

ARTICOLE DE SINTEZĂ

COVID-19 ȘI SISTEMUL CARDIOVASCULAR:
CONCEPTE ȘI VIZIUNI ACTUALE¹Mihail POPOVICI dr. hab. șt. med., prof. univ., academician al AȘM,¹Eleonora VATAMAN - dr. hab. șt. med., prof. universitar, ¹Victoria IVANOV - dr. hab. șt. med., prof. cercetător,^{1,2}Marcel ABRAS - dr. șt. med., conf. univ., ¹Lilia DAVID - dr. hab. șt. med., conf. cercetător,¹Alexandru CARAUȘ dr. hab. șt. med., prof. cercetător științific, ¹Vitalie MOSCALU dr. în șt. med., conf. cercetător,¹Nadejda SAPOJNIC dr. șt. med., cercetător științific, ¹Nadejda DIACONU dr. în șt. med., conf. cercetător,¹Ana PLUGARU - cercetător științific, ¹Janna CAZACU - cercetător științific,²Valeriu COBET - dr. hab. șt. med., prof. universitar.¹ISMP Institutul de Cardiologie²IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”**Summary. COVID-19 and cardiovascular system: concepts and current visions**

Background. SARS-CoV-2 action triggers and exacerbates cardiovascular disorders that underlines an intelligible necessity for a large researching of the inherent mechanisms and peculiarities needed for a diagnosis and depiction of the pathogenic therapy targets.

Aim. This synthesis article embraced the known and plausible entities regarding the interface of COVID-19 and cardiovascular disturbances: from pathophysiology up to therapeutic approaches.

Results. The main pathophysiological link between SARS-CoV-2 and circulatory homeostasis is based on Ang 1-7 deficiency, cytokinic storm and viremia basically leading to injury of cells having receptors for virus intracellular entering: ACE2 and CD209. Diagnostical tests are provided thereby of real time PCR and serological settings for immunoglobulins detection. There were noted particularities of the management of patients with STEMI and NSTEMI. Likewise, the evolution and treatment of the main cardiac arrhythmias in COVID-19 are tackled. Arterial hypertension, acute and chronic heart failure are also analyzed in patients infected by SARS-CoV-2. A special glance is thrown to problems of hemostasis in COVID-19 concerning thrombosis, fibrinolytic system disorders and treatment traits. The guidance concept of triage of the patients eligible to cardiac surgery in COVID-19 is emphasized also. Finally, this article comprises the specific elements of the pharmacological treatment of patients with cardiovascular disorders in COVID-19.

Key-words: SARS-CoV-2, circulatory homeostasis, Ang 1-7, ACE2, cardiovascular disorders.

Introducere.

Impactul SARS-CoV-2 asupra organismului uman se impune nu numai prin afecțiunea sistemului respirator, poarta de intrare a virusului și de invazie a primei linii de celule gazde, cum ar fi epitelocitele și celulele alveolare (macrofagele, pneumocitele de tip I și, în special, pneumocitele de tip II), dar și a altor sisteme ale homeostaziei: sistemul nervos central, cardiovascular, renal și digestiv.

Privind conexiunea CoV-2 și afecțiunile sistemice este de menționat semnificația biologică a evenimentelor cruciale ce formează lanțul fiziopatologic iminent COVID-19:

(1) abilitatea diferitor celule de a expresa receptori prin intermediul cărora virusul intră în celulă – ACE2 și CD209;

(2) multiplicarea primară a CoV-2 în celulele gazde ale sistemului respirator și declanșarea răspunsului imun inflamator care se va generaliza prin intermediul citokinemiei;

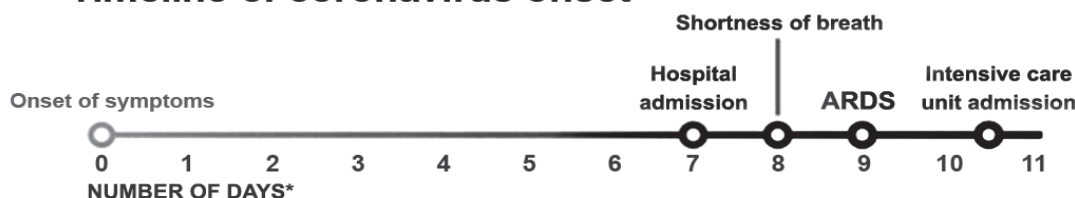
(3) pierirea celulelor și apariția virusemiei, care se va solda cu atacul virusului asupra tuturor celulelor ce expresează receptorii de internalizare;

(4) multiplicarea CoV-2 în aceste celule și declanșarea altui val de virusemie.

Experiența medicinei globale acumulată până în prezent demonstrează cu certitudine, că acțiunea CoV-2 asupra homeostaziei circulatorii declanșează prin aceste mecanisme afectarea primară a sistemului cardiovascular sau, ceea ce se decelează mai frecvent, agravarea evoluției patologiei cardiovasculare preexistente, asociate *imprimis* de diabet zaharat și obezitate, aceasta fiind la unii pacienți infectați cauza decesului.

