

UDK 616.98:578.834]:616.1
COBISS.SR-ID 78661129

Oštećenja kardiovaskularnog sistema i komplikacije u COVID-19 infekciji sa fokusom na post-akutni KOVID19 sindrom

Mila Bastać (1), Dušan Bastać (2), Anastasija Rašanin (2), Zoran Joksimović (2), Vojkan Čvorović (3), Biserka Tirmenštajn Janković (4), Stanislav Tadić (1), Jasna Strajnić (4), Maja Mladenović (4), Igor Đorđioski (4)

(1) MEDSCAN TADIĆ DIJAGNOSTIKA, ZAJEČAR; (2) INTERNISTIČKA ORDINACIJA "DR BASTAĆ", ZAJEČAR; (3) BEL-MEDIC, BEOGRAD; (4) ZC ZAJEČAR

SAŽETAK: Izazivač teškog akutnog respiratornog sindroma, korona virus 2 (SARS-CoV-2), etiološki agens COVID-19 oboljenja, može da inficira srce, vaskularna tkiva i cirkulišuće ćelije preko enzima koji konvertuje angiotenzin 2 (ACE-2), receptor ćelija domaćina za virusni protein šiljka (spike). Fokus ovog preglednog članka jeste na prevalenciji, faktorima rizika, patogenezi, kliničkom toku i sekvelama oštećenja miokarda izazvanih oboljenjem COVID-19. Dat je akcenat i na interakcije trombocita sa vaskularnim endotelom što uključuje razmatranje uloge proteina SARS-CoV-2 virusa u pokretanju razvoja generalizovanog endotelitisa, koji dalje u krug pokreće intenzivniju aktivaciju trombocita. Akutna lezija srca je uobičajena vanplućna manifestacija COVID-19 sa potencijalnim hroničnim posledicama. Kliničke manifestacije obuhvataju direktno oštećenje srca i mehanizme indirektnog imunog odgovora koji utiču na kardiovaskularni (KV) sistem i daju implikacije na lečenje pacijenata nakon oporavka od akutne COVID-19 infekcije.

Najčešća direktna kardiovaskularna lezija je akutna srčana lezija, prisutna je u više od 12 % svih inficiranih pacijenata. Definisana je značajnim povećanjem srčanih troponina u serumu i ehokardiografskim znacima oštećenja tekture miokarda usled inflamacije, oštećenja segmentne pokretljivosti ili globalne sistolne i dijasolne funkcije leve komore. Nekada se akutna srčana lezija ispoljava inflamacijom perikarda, aritmijama, venskim tromboembolizmom i plućnom tromboembolijom i kardiomiopatijama. Analizom 72314 potvrđenih slučajeva COVID-19 (Wuhan) nađena je ukupna smrtnost od 1663 bolesnika ili 2,3%, sa prisustvom predhodne KV bolesti u 10,5%, diabetes melitusom u 7,3% i arterijskom hipertenzijom u 6%. Kardiovaskularne komplikacije zbog COVID-19 udruženog sa komorbiditetima bile su: lezija miokarda (20%), srčane aritmije (16%), miokarditis i fulminantni miokarditis sa sniženom ejakcionom frakcijom (10%), neokluzivni infarkt miokarda i venski tromboembolizam i akutna srčana insuficijencija i kardiogeni šok. Hipertenzija i dijabetes su najčešći komorbiditeti kod inficiranih sa COVID-19, kod kojih je potrebna hospitalizacija. Danska studija zasnovana na nacionalnom registru na preko 5000 pacijenata sa hospitalizovanim COVID-19 otkrila je da je rizik od akutnog infarkta miokarda i ishemijskog moždanog udara bio 5 i 10 puta veći, respektivno, tokom prvih 14 dana nakon infekcije COVID-19 u poređenju sa periodom koji je prethodio poznatoj infekciji. Brojni pojedinačni slučajevi upućuju na izrazito visoke vrednosti i dinamiku troponina T tipičnu za neokluzivni infarkt miokarda uz normalne koronarne arterije.

Mehanizmi indirektnih kardiovaskularnih lezija jesu: disregulacija inflamatornih ili imunih odgovora hiperinflamacije, vaskularna tromboza i aktivacija trombocita, autoimuni fenomeni i adaptivna imunološka disfunkcija u vaskularnoj trombozi povezanoj sa COVID-19. Kardiovaskularna disfunkcija i bolest su često fatalne komplikacije teške infekcije virusom COVID-19. Srčane komplikacije mogu se javiti, čak i kod pacijenata bez osnovne srčane bolesti, kao deo akutne infekcije i povezane su sa težim oblikom COVID 19 oboljenja i povećanim mortalitetom. COVID-19 bolesnici lečeni u jedinici intenzivne nege egzitali su u 61% jer su imali akutni respiratorni distress sindrom (ARDS), 44 %, teške srčane aritmije i u 31% sindrom šoka. Povišeni nivoi troponina su bili retki kod preživelih od COVID-19 sa nekomplikovanim tokom (1%–20%), česti kod teško bolesnih pacijenata (46%–100%) i skoro univerzalno povišeni kod kritično bolesnih (tj., koji zahtevaju intenzivnu negu ili mehaničku ventilaciju) i onih koji nisu preživeli. Neki obdukcijski nalazi uputili su na infiltraciju miokarda mononuklearnim leukocitima i otkrili neke slučajeve teškog miokarditisa s dilatacionim fenotipom. Među hospitalizovanim pacijentima sa COVID-19, dokazi o akutnom oštećenju srčane funkcije su česti i uključuju sledeće: akutna srčana insuficijencija (3%-

33%), kardiogeni šok (9%–17%), ishemija ili infarkt miokarda (0,9%–11%), ventrikularna disfunkcija leve komore (10%–41%), desne komore (33%–47%), biventrikularna (3%–15%), stres kardiomiopatija (2%–5,6%), aritmije (9%–17%), venska tromboembolija (23%–27%) i arterijska tromboza kao sekundarna virusno posredovana koagulopatija. COVID-19 je povezan sa abnormalnostima strukture i funkcije srca uključujući ehokardiografski dokaz disfunkcije leve komore, abnormalnosti regionalnog pokreta zida i blago smanjenje funkcije desne komore. Uključenosť lezije miokarda zbog SARS-CoV-2 infekcije bila je veoma rasprostranjena u čak i u pacijenata sa blagim simptomima.

Cljučne reči: COVID-19, ACE2 receptor, akutna lezija miokarda, venski tromboembolizam, neokluzivni infarkt miokarda, miokarditis, kardiovaskularne bolesti, korona virus, post-akutni COVID-19

UVOD

Korona virusna bolest 2019 (COVID-19) izazvala je zastoj života celog čovečanstva. Katastrofalni gubici života, zbunjen zdravstveni sistem i ugroženost globalne ekonomije su neki od ishoda ove pandemije. Inficiranost Korona-virusnom bolesti 2019 (COVID-19), pogađa svetsku populaciju bez obzira na uzrast i pol, a kod prisutnih komorbiditeta, COVID-19 i komplikacije eskaliraju alarmantnom brzinom. Kardiovaskularne bolesti (KVB) per se jesu vodeći uzrok smrti na globalnom nivou sa procenom od 31% smrtnih slučajeva širom sveta od kojih je skoro 85% posledica srčanog i moždanog udara. Naučni istraživači su primetili da su osobe sa već postojećim KV bolestima i stanjima relativno osetljivije na infekciju COVID-19 [1,2]. Štaviše, to je pokazano i u komparaciji između podgrupa: lakših i težih slučajeva, preživelih i ne-preživelih, pacijenata iz Jedinica intenzivne nege i onih koji nisu bili u intenzivnoj nezi [2]. Uticaj COVID-19 preventivnih mera izolacije i karantina (lockdown-a) na KV bolesnike u Danskoj je prikazao da u to vreme u odnosu na pre-Covid-19 eru nema razlike u mortalitetu KV bolesnika. Ipak, nađen je povećan vanbolnički mortalitet a smanjen bolnički mortalitet. Nasuprot tome u Nemačkoj i Francuskoj se javlja značajno povećanje mortaliteta, čak za 12-20% kod KV bolesnika u aprilu 2021.

Strategije za dijagnozu SARS-CoV-2

Dijagnoza COVID-19 zasniva se na kombinaciji epidemioloških kriterijuma (kontakt unutar perioda inkubacije), prisustvo kliničkih simptoma, laboratorijskih ispitivanja (PCR testovi) i metoda zasnovanih na kliničkom imidžingu. Testovi na bazi antitela i SARS-CoV-2 antigena enzimski imunosorbentni test (ELISA) su u razvoju i još uvek nisu u potpunosti validirani. Široko rasprostranjeno testiranje pokazalo se efikasnim u fazi obuzdavanja epidemije. Kvalitet uzimanja uzoraka (duboki

bris nosa) i transporta (vreme) do laboratorija je neophodan da se izbegnu lažno negativni rezultati. Višeslojna (multislajs, multidetektorska) Kompjuterizovana tomografija pluća (MSCT) može da se koristi kao dijagnostički test za COVID-19 [3].

