуција од URL, но и ЕКГ-рафски и ехокардиографски нарушувања – е со висока преваленца меѓу COVID-19 пациентите, и е асоцирана со потешка болест и полоша прогноза. Кохортни студии од хоспитализирани пациенти во Кина реферираат **честота од 7-17% од хоспитализираните пациенти** (1,6,19), и е значајно почеста кај пациентите третирани во ICU (22.2% vs 2.0%, $p < 0,001$), и меѓу оние кои починале (59% vs 1%, $p < 0,0001$) (6,8). Но, нивото на тропонин може да се зголеми и кај пациентите со бубрежна слабост поради одложена елиминација, што е често кај пациенти во напреднати стадиуми на болеста. Во отсуство на поквалитетни податоци, хетерогеност на дефинициите во различни студии, стандардизирано собирање на податоци и методологија, **се советува користење на најновата Универзална дефиниција на миокарден инфаркт (Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018) (43).**

Претходни студии за останатите корона вирус специеси (MERS-CoV), покажуваат докази за акутен миокардитис со користење на срцева магнетна резонанца (46). Миокардна инфламација и миокардно оштетување се опишани и при COVID-19 инфекцијата. Меѓу 68 починати, во серија на 150 пациенти со COVID-19, 7% се должеле на миокардитис со циркулаторна слабост а кај 33% миокардитис може да придонесол за смртниот исход (21).

Има извештаи за **фулминантен миокардитис** во услови на високо вирусно оптоварување од обдукциски, патохистолошки извештаи за наоди на инфламаторни мононуклеарни инфилтрати во миокардното ткиво (26, 47, 48). Сеуште нема опис на перикардно засегање. Обемот на придонес на supply - demand mismatch (тип 2 МИ) кај пациентите со пре-егзистирачка КАБ е непознат/несигурен. Нема публикувани прикази на случаи со акутен коронарен синдром (АКС) (тип 1 МИ) во услови на COVID-19 инфекција. Но, силниот инфламаторен одговор и хемодинамски промени асоцирани со тешка болест може да оди во прилог на зголемен ризик за руптура на атеросклеротична плака кај суспенцибилни пациенти (6). Следствено, анализата на Kwong и коавторите покажува дека пациентите со акутна респираторна инфекција (influenza), имаат зголемен ризик за последователен развој на АМИ (рата на инциденца [IR] 6.1, 95% CI 3.9-9.5), додека после non-influenza вирусна инфекција, вклучително останати coronavirus species (IR 2.8, 95% CI 1.2–6.2) (36). Патеките на развој и протоколи за третман на COVID-19 пациенти со СТЕМИ, во и надвор од Кина сугерираат висока веројатност за вакво сценарио (49). Особено е важно да се нагласи дека може да има преклопување на симптоматологиите меѓу АКС и COVID-19. Додека доминантните презентирачки симптоми на COVID-19 се респираторни, приказ на случај од Италија, пациент со градна болка и ЕКГ-рафски промени сугерирачки за СТЕМИ, покажал отсуство на опструктивна КАБ, но покасно тестиран, бил позитивен за COVID-19 (50). Како што вирусот ќе ги инфицира лицата со пре-егзистирачка КВБ или КВ ризик фактори, веројатно ќе се развиваат случаи на АКС во услови на COVID-19 инфекција. Можно е да има потценување на вистинската преваленца на вакви случаи, поради логистички причини (ограничени можности за тестирање, достапност на катетеризациони лаборатории во услови на пандемија и сл.). **Препораките за постапување со COVID-19 пациенти во срцевите катетеризациони лаборатории се дадени во The joint American College of Cardiology (ACC) and Society of Cardiovascular Angiography and Intervention (SCAI) guidance statement (51).**

2. Срцеви аритмии и Срцев застој

Срцевите аритмии се друга честа КВ манифестација на COVID-19 инфекцијата. Иако неспецифични, палпитациите се опишуваат како дел од презентирачките симптоми кај 7,3% од пациентите во кохорта од 137 пациенти со COVID-19 инфекција (26). Во кохорта од 138 хоспитализирани COVID-19 пациенти во Кина, **срцеви аритмии биле забележани кај 16,7%**, и тоа почесто кај оние лекувани во единиците за интензивна нега (ICU), 44,4% наспроти 6,9% (19). За жал, специфики во однос на типовите на аритмии во моментот сеуште не се публикувани. Високата преваленца на аритмии може да се должи на метаболни нарушувања, хипоксија, неврехормонален или инфламаторен стрес во услови на вирусна инфекција кај пациенти со или без претходна

КВБ. Но, новопојавени малигни тахиаритмии во услови на зголемен тропонин треба да побудат сомнение за миокардитис (44,52).

3. Кардиомиопатија и срцева слабост

Zhou и соработниците, реферираат појава на **срцева слабост кај 23% од пациентите со COVID-19** (6), истата се сретнува почесто отколку акутна бубрежна повреда, а е почеста кај пациенти кои завршиле со фатален исход, наспроти преживеаните (51.9% vs 11.7%). Не е познато дали срцевата слабост почесто се развива кај пациентите со пре-егзистирачка левокоморна дисфункција, или како нова кардиомиопатија (последича на миокардитис или стрес кардиомиопатија) (53). Десно-срцева слабост и асоцирана пулмонална хипертензија исто така треба да се земат во предвид, особено во контекст на тешка паренхимна белодробна болест и ARDS.

4. Кардиоген и мешан шок

Предоминантната клиничка презентација на COVID-19 е акутна респираторна болест, која може да резултира со ARDS манифестирана како ground-glass опацификација на снимка од бели дробови (54) и хипоксија. Но, слични карактеристики може да се видат и кај случаи на de novo или ко-егзистирачки кардиоген-белодробен едем. Важно е да се има на ум кардиоген или мешан, кардиогени плус примарно белодробни причини за респираторните манифестации на COVID-19. Историски, десно-срцева катетеризација била применувана со цел да се измери pulmonary capillary wedge pressure кој помага во дистинкцијата меѓу овие две состојби, иако, оваа процедура е отстранета од Берлинските критериуми кои се користат за дијагноза на ARDS. Берлинските критериуми го користат времето на појава на симптоми, билатерална белодробна опацификација на снимка, и отсуство на волумно оптоварување, во цел на дијагностицирање на ARDS (55). Во многу случаи серумскиот brain natriuretic peptide (BNP) и ехокардиографијата може да помогнат да се постави точна дијагноза (56, 57). Но, доколку со овие тестови не се постави точна дијагноза за срцев, наспроти едем од белодробно потекло, пулмоналната артериска катетеризација треба да се земе во предвид во цел на проценка на: притисоци на полнење, cardiac output, и да служи како водич во клиничката одлука, поради **разликите во клиничкиот пристап при ARDS наспроти кардиоген шок**. Конечно, важно е да се процени дали, и во колкава мера е присутна кардиогена компонента кога се донесува одлука за примена на mechanical respiratory and circulatory support with extracorporeal membranous oxygenation (ECMO) или некоја друга техника, бидејќи ова може да влијае на одлуката за примена на различни “device” (пр. вено-венска, наспроти вено-артериска ECMO канулација). Но, во најтешките случаи на инфекција со ARDS и некротизирачки пневмонитис прогнозата е лоша дури и во услови на примена на ECMO поддршка. Во серија на случаи на 52 критично болни пациенти со COVID-19, 83.3% (5/6) од пациентите кои биле третирани со ECMO не преживеале. Во овој смисол, потребни се понатамошни студии и анализи, кои се пациентите со напредната COVID-19 инфекција, кои би имале корист од поддршка со ECMO, и дали и кај кои пациенти поддршка со LVADs (left ventricular assist devices) би резултирала со ефект (58).