În acest context, este importantă înțelegerea mecanismelor patogenetice prin care CoV-2 periclitează sistemul cardiovascular propice evidențierii predictorilor de prognoză, desemnării țințelor de tratament patogenetic și consolidării unui algoritm de ghidare a pacienților cu COVID-19, mai ales că inhibitorii

Timeline of coronavirus onset



ARDS=Acute respiratory distress syndrome

*Median time from onset of symptoms, including fever (in 98% of patients), cough (75%), myalgia or fatigue (44%), and others.

For more, see:

Huang C, Wang Y, Xingwang L, et al
Clinical features of patients infected with 2019
novel coronavirus in Wuhan, China
The Lancet 2020; published online February 15

THE LANCET

Figura 1. Cronologia simptomelor în evoluția clinică a infecției COVID

ACE și sartanele influențează abilitatea de infectare a celulei, fapt ce merită considerațiuni deosebite.

Astfel, scopul acestui articol, bazat pe analiza narativă a literaturii actuale pe problemele COVID-19, a constatat în:

Exegeza mecanismelor patogenetice dovedite și plauzibile de afectare cardiovasculară în COVID-19 a spectrului epidemiologic, diagnostic, precum și a ghidării terapeutice a pacientului.

1. COVID și afecțiunile cardiovasculare: aspecte clinico-epidemiologice generale

Dimensiunea 1: Evoluția clinică a infecției COVID-19

COVID 19 este o afecțiune respiratorie determinată de virusul SARS CoV-2. Boala a fost raportată pentru prima dată în China, regiunea Wuhan, în decembrie 2019. Doar în trei luni infecția s-a extins vertiginos, astfel că la 11 mai 2020 Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a declarat stare de pandemie. La data de 06.06.2020 au fost raportate circa 6.75 mln de cazuri confirmate în peste 188 de țări, rezultând în 395000 de decese [1]. Virusul corona tip 2 este o tulpină nouă de virus ARN, cu apartenență către familia de coronavirusuri. Absența unor date referitoare la virusul Corona de tip nou, contagiozitate înaltă și rata de fatalitate excesivă, a determinat întreaga comunitate medicală să-și consolideze eforturile în speranța de a scoate acest virus din regimul „incognito” și de a găsi soluții eficiente pentru a combate acest inamic invizibil. Astfel, în timp record a fost decodificată structura genetică a acestuia. Prin eforturi comune interguvernamentale au fost create platforme informaționale, care stochează datele epidemiologice, clinice, paraclinice și de tratament, favorizând procesul

de analizare și cercetare științifică de către comunitatea științifico-medicală dedicată. Pe măsura ce are loc completarea nișelor informaționale cu date noi și învățăm tot mai multe despre virusul Corona tip nou, are loc reconfigurarea aspectelor clinice, de evoluție, diagnostice și de tratament al infecției COVID.

La momentul actual sunt descrise două etape distincte de evoluție clinică, determinate de mecanisme fiziopatogenetice subiacente:

- infecțioasă (determinate de invazia virală),
- imunoinflamatorie (determinate de răspunsul imun disfuncțional al gazdei).

Prima fază, cea infecțioasă, se derulează de la debut până la ziua 5-7 de evoluție și e determinată de interacțiunea mutuală dintre virus și organismul gazda [2]. Astfel, la etapa de debut a infecției COVID 19 au fost descrise următoare semne și simptome clinice tipice:

- Febră 99% cazuri,
- Astenie 70%,
- Tuse uscată 59%,
- Hiporexie 40%,
- Mialgii 35%,
- Dispnee 31%,
- Odinofagie 15%.

Pe parcurs au fost raportate tot mai numeroase cazuri de diaree, vome, dureri abdominale, hipo- și anosmie, hipo/ageuzie și rush cutanat, care au fost recunoscute de către OMS ca semne de manifestare clinică a infecției COVID (fig.1).

În medie, către ziua a 7-a bolnavii sunt transportați la spital, iar către ziua 8-9, 15 % din acestea vor evolua spre sindrom de detresă respiratorie acută (SDRA, sau acute respiratory distress syndrome - ARDS) cu