Znamo da prodiranje virusa SARS COV-2 i izazivanje COVID-19 infekcije, posle kratke inkubacije i različitih respiratornih simptoma, gubitka čula mirisa i/ili ukusa i opštih simptoma: povišene telesne temperature, malaksalosti, mialgija i artralgija, najčešće zahvataju plućni parenhim. Plućno oštećenje se u početku manifestuje kao sindrom gripa (kašalj i groznica), koji napreduje do pneumonije (dispneja, hipoksemija, tahipneja) i u nekim slučajevima, do akutnog respiratornog distres sindroma ili nekardiogenog edema pluća (ARDS-a). Akutna lezija srca je uobičajena vanplućna manifestacija COVID-19 sa potencijalnim hroničnim posledicama. Kliničke manifestacije obuhvataju direktno zahvatanje srca i mehanizme indirektnog imunog odgovora koji oštećuju kardiovaskularni sistem (KVS), kao i implikacije na lečenje pacijenata nakon oporavka od akutne COVID-19 infekcije [4]. Rana radiografija pluća i srca a najpouzdanije MSCT (višeslojni, multidetektorski kompjuter-tomografski sken) toraksa prikazuju detektibilne promene plućnog parenhima čak do 85% bolesnika koje mogu da protiču kako oligosimptomatski, tako i asimptomatski [5].

PATOGENEZA AKUTNE COVID-19

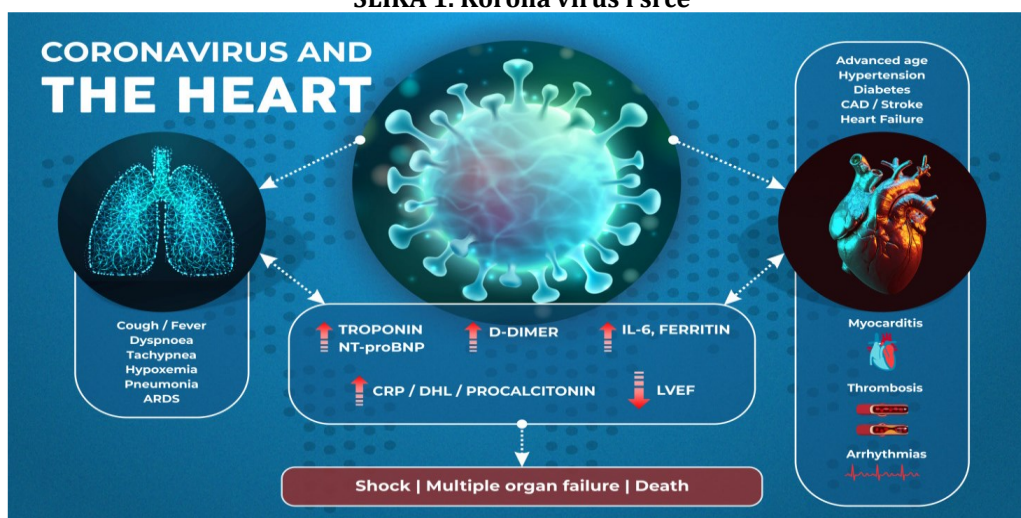
LEZIJE MIOKARDA

Akutna COVID-19 lezija miokarda čiji je marker povišen visokosenzitivni troponin T prisutna je u >12 % inficiranih pacijenata [6]. Odatle lezija srca u pacijenata inficiranih SARS COV-2 virusom postaje udružena sa višim morbiditetom i mortalitetom [6]. Teški akutni respiratorni distres sindrom-izazvan koronavirus 2 (SARS-CoV-2) ispoljava se dominacijom prekomerne produkcije inflamatornih citokina (IL-6 i TNF-α)

koji dovodi do sistemske inflamacije i sindroma multiple disfunkcije organskih sistema, akutno zahvatajući i KVS. Hipertenzija (56,6%) i dijabetes (33,8%) su najčešći komorbiditeti kod inficiranih COVID-19 koji zahtevaju hospitalizaciju. Srčana lezija, definisana kao povišeni visokosenzitivni troponini T i I, signifikantno je u korelaciji sa inflamatornim biomarkerima: interleukinima 6 i 2 (IL-6, IL-2) i C-reaktivnim-proteinom (hsCRP), hiperferitinemijom i leukocitozom i oslikava značajnu povezanost lezije miokarda i inflamatorne hiperaktivnosti koja je uzrokovana virusnom infekcijom [6]. Pored toga, opisani su mehanizmi pomoću kojih aktivirani trombociti intenziviraju već postojeću endotelnu aktivaciju i disfunkciju, najverovatnije izazvane oslobađanjem kalcijum-vezujućih proteina dobijenih iz trombocita (SA 100A8 i SA 100A9). Koronavirus 2 (SARS-CoV-2), etiološki agens COVID-19, može da inficira srce, vaskularna tkiva i cirkulišuće ćelije preko ACE2 (enzim koji konvertuje angiotenzin 2), receptora ćelije domaćina za virusni S-spike

protein. Endotelitis izazvan SARS-CoV-2 [1] uključuje interakciju virusnog spike (S-protein deo virusa tzv. šiljak) proteina sa endotelnim enzimom koji konvertuje angiotenzin 2 (ACE2 konvertaza) zajedno sa alternativnim mehanizmima putem nukleokapsida i viroporina. Ovi događaji stvaraju ciklus intravaskularne inflamacije i koagulacije vođene SARS-CoV-2 virusom, što značajno doprinosi lošem kliničkom ishodu kod pacijenata sa težim formama infekcije. Pacijenti sa faktorima rizika i/ili KV oboljenjima skloni su razvoju teških oblika COVID-19 i njegovih komplikacija (SLIKA 1). Odgovor domaćina na virus dovodi do znakova sistemske inflamacije, sa povećanjem markera inflamacije (hsCRP, prokalcitonin, d-dimer, IL-6, feritin, LDH) i lezije miokarda i/ili srčane disfunkcije (troponini i/ili BNP, NT-proBNP), što predisponira za akutnu srčanu insuficijenciju, miokarditis, trombozu i aritmije. Ove KV komplikacije ometaju odgovor domaćina na virus, što može dovesti do sindroma šoka, otkazivanja više organa i smrti [7]. (SLIKA 1)

SLIKA 1. Korona virus i srce



LEGENDA: CAD: bolest koronarne arterije; LDH: laktat dehidrogenaza; LVEF: ejectionna frakcija leve komore; CRP: C-reaktivni protein; IL-6: interleukin-6; ARDS: sindrom akutnog respiratornog distresa [7]. preuzeto sa https://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles_xml/0066-782X-abc-20200279/0066-782X-abc-20200279-en.pdf

COVID-19 I KARDIOVASKULARNI KOMORBIDITETI

Meta-analiza 6 studija iz Kine sa 72314 COVID-19 pacijenata pokazuje visoku prevalencu arterijske hipertenzije ($17 \pm 7\%$), diabetes mellitusa ($8 \pm 6\%$) i KVB ($5 \pm 4\%$) kao komorbiditeta [7,8]. Kod 138 hospitalizovanih pacijenata sa COVID-19 i pneumonijom, Wang i

saradnici su našli visoku prevalencu hipertenzije (31,2%), KVB (19,6%) i dijabetesa (10,1%), a ovi komorbiditeti dovode do najtežih formi COVID 19 koja uobičajeno zahteva hospitalizaciju (hipoksemija, potreba lečenja u intenzivnoj nezi) posebno kod starijih (mediana 42-64 godine) [9]. Druga meta-analiza 7 studija, na 1576 vanhospitalno inficiranih pacijenata iznosi najvišu prevalencu komorbiditeta: hipertenzije

(21,1%), diabetesa (9,7%), KVB (8,4%) i hroničnih respiratornih bolesti (1,5%). Komparacijom teških formi COVID 19 sa umerenim i lakšim, dobijen je statistički parametar: **ODDS ratio (OR)** - odnos verovatnoće za loš ishod: za hipertenziju- 2,36 (95% CI: 1,46–3,83), za respiratorne bolesti – 2,46 (95% CI: 1,76–3,44) i najviše za KVB - 3,42 (95% CI: 1,88–6,22)/respektivno [10].

MORTALITET U ODNOSU NA PREDHODNE RELEVANTNE HRONIČNE BOLESTI

Analizom 72314 potvrđenih slučajeva COVID-19 (Wuhan) nađena je ukupna smrtnost od 1663 bolesnika ili 2,3%, sa prisustvom predhodne bolesti: 10,5% sa KVB, 7,3% sa diabetes melitusom i 6% sa arterijskom hipertenzijom. Kardiovaskularne(KV) komplikacije zbog COVID-19 udruženih sa komorbiditetima bile su: lezija miokarda (20%), srčane aritmije (16%), miokarditis (10%), akutna srčana insuficijencija i kardiogeni šok (oko 5%) [8,9,11,12]. Guo i saradnici procenom kohorte od 187 pacijenta, nalazi da oni sa lezijom miokarda imaju veću prevalencu hipertenzije (63% vs 28%), diabetes (30,8% vs 8,9%), koronarne bolesti (32,7% vs 3%) i srčane insuficijencije (15,4% vs 0%) i starije su životne dobi (mediana 71,4 godina) [9]. U grupi od 191 bolesnika, Zhou i saradnici komparirali su otpuštene iz bolnice u odnosu na preminule i preminuli su imali višu prevalencu hipertenzije (48%), diabetesa (31%) i KVB (24%) [13].