5. Венска тромбоемболична болест

COVID-19 инфицираните пациенти имаат зголемен ризик од венски тромбоемболизам (ВТЕ). Иако сеуште нема публикувани серии на случаи, има извештаи за патолошки параметри на коагулацијата кај пациентите хоспитализирани поради тешка COVID-19 инфекција (59,60). Мултицентрична ретроспективна кохортна студија од Кина, реферира зголемени вредности на D-димер (>1g/L), асоцирани со хоспитална смртност дури и после мултиваријантно усогласување (OR 18.4 95% CI 2.6-128.6, p=0.003) (6). Друга студија која ги споредува лицата што преживеале, наспроти починатите од инфекцијата со COVID-19, покажува дека починатите имале значајно повисоко ниво на D-димер и фибрин-деградациони продукти (FDP), а 71.4% од нив исполнувале критериуми за disseminated intravascular coagulation (DIC) во текот на болеста (59). Независно од DIC, критично болните пациенти со продолжена имобилизација имаат зголемен ризик за ВТЕ. Васкуларната инфламација придонесува за хиперкоагулабилна состојба и ендотелна дисфункција кај вакви пациенти. Во услови на критично болни COVID-19 пациенти со клиничко влошување (хипоксија или хемодинамска нестабилност) треба да се помисли на тромбоемболична компликација. Не е познат оптималниот медикаментозен третман за тромбoproфилакса во услови на пациент хоспитализиран поради COVID-19 инфекција. Така што, актуелните општи препораки треба да се следат (61). **Поради лек-лек интеракцијата меѓу некои антивирусни третмани и ДОАК/НОАК терапијата (директни/нови орални антикоагуланси), ниско-молекуларните хепарини (LMWH-low molecular weight heparins) или нефракционираните хепарин (UFH-unfractionated heparin) со или без механичка профилакса се претпочита за хоспитализираните пациенти.**

МЕДИКАМЕНТОЗЕН ТРЕТМАН НА COVID-19: ИНТЕРАКЦИИ И КАРДИОВАСКУЛАРНИ ИМПЛИКАЦИИ

Податоците кои се однесуваат на антивирусните терапии и други стратегии на третман, како и нивните потенцијални интеракции со кардиоваскуларните лекови и кардиоваскуларна токсичност се сумирани во табелите 3, 4 и 5. Иако во моментот нема специфични ефективни терапии за COVID-19, многу фармаколошки агенсии се предмет на активни истражувања. Важно е да ги знаеме потенцијалните несакани КВ ефекти и интеракциите со кардиоваскуларните лекови.

Антивирална терапија

Антивиралните препарати се лекови од прва линија кои се истражуваат за третман на COVID-19 инфекција, а на Табелата 3 се прикажани клиничките студии и нивните идентификациски броеви. **Ribavirin** и **remdesivir** се два такви агенсии кои се врзуваат на активното место на RNA-зависната RNA полимераза на SARS-CoV2 (62), додека lopinavir/ritonavir ја инхибира репликацијата на RNA вирусот и има докази од ин-витро истражувања за синергистички ефект со ribavirin (63). **Ribavirin** и **lopinavir/ritonavir** се истражуваат во клинички студии за COVID19, а со години се користат како компоненти на третманот за хепатитис С и HIV (64,65).

Додека ribavirin нема директна кардиоваскуларна токсичност, **lopinavir/ritonavir** може да доведе до **продолжување на QT и PR интервалот**, особено кај пациенти кои имаат нарушување на истиот на базичниот електрокардиограм (long QT), или оние кои имаат ризик за кондуктивни нарушувања, вклучително и лицата кои примаат лекови кои водат до продолжување на QT интервалот (65).

Ribavirin и **lopinavir/ritonavir** имаат потенцијал да **интерферираат со дозирањето на антикоагулантните лекови**: ribavirin има варијабилни ефекти врз дозирањето на варфарин (66), додека lopinavir/ritonavir може да побарува дозно адаптирање или избегнување СYP3A-посредуваните лекови, како што се **rivaroxaban** и **apixaban** (67,68). Lopinavir/ritonavir може исто така да влијае врз активноста на **P2Y12 инхибиторите** преку СYP3A4 инхибиција, што резултира со намалување на серумските концентрации на активните метаболити на клопидогрел и прасугрел, како и зголемени серумски концентрации на тикагрелор. Поради зголемување на серумското ниво на тикагрелор при ко-медикација (69,70), не се препорачува конкомитантна примена на тикагрелор (САД и Канада), поради зголемен ризик од крварење. Спротивно, постојат докази дека клопидогрел не секогаш доведува до соодветна тромбоцитна инхибиција во услови на конкомитантна примена на lopinavir/ritonavir, додека вакви докази нема за прасугрел, проценето со VerifyNow P2Y12 тестот (71,72). **Доколку има потреба од P2Y12 инхибиција во тек на третман со lopinavir/ritonavir, се советува користење на прасугрел**, додека во услови на ограничување на неговата примена (медицинска историја за ЦВИ/ТИА, низок ИТМ или активно патолошко крварење) се советува P2Y12 тестирање на тромбоцитната функција и при докажана неефективност се размислува за алтернативни антиромбоцитни препарати. Деталите за замена на P2Y12 инхибиторите се опишани на друго место (73). Метаболизмот на интравенските P2Y12 инхибитори како што е sangrelor, е независен од хепаталната функција, поради што не се очекува лек-лек интеракција (74). Инхибиторите на HMG-CoA reductase (**статици**), стапуваат во интеракција со комбинацијата lopinavir/ritonavir што може да резултира со миопатија. Ловастатин и симвастатин се контраиндицирани за ко-администрација со lopinavir/ritonavir поради ризикот од рабдомиолиза. Други статици: **аторвастатин** и **росувастатин треба да се администрираат во најниска можна доза**, и да не се надминува дозата препорачана за ко-администрација со lopinavir/ritonavir (65).