admisie în terapie intensivă și necesar de ventilație mecanică. În acest subset de pacienți are loc asocierea unui răspuns imun disfuncțional, cu declanșarea către ziua a 10-a așa-zise furtunecitokinice (cytokinestorm) [3]. Diversi produși de degradare celulară rezultați din piroptoză și virionii eliberați în mediile extracelulare servesc ca triggeri pentru declanșarea unui răspuns imun exagerat, care constă în acumularea tisulară în exces și hiperactivarea macrofagelor, monocitelor și celulelor T, orchestrând o supraproducere de citokine pro-inflamatorii și chemokine (IL-6, IP-10, IFN γ , IL-2, IL-10, G-CSF, macrofage inflammatory protein 1 α (MIP1 α), MIP1 β and MCP1, TNF). Acestea la rândul său, perpetuează acumularea subsecventă a celulelor efectoare ale sistemului imun, astfel închizând bucla de feedback pro-inflamator cu lezarea infrastructurii pulmonare. Furtuna citokinică rezultantă diseminează acești mediatori pro-inflamatori către alte sisteme de organe, determinând disfuncții multiple de organ [3]. Urmărind această cascadă de evenimente, circa 3% din pacienți pierd lupta cu virusul la circa 18.5 zile de la debutul clinic. ARDS și insuficiență respiratorie subiacentă sunt responsabile pentru deces în 70% din cazuri cu evoluție fatală de COVID 19 [4].

Pacienții cu evoluție favorabilă a bolii COVID vor prezenta o ameliorare în statutul clinic și paraclinic, astfel către ziua a 17-18 vor fi externati. Durata medie de spitalizare constituie 12 zile în formele necomplicate (cu un interval de distribuție de 10-14 zile) [5].

Factorii predispozanți către o evoluție negativă ar fi vârsta și comorbiditățile preexistente. Registrele medicale din China sugerează că 15% din persoanele infectate vor prezenta forme grave și 5% forme severe până la critice, în timp ce 80 % vor dezvolta forme ușoare. Pacienții care au necesitat internare în secția de terapie intensivă au asociat mai des comorbidități în comparație cu restul pacienților cu COVID-19. Un studiu din Wuhan a specificat că 98% din decedați COVID pozitivi au avut cel puțin o comorbiditate, iar 51% au avut două și mai multe condiții patologice preexistente. Cea mai înaltă asociere a fost notată pentru bolile cardiovasculare (30%), iar hipertensiunea arterială a fost cea mai frecventă asociere (17%), diabet zaharat (19%), boală coronariană (8%), afecțiuni respiratorii și renale (20%) și altele.

Dimensiunea 2: Impactul bidirecțional al afecțiunilor CV preexistente și COVID -19

Aproximativ 10% dintre pacienții spitalizați cu COVID-19 prezintă afecțiuni cardiovasculare preexistente momentului de diagnostic pozitiv al infecției. Chiar dacă virusul SARS-CoV-2 are o afinitate sporită către tractul respirator, acesta are și impli-

cații extrapulmonare, în particular asupra sistemului cardiovascular, destabilizând o boală cardiovasculară deja existentă. Pacienții cu factori de risc cardiovasculari, precum sexul masculin, vârsta avansată, hipertensiunea arterială, diabetul, obezitatea, boală cerebrovasculară preexistentă, sunt dispuși la complicații ale COVID-19.

O metaanaliză a șase studii, care a inclus 1.527 de pacienți cu COVID-19, a examinat prevalența bolilor cardiovasculare și a raportat prezența următoarelor comorbidități [6, 7]:

- hipertensiune arterială – 17,1%;
- boli cardio-vasculare și cerebro-vasculare – 16,4%;
- diabet zaharat – 9,7%.

O analiză statistică provizorie din România arată că 51% din primii 451 de pacienți decedați sufereau de o afecțiune cardiovasculară [6]. Cele mai întâlnite comorbidități cardiovasculare înregistrate de Ministerul Sănătății, în cazul primelor 417 decese, au fost următoarele [6]:

- 27% hipertensiune arterială;
- 8,6% boală cardiovasculară;
- 7,9% boală cardiacă ischemică și infarct miocardic acut;
- 5,2% insuficiență cardiacă cronică;
- 4,3% fibrilație atrială;
- 1,4% cardiomiopatie dilatativă.

Mecanismele posibile implicate sunt complexe, multifactoriale și bidirecționale. Astfel, toate studiile efectuate au notat în mod constant o asociere statistic autentică între o evoluție nefavorabilă a infecției COVID și prezența HT. Această observație a generat o întrebare logică dacă acest fenomen este asociat cu HT *per se* sau se datorează medicației antihipertensive administrate, în special cu referire la ACE inhibitori/ARB. Precondiția pentru o astfel de judecată a servit faptul că medicația convențional activă asupra SRAA determină prin mecanisme de feedback o hiperexpresia receptorilor de ACE2, or, aceștia sunt cunoscuți pentru rolul lor de „porți” de fixare și internalizare a virusului în celula gazdă. Deci, creșterea numărului de receptori ACE2 exprimați de către celulele gazdă ar favoriza fixarea unui număr mai mare de virioni cu sporirea încărcăturii virale și ar predispuce către o evoluție mai severă. Este mai mult o presupunere cu rol de ipoteză și care nu a găsit confirmări în modelele experimentale, dar care a generat o avalanșă de discuții controversate în întreaga comunitate medicală și printre pacienți.