KARDIOVASKULARNA ZAHVAĆENOST U BOLESNIKA SA COVID-19

COVID-19 bolesnici lečeni u jedinici intenzivne nege su imali sledeće dijagnoze od kojih su egzitirali: akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) u 61 %, teške srčane aritmije u 44 % i sindrom šoka u 31 %. Neki obdukcijiski nalazi uputili su na infiltraciju miokarda mononuklearnim leukocitima i otkrili neke slučajeve teškog miokarditisa s dilatacionim fenotipom [14,15]. COVID-19, kao i raniji koronavirusi i epidemije gripa upućuju na povezanost s akutnim koronarnim događajima, aritmijama i pogoršanjem hronične srčane insuficijencije, ali podaci i upućuju na razvoj de novo slučajeva KVB i pogoršanje postojećih [14]. Lezija srca u pacijenata inficiranih SARS COV-2 virusom je udružena povišenim rizikom od:

infarkta miokarda, fulminantnog miokarditisa koji se brzo razvija sa sniženom EF funkcijom leve komore, aritmijama, venskim tromboembolizmom i kardiomiopatijom koja podseća na akutni infarkt sa ST elevacijom-STEMI tzv Takotzubo kardiomiopatijom . Osim toga, SARS-CoV-2 tropizam i interakcija sa sistemom rennin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), putem ACE2 receptora pojačava inflamatorni odgovor i agresiju na srce, dovodeći do imperativnog stava o korišćenju ACE inhibitora i blokatora angiotenzinskih receptora (ARB, sartani) kod inficiranih pacijenata. KV posledice dovode do loše prognoze, naglašavajući važnost njihove rane detekcije i uvođenje optimalne strategije lečenja [6]. Među hospitalizovanim pacijentima sa COVID-19, dokazi o akutnom oštećenju srčane funkcije su česti i uključuju sledeće: akutna srčana insuficijencija (3%-33%), kardiogeni šok (9%-17%), ishemija ili infarkt miokarda(MI) (0,9%-11%), ventrikularna disfunkcija:leve komore [10%-41%], desne komore [33%-47%], biventrikularna disfunkcija[3%-15%]), stres kardiomiopatija (2%-5,6%), aritmije (9%-17%), venska tromboembolija (23%-27%) i arterijska tromboza kao sekundarna virusno posredovana koagulopatija [4]. Danska studija zasnovana na nacionalnom registru na preko 5000 pacijenata sa hospitalizovanim COVID-19 otkrila je da je rizik od akutnog MI i ishemijskog moždanog udara bio 5 i 10 puta veći, respektivno, tokom prvih 14 dana nakon infekcije COVID-19 u poređenju sa periodom koji je prethodio poznatoj infekciji [16].

PROGNOZA KOD OŠTEĆENJA KVS U COVID-19 I PREDIKTORI MORTALITETA

Prognoza zavisi od prisustva KV faktora rizika (npr. muški pol, starija starost, populacija, hipertenzija, dijabetes), komorbiditeta (npr. koronarna bolest i druge KVB, hronična opstruktivna bolest pluća, hronična bubrežna insuficijencija i maligniteti) koji predisponiraju pacijente sa COVID-19 na teže forme bolesti i povišen mortalitet [4]. Rasni i etnički dispariteti u ishodima COVID-19 su takođe evidentni [4]. Odmakla starost je nezavisni prediktor mortaliteta kod infekcije KOVID-19. Stopa mortaliteta raste sa starenjem na sledeći način: 1,3% kod pacijenata starosti 50-59 godina; 3,6% kod pacijenata starosti 60-69 godina; 8% kod pacijenata starosti 70-79 godina; i 14,8% kod pacijenata starijih od 80 godina. Populacione

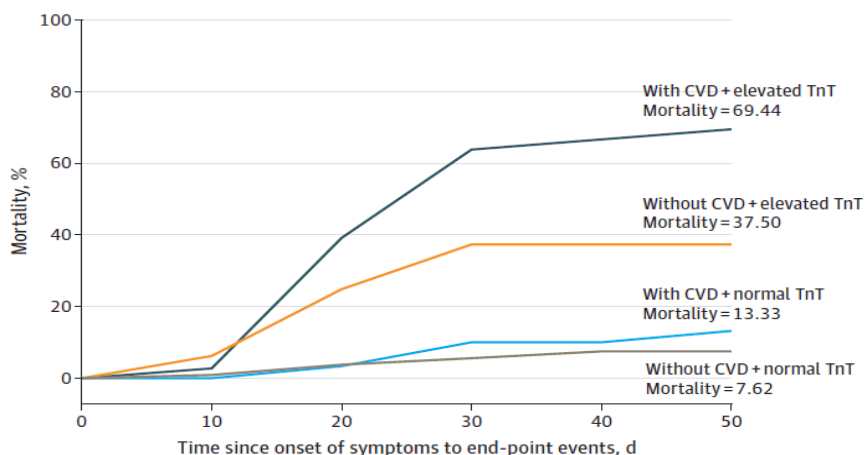
studije su izvestile o ukupnoj stopi mortaliteta od 6% kod pacijenata sa hipertenzijom, 7,3 % kod pacijenata sa dijabetesom i 10,5% kod pacijenata sa KVB. Pacijenti sa malignim tumorima imaju veći rizik od COVID-19 zbog poremećene imunološke odbrane i posledica antineoplastičnog lečenja. U Kini, među potvrđenim slučajevima COVID-19, prevalencija raka kretala se od 1% do 7%, što je više od ukupne incidencije raka u toj zemlji (0,2%). Pacijenti sa rakom češće su razvili teški oblik COVID-19 u poređenju sa onima bez raka (39% naspram 8%). Od pacijenata sa rakom koji su podvrgnuti nedavnoj hemoterapiji ili operaciji, 75% je razvilo tešku bolest u poređenju sa 3% onih koji nisu nedavno lečili [17].

Biomarkerski dokazi o srčanoj leziji su snažno povezani sa lošijim ishodima COVID-19. Povišenje srčanih biomarkera, kao što su NT-

proBNP, Troponina(Tn) T i I ili D-dimer, predviđa loše kliničke ishode. Kod hospitalizovanih pacijenata sa COVID-19, prevalencija povišenog hs-TnT (troponin-T visoke osetljivosti) je 20% do 30%. Na osnovu tako povišenih nivoa Tn, akutna lezija miokarda se kreće od 8% do 62% prema raznim podacima a teži oblici bolesti povezani su sa većim nivoom kardijalnih biomarkera. Povišeni nivoi Tn su bili retki kod preživelih od COVID-19 sa nekomplikovanim tokom (1%–20%), česti kod teško bolesnih pacijenata (46%–100%) i skoro univerzalno povišeni kod kritično bolesnih (tj., koji zahtevaju intenzivnu negu ili mehaničku ventilaciju i onih koji nisu preživeli) [11].

Među 2736 hospitalizovanih pacijenata sa COVID-19 u Njujorku, čak i mala povišenja Tn I (>0,03–0,09 ng/mL) bila su povezana sa većom smrtnošću.

GRAFIKON 1. OŠTEĆENJE miokarda i ranija KVB



Podaci retrospektivne studije, COVID-19 bolesnika hospitaliziranih u 7 bolnica u Wuhanu u razdoblju 23. 01. – 23. 02. 2020.[18].

Štaviše, što je veći porast TnT, veći je rizik od smrtnosti [18], (GRAFIKON 1). U poređenju sa onima bez povišenja TnI, pacijenti sa COVID-19 sa povišenim Tn imaju veći rizik od sindroma akutnog respiratornog distresa (58%–59% naspram 12%–15%), potrebu za mehaničkom ventilacijom (22%–60% naspram 4%–10%), maligne aritmije (17% naspram 2% VT/VF) i smrt (51%–95% naspram 5%–27%). Nivoi Tn i NT-proBNP se povećavaju tokom hospitalizacije kod onih koji nisu preživeli, ali ne i među preživelim [11,13,18].

VIZUELIZACIONE METODE U DOKAZIVANJU LEZIJE MIOKARDA

COVID-19 je povezan sa abnormalnostima strukture i funkcije srca uključujući ehokardiografski dokaz disfunkcije leve komore, abnormalnosti regionalnog pokreta zida i blago smanjenje funkcije desne komore [19]. Nekoliko studija putem kardiovaskularne magnetne rezonance (CMR) registrovalo je abnormalnosti miokarda koje perzistiraju nakon akutne infekcije. U studiji na 100 pacijenata sa COVID-19 snimanje je urađeno u proseku 71 dan nakon dijagnoze COVID-19. Perikardni izliv (>10 mm) je otkriven kod 20% (20/100) pacijenata. Kasno pojačanje gadolinijuma (LGE), koje

odražava fibrozu i cicatrix, primećeno je kod 32% što je bilo značajno češće kod pacijenata sa COVID-19 nego kod zdravih kontrola ili kontrola usklađenih sa faktorima rizika. Pored toga, druge studije su primetile visoku prevalenciju edema miokarda nakon infekcije COVID-19. Da li abnormalni nalazi CMR imidžinga primećeni nakon COVID-19 odražavaju trajnu leziju srca, u ovom trenutku nije poznato zbog nedostatka dugoročnih (long term) studija.

RADIOGRAFIJA I MSCT GRUDNOG KOŠA

Rani MSCT (multislajсни, multidetektorski kompjuter-tomografski sken) toraksa prikazuje detektabilne promene plućnog parenhima u čak 85% bolesnika, koje mogu da protiču i oligosimptomatski i asimptomatski. Takođe u čak 75% se javljaju COVID-19 obostrane promene pluća uz subpleuralnu i perifernu distribuciju [5]. Pored drugih virusnih pneumonija, COVID-19 pneumonija se na Rtg pulmo manifestuje periferno lokalizovanim mlečnim staklom. Perihilusno ili difuzno rasprostranjeno mlečno staklo i „crazy paving“ su često prisutni kod MSCT nalaza u COVID-19. Teško ih je samo na osnovu MSCT nalaza razlikovati od drugih oboljenja (druge virusne pneumonije, akutni respiratorni distres sindrom-ARDS, akutni hipersenzitivni pneumonitis, sarkoidoza, pućna hemoragija, alveolarna proteinoza) [20,21]. Periferno lokalizovane konsolidacije sa rubnim mlečnim staklom se po izgledu ne razlikuju od nalaza kod Kriptogen organizujuće pneumonije (COP), Eozinofilne pneumonije, Vaskulitisa, Invazivne aspergiloze i treba ih tumačiti u sklopu cele kliničke slike. Organizujuća pneumonija (konsolidacija plućnog tkiva) kod COVID-19 ima iste karakteristike kao organizujuće pneumonije drugih uzroka. Nodusi sa halo znakom, sem kod COVID-19 su čest nalaz i kod drugih oboljenja. [20,21].