Remdesivir е лек кој е во фаза на истражување, а кој претходно е применет во тек на епидемијата на Ebola, а сега се истражува кај пациенти со COVID-19. Лекот во моментот е достапен во склоп на клиничка студија на “примена од сомилост” од Gilead Sciences, Inc (Foster City, California). Во моментот сеуште нема податоци за КВ токсичност и интеракции со лекови, евалуацијата во тек на неговата примена кај Ebola, опишува состојба на хипотензија и последователен срцев застој после дозирањето, кај еден пациент од вкупно 175 анализирани (75).

Останати третмани

Информации за останатите антивирални третмани кои се истражуваат/применуваат (including ClinicalTrials.gov identifiers) при COVID-19 инфекција се прикажани на Табелата 4.

Покрај антивиралните лекови бројни имуномодулаторни и секундарни лекови наменети за превенција на компликации од COVID-19 инфекцијата се во фаза на истражување /примена. Антималаричниот лек **chloroquine** ја блокира вирусната инфекција со зголемување на ендозомалниот рН потребен за фузија меѓу вирусот и клетката и има in vitro докажана активност во инхибиција на активноста на SARS-CoV2 (76,77).

Chloroquine и блискиот на него **hydroxychloroquine** имаат потенцијал за интермедиерна до одложена миокардна токсичност. Ризик факторите вклучуваат: долгорочна примена на лекот (>3 месеци), повисока тежински адаптирана доза, пре-егзистирачка КВ болест и бубрежна инсуфициенција (78). **Кардиотоксичноста**

на **Chloroquine** се манифестира како рестриктивна или дилатативна кардиомиопатија или нарушување во спроведувањето за кои се смета дека се должат на интраклеточна инхибиција на лизозомалните ензими во миоцитите (78,79). Поради ефектот на chloroquine на CYP2D6 инхибицијата, **бета-блокаторите метаболизирани преку CYP2D6** (како што се метопролол, карведилол, пропранолол, или лабеталол) може да имаат зголемена концентрација на лекот, поради што се препорачува внимателно мониторирање на срцевата фреквенца и крвниот притисок. Двата агенси се поврзани со условен **ризик од torsade des pointes** кај пациенти со електролитни абнормалности или конкомитантна употреба на лекови кои го продолжуваат QT интервалот. Краткорочна изложеност на овие агенси, каква што би се очекувала при третман на COVID-19 инфекција, носи понизок ризик од овие дозно и временско зависни несакани ефекти.

Methylprednisolone е друг лек кој се истражува и моментално се користи во третман на тешки случаи на COVID-19 инфекција кои се компликуваат со ARDS (48). Овој стероид **води до ретенција на течности, електролитни нарушувања и хипертензија, како директни КВ ефекти**, но може да има **интеракција со warfarin** преку непознат механизам. Треба да се внимава на оваа интеракција. Конечно, тешка истоштеност од тешка COVID-19 инфекција, може да претставува предизвик во рутинското ординирање на КВ лекови, како што се антиромбоцитни агенси или бета-блокатори. Овие пациенти имаат повисок ризик за исхемична срцева болест или срцева слабост, или од друга страна, ризик од натамошно влошување на клиничката состојба кај пациентите кои веќе ги имаат овие состојби.

ACE2 и потенцијалните терапевтски импликации

Бидејќи ACE2 рецепторите го посредуваат влегувањето на вирусот SARS-CoV2 во клетката, некои податоци сугерираат дека АКЕ инхибиторите (ACEi) и АРБ блокаторите (ARB) може да доведат до нагорна регулација на бројот на ACE2 рецептори, и со тоа да ја зголемат суспенцибилноста кон вирусот (Слика 1) (5). Спротивно, други студии покажуваат дека АКЕи и АРБ може да ја потенцираат заштитната функција за белодробното ткиво на ACE2 рецепторите кои се angiotensin II инхибитори (80-82). Затоа, терапевтските импликации на АКЕи/АРБ терапијата кај COVID-19 инфекцијата е нејасна. **Нема доволно податоци кои би сугерирале механичка поврзаност меѓу АКЕи/АРБ терапијата и појавата, односно тежината на COVID-19 инфекцијата.**

Табела 3. Антивирусни терапии кои во моментот се проучуваат за COVID-19 потенцијални КВ интеракции и токсичност

Антивирусна терапија	Идентификациски код на ClinicalTrials.gov	Механизам на дејство	Интеракција со класа на КВ лекови	Несакани КВ дејства
Ribavirin	NCT04276688 NCT00578825	Инхибира репликација на РНК и ДНК вируси	Антикоагуланси*	Непознато
Lopinavir/ Ritonavir	NCT04252885 NCT04275388 NCT04276688 NCT04286503 NCT02845843 NCT04307693 NCT04261907 NCT04295551 NCT00578825	Lopinavir е протеаза инхибитор; Ritonavir го инхибира метаболизирањето преку CYP3A ензимот, со следствено зголемување на нивото на lopinavir	Антиромботици* Антикоагуланси* Статини* Антиаритмици*	Промени во ритам и спроведување: продолжување на QTc интервалот, AV блок од висок степен, Torsade de pointes
Remdesivir	NCT04302766 NCT04280705 NCT04292899 NCT04292730	Нуклеотиден аналог инхибитор на РНК зависни РНК полимерази	Непознато	Непознато

Легенда: *Означува интеракција на класа на лек. Табелата 5 ги сумира специфичните препораки во услови на интеракции на лекови

Табела 4. Останати истражувани лекови за COVID-19: потенцијални КВ интеракции и токсичност

ТЕРАПИЈА	Идентификациски код на ClinicalTrials.gov	Механизам на дејство	Интеракција со класа на КВ лекови	Несакани КВ дејства
Bevacizumab	NCT04275414	Докажани се покачени нивоа на VEGF кај пациенти со COVID-19. Инхибирајќи го VEGF, можно е намалување на васкуларниот пермеабилитет и белодробниот едем	Непознато	<ul style="list-style-type: none"> • Директна миокардна токсичност vs. егзацербација на постоечка кардиомиопатија • Тешка хипертензија • Тромбо-емболични настани