Un alt mecanism care ar putea face conexiunea dintre boala cardiovasculară și infecția COVID ar fi cel imunoinflamator. Este cunoscut faptul că afecțiunile cardiovasculare se asociază cu un statut proinfla-

mator, care mediază și promovează modificările morfofuncționale ale organelor-țintă către stadiile finale ale continuumului cardiovascular.

Sechelele cardiovasculare în cadrul infecției SARS CoV 2 variază:

- alterări miocardice (leziune miocardică acută, miocardită, sindrom coronarian acut, cardiomiopatie),
- disritmii cardiace,
- cardiotoxicitatea medicației antivirale,
- Dezvoltarea unui statut de hipercoagulabilitate cu predispoziție către tromboze venoase și arteriale.

2. Suportul fiziopatologic al afecțiunilor cardiovasculare în COVID-19

Conceptul actual coroborează semnificația următoarelor repere fiziopatologice mai însemnate la conotația declanșării și exacerbării afecțiunilor cardiovasculare de către CoV-2:

1. Atacul primar al virusului asupra pneumocitelor și macrofagelor alveolare induce activarea prin intermediul receptorilor Toll-like, NOD-like și NF-kappaB (factorului nuclear kappaB) programului genetic proinflamator al celulei ce rezultă în sinteza sporită de citokine, nivelurile circulante notabil elevate ale cărora vor configura așa numită „furtună citokinică”. Macrofagele, ca și alte celule imune (e.g. dendritele), expresează clusterul de diferențiere CD209, care similar endopeptidazei ACE2, asigură intrarea virusului în celulă. Astfel, furtuna citokinică manifestată prin exces de TGF-1beta, IL-1, IL-3, IL-6, IL-12 și TNF- α , premergătoare viremiei, devine o pârgie de alterare a celulelor la distanță, în primul rând a endotelocitelor, precum și de dezvoltare a febrei (IL-6 prin intermediul prostaglandinelor ridică „set-point-ul” termic hipotalamic la alt nivel).

Efectele furtunii citokinice devin la rândul lor pârgii de alterare și perpetuare a dishomeostaziei, inclusiv circulatorii:

- reducerea expresiei NOS endoteliale și a sintezei de NO și PGI2, fapt ce rezultă în perturbarea controlului tonusului vascular bazal;
- reducerea afinității receptorilor către insulină, determinând agravarea evoluției clinice a sindromului metabolic și a diabetului zaharat de tip II;
- expresia moleculelor de adeziune (selectinele, integrinele, ICAM-1, etc.) și a chemokinelor care vor asigura pasajul transendotelial al neutrofilelor și monocitelor și inițierea răspunsului inflamator vascular și activarea stresului oxidativ;
- IL-3, posedă acțiuni similare stimulatorilor coloniei granulocitare și monocitare, fapt ce va determina neutrofilia monocitoză;
- TNF- α posedă efect cardiodepresiv direct;

- pe de altă parte, IL-6 și IL-12 vor direcționa diferențierea celulelor T-naive la contactul lor cu complexul major de histocompatibilitate de tip II al celulelor prezentatoare de antigen spre formarea familiilor de Th1 și Th17, care vor augmenta eliberarea de citokine, iar creșterea raportului Th1/Th2 va explica capacitatea redusă a limfocitelor B de asigurare a producției anticorpilor.

Așadar, endoteliul vascular devine o interfață expusă atacului furtunii citokinice, în cadrul căreia se produce alterarea progresivă a plăcii ateromatoase și anume destabilizarea ei cu consecințele iminente (SCA și AVC). Aceasta se datorează prioritar: (i) acțiunii inflamatorii a fosfolipazei A2 eliberată de macrofagele peretelui vascular sub acțiuneacitokinelor și radicalilor liberi de oxigen, (ii) activării metaloproteinelor matricei extracelulare care vor scinda capșonul fibrotic și (iii) micșorării efectului protector al NO.

În plus, fenomenele date sunt susținute de: (i) activarea sistemului simpato-adrenergic și hipercatecolaminemie, drept rezultat al hipoxiei pulmonare și febrei, precum și (ii) al reducerii sub acțiunea citokinelor a expresiei trombomodulinei de către endotelocite, care devine unul din primele pârgii de perturbare a hemostazei. Prin urmare, deja în această fază inițială a COVID-19 persoanele cu leziunii aterosclerotice notabile sunt sub riscul înalt de dezvoltare a accidentelor vasculare.

Al doilea front de atac asupra sistemului cardiovascular în COVID-19 este format de virusemie. CoV-2 va invada celulele ce expresează ACE2 și CD209 și care au aport filogenetic în controlul homeostaziei circulatorii:

- endotelocitele, miocitele netede vasculare, macrofagele, fibroblastele și mastocitele peretelui vascular;
- cardiomiocitele, macrofagele și fibroblastele interstițiului miocardic;
- adipocitele, ca surse importante de adipokine proinflamatorii.