I kod lakših, ambulantno lećenih COVID-19 bolesnika se na radiografiji grudnog koša mogu otkriti znaci incipijentne kongestije pluća: Kerley B linije i redistribucija plućne vaskularne šare. Kod bolesnika koji se leče u jedinicama intenzivne nege može se otkriti uvećanje srćane senke-kardiomegalija, obostrani pleuralni izliv u sklopu srćane dekompenzacije i izražena kongestija pluća. MSCT je suveren u otkrivanju tromba u granama plućne arterije i dijagnozi plućne tromboembolije [16].

ABNORMALNOSTI KOJE UKAZUJU NA LEZIJU SRCA NA EHOKARDIOGRAFIJI

Ehokardiografija (EHO) – (ultrazvuk srca) je najdostupnija metoda koja se može raditi i kao hitna uz krevet bolesnika (point of care-POC pristup). Ehokardiografske abnormalnosti (EA) koje se obično registruju kod hospitalizovanih pacijenata sa COVID-19 uključuju disfunkciju desne komore (RV) (26,3%), abnormalnosti pokreta zida leve komore (LV) (23,7%), globalnu disfunkciju leve komore sa sniženom Ejekcionom frakcijom leve komore (EF) < 50% (18,4%), stepen II ili III dijasolne disfunkcije (13,2%) i perikardijalni izliv (7,2%) [22]. Biomarkerski dokazi o leziji miokarda udruženi sa EA koreliraju sa većim rizikom od bolničkog mortaliteta. Zahvaćenost miokarda izazvana infekcijom SARS-CoV-2 može biti važna za dugoroćnu prognozu. Naprednim EHO tehnikama mogu da se karakterišu efekti na miokard tokom infekcija SARS-CoV-2. Imidžing deformacije (strain imaging) sproveden je kod 18 pacijenata sa SARS CoV-2 infekcijom koji procenjuju longitudinalnu, radijalnu i cirkumferentnu deformaciju ili strejn leve komore (LV) uključujući rotaciju, torziju i twisting [17]. Deformacija (strejn) LV je analizirana i u kontrolnoj grupi zdravih osoba odgovarajućeg uzrasta (n = 20). Dominatni nalaz bio je smanjen longitudinalni strejn (LS) primećen pretežno u više od jednog bazalnog segmenta LV (n = 10/14 pacijenti, 71%). Ovaj obrazac podseća na „obrnutu Tako-cubo“ morfologiju, koja nije tipična za druge virusne miokarditise. Dodatni nalazi su uključivali dvofazni obrazac sa maksimalnim postsistolnim debljanjem ili negativnim regionalnim radijalnim strejnom pretežno u bazalnim segmentima (n = 5/14 pacijenata, 36%); odsustvo ili disperzija bazalne rotacije leve komore (n = 6/14 pacijenata, 43%); smanjen ili pozitivan regionalni cirkumferentni strejn u više od jednog segmenta (n = 7/14 pacijenata, 50%); neto rotacija koja pokazuje kasni post-sistolni twist ili dvofazni obrazac (n = 8/14 pacijenata, 57%); rotacija srca koja pokazuje polifazni obrazac i/ili višu maksimalnu vrednosti tokom dijasole (n = 8/14 pacijenata, 57%). Opisna oštećenja miokarda zbog SARS-CoV-2-infekcije bila su veoma rasprostranjena čak i kod pacijenata sa blagim simptomima. Izgleda da COVID-19 oštećenja miokarda karakterišu specifićne abnormalnosti deformacije (strejna) u bazalnim

segmentima LV. Ovi podaci postavljaju ideju za prospektivno testiranje: da li su ovi parametri korisni za stratifikaciju rizika i za dugotrajno praćenje ovih pacijenata [17].

Važno je prikazati veliku metanalizu Ogungbe O. i saradnika [23] na 41013 pacijenata, gde je cilj bio kvantifikacija veze između biomarkerske lezije miokarda, koagulacije i teškog COVID-a 19 i smrt kod hospitalizovanih pacijenata. Procene efekata pojedinačnih studije o povezanosti markera miokardne lezije (troponini), disfunkcije miokarda (N-terminalni-prohormon BNP, NT-proBNP) i koagulopatija (D-dimer) i smrt ili teški/kritični COVID-19 su objedinjeni korišćenjem statističkog parametra Odds ratio (Odnosi šansi za nepovoljne događaje-OR) prema ishodima kritičnog/teškog COVID-19 i smrti. Komorbiditetisu bili hipertenzija - 39% (95% CI: 34–44%); dijabetes,- 21% (95% CI: 18%–24%); bolest koronarnih arterija, 13% (95% CI: 10–16%); hronična opstruktivna bolest pluća, 7% (95% CI: 5–8%); i istorija maligniteta, 5% (95% CI: 4–7%). Povišen troponin je bio povezan sa većim udruženim izgledima za kritični/teški COVID-19 i smrt [Odnos šanse OR: 1,76, 95% (CI: 1,42–2,16)]; Posebno O analizom odnos šansi za smrt je bio OR: 1,72, 95% (CI: 1,32–2,25), a za kritičan/teški COVID-19, OR: 1,93, 95% (CI: 1,45–2,40). Povišenja NT-proBNP su takođe povezana sa težim COVID-19 i smrću (OR: 3,00, 95% CI: 1,58–5,70). Povećanje nivoa D-dimera bilo je značajno povezano sa kritičnim/teškim COVID-19 i smrću (objedinjeni OR: 1,38, 95% CI: 1,07–1,79). Ova meta-analiza sintetizuje postojeće dokaze da su lezija miokarda i koagulopatija značajne komplikacije COVID-19. Revrezibilnost i funkcionalni značaj ovih komplikacija i njihov doprinos dugoročnim KV ishodima bolesti se još uvek istražuju. Pacijenti koji su se oporavili od COVID-19 mogu imati koristi od procene markera miokardne lezije, srčane disfunkcije-insuficijencije i koagulopatije za potrebe rane stratifikacije rizika [23].

Važan aspekt pandemije COVID-19 jeste povezana kolateralna šteta u zbrinjavanju mnogih drugih bolesti. Ovo uključuje otežanu dijagnostiku i lečenje svih oblika srčanih i drugih težih hroničnih bolesti drugih sistema organa a ne samo zbrinjavanje infarkta i akutnih kardioloških bolesti u toku COVID-19 pandemije što ima konsekvence na našu svakodnevnu kardiološku praksu [24,25].

ABNORMALNOSTI KOJE UKAZUJU NA LEZIJU NA MAGNETNOJ REZONANCIJI SRCA (CMR)

CMR nalazi uključuju : abnormalnosti T1 mapiranja (što sugerise difuzne promene miokarda kao što su difuzna fibroza i/ili edem); abnormalnosti mapiranja T2 (specifičnije za inflamaciju miokarda, kao što se dešava kod akutnog miokarditisa); prisustvo kasnog nakupljanja gadolinijuma (LGE), što ukazuje na akutnu leziju miokarda i/ili fibrozu miokarda); ili zahvaćenost perikarda – sve to može ukazivati na srčane lezije povezane sa COVID-19. U sistematskom pregledu koji je obuhvatio 199 pacijenata putem CMR studija nakon oporavka kod pacijenata sa COVID-19. CMR je postavljena dijagnoza miokarditis u 40,2%, mioperikarditis u 1,5%, Takotsubo u 1,5%, ishemijsku u 2,5% i dvostruku leziju :ishemijsku i neishemijsku promene u 2,0%. Regionalne abnormalnosti kretanja zida prijavljene su u 40,6%, edem (na T2 ili oporavku kratke tau inverzije) u 51,1%, LGE u 42,7% i T1 i T2 mapiranje abnormalnosti u 73% i 63%, respektivno. Dodatno, abnormalnosti mapiranja perfuzije i ekstracelularnog volumena opisane su kod 85% i 52% pacijenata, respektivno. Zahvaćenost perikarda uključivala je perikardni izliv u 24% i perikardni LGE u 22%. Ukratko, najčešća CMR dijagnoza u COVID-19 bolesnika je miokarditis, a nalazi imidžinga su uključivali dokaze o difuznom edemu miokarda i fibrozi miokarda. Međutim, važno je napomenuti da je većina prijavljenih nalaza bila blago povećanje T1 i T2 intenziteta signala, a klinički značaj izolovanih abnormalnosti T1/T2 povezanih sa COVID-19 i dalje ostaje nepoznat [26,27].