КАРДИОВАСКУЛАРНИ АСПЕКТИ НА COVID-19

Chloroquine/ Hydroxychloroquine	NCT04286503 NCT04303507 NCT04307693 NCT04261517 NCT04303299	Ја менува ендозомалната pH којашто е потребна за спојувањето вирус-клетка	Антиаритмици*	<ul style="list-style-type: none"> • Директна миокардна токсичност vs. егзацербација на постоечка кардиомиопатија • Промени во срцева спроводливост: AV блок, Блок на гранка, • torsade de pointes, вентрикуларна тахикардија/фибрилација
Eculizumab	NCT04288713	Инхибира активација на комплемент	Непознато	<ul style="list-style-type: none"> • хипертензија • тахикардија • периферни отоци
Fingolimod	NCT04280588	Лимфоцитна инхибиција преку фосфатна регулација на sphingosine-1	Антиаритмици*	<ul style="list-style-type: none"> • Хипертензија, AV блок од прв и втор степен, брадикардија, продолжување на QTc • Контраиндициран по МИ, АПНС, ЦВИ/ТИА, Акутна срцева слабост • Контраиндициран кај: AV блок од висок степен, синдром на болен синус, QTc > 500 ms
Interferon	NCT04275388 NCT04273763 NCT04276688 NCT02845843 NCT04293887 NCT04251871 NCT04291729	Имунолошка активација	Непознато	<ul style="list-style-type: none"> • Директна миокардна токсичност vs. егзацербација на постоечка кардиомиопатија • Хипотензија • Аритмија • Кардиомиопатија • миокарден инфаркт
Pirfenidone	NCT04282902	Антифибротични особини, најверојатно преку IL-1 β и IL-4 инхибиција намалувајќи ги цитокинските бури и последователната пулмонална фиброза	Непознато	Непознато
Methylprednisolone	NCT04273321 NCT04244591	Промени во експресија на гени со цел намалување на воспалението	Антикоагуланси*	<ul style="list-style-type: none"> • Задршка на течности • Електролитен дисбаланс • Хипертензија
Tocilizumab	NCT04306705	Инхибитор на IL-6 рецептор	Можно забрзување на метаболизмот на лекови: непознат ефект	<ul style="list-style-type: none"> • Хипертензија • Покачени вредности на холестерол • Нема податок за ефект врз QTc интервалот

Легенда: *Покажува интеракции со класи на лекови. Табела 5 ги сумира посебните препораки во случај на интеракција на лекови. AV = атрио-вентрикуларен; ЦВИ/ТИА = цереброваскуларен инсулт/транзиторна исхемична атака;

Табела 5. Препораки за дозирање и дозно адаптирање на КВ терапија во услови на интеракции на лекови

Терапија	Специфични интеракции	Механизам на интеракција на лековите и специфични дозни прилагодувања	Забелешки
Ribavirin	Антикоагуланси: warfarin	Непознат механизам на дејство: не се препорачува дозно прилагодување	Мониторирање на INR
Lopinavir/Ritonavir	Антикоагуланси • Apixaban • Rivaroxaban	CYP3A4 инхибиција: Apixaban треба да се дава во 50% од дозата (да не се дава ако дневната доза изнесува 2.5 mg). Rivaroxaban не треба да се дава.	Dabigatran и warfarin може да се дадат со претпазливост

	<p>Антитромботици</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clopidogrel • Ticagrelor 	<p>СYP3A4 инхибиција: намален е ефектот на clopidogrel. Да не се даваат заедно.</p> <p>Го засилува ефектот на ticagrelor. Да не се даваат заедно.</p>	<p>Да се разгледа можноста за давање на prasugrel во отсуство на контраиндикации.</p> <p>Ако се користат други лекови да се разгледа можноста за тест-водена терапија (на пр. P2Y12 есеј за тромбоцитна функција).</p>
	<p>Статини</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atorvastatin • Rosuvastatin • Lovastatin • Simvastatin 	<p>OATP1B1 и BCRP инхибиција: Rosuvastatin треба да се намали до максимални дози 10 мг/ден.</p> <p>СYP3A4 инхибиција: Atorvastatin да се сведе на максимални 20 мг/ден</p> <p>Lovastatin и simvastatin не треба да се даваат заедно.</p>	<p>Почни со најниска можна доза gosuvastatin и atorvastatin и титрирај нагорно.</p> <p>Pravastatin и pitavastatin истотака доаѓаат во предвид.</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • Антиаритмици • QT-продолжителни лекови • Digoxin 	<p>P-glycoprotein инхибиција: Мониторирај ниво на digoxin за можно намалување на дозата.</p>	<p>Претпазливо да се користат со антиаритмици</p>
Chloroquine / Hydroxychloroquine	<ul style="list-style-type: none"> • Бета блокатори: metoprolol, carvedilol, propranolol, labetalol • Антиаритмици • QT-продолжителни агенси • Digoxin 	<p>СYP 2D6 инхибиција: можно е да биде потребна редукција на дозата на бета-блокаторите.</p> <p>P-glycoprotein инхибиција: мониторирај ниво на digoxin за можно намалување на дозата.</p>	<p>Претпазливо да се користат со антиаритмици</p>
Fingolimod	<p>Лекови кои предизвикуваат брадикардија:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Бета блокатори, Блокатори на калциумови канали, Ivabradine Антиаритмици QT-продолжителни лекови: • Класа IA Антиаритмици • Класа III Антиаритмици) 	<p>Инхибиција на Sphingosine-1-phosphate рецептор (на атријалните миоцити): да не се дава заедно со антиаритмици од класа IA и III.</p>	<p>Претпазливо да се користат со други лекови кои го продолжуваат QT интервалот</p>
Methylprednisolone	<p>Антикоагуланси</p> <ul style="list-style-type: none"> • Warfarin 	<p>Непознат механизам: Прилагодување на дозата според INR.</p>	<p>Мониторирање на INR</p>