Invasia virusului în cardiomiocite și fibroblastele interstițiale va declanșa un proces inflamator primar, iar miocardita declanșată se anunță o complicație inerentă a infecției cu CoV-2, frecvent asociată de o insuficiență cardiacă severă și disritmii cardiace. Acestea din urmă sunt influențate în plan fiziopatologic și de activarea sistemului simpato-adrenal.

Important de menționat, că răspunsul inflamator, activarea stresului oxidativ, disfuncția coronariană, remodelarea interstițială și hipercatecolaminemia vor agrava evoluția clinică al unei afecțiuni cardiace preexistente. Apoptoza exagerată a cardiomiocitelor și micronecrozele subendocardice sunt de asemenea

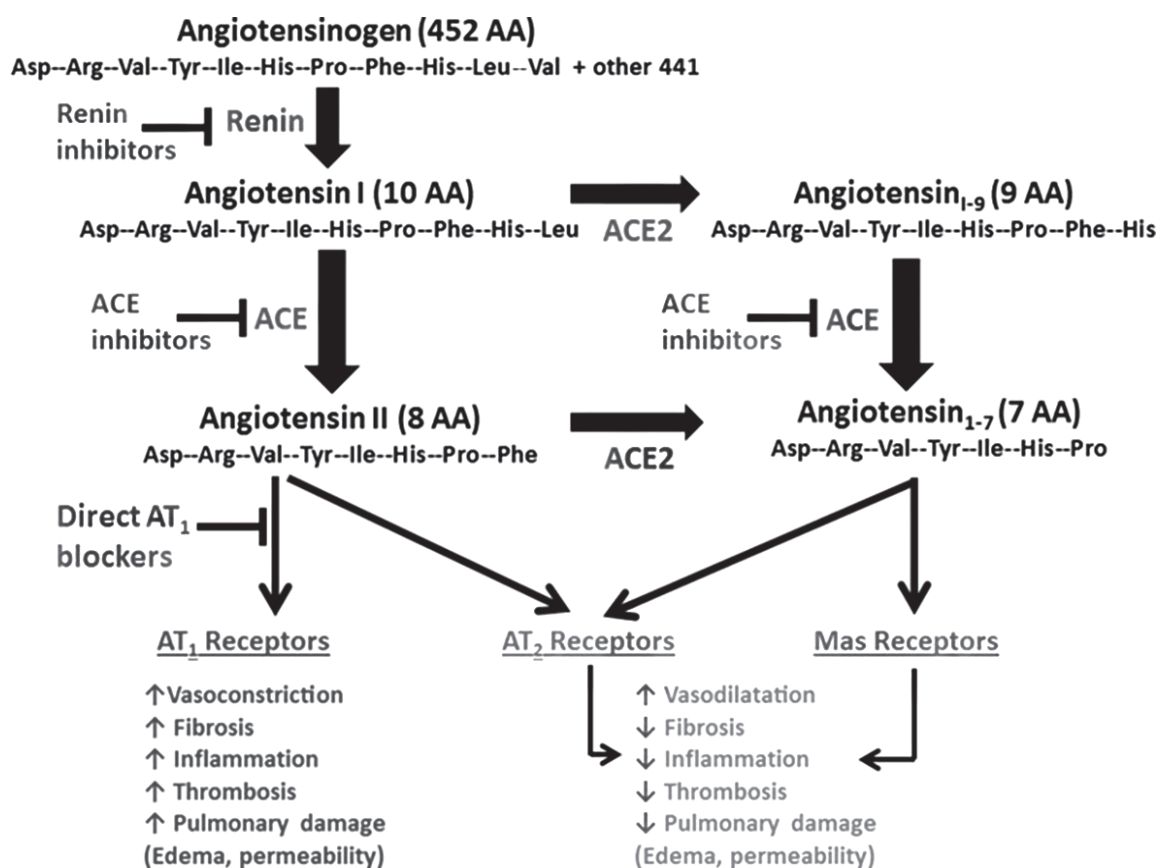


Figura 2. Schema de formare și efectele Ang 1-7 [18]

vizate drept mecanisme plauzibile ale evoluției patologice sustenabile.

De ce persoanele obeze și diabetice sunt mai vulnerabile privind afectarea cardiovasculară în particular și a homeostaziei în general în COVID-19?

Sub acest aspect se vehiculează următoarele entități:

1. La supraponderali și obezi capacitatea adipocitelor de a declanșa producția de adipokineproinflamatorii la invazia lor cu CoV-2 este mai mare.

2. La diabetici, ca și la obezi, preexistă un fundal proinflamator accentuat, iar hiperglicemia în condițiile agravării insulinorezistenței facilitează alterarea endoteliului, formarea radicalilor liberi de oxigen și răspunsul inflamator.

3. La diabetici și obezi este crescută expresia receptorilor AT₁ care participă la internalizarea conjugată a ACE2 și CoV-2.