ZAHVAĆENOST SRCA NAKON OPORAVKA OD AKUTNOG COVID 19 OBOLJENJA -POST-AKUTNI COVID 19 (PASC) ili LONG COVID-19 SINDROM

Određeni pacijenti zaraženi SARS-CoV-2 nastavljaju da imaju simptome nedeljama do mesecima nakon prividnog oporavka od akutne faze bolesti. Rani izveštaji sugerisu da do 10% pacijenata sa COVID-19 može doživeti „PRODUŽENI ILI LONG COVID SINDROM (LCSy)“ ili POST-AKUTNI COVID 19 (PASC). Simptomi PASC su veoma različiti po raznolikosti, ozbiljnosti i trajanju [16]. **Preliminarne studije sugerisu da do 30% pacijenata može prijaviti simptome čak 9 meseci nakon akutne**

infekcije [28]. Najčešći simptomi uključuju umor, pad funkcionalnog kapaciteta i tolerancije na vežbanje, kratak dah, probleme sa spavanjem i palpitacije. Neki pacijenti opisuju poteškoće sa jasnim razmišljanjem („magla u mozgu“), anksioznost i/ili depresiju. Tačni prediktori, trajanje, stepen zahvatanja srca (ili drugih organa) i potencijalni efekti različitih tretmana za PASC zahtevaju opsežno istraživanje koje je u toku [16].

Potencijal za dugotrajne srčane posledice oštećenja miokarda povezane sa COVID-19 je istaknut u CMR studijama kod oporavljenih pacijenata sa dokazima o fibrozi miokarda ili miokarditisu prijavljenim u širokom spektru od **9% do 78% pacijenata oporavljenih od akutnog COVID-19**. Među 100 pacijenata nakon COVID-19 koji su bili podvrgnuti CMR-u 2 do 3 meseca nakon dijagnoze, Puntmann i saradnici su prijavili **zahvaćenost srca u 78% sa dokazima o aktuelnom zapaljenju u 60%**. Na dan snimanja, 71% je imalo povišen hs-TnT. Srčani simptomi su bili česti i uključivali su atipični bol u grudima (17%), palpitacije (20%) i dispneju i iscrpljenost (36%). Oporavljeni pacijenti su imali nižu EF LV i veće volumene LV u poređenju sa kontrolnom grupom, koja je bila odgovarajuća po faktorima rizika. Ovakvi CMR nalazi miokarditisa i fibroze miokarda izazivaju zabrinutost u vezi sa potencijalnim dugoročnim posledicama na srca, uključujući povećan rizik od srčane insuficijencije i aritmija na osnovu prethodnog iskustva sa miokarditisom. Prisustvo kasnog nakupljanja gadolinijuma (LGE) subepikardno i medijalno u zidu leve komore povezano sa miokarditisom često implicira nekrozu miokarda pored edema miokarda i ranije je bilo povezano sa neželjenim ishodima u višestrukim CMR studijama miokarditisa koji nisu povezani sa COVID-om [27]. Post-akutne posledice infekcije SARS-CoV-2, PASC sindrom ili LCSy, mogu se javiti kod pacijenata koji se sporo oporavljaju. Među 143 pacijenta koji su bili ambulantno lečeni nakon infekcije COVID-19, samo 12,6% je bilo asimptomatski. (Carfe A) [28]. Simptomi su uključivali umor (53,1%), dispneju (43,4%), bol u zglobovima (27,3%) i bol u grudima (21,7%); 44,1% je prijavilo pogoršanje kvaliteta života. Među 1733 otpuštena pacijenta sa COVID-19 praćena u proseku od 6 meseci nakon pojave simptoma, najčešći simptomi su bili umor ili slabost mišića (63%), poteškoće sa spavanjem (26%) i

anksioznost ili depresija (23%). Veća težina bolesti tokom hospitalizacije bila je povezana sa smanjenim kapacitetima plućne difuzije i abnormalnom radiografijom grudnog koša. (Huang C. 2021) . Nejasan je doprinos promena na srcu nakon COVID-a i akutne lezije miokarda simptomima PASC-a [29].

DOKAZ O DIREKTNOJ SRČANOJ VIRUSNOJ INFEKCIJI PUTEM PATOLOGIJE

Autopsije srca pokazale su kardiomegaliju, proširenje desne komore, limfocitni miokarditis (14%–40%), fokalni perikarditis (19%), endokardijalnu trombozu (14%) ili endotelitis i trombozu malih koronarnih krvnih sudova (19%). Kardijalni tropizam SARS-CoV-2 je prvobitno ustanovljen kvantitativnim RT-PCR detekcijom virusne RNK u postmortalnim srcima pacijenata sa COVID-19, a zatim u endomiokardijalnim biopsijama pacijenata sa sumnjom na miokarditis. Srčani ćelijski tropizam SARS-CoV-2 je sada dokazan in situ obeležavanjem SARS-CoV-2 RNK i elektronskom mikroskopskom detekcijom čestica sličnih virusu unutar kardiomiocita, intersticijskih ćelija, i endotelnih ćelija srca post mortem [30,31]. Autopsije kod pacijenata sa akutnim miokarditisom su u nedavno pokazale dokaze o virusnoj infekciji, i replikaciji unutar kardiomiocita. Preovladavanje dokaza sugerise da SARS-CoV-2 može lako inficirati ljudske srčane miocite i da se može otkriti u miocitima na obdukciji ili endomiokardijalnom biopsijom kod pacijenata sa i bez kliničkih dokaza o zahvaćenosti srca. Patohistološki nalazi jasnog miokarditisa u pojedinačnim slučajevima gde svi elementi uverljivo sugerisu COVID-19 miokarditis ili direktno oštećenje kardiomiocita u izrazito snažnoj zapaljenskoj reakciji (citokinska oluja) uzrokovanoj viremijom, a ne mikrovaskularnu miokardnu leziju [14,32].

Od 277 srca u 22 autopsijske studije COVID-19, prijavljeno je samo 20 slučajeva miokarditisa (7,2%). Za razliku od niske prevalencije miokarditisa, intersticijska infiltracija makrofaga bez degeneracije kardiomiocita bila je uobičajena u multicentričnoj seriji autopsije COVID-19 (18 od 21 slučaja, 86%) [33]. Drugi češći histološki nalazi o kojima se izveštava u seriji autopsije COVID-19 uključuju perivaskularne i inflamatorne infiltrate miokarda, trombozu endokarda i malih krvnih sudova, endotelitis i

degeneraciju miocita. Jedna studija 39 obdukcioni srca otkrila je SARS-CoV-2 pomoću kRT-PCR u 24 (61,5%) slučajeva, sa 16 srca koje pokazuju visoko virusno opterećenje (>1000 genomskih kopija po mg ukupne RNK) [34,35]. Ostaje da se utvrdi da li heterogenost srčane histopatologije kod COVID-19 označava različite endofenotipove lezije miokarda COVID-19 ili kontinuitet jednog patološkog procesa [16].

PRODUŽENA NETOLERANCIJA NA NAPOR I DISAUTONOMIJA

Sve je više dokaza o produženim simptomima COVID-19 nakon perioda akutne infekcije (PASC, LCSy) sa produženom netolerancijom na napor (nepodnošenje napora) koja postaje čest nalaz ne samo kod takmičarskih sportista i aktivnih pojedinaca, već i kod mnogih mladih i starijih preživelih od COVID-19 [3,16]. Uobičajeni simptomi povezani sa miokarditisom i PASC uključuju bol u grudima, dispneju i palpitacije. Verovatni uzroci su CMR nalazi srčane lezije, neuropatija malih nervnih vlakana uzrokovana virusom COVID-19 i disautonomija. Čest je sindrom posturalne ortostatske tahikardije povezan sa COVID-19. Relativna KV slaba kondicija tokom perioda vežbanja i ograničenja treninga je često zbunjajuća u situacijama kada se pokušava razgraničiti uzrok nepodnošenja napora [3,16].

Potencijal za povećan rizik od iznenadne srčane smrti kod post-COVID fibroze ili upale miokarda je od značaja za sportiste ili aktivne pojedince koji se vraćaju vežbanju. Širok raspon prevalencije LGE nakon COVID-19 doveo je do kontroverze oko rutinske prakse u odnosu na ciljanu upotrebu CMR-a. Stratifikacija rizika sa neinvazivnim biomarkerima, EKG-om ili ehokardiografijom može biti nesenzitivna za otkrivanje CMR abnormalnosti. Nasuprot tome, EKG promene koje se smatraju abnormalnim kod nesportista mogu predstavljati normalne varijante kod sportista. Prema Američkom koledžu za kardiologiju, sport i vežbanje, sportisti koji su se oporavili od COVID-19 mogu se vratiti sportu na osnovu biomarkera i neinvazivnog snimanja srca, uključujući EKG i ehokardiogram [3,16]. Sportistima se savetuje da ograniče vežbanje na 5 dana nedeljno, najpre minimalno uz postepeno povećanje intenziteta vežbanja. Procena kardiovaskularnog rizika se preporučuje za blage simptome koji traju duže od 10 dana; za umerene ili teške simptome, uključujući hospitalizaciju.

Dalje testiranje srca zavisi od simptoma i abnormalnih nalaza u osnovnom testiranju. Neizvesnost dugoročnih posledica i potencijal za dugoročnu evoluciju u hroničnu bolest miokarda, kardiomiopatiju i druge KV komplikacije, uključujući srčanu insuficijenciju, hroničnu sinusnu tahikardiju, autonomnu disfunkciju i aritmije, čeka dalje definisanje. Pored toga, potrebne su studije kako bi se utvrdilo da li terapijske intervencije za ublažavanje inflamatornog odgovora takođe mogu ograničiti stepen srednje do dugotrajne lezije miokarda povezane sa COVID-19. Evaluacija PASC (long-COVID-19) i preporuke za dugotrajni nadzor, praćenje i povratak vežbanju ili sportu ostaju oblasti koje treba dalje evaluirati [3,16].