Легенда: MOA-механизам на дејство; INR-international normalized ratio

ГРИЖА ЗА ЗДРАВСТВЕНИТЕ РАБОТНИЦИ

Заштитна опрема за КВ здравствени работници

Централната илустрација на сликата 3 ги покажува клучните размислувања за третман на пациентите во ера на пандемија со COVID-19. Според раните извештаи, трансмисијата вообичаено е преку респираторни капки кои се распрснуваат со кашлање или кивање на инфицирано лице. Овие капки се сместуваат на експонираните мукозни мембрани, или се инхалираат во белите дробови, доколку лицето било блиску до инфицирано лице. Но, вирусот може да остане активен на површините во тек на неколку дена (83). Центарот за контрола на болести (CDC) издаде примарни препораки за заштита како при капкова инфекција во тек на грижата на пациенти со COVID-19 инфекција. Но, овие препораки неодамна се променија, **актуелните препораките од СЗО (WHO) и ЦКБ (CDC) за лична заштитна опрема [(ЛЗО), personal protective equipment (PPE)], се во согласност со тој стандард за контактни мерки на претпазливост, и опфаќаат: лицева маска, заштита за очи, наметка и ракавици, како неопходна лична заштитна опрема (ЛЗО) (51).** Дополнително, при изведување на одредени процедури кои се аеросол-генерирани, како што се трансезофагеална ехокардиографија, ендотрахеална интубација, кардио-пулмонална ресусцитација, и вентилација со Амбу маска и балон, се препорачува дополнителна PPE, вклучително и воздух прочистувачки респиратори (CAPR/PAPR). Темелна мерка за превенција на инфекција и контролни мерки, специфични за кардиолозите кои изведуваат процедури мора да се земат во предвид во услови на пандемија со COVID-19. Вакви процедури се асоцирани со мал но мерлив ризик од компликации и влошување на пациентот. Во случај на срцев застој, напорите за срцево-белодробно оживување може да резултираат со ширење на патогените во вид на аеросоли и широка дисеминација на вирусни честички на лекарите, здравствените работници и останатите пациенти. Една мерка која може да им помогне на здравствените работници да се заштитат во услови на срцев застој и градна компресија (надворешна срцева масажа) е употреба на апарат за надворешна механичка компресија, во цел на минимизирање на директен контакт со инфицираниот пациент. Друга важна мерка за катетеризационите

лаборатории е соодветно чистење на целата опрема потенцијално контаминирана со SARS-CoV2 по интервенцијата. Нужното затворање на лабораторијата во тек на чистењето може сериозно да влијае врз достапноста на услугите за кои е нужна катетеризациона лабораторија за другите пациенти. Затоа, многу болници ги минимизираат или ги откажуваат елективните процедури во тек на пандемијата. Друг значаен момент е дека катетеризационите лаборатории и оперативните сали се вообичаено конфигурирани со вентилација со позитивен притисок. Има извештаи од Кина дека установи со вакви лаборатории ги конвертирале во лаборатории со негативен притисок во услови на COVID-19 (84). Упатствата и препораките за вакви простори ќе следуваат од асоцијациите на интервентни кардиолози, вклучително ACC и SCAI (51).

На сликата 3 се прикажани клучните информации кои ги сумираат насоките за превенција на инфекција меѓу провајдерите на кардиоваскуларна нега. Кардиоваскуларните здравствени работници се во првите линии на третман на COVID-19 инфицираните пациенти, и сите можни мерки треба да бидат имплементирани во цел на редуција на ризикот од експозиција (85). Здравствените работници имаат зголемен ризик за контакт со вирусот, како што е прикажано од Wu и соработниците, кои опишуваат дека 1716 од 44.672 (3.8%) инфицирани лица биле здравствени работници (15). Овој факт ја нагласува потребата до само-заштита со опрема за лична заштита (ЛЗО), пред пристапување кон пациент, потенцијално експониран на COVID-19 вирусот, и рационално пристапување во смисол на одложување на елективните процедури. Во универзитетските болници (кои служат како наставна база), императив е да се минимизира експозицијата на студентите, стажантите и не-есенцијалниот персонал (како што се студентите), не само заради нивната безбедност, но и заради безбедноста на пациентите, но и заради чување (рационално трошење) на ЛЗО, и заради избегнување на непотребно зголемување на бројот на асимптоматски вектори. Конечно трансмисија од еден на друг здравствен работник е исто така значаен момент, особено во услови на ургентни состојби, или субоптимална логистика, или кога доаѓа до недостаток на опрема за лична заштита.

Слика 3. Инфографика со важни совети во врска со COVID-19 инфекција, а се однесуваат на провајдерите на кардиоваскуларна грижа, според специјалности

А) Клучни совети за пациентите со потврдена КВБ, пациентите без КВБ, и за здравствените работници и здравствениот систем во услови на COVID-19 инфекција

	COVID-19 негативни	COVID-19 позитивни
Без пре-егзистирачка КВБ	ОПШТА ПРЕВЕНЦИЈА	Сомневај се на КВ секвели
	<ul style="list-style-type: none"> • Миење раце • Чистење и дезинфекција • Избегнување на близок контакт • Останете дома доколку сте болни • Социјално дистанцирање 	<ul style="list-style-type: none"> • Миокардитис • Срцева слабост • Кардиоген шок • Акутен коронарен синдром • Венски тромбоемболизам • Стрес кардиомиопатија
Со пре-егзистирачка КВБ	КВ РИЗИК СТРАТИФИКАЦИЈА	ЈАКНЕЊЕ НА СВЕСНОСТА
	<ul style="list-style-type: none"> • Телемедицина и е-посети • Самомониторирање/далечинско • Приоретизирање на високи-ризишни посети и процедури • Лична заштитна опрема (PPE) 	<ul style="list-style-type: none"> • За кардиоваскуларни секвели • Поблиско мониторирање при полоша прогноза • КВ лекови-интеракции и токсичност
ГРИЖА ЗА провајдерите на КВ услуги	<ul style="list-style-type: none"> • Соодветна лична • Ограничување на • Само-проценка на 	заштитна опрема (PPE) професионалното собирање изложеност и симптоми

МИНИМИЗИРАЊЕ НА ИЗЛОЖЕНОСТ НА COVID-19

Совети за здравствените работници кои третираат КВБ, со цел да се овозможи високо квалитетна здравствена нега со минимален ризик за инфекција на здравствените работници

КАРДИОЛОШКИ ПРОЦЕДУРИ	ПРЕПОРАКИ
Интервентна кардиологија/ електрофизиологија/ кардиохирургија	<ul style="list-style-type: none"> • откажување на елективните процедури • намалување на персоналот кој учествува во ургентните/итните случаи • користење на катетеризациони лаборатории / оперативни сали под негативен притисок • користење на фибринолиза во случаи кога не е достапна ПКИ
Кардиолошка интензивна нега	<ul style="list-style-type: none"> • користење опрема за лична заштита од “airborne” инфекции (PPC-personal protective equipment - ОЛЗ) според институционални/ национални/ меѓународни препораки • користење заштита против воздушно ширење при интубација и напредна кардио-пулмонална реанимација • давање предност на уредите за надворешна комперсија при кардио-пулмонална реанимација
Ехокардиографија	<ul style="list-style-type: none"> • откажување на елективните процедури • користење преглед “покрај болнички кревет” (bedside echocardiography) • соодветно чистење на апаратот пред и по употреба • скратување на времето на преглед • користење соодветна опрема за лична заштита (ОЛЗ) од “airborne” инфекции при ТЕЕ
Болнички кардиолошки пациенти	<ul style="list-style-type: none"> • ограничување на директни консултации со пациенти • користење на теле-медицина
Амбулантски кардиолошки пациенти	<ul style="list-style-type: none"> • откажување на амбулантските прегледи на пациенти • користење теле-медицина
Кардиолошки наставни активности	<ul style="list-style-type: none"> • намалување на не-есенцијалниот персонал (пр. студенти по медицина) • избегнување визити во големи групи • правење визити преку телефон