Care este conexiunea între ACE2, AT₁, CoV-2 și administrarea remediilor care influențează expresia ACE (sau ACE1) și AT₁?

Decantarea comprehensivă a acestora este extrem de importantă în vederea ghidării pacientului cu afecțiuni CV, în primul rând, hipertensiune arterială și angrenează câteva evidențe pivot.

1. Internalizarea conjugată a ACE2 și CoV-2 în celulă mediată de AT₁ se manifestă prin reducerea cantitativă continuă a receptorului ACE2.

Pe o parte, diminuarea ACE2 are valențe benefice întrucât depreciază capacitatea virusului de infectare a celulelor.

Pe de altă parte, diminuarea ACE2 are și urmări nefavorabile pentru homeostazia circulatorie și hemostază deoarece se impune prin formarea redusă a Ang 1-7, o componentă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron cu proprietăți opuse acțiunii Ang II (fig.2).

- Ang 1-7 relaxează vasele sanguine, iar carența heptapeptidului produce vasoconstricție și elevarea tensiunii arteriale.

- Ang 1-7 eliberată de endoteliocit și plachete induce efect antitrombotic, iar carența lui are consecințe protrombotice manifeste, augmentate de deficitul de trombomodulină, proteinelor A și C, precum și creșterea factorului von Willebrand și fibrinogen.

- Ang 1-7 reduce nativitatea funcțională a receptorului AT₁, fapt ce conduce la frânarea internalizării conjugate a ACE2 și CoV-2 în celule, iar în carență de Ang 1-7 este valabilă relația inversă.

O abordare crucială se proiectează pe continuitatea sau discontinuitatea tratamentului pacienților cu patologii cardiovasculare (în primul rând hipertensiunea arterială și insuficiența cardiacă) cu inhibitorii ACE și antagoniștii receptorului AT₁ – remedii farmacologice de linia întâi în cardiologie?

În plan fiziopatologic, sunt veritabile următoarele sugestii:

1. Inhibitorii ACE cresc expresia ACE2 și, respectiv, majorează capacitatea CoV-2 de invazie a celulei.

Totodată, inhibitorii ACE cresc producția de Ang 1-7 propice controlului adecvat al tonusului vascular bazal și hemostazei în vederea atenuării statusului protrombotic.

2. Antagoniștii AT1 nu influențează notabil creșterea expresia ACE2, nu crește notabil producția de Ang 1-7, dar depreciază infectarea celulei în contextul participării AT1 în internalizarea conjugată a ACE2 și CoV-2.

Prin urmare, selecția sau sistarea acestor remedii din schema tratamentului patologiei cardiovasculare imprimă valențele terapiei individualizate, care trebuie să ia în calcul indicii funcționali (fezabilitatea remodelării vasculare și cardiace) și de laborator (în primul rând fezabilitatea hemostazei).

Problema rămâne în continuare un obiectiv de cercetare, iar recomandările actuale ale Societății Europene de Cardiologie sunt sumarizate în cadrul unui îndrumar (i.e. Guidance for the Diagnosis and Management of CV Diseases during the COVID-19 pandemic, 2020)[19].

3. Entități diagnostice ale infecției SARS-CoV-2

Virusul SARS CoV2 este o tulpină nou-apărută, iar cunoașterea asupra ei este în dinamică continuă. Genomul viral a fost identificat într-un timp record pentru un organism recent descoperit, în numai 30 de zile, dar studii recente sugerează că mai sunt multe detalii de înțeles despre acest virus și modul în care acționează [5]. În absența unui tratament eficient, aprobat și dovedit prin studii clinice randomizate sau a unui vaccin anti-SARS CoV2, abordarea diagnostică obține un rol crucial în gestionarea bolii COVID 19, în contextul în care 70% din deciziile medicale sunt bazate pe metodele de diagnostic de laborator.

Astfel, testarea agresivă a devenit vitală pentru controlul răspândirii COVID-19 și salvarea unui număr cât mai mare de vieți. Creșterea numărului de testări cu 1% duce la o scădere a deceselor cu 0,56% (studiul Vital TRANSFORMATION). Acest lucru implică faptul că acele țări care testează și izolează în mod activ purtătorii de SARS-CoV-2, își vor gestiona mai bine rata de fatalitate a cazurilor (RFC), adică decesele raportate la numărul de cazuri confirmate.

Există o clusterizare de anomalii de laborator și instrumentale care formează un pattern de alterări tipice, frecvent raportat în cadrul infecției COVID:

- Hemoleucograma: limfopenie, raport neutrofile/limfocite (dacă >3 = atenție!), eozinopenie, trombocitopenie, VSH accelerat.

- Marcherii proinflamatori: PCR accelerat, fibrinogen, procalcitoninei. Unii autori (Huang și co.) au constatat că creșterea nivelurilor de procalcitonină peste >0.5 ng/ml la pacienții pe terapie intensivă a corelat cu nivele mai ridicate pentru protrombină și D-dimeri [20,21,22]

- Hipoalbuminemie.