PRINCIPI TERAPIJSKOG PRISTUPA COVID-19 INFEKCIJI SA FOKUSOM NA KARDIOVASKULARNI SISTEM

Najvažniji principi u terapijskom pristupu COVID-19 pacijentima [16]: A) optimalne suportivne mere i lečenje komplikacija; B) lečenje postojećih hroničnih KVB i stanja razvijenih u sklopu COVID-19 prema aktuelnim smernicama kardioloških udruženja (ESC, AHA/ACC) uključujući inhibitore renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAASI) [14]; C) u slučajevima citokinske oluje koja je povezana s razvojem ARDS-a i miokarditisa razmotriti uvođenje imunomodulatorne terapije; D) individualna stratifikacija rizika za razvoj KV komplikacija u COVID-19 infekciji, njihova prevencija, rano prepoznavanje i lečenje [14].

Lečenje COVID-19 i komplikacija povezanih sa COVID-19 [16] nastavlja da se brzo razvija kako sve više tretmana završava testiranje u randomizovanim ispitivanjima. Tretman u ranoj fazi uključuju antivirusne lekove i monoklonska antitela protiv SARS-CoV-2.

Antivirusni lekovi. Remdesivir je analog nukleozida koji inhibira RNK zavisnu RNK polimerazu i jedini je antivirusni lek koji je odobrila američka Uprava za hranu i lekove (FDA) za lečenje COVID-19 [16]. Trenutno se preporučuje pacijentima hospitalizovanim sa umerenim COVID-19 koji zahtevaju dodatni kiseonik, ali korist nije utvrđena kod pacijenata kojima je potreban kiseonik sa velikim protokom, neinvazivna ventilacija ili mehanička ventilacija. Trajanje lečenja je oko 5 dana, koje se

može produžiti na 10 dana u nedostatku kliničkog poboljšanja [36].

Monoklonska antitela protiv SARS-CoV-2 koja su od strane FDA odobrena za hitnu upotrebu: Bamlanivimab plus etesevimab (primenjeni zajedno) su odobreni za lečenje blagog do umerenog COVID-19 kod odraslih i pedijatrijskih vanbolničkih pacijenata [37]. Pored toga, FDA je izdala dozvolu za kasirivimab i imdevimab (primenjeni zajedno) za lečenje blagog do umerenog oblika COVID-19 kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata [38]. Potencijalni kardioprotektivni efekti tretmana anticitokinima još nisu utvrđeni zbog nedoslednosti u rezultatima kliničkih ispitivanja [16].

Kortikosteroidi su pokazali korist u podgrupi pacijenata sa umerenim COVID-19 kojima je potreban dodatni kiseonik. U ispitivanju randomizovane evaluacije terapije COVID-19, deksametazon (6 mg jednom dnevno do 10 dana) je smanjio 28-dnevni mortalitet, ali pacijenti kojima nije bio potreban kiseonik nisu imali koristi [16,39]. U meta-analizi 7 randomizovanih kontrolisanih studija (RCT) koji su uključili 1703 kritično bolesna pacijenta (uključujući one kojima je potrebna mehanička ventilacija) sa COVID-19, upotreba sistemskog deksametazona, hidrokortizona ili metilprednizolona rezultirala je smanjenjem rizika od smrtnosti od svih uzroka za 34% nakon 28 dana [16,40].

"Oluja" oslobađanja citokina, koja potiče od neravnoteže aktivacije T ćelija sa neregulisanim oslobađanjem interleukina (IL)-6, IL-17 i drugih citokina, može doprineti KVB kod COVID-19. U toku je testiranje terapije Anti-IL-6 antitelima. Aktivacija imunog sistema zajedno sa promenama imunometabolizma može dovesti do nestabilnosti aterosklerotskih plakova, doprinoseći razvoju akutnih koronarnih događaja [16].

Uloga antikoagulacije u COVID-19. Mnoge opservacione ili manje studije su istraživale koji pacijenti sa COVID-19 bi mogli imati koristi od antikoagulantne ili antiagregacione terapije u kojoj dozi i u kojoj fazi bolesti sa različitim rezultatima. Dok se čekaju dovoljno snažna, pravilno dizajnirana i izvedena duplo slepa randomizovana ispitivanja, mnoge institucije su usvojile profilaksu kod svih ili specifičnih grupa hospitalizovanih pacijenata sa COVID-19. Dokumenti o konsenzusu generalno preporučuju praćenje dostupnih medicinskih preporuka zasnovanih na dokazima kako bi se izbegla

široka upotreba veće od profilaktičke doze antikoagulansa, osim ako se ne koristi kao deo istraživačke studije [16,41]. Generalno, rizik od venskog tromboembolizma (VTE) kod hospitalizovanih pacijenata dostigao je vrhunac u ranom toku pandemije, ali je kasnije došlo do pada incidence zahvaljujući usvajanju profilaktičke antikoagulacije. Velika studija danskih registara baziranih na nacionalnoj populaciji sugerira da je rizik od VTE kod hospitalizovanih pacijenata sa COVID-19 nizak do umeren i da nije značajno veći od rizika od VTE kod hospitalizovanih SARS-CoV-2-negativnih i pacijenata sa gripom [42]. **Rizik VTE u periodu nakon otpusta i u ambulantnim slučajevima COVID-19 može biti blago povišen, ali mnogo manji od rizika kod akutno bolesnih i hospitalizovanih pacijenata.**

Antagonisti sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) inhibitori, RAASI)

Nakon otkrića da SARS-CoV-2 koristi ACE2 za ulazak u ćeliju domaćina, pojavila se zabrinutost u vezi sa potencijalom ACE inhibitora (inhibitora angiotenzin konvertaze 2 - ACEI) i blokatora angiotenzin AT1 receptora (ARB)-a da izazovu kompenzatorno povećanje ekspresije ACE2 i pogoršaju prognozu među onima sa COVID-19. Studije opservacije koje procenjuju ishode povezane sa upotrebom ACEI i ARB među pacijentima sa potvrđenim COVID-19 [43,44] i RCTs upoređujući nastavak ili povlačenje ovih agenasa među onima koji su hospitalizovani sa COVID-19, nisu pokazali štetne efekte na preživljavanje i druge kliničke ishode [45,46]. Dakle, nastavak ACEI i ARB tokom bolesti COVID-19 preporučuje se pacijentima koji se leče ovim lekovima. Takođe se čini da u eksperimentalnim modelima ARB mogu imati potencijalno zaštitni uticaj. Nedavna opservaciona studija na preko 8910 pacijenata iz 169 bolnica u Aziji, Evropi i Severnoj Americi nije pokazala štetnu povezanost ACEI ili ARB sa smrtnošću u bolnici, dok je studija u Vuhanu pokazala da je kod 1128 hospitalizovanih pacijenata upotreba ACEI/ARB bila povezana sa manjim rizikom od infekcije COVID-19 ili ozbiljnih komplikacija ili smrti od infekcije COVID-19. Ovo je u skladu sa prethodnim uputstvima najvažnijih kardiovaskularnih udruženja, u kojima se navodi da pacijenti na

ACEI ili ARB ne bi trebalo da prekidaju ove lekove [16].

ORGANIZACIJA ZBRINJAVANJA I SPECIFIČNOSTI NAJVAŽNIJIH KVB U TOKU COVID-19 PANDEMIJE

Akutni koronarni sindromi(ACS) bez elevacije ST (NSTEMI)

Lečenje pacijenata sa NSTEME ACS treba da bude vođeno stratifikacijom rizika [3]. Testiranje na SARS-CoV-2 treba da se obavi što je pre moguće nakon prvog medicinskog kontakta, bez obzira na strategiju lečenja, kako bi zdravstveni radnik mogao da primeni adekvatne zaštitne mere i puteve zbrinjavanja. Pacijente treba kategorisati u 4 rizične grupe (tj. veoma visok rizik, visok rizik, srednji rizik i nizak rizik) i upravljati u skladu sa tim. Pacijenti sa porastom troponina i bez akutnih kliničkih znakova nestabilnosti (EKG promene, ponavljanje bola, hemodinamski stabilni) mogu se lečiti primarno konzervativnim pristupom. Neinvazivno snimanje pomoću skenreske koronarografije(CCTA) može ubrzati stratifikaciju rizika, izbeći invazivni pristup koji omogućava rano otpuštanje. Za pacijente sa visokim rizikom, strategija ima za cilj stabilizaciju uz planiranje rane (< 24 sata) invazivne strategije. U slučaju pozitivnog testa na SARS-CoV-2, pacijenti treba da budu prebačeni na invazivni tretman u bolnicu za COVID-19 opremljenu za lečenje pacijenata pozitivnih na COVID-19. Pacijente sa srednjim rizikom treba pažljivo proceniti uzimajući u obzir alternativne dijagnoze tipu 1 MI, kao što su MI tipa II, miokarditis ili lezija miokarda usled respiratornog distresa ili multiorganske insuficijencije ili Takotsubo. U slučaju da se bilo koja od diferencijalnih dijagnoza čini verodostojnom, treba razmotriti neinvazivnu strategiju i dati prednost CCTA [3].

Infarkt miokarda(MI) sa elevacijom ST segmenta (STEMI)

Pandemija COVID-19 ne bi trebalo da ugrozi pravovremenu reperfuziju putem perkutane balon angioplastike sa ugradnjom stenta(PCI) ili trombolitičkom terapijom kod pacijenata sa STEMI [3]. U skladu sa trenutnim smernicama reperfuziona terapija ostaje indikovana kod pacijenata sa simptomima ishemijske koji traju manje od 12 sati uz

permanentnu elevaciju ST segmenta na EKG u najmanje dva susedna odvoda. Istovremeno mora da postoji bezbednost zdravstvenih radnika i u nedostatku testiranja na SARS-CoV-2 sve pacijente treba lečiti kao da su Covid 19 pozitivni. Bezbednost zdravstvenih profesionalaca je od najveće važnosti da bi se izbegle infekcije zdravstvenih radnika.