Тријажа на КВ пациенти и визити

Бројни се специфичните карактеристики кои треба да се земат во предвид при грижата за кардиоваскуларните болни, со цел да се намали ризикот од трансмисија на COVID-19 на пациентите и кардиоваскуларните работници наведени во Табелата 7. Еден важен механизам кој ќе помогне во превенцијата на трансмисија е примена на теле-медицина. Оваа технологија која веќе се користи во бројни големи здравствени системи, е идеална алатка во услови на кризи во јавното здравје, бидејќи им овозможува на пациентите тријажа со истовремено минимизирање на изложеноста на пациентите и здравствените работници на потенцијална инфекција. Исто така теле-медицината им овозможува на специјалистите можност која инаку не би им била возможна во обработката на пациентите. Во моментот има бариери во широката примена на теле-медицината како што е координација на тестирањето кај пациентите ријажирани како пациенти со висок ризик, оваа технологија веројатно ќе се покаже како важна во процесот на ограничување на ширењето на вирусот (containment) (86). Други клучни принципи се: минимизирање на не-есенцијалниот; не-ургентниот персонал, минимизирање на личната пациент-лекар интеракција, (социјално дистанцирање), ограничување на елективните срцеви процедури: срцеви катетеризации, операции, ехокардиографски прегледи. Доколку истите се неопходни, персоналот кој ги изведува треба да се сведе на минимум.

Табела 7. Совети за КВ здравствени работници и Здравствени системи, кои се однесуваат на COVID-19 и КВБ

ПРОВАЈДЕРИ	ЗДРАВСТВЕНИ СИСТЕМИ
<ul style="list-style-type: none"> ○ е-визити/теле-здравје во цел на тријажа и третман на пациентите секогаш кога е можно 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Обезбедување и зголемување на знаењето за е-визити/теле-здравје ○ Припремање на доволно заштитна опрема за семејствата на пациентите и здравствените работници

- Придржување кон препораките за соодветна употреба на заштитна опрема
- Само-пријавувачки системи, доколку ги има, и задржување на улогата на провајдер во случаи на појава на симптоми
- Ограничување на елективните процедури (ехокардиографија, срцева катетеризација) доколку не се ургентни/итни
- Подобрување на едукацијата на пациентите и јавноста во врска со индикциите за карантин наспроти болничка презентација
- Подобрување на достапноста до тестирање со цел на поефикасно задржување (одложување на ширење на инфекцијата).

ГРИЖА ЗА ЗДРАВСТВЕНИТЕ СИСТЕМИ И ГРИЖАТА ЗА НЕ-ИНФИЦИРАНИТЕ КАРДИОВАСКУЛАРНИ ПАЦИЕНТИ

Лидерите на кардиоваскуларните здруженија

Состаноци на научните асоцијации и медицински конференции се откажуваат за да се спречи прогресија на ширењето на инфекцијата. American College of Cardiology направи постапка без преседан со откажување на 2020 состанокот (87). Со оглед на импликациите на пандемијата врз КВ нега, бројни професионални асоцијации веќе објавија изјави “guidance statements”, кои се сумирани во Табелата 6. ACC Clinical Bulletin издадоа Практичко клиничко резиме (practical clinical summary) за клучните импликации и препораки за кардиоваскуларната нега на COVID-19 пациентите (88). The ESC Council on Hypertension и European Society of Hypertension објавија Изјава (statement), која се однесува на терапијата со АКЕи и АРБ во услови на COVID-19 инфицирани пациенти (38, 89). Овие, и други здруженија, се согласни дека понатамошни податоци се од витално значење во носењето на информирани одлуки за усогласување на третманот со овие агенсии во услови на актуелната пандемија (38, 89-92).

Табела 6. Клучни размислувања во Препораките на КВ здруженија кои се однесуваат на COVID-19 и КВБ

Society/Guideline	Key Recommendations
ACC Clinical Guidance (88)	<ul style="list-style-type: none"> • Establish protocols for diagnosis, triage, isolation of COVID-19 patients with CVD or CV complications • Develop acute myocardial infarction-specific protocols (i.e. PCI and CABG) for COVID-19 outbreak
ESC Council on Hypertension Statement on COVID-19 (89)	<ul style="list-style-type: none"> • Patients with hypertension should receive treatment with ACEi and ARB according to 2018 ESC/ESH guidelines despite COVID-19 infection status (95) • In, the case of shock, health care workers should continue or discontinue ACEi and ARB therapy on case-by-case basis
European Society of Hypertension (38)	<ul style="list-style-type: none"> • As above
Hypertension Canada (90)	<ul style="list-style-type: none"> • Patients with hypertension should continue their home blood pressure medical regimen
Canadian Cardiovascular Society (91)	<ul style="list-style-type: none"> • Continuation of ACEi, ARB, and ARNI therapy is strongly recommended in COVID-19 patients
Internal Society of Hypertension (92)	<ul style="list-style-type: none"> • Endorse the ESC Hypertension Statement (as above)

Легенда: ACC-Американски Колеџ по Кардиологија; ARNI-angiotensin receptor nephrylysin inhibitor; COVID-19-coronavirus bolest 2019; ESC-Европско Здружение по кардиологија; ESH-Европско Здружение за Хипертензија

Подготовки за болнички ургентности и приоритизирање на нега за критично болни

Потребен е сеопфатен пакет на мерки за болничките системи за целосно да се припремат за COVID-19. Треба да се очекува значајно зголемување на пациентите со COVID-19. Истовремено, мора да се одржува обезбедување на општите здравствени услуги за акутните и тешките хроничните болни. Во однос на кардиоваскуларната нега, како ќе напредува пандемијата, болниците може да го приоритизираат третманот на тешки и високо-ризични болни, и да воведат политика со која ќе го превенираат оптоварувањето на здравствениот систем. Поради можност на појава на надминување на болничките капацитети, треба да се развијат специфични протоколи за нега на КВ болни, при истовремено одржување на ограничените ресурси за хоспитални пациенти и минимизирање на експонираноста на провајдерите и пациентите. Постојат извештаи од индивидуални центри за алтернативни СТЕМИ патеки во услови на кризата со COVID-19, како што е користење на фибринолитична терапија доколку се очекува задоцнета примарна ПКИ интервенција во услови на недостаточен капацитет на болниците од типот на персонал или катетеризациони лаборатории (49). Во дадени

услови веројатно ќе се креира потреба на пренаменување на кардиолошките интензивни неги, во општи интензивни неги за згрижување на COVID-19 пациенти, што ќе резултира со намалување на квалитетот на нега кој ќе го добијат КВ болните. Потребата од легла во интензивните неги може да диктира претпочитање на ПКИ интервенции наспроти аорто-коронарна байпас хирургија во цел на пренаменување на хируршките интензивни неги за COVID-19 пациенти. Потребно е да се развијат протоколи за соодветна примена и внимателна селекција на COVID-19 пациенти, соодветни кандидати за ЕСМО поддршка (58).