- Alterări imunocitologice (reducerea ponderiei limfocitelor CD45+, CD3+ , CD4+ T cel, CD8+ T cel și CD19+ B cel și ar corela cu severitatea bolii COVID 19 [20]

- D-dimeri, TP: sensibilitate și specificitate de 89.47% și 67.42%, respectiv [5], și reprezintă un marker fiabil de severitatea bolii. [23,24].

- Feritină.

- Lactatdehidrogenaza (LDH).

- Creatinfosfokinaza (CPK), mioglobină, troponină, (marker de injurie miocardică).

- Peptidele natriuretice (BNP/NT pro-BNP).

A fost efectuată o cercetare a 28 de studii și metaanalize ce a inclus 4663 de pacienți, care a relevat că cea mai constantă alterare parametrilor testați în laborator a fost creșterea activității plasmatice a PCR (CRP; 73.6%, 95% CI 65.0–81.3%), urmate de hipoalbuminemie (62.9%, 95% CI 28.3–91.2%), creșterea VSH (61.2%, 95% CI 41.3–81.0%), eozinopenie (58.4%, 95% CI 46.5–69.8%), creșterea titrelor de interleukin-6 (53.1%, 95% CI 36.0–70.0%), limfopenie (47.9%, 95% CI 41.6–54.9%) și majorarea LDH (46.2%, 95% CI 37.9–54.7%) [20]. O meta-analiză a 7 studii cu participarea a 1905 pacienți a relatat o asocieră consistentă a majorării valorilor de PCR (OR 3.0, 95% CI: 2.1–4.4), limfopeniei (OR 4.5, 95% CI: 3.3–6.0) și activității plasmatice excesive a LDH (OR 6.7, 95% CI: 2.4–18.9) și severitatea evoluției clinice a infecției COVID [20]. Astfel, interpretarea datelor de laborator trebuie efectuată cu prudență și în contextul integrării informațiilor clinice pentru un management medical adecvat și transferul pacientului pe secția de terapie intensivă în cazurile necesare.

Examenul CT pulmonar este un instrument diagnostic util și extrem de informativ pentru evaluarea injuriei pulmonare și gradului de extindere, aprecierea pronosticului, dar și monitorizarea evoluției clinice a bolii COVID. Scanarea CT pulmonară prezintă o sensibilitate înaltă și poate fi utilizată pentru stabilirea diagnosticului pozitiv de COVID la pacienții cu suspiciune clinică înaltă (grup la risc înalt de expunere, istoric de călătorie în zone cu transmitere comunitară extinsă, manifestări clinice sugestive), dar cu teste nucleare de rRT-PCR negative pentru SARS CoV2. De menționat, că în primele zile de manifestare clinică a bolii COVID, scanarea pulmonară prin CT poate să nu deceleze anomalii imagistice, iar acest fapt nu

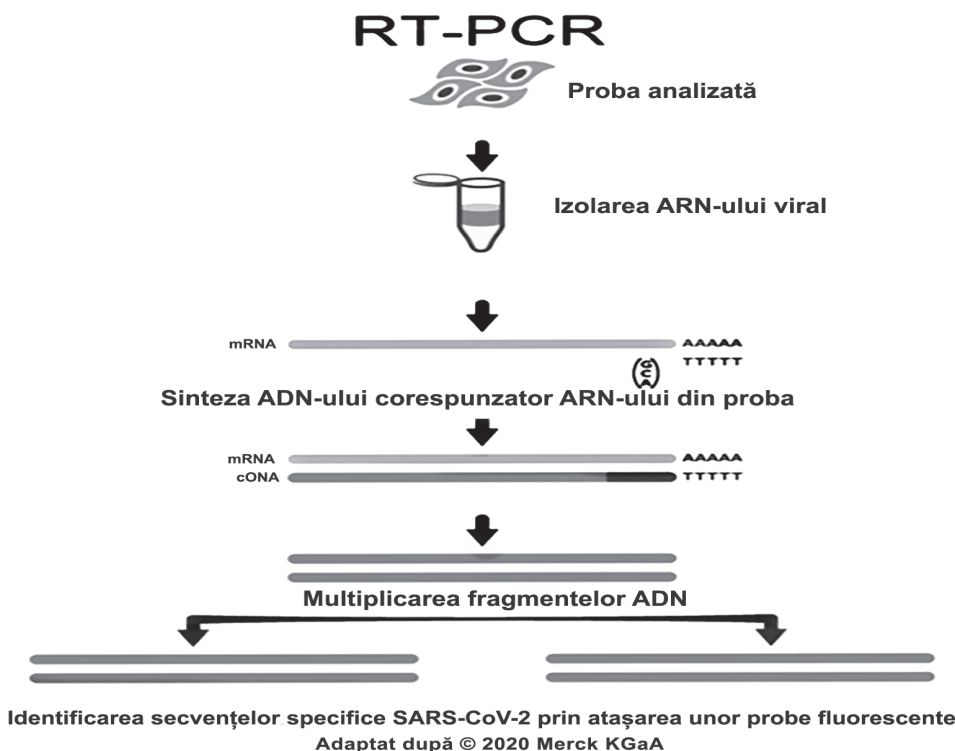


Figura 3. Procedura schematizată de separare a ARN-ului din proba biologică și de identificare a fragmentelor virale specifice SARS-CoV-2.