Hronični koronarni sindromi (CCS)

Pacijenti sa CCS sa kliničkim scenarijem stabilne angine pectoris su generalno pod niskim rizikom od KV događaja što omogućava odlaganje dijagnostičkih i/ili interventnih procedura u većini slučajeva [3].

Neinvazivno lečenje optimizovati i/ili intenzivirati u zavisnosti od kliničkog statusa. Kliničko praćenje putem telemedicine je opravdano kako bi se kod pacijenta rano otkrila nestabilna angina ili promene u kliničkom statusu, koje bi mogle da zahtevaju bolnički prijem kod pacijenata sa visokim rizikom.

Akutna srčana insuficijencija (AHF)

Bilateralna COVID-19 pneumonija često dovodi do pogoršanja hemodinamskog statusa usled hipoksemije, dehidracija i hipoperfuzija. Osnovni mehanizmi AHF kod COVID-19 jesu akutnu ishemijsku miokarda, infarkt ili inflamacija miokarda (miokarditis), akutni respiratorni distress sindrom (ARDS), akutno oštećenje bubrega i hipervolemija, stress-kardiomiopatija i tahiaritmije [3]. Klinička prezentacija, prisustvo postojećih KV komorbiditeta i nalaz radiografije RTG thoraxa (kardiomegalija i/ili bilateralni pleuralni izliv, kongestija plućnih krila pri bazama) su od najveće važnosti. Značajno povišeni nivoi BNP a ne NT-proBNP takođe sugerišu akutnu HF. Preporučuje se oprezna upotreba transtorakalne ehokardiografije (TTE) uz uzglavlje pacijenta (point of care-POC) da se spreči kontaminacija osoblja i/ili opreme od pacijenta. Ista strategija lečenja akutne HF može se primeniti kod pacijenata sa i bez COVID-19 [3,47]. Što se tiče prognoze, u jednom skorašnjem izveštaju 23% svih hospitalizovanih pacijenata razvilo je AHF, dok je prevalencija hronične HF bila značajno veća u slučajevima sa smrtnim ishodom u poređenju sa preživelimima (52% naspram 12%, $P < 0,0001$) [3].

Hronična srčana insuficijencija (CHF)

Rizik od infekcije COVID-19 može biti veći kod hroničnih pacijenata sa srčanom

insuficijencijom HF zbog starosti i prisustva više komorbiditeta. Kod ambulantno stabilnih pacijenata sa HF, bez hitnih kardioloških stanja, ordinirajući lekar treba da se uzdrži od bolničkog lečenja. Medicinska terapija prema smernicama (uključujući pet paralelnih stubova terapije po novom ESC vodiču [3,47]: Beta-blokatore, SGLPT-2 inhibitore, antagoniste mineralokortikoidnih receptora (MRA), diuretik Henleove petlje kod kongestije i jedan od inhibitora RAAS, najbolje sakubitril/valsartan ili ACEI, ILI ARBa), treba nastaviti kod pacijenata sa hroničnom HF, bez obzira na COVID-19. Važno je implementacija telemedicine za pružanje medicinskih saveta i praćenje stabilnih pacijenata sa COVID-19.

Arterijska Hipertenzija

Utvrđena je povezanost između hipertenzije i rizika od teških komplikacija ili smrti od infekcije COVID-19 uz zbunjujući nedostatak uticaja starosti i komorbiditeta povezanih sa starenjem i hipertenzijom. Ipak, trenutno nema dokaza koji bi sugerisali da je hipertenzija sama po sebi nezavisan faktor rizika za teške komplikacije ili smrt od infekcije COVID-19 [3]. Uprkos mnogim spekulacijama, dokazi iz nedavno objavljene serije opservacionih kohortnih studija sugerišu da prethodni ili sadašnji tretman sa ACEI ili ARB ne povećava rizik od infekcije COVID-19 ili rizik od razvoja teških komplikacija od infekcije COVID-19 u poređenju na rizik kod pacijenata koji uzimaju druge antihipertenzivne lekove. Lečenje hipertenzije treba da prati postojeće preporuke u Smernicama ESC-ESH. Tokom pandemije COVID-19 nije potrebna nikakva promena ovih preporuka za lečenje [3].

COVID 19 Miokarditis

Ograničeno kliničko iskustvo ukazuje da SARS-CoV-2 može dovesti do svih formi miokardita od subkliničkog do fulminantnog miokarditisa. Treba posumnjati na miokarditis kod pacijenata sa COVID-19 i akutnim bolom u grudima, promenama ST segmenta, srčanom aritmijom i hemodinamskom nestabilnošću. Pored toga, dilatacija LV sa sniženom EF, globalna ili multisegmentalna hipokontraktilnost LV uz značajno povećanje kardiotroponina T i I i nivoa oba ili samo jednog natriuretskog peptide (BNP i /ili NTproBNP) uz isključenje značajnog CCS su elementi za postavljanje radne kliničke dijagnoze. Posebno treba posumnjati na

miokarditis kod COVID-19 pacijenata sa AHF: edemom pluća ili kardiogenim šokom a bez anamnestičkih podataka o predhodnom KVB. Ehokardiografija kao prva i rutinska imidžing metoda često pokazuje dijasolnu disfunkciju, multisegmentalna hipokontraktilnost, dilataciju obe komore i značajno smanjenje sistolne funkcije – pad EF) i nekad mali perikardni izliv. Oštećenja miokarda zbog SARS-CoV-2-infekcije u vidu, specifične abnormalnosti deformacije (strejna) u bazalnim segmentima leve komore bila su veoma rasprostranjena čak i kod pacijenata sa blagim simptomima [17]. CCTA je predložena kao najbolji pristup za isključivanje istovremene koronarne bolesti a CMR, ako je dostupna može se koristiti za dalju dijagnostičku procenu. Endomiokardijalna biopsija se ne preporučuje kod pacijenata sa COVID-19 sa sumnjom na miokarditis [3].

Efikasnost antikovid vakcinacije i post-vakcinacioni miokarditis

Vakcine su pokazale efikasnost u smanjenju morbiditeta i mortaliteta od COVID-19 u randomizovanim kliničkim ispitivanjima i studijama u stvarnom svetu, što smanjuje i kardiovaskularne komplikacije. Njihova široka upotreba dovela je do značajnog smanjenja incidence COVID-19.

Od jula 2021. godine, CDC sistem za prijavu neželjenih događaja (VAERS) primio je preko 1100 prijava miokarditisa ili perikarditisa nakon prijema vakcinacije protiv COVID-19 (prvenstveno mRNA vakcine) i potvrdio ih je oko 70%. U Evropi (EEA) su takođe prijavljeni slučajevi miokarditisa sa mRNA vakcinama i, uglavnom kod mladih odraslih osoba, češće kod muškaraca i obično nakon druge doze vakcine. Miokarditis, koji se može otkriti magnetnom rezonancom srca, obično se javlja u roku od 3 do 5 dana nakon vakcinacije i predstavlja nelagodnost u grudima, abnormalni EKG i povišenje troponina. Iako je tačan mehanizam nepoznat, verovatno je imunološki posredovan. Moguća incidenca asimptomatskih slučajeva, faktori rizika i dugoročni efekti tek treba da se utvrde. Sve u svemu, čini se da je miokarditis nakon imunizacije COVID-19 retkost (~na 24 doze na milion vakcinisanih), blag i verovatno sam prolazi u većini slučajeva. Lečenje je prvenstveno suportivno [48,49].

ZAKLJUČAK

Akutna lezija srca je uobičajena vanplućna manifestacija COVID-19 sa potencijalnim hroničnim posledicama. Kliničke manifestacije obuhvataju direktno oštećenje srca i mehanizme indirektnog imunog oštećenja KVS i daju implikacije na lečenje pacijenata nakon oporavka od akutne infekcije. Hipertenzija (56,6%) i dijabetes (33,8%) su najčešći komorbiditeti kod inficiranih sa COVID-19, kod kojih je potrebna hospitalizacija. KV manifestacije COVID-19 variraju, a akutna infekcija je povezana sa širokim spektrom KV komplikacija, uključujući akutne koronarne sindrome, moždani udar, srčanu insuficijenciju sa akutnim početkom, aritmije, miokarditis, venski tromboembolizam, kardiogeni šok i srčani zastoj.

Najčešće direktno oštećenje srca je akutna srčana lezija, definisana značajnim povećanjem srčanih troponina u serumu u >12% inficiranih i ehokardiografskim znacima oštećenja tekture miokarda usled inflamacije, oštećenja segmentne pokretljivosti, globalne sistolne i dijasolne funkcije leve komore i inflamacijom perikarda. Među hospitalizovanim pacijentima sa COVID-19, dokazi o akutnom oštećenju srčane funkcije su česti: akutna srčana insuficijencija (3%-33%), kardiogeni šok (9%-17%), ishemija ili infarkt miokarda (0,9%-11%), disfunkcija leve komore [10%-41%] odnosno, desne komore [33%-47%], biventrikularna

disfunkcija [3%-15%]), stres kardiomiopatija (2%-5,6%), aritmije (9%-17%), venska tromboembolija/plućna embolija (23%-27%).