Потреба од едукација

Информации за најновите докази кои се однесуваат на третманот на пациентите со COVID-19 треба да се споделуваат и да бидат достапни бесплатно и треба да бидат достапни во илустрирани формати (инфографици) со што ќе се подобри јавното знаење и разбирање. Слободен проток на комуникација меѓу здравствените работници и болници е клучна за ефикасна борба против пандемијата. Грижата за пациентите со COVID-19 бара експертиза на различни специјалности, вклучително пулмолози, интензивисти, инфектолози, кардиолози, хирурзи, фармацевти, и болничка администрација. Оптимална контрола на инфекцијата и стратегии на третман на COVID-19 инфекцијата треба да се споделат со целата здравствена заедница. Треба да се направат напори за обезбедување на јасни информации на пациентите и на донесувачите на одлуки, во цел да се избегне ширење на лажни информации и паника, или лажен оптимизам. Бидејќи доказите се менуваат на дневна база, дисеминацијата на точни информации мора да биде во реално време.

Етички предизвици

Предизвикот без преседан - COVID-19 пандемијата, предизвика етички дилеми, почнувајќи од прашања на здравствената политика (пр. фокусирање на ограничување и ублажување “containment and mitigation” верзус креирање на колективен мемориски имунитет “herd immunity”), клинички дилеми (пр. третирање на сите пациенти исто, верзус тријажа на пациентите според возраст, ко-морбидитети, очекувана прогноза, слично како и при останати околности на катастрофи). Блиска интеракција меѓу застапниците на пациентите, лекарските групи, болничката администрација, и лидерите за здруженијата е клучна во насочување на овие етички предизвици.

ЗАКЛУЧИЦИ И ИДНИ НАСОКИ

Со COVID-19 пандемијата засега се опфатени стотици илјади пациенти и претставува голем здравствен проблем и закана на глобално ниво. **Кардио-васкуларната заедница ќе има клучна улога во третманот на пациентите заболени од оваа болест, истовремено продолжувајќи да се грижат за не-инфицираните пациенти со кардиоваскуларни болести.** Во месеците што следат, од клучно значење ќе бидат напорите во правец на изнаоѓање на нови лекови-третмани против овој вирус, и како што се развива овој процес од особено значење ќе биде интеракцијата меѓу COVID-19 инфекцијата, кардиоваскуларните болести, и различните учесници вклучени во грижата за овие пациенти, како што се пациентите, здравствените работници и здравствените системи, со заедничка крајна цел-подобрување на исходот кај пациентите под ризик од инфекција, и кај инфицираните пациенти. Во тек се проспективни, рандомизирани клинички и кохортни студии, кои треба да помогнат во третман на пациентите афектирани од вирусот. Постојат бројни теории за зголемиениот ризик од несакани настани за пациентите со КВБ кои развиваат COVID-19 инфекција. **Од особено значење е подоброто разбирање на врската меѓу ACE2 рецепторите, антихипертензивните агенси и COVID-19 прогнозата, што може да има важни импликации врз пациентите со COVID-19 инфекција и КВБ.** Во овој правец може да помогне рандомизираното истражување кое е во тек, а го проценува рекомбинантниот ACE2 во услови на COVID-19 инфекција (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04287686). Потребни се напори од сите здравствени работници и лидери на здравствените системи во цел на ублажување на здравствениот ризик на целокупната популација како и на КВ здравствени работници. **Ефикасна употреба на ресурсите, вклучително користење на предностите на теле-медицината и оптимално придржување кон превентивните мерки наменети за популацијата, како и превентивните мерки наменети за здравствените работници, ќе овозможи транзиција од овој критичен период до фазата на контрола на инфекцијата.**

РЕФЕРЕНЦИ

1. 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.
2. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Available Online: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/whodirector-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (Accessed on March 12 2020).

3. Biondi-Zoccai G, Landoni G, Carnevale R, Cavarretta E, Sciarretta S, Frati G. SARS-CoV-2 and COVID-19: facing the pandemic together as citizens and cardiovascular practitioners. *Minerva Cardioangiol* 2020.
4. Li B, Yang J, Zhao F et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* 2020.
5. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020.
6. Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020.
7. Su S, Wong G, Shi W et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol* 2016;24:490-502.
8. Zhou P, Yang XL, Wang XG et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020.
9. Ge XY, Li JL, Yang XL et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature* 2013;503:535-8.
10. Wang H, Yang P, Liu K et al. SARS coronavirus entry into host cells through a novel clathrin and caveolae-independent endocytic pathway. *Cell Res* 2008;18:290-301.
11. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 2020.
12. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis* 2020.
13. World Health Organization. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation report - 46. Available Online: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situationreports/20200306-sitrep-46-covid-19.pdf?sfvrsn=96b04adf_2 (Accessed on March 12 2020).
14. Zhang S, Diao M, Yu W, Pei L, Lin Z, Chen D. Estimation of the reproductive number of novel coronavirus (COVID-19) and the probable outbreak size on the Diamond Princess cruise ship: A data-driven analysis. *Int J Infect Dis* 2020;93:201-204.
15. 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.
16. Mahase E. Coronavirus: covid-19 has killed more people than SARS and MERS combined, despite lower case fatality rate. *British Medical Journal Publishing Group*, 2020.
17. Mizumoto K, Kagaya, K., Zarebski, A., Chowell, G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill* 2020;25.
18. Li LQ, Huang T, Wang YQ et al. 2019 novel coronavirus patients' clinical characteristics, discharge rate and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol* 2020.
19. 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.
20. Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA* 2020.
21. 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.
22. Lee PI, Hu YL, Chen PY, Huang YC, Hsueh PR. Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol Immunol Infect* 2020.
23. Liu W, Zhang Q, Chen J et al. Detection of Covid-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. *New England Journal of Medicine* 2020.
24. Chen W-H, Strych U, Hotez PJ, Bottazzi ME. The SARS-CoV-2 Vaccine Pipeline: an Overview. *Current Tropical Medicine Reports* 2020.
25. 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;395:507-513.
26. Liu K, Fang YY, Deng Y et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)* 2020.
27. Wu C, Chen X, Cai Y et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020.
28. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020.
29. 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;14:125-128.

30. Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, Sprenger MJ, Dinant GJ, Knottnerus JA. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 1994;272:1661-5.
31. Liu WM, van der Zeijst BA, Boog CJ, Soethout EC. Aging and impaired immunity to influenza viruses: implications for vaccine development. *Hum Vaccin* 2011;7 Suppl:94-8.
32. Zidar DA, Al-Kindi SG, Liu Y et al. Association of Lymphopenia With Risk of Mortality Among Adults in the US General Population. *JAMA Netw Open* 2019;2:e1916526.
33. Libby P, Ridker PM, Hansson GK, Leducq Transatlantic Network on A. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2129-38.
34. Tall AR, Yvan-Charvet L. Cholesterol, inflammation and innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2015;15:104-16.
35. Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest* 2017;127:1-4.
36. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory- Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med* 2018;378:345-353.
37. Davis MM, Taubert K, Benin AL et al. Influenza vaccination as secondary prevention for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association/American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1498-502.
38. Liu R, Ming X, Xu O et al. First Cases of COVID-19 in Heart Transplantation From China. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2020 (In-press).
39. Aslam S, Mehra MR. COVID-19: Yet Another Coronavirus Challenge in Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2020 (In-press).
40. Centers for Disease C, Prevention. Oseltamivir-resistant novel influenza A (H1N1) virus infection in two immunosuppressed patients - Seattle, Washington, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:893-6.
41. Danziger-Isakov LA, Husain S, Mooney ML, Hannan MM, Council IID. The novel 2009 H1N1 influenza virus pandemic: unique considerations for programs in cardiothoracic transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:1341-7.
42. 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;129:446 e5-446 e21.
43. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2231-2264.
44. Yang X, Yu Y, Xu J et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV- 2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020.
45. 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.
46. Alhogbani T. Acute myocarditis associated with novel Middle east respiratory syndrome coronavirus. *Ann Saudi Med* 2016;36:78-80.
47. Xu Z, Shi L, Wang Y et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020.
48. Liu Y, Yang Y, Zhang C et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci* 2020;63:364-374.
49. 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.
50. Wood S. TCT the Heat Beat: COVID-19 and the Heart: Insights from the Front Lines. <https://www.tctmd.com/news/covid-19-and-heart-insights-front-lines>. Accessed March 15, 2020.
51. Welt FGP, Shah PB, Aronow HD et al. Catheterization Laboratory Considerations During the Coronavirus (COVID 19) Pandemic: A Joint statement from the American College of Cardiology (ACC) Interventional Council and the Society of Cardiovascular Angiography and Intervention (SCAI). *Journal of the American College of Cardiology* 2020 (submitted).
52. Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz* 2020.
53. Buzon J, Roignot O, Lemoine S et al. Takotsubo Cardiomyopathy Triggered by Influenza A Virus. *Intern Med* 2015;54:2017-9.
54. Zompatori M, Ciccarese F, Fasano L. Overview of current lung imaging in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir Rev* 2014;23:519-30.
55. Ferguson ND, Fan E, Camporota L et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med* 2012;38:1573-82.

56. Force ADT, Ranieri VM, Rubenfeld GD et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012;307:2526-33.
57. Karpaliotis D, Kirtane AJ, Ruisi CP et al. Diagnostic and prognostic utility of brain natriuretic Peptide in subjects admitted to the ICU with hypoxic respiratory failure due to noncardiogenic and cardiogenic pulmonary edema. *Chest* 2007;131:964-71.
58. MacLaren G, Fisher D, Brodie D. Preparing for the Most Critically Ill Patients With COVID-19: The Potential Role of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *JAMA* 2020.
59. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020.
60. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol* 2020.
61. Witt DM, Nieuwlaat R, Clark NP et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv* 2018;2:3257-3291.
62. Elfiky AA. Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19. *Life Sci* 2020;248:117477.
63. Chu CM, Cheng VC, Hung IF et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004;59:252-6.
64. Byetta [package insert]. San Diego, CA: Amylin Pharmaceuticals Inc; 2007.
65. KALETRA(R) oral film coated tablets, oral solution, lopinavir ritonavir oral film coated tablets, oral solution. Product Insert. AbbVie Inc. (per FDA), North Chicago, IL, 2013.
66. DeCarolis DD, Westanmo AD, Chen YC, Boese AL, Walquist MA, Rector TS. Evaluation of a Potential Interaction Between New Regimens to Treat Hepatitis C and Warfarin. *Ann Pharmacother* 2016;50:909-917.
67. Frost CE, Byon W, Song Y et al. Effect of ketoconazole and diltiazem on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 2015;79:838-46.
68. Mueck W, Kubitzka D, Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:455-66.
69. Prescribing information. Brilinta (ticagrelor). Wilmington, DE: AstraZeneca LP, 07/2011.
70. Product monograph. Brilinta (ticagrelor). Mississauga, Ontario, Canada: AstraZeneca Canada Inc., May 2011.
71. Itkonen MK, Tornio A, Lapatto-Reiniluoto O et al. Clopidogrel Increases Dasabuvir Exposure With or Without Ritonavir, and Ritonavir Inhibits the Bioactivation of Clopidogrel. *Clin Pharmacol Ther* 2019;105:219-228.
72. Marsousi N, Daali Y, Fontana P et al. Impact of Boosted Antiretroviral Therapy on the Pharmacokinetics and Efficacy of Clopidogrel and Prasugrel Active Metabolites. *Clin Pharmacokinet* 2018;57:1347-1354.
73. Angiolillo DJ, Rollini F, Storey RF et al. International Expert Consensus on Switching Platelet P2Y12 Receptor-Inhibiting Therapies. *Circulation* 2017;136:1955-1975.
74. Kengreal [package insert]. Cary, NC: Chiesi USA, INC. 2015.
75. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, Jr. et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *N Engl J Med* 2019;381:2293-2303.
76. Wang M, Cao R, Zhang L et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;30:269-271.
77. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020.
78. Page RL, 2nd, O'Bryant CL, Cheng D et al. Drugs That May Cause or Exacerbate Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2016;134:e 32/69.

**Текстот е преведен од Др Марија Вавлукис, кардиолог
Др Филонид Алиу, специјализант по кардиологија
Др Халид Сејфули, специјализант по кардиологија**