Povišen troponin T je udružen sa češćim razvojem teških komplikacija: adultni respiratorni distres sindrom (ARDS), malignih aritmija (VT, VF), akutne koagulopatije i akutnog bubrežnog oštećenja. Brojni pojedinačni slučajevi upućuju na izrazito visoke vrednosti i dinamiku troponina T tipičnu za neokluzivni infarkt miokarda uz normalne koronarne arterije. Patohistološki nalazi miokarditisa uverljivo sugeriraju COVID-19 miokarditis ili direktno oštećenje kardiomiocita u izrazito snažnoj zapaljenskoj reakciji, citokinskoj oluji.

Oko 10% pacijenata sa COVID-19 može doživeti „PRODUŽENI ILI LONG COVID SINDROM“ ili POST-AKUTNI COVID 19 (PASC). Simptomi PASC su veoma različiti po raznolikosti, ozbiljnosti i trajanju.

Teoretski, predviđena povećanja nivoa Angiotenzina II od strane COVID-19 infekcije mogu se obuzdati davanjem maksimalnih doza ACEI i ARB.

Kardiovaskularna disfunkcija i bolest su često fatalne komplikacije teške infekcije virusom COVID-19 a srčane komplikacije mogu javiti, čak i kod pacijenata bez osnovne srčane bolesti, kao deo akutne infekcije i povezane su sa težim oblikom COVID 19 oboljenja i povećanim mortalitetom.

LITERATURA:

- Rossouw TM, Anderson R, Manga P and Feldman C. Emerging Role of Platelet-Endothelium Interactions in the Pathogenesis of Severe SARS-CoV-2 Infection-Associated Myocardial Injury. *Front Immunol.* 2022;13:776861. doi: 10.3389/fimmu.2022.776861. PMID: PMC8854752 PMID: 35185878
- AlShahrani I, Hosmani J, Shankar VG, AlShahrani A, Togoo RA, et al. COVID-19 and cardiovascular system-a comprehensive review. *Rev Cardiovasc Med.* 2021;22(2):343-351. doi: 10.31083/j.rcm2202041.
- The European Society for Cardiology. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESCCOVID-19-Guidance>. (Last update: 10 June 2020). Dostupno na: <https://www.medbox.org/document/esc-guidance-for-the-diagnosis-and-management-of-cv-disease-during-the-covid-19-pandemic#GO>
- Mina K. Chung, Joseph Loscalzo et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation Research.* 2021;128:1214-1236. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.317997 April 16, 2021 1219.
- Hosseiny M. et al. Radiology perspective of coronavirus disease 2019 (COVID-19) lessons from severe acute respiratory syndrome and Middle East Respiratory Syndrome. *AJR Am J Roentgenol.* 2020; 5: 1-5.
- Azevedo RB et al. Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. *Journal of Human Hypertension* 2021;35(1):4-11. <https://doi.org/10.1038/s41371-020-0387-4>
- Isabela da Silva Costa et al. The Heart and COVID-19: What Cardiologists Need to Know *Arq Bras Cardiol.* 2020; 114(5):805-816.
- Wu Z, et al. 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;323(13):1239-1242.
- Wang D, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-1069.
- Jing Yang et al, Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020; 94: 91-95.
- Guo T. et al. Cardiovascular implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAAC*, (published online March 27), 2020;5(7):811-818.

12. Shi S, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802-810.
13. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
14. Madjid M. et al. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System. *JAMA Cardiology.* 2020;5(7):831-840.
15. Austin Tutor et al. Spectrum of Suspected Cardiomyopathy Due to COVID-19: A Case Series. *Curr Probl Cardiol* 2021;46:100926.
16. Libby P, Bonow OR, Douglas L, Mann DL, Tomaselli FG, et al. BRAUNWALD'S HEART DISEASE: A TEXTBOOK OF CARDIOVASCULAR MEDICINE, TWELFTH EDITION. *ELSEVIER* 2022;1743-63.
17. Stephan Stöbe et al. Echocardiographic characteristics of patients with SARS CoV 2 infection. *Clinical Research in Cardiology* 2020;109(12):1549-1566.
18. COVID-19 and Cardiology Last updated on 10 February 2022. Dostupno na <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology>
19. Szekely Y, Lichter Y, Taieb P, et al. Spectrum of cardiac manifestations in COVID-19: a systematic echocardiographic study. *Circulation.* 2020;142(4):342-353.
20. Jajodia A, Ebner L, Heidinger B, K CA, Prosch H. Imaging in corona virus disease 2019 (COVID-19)-A scoping review. *Eur J Radiol Open* 2020;7:100237.
21. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, Sverzellati N, Kanne JP, Raouf S et al. The Role of chest imaging in patient management during the COVID-19 pandemic: A multinational consensus statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2020; 296(1):172-80.
22. Giustino G et al. Characterization of myocardial injury in patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:2043–2055.
23. Ogunbe O, Kumbe B, Fadodun OA, Latha T, Meyer D et al. Subclinical myocardial injury, coagulopathy, and inflammation in COVID-19: A meta-analysis of 41,013 hospitalized patients. *IJC Heart & Vasculature.* 2022;40:100950. doi.org/10.1016/j.ijcha.2021.100950
24. Bois MC, Boire NA, Layman AJ, Aubry MC, Alexander MP, Roden AC, et al. COVID-19-Associated Nonocclusive Fibrin Microthrombi in the Heart. *Circulation.* 2021;143(3):230-243. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050754.
25. Bernhard Metzler, Ivan Lechner, [...], and Sebastian J. Reinstadler. Cardiac injury after COVID-19: Primary cardiac and primary non-cardiac etiology makes adifference. *Int J Cardiol.* 2022; 350: 17–18.
26. Ojha V et al, Cardiac magnetic resonance imaging in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of cardiac magnetic resonance imaging findings in 199 patients. *J Thorac Imaging.* 2020;36:73–83.
27. Puntmann VO, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5:1265–1273. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3557.
28. Carfè A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324:603–605. doi: 10.1001/jama.2020.12603.
29. Huang C, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021;397:220–232.
30. Buja LM, Wolf DA, Zhao B, et al. The emerging spectrum of cardiopulmonary pathology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19): report of 3 autopsies from Houston, Texas, and review of autopsy findings from other United States cities. *Cardiovasc Pathol.* 2020;48:107233.
31. Roshdy A, Zaher S, Fayed H, Coghlan JG. COVID-19 and the heart: a systematic review of cardiac autopsies. *Front Cardiovasc Med.* 2021;7:626975.
32. Cardiology in the Time of COVID-19: Current Status of the COVID-19 Pandemic. dostupno na: <https://www.youtube.com/watch?v=KeLcqsISrZg>
33. Halushka MK, Vander Heide RS. Myocarditis is rare in COVID-19 autopsies: cardiovascular findings across 277 postmortem examinations. *Cardiovasc Pathol.* 2021;50:107300.
34. Escher F, Pietsch H, Aleshcheva G, et al. Detection of viral SARS-CoV-2 genomes and histopathological changes in endomyocardial biopsies. *ESC Heart Fail.* 2020;7(5):2440–2447.
35. Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL. *Harrison's Principles of Internal Medicine, Twenty-First Edition (Vol.1 & Vol.2)* 21st Edition. McGrawHill 2022; 1508-11.
36. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in patients with severe Covid-19. *New Engl J Med.* 2020;383(19):1827–1837.
37. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, et al. Effect of bamlanivimab as monotherapy or in combination with etesevimab on viral load in patients with mild to moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *J Am Med Assoc.* 2021;325(7):632–644.
38. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGN-COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with Covid-19. *New Engl J Med.* 2020;384(3):238–251.
39. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *New Engl J Med.* 2021;384(8):693–704.
40. Sterne JAC, Diaz J, Villar J, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19: a structured summary of a study protocol for a prospective meta-analysis of randomized trials. *Tri-als.* 2020;21(1):734.
41. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, et al. Prevention, diagnosis, and treatment of VTE in patients with coronavirus disease 2019: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2020;158(3):1143–1163.
42. Dalager-Pedersen M, Lund LC, Mariager T, et al. Venous thromboembolism and major bleeding in patients with COVID-19: a nationwide population-based cohort study. [published online ahead of print January 5, 2021]. *Clin Infect Dis.* <https://doi.org/10.1093/cid/ciab003>
43. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. *New Engl J Med.* 2020;382(25):2441–2448.
44. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *New Engl J Med.* 2020;382(25):2431–2440.
45. Lopes RD, Macedo AVS, de Barros ESPGM, et al. Effect of discontinuing vs continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers

- on days alive and out of the hospital in patients admitted with COVID- 19: a randomized clinical trial. *J Am Med Assoc.* 2021;325(3):254–264.
46. Cohen JB, Hanff TC, William P, et al. Continuation versus discontinuation of renin- angiotensin system inhibitors in patients admitted to hospital with COVID-19: a prospective, randomised, open- label trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(3):275–284.
47. Bastać D, Joksimović Z, Pavlović S, Bastać M, Raščanin A, Đorđioski I. PROMENA PARADIGME U LEČENJU HRONIČNE SRČANE INSUFICIJENCIJE PO ESC VODIČU 2021 -NOVI INOVATIVNI LEKOVI U FOKUSU. *TMG* 2022; 47(1):40-47.
48. Diaz GA, Parsons GT, Gering SK, et al. Myocarditis and pericarditis after vaccination for COVID-19. *JAMA.* 2021 Aug 4:e2113443.
49. Montgomery J, Ryan M, Engler R, et al. Myocarditis following immunization with mRNA COVID-19 vaccines in members of the US military. *JAMA Cardiol.* Published online June 29, 2021. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.2833>.