ar trebui să determine rejectarea diagnosticului de infecție cu Coronavirus. Modificările imagistice pulmonare specifice pentru COVID în mod tipic apar sub formă de opacități în „sticlă mată” (ground-glass-opacification, GGO) în ariile perihilare și subpleurale [5]. GGO este un pattern imagistic înalt sugestiv pentru infecție COVID și este relevant în circa 80 % din scanările prin CT pulmonar [20,25]. Pe măsură progresiei afectărilor pulmonare, opacitățile se vor extinde cu predilecție spre lobul inferior al plămânului drept, iar în 69% din cazuri vor fi remarcate implicări pulmonare bilaterale [5,24]. Evoluția ulterioară a acestor leziuni pulmonare va fi către consolidări parenchimatoase, îngroșarea fisurilor interlobare și a pleurei subiacente. Efuziile pleurale, limfadenopatiile hilare și mediastinale nu sunt niște constatări comune în infecție COVID și au fost raportate cu o incidență anecdotală [25].

La momentul actual sunt aprobate două tipuri de teste specifice, care documentează contactul organismului uman cu virusul SARS CoV-2 [26]:

- Identificare directă a virusului în tractul respirator
- Identificarea anticorpilor anti SARS CoV2, ca marker fiabili ai contactului organismului uman cu virus.

➤ **Testele genetice care identifică prezența virusului în organism (teste de determinare a acidului nucleic viral)**

Testul diagnostic al SARS-CoV-2 este un test de tip rRT-PCR (reacția de polimerizare în lanț în timp real), care constă în reconstrucția genomului viral și adaptarea acestuia la tehnicile capabile să le descifreze. Adică, PCR funcționează doar prin analiza ADN-ului (poate recunoaște doar secvențele de ADN), iar COVID-19 este un virus ARN, de aceea sunt necesare enzime care transformă materialul genetic viral – ARN în ADN. Astfel, este necesară adăugarea enzimei revers transcriptază, care transformă fragmentele de ARN în secvențele corespunzătoare de ADN. Ulterior, prin procedeul RT-PCR, secvențele ADN sunt multiplicare, astfel încât ating o concentrație suficientă pentru a fi identificate. Ulterior, se adaugă un marker fluorescent, care recunoaște, în mod exclusiv, secvențe genetice specifice virusului SARS-CoV-2 (fig.3). Astfel, proba este considerată pozitivă dacă se detectează două fragmente genetice specifice coronavirusurilor, dintre care unul specific SARS-CoV-2 și apare fluorescența (adică prezența virusului e confirmată de existența secvențelor genetice unice) [27].

Biodistribuția SARS CoV-2 în diverse tipuri de țesuturi pare să fie și ea diferită. Astfel, a fost realizat un studiu pe 1070 de specimene colectate de la 205 de pacienți cu suspiciune clinică pentru COVID (vârsta medie 44 de ani, 68% sex masculin, 19% prezentau semne clinice ale bolii) [28]. Autorii au constatat că cea mai înaltă rată de detecție a fost în lavajul bronhoalveolar (14 of 15; 93%), urmată de sputa (72 of

Tabelul 1.

Rezultatele detectării în diferite eșantioane clinice prin metoda de polimerizare în lanț în timp real [28].

Table. Detection Results of Clinical Specimens by Real-Time Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction

Specimens and values	Bronchoalveolar lavage fluid (n = 15)	Fibrobronchoscope brush biopsy (n = 13)	Sputum (n = 104)	Nasal swabs (n = 8)	Pharyngeal swabs (n = 398)	Feces (n = 153)	Blood (n = 307)
Positive test result, No. (%)	14 (93)	6 (46)	75 (72)	5 (63)	126 (32)	44 (29)	3 (1)
Cycle threshold, mean (SD)	31.1 (3.0)	33.8 (3.9)	31.1 (5.2)	24.3 (8.6)	32.1 (4.2)	31.4 (5.1)	34.6 (0.7)
Range	26.4-36.2	26.9-36.8	18.4-38.8	16.9-38.4	20.8-38.6	22.3-38.4	34.1-35.4
95% CI	28.9-33.2	29.8-37.9	29.3-33.0	13.7-35.0	31.2-33.1	29.4-33.5	0.0-36.4

Abbreviation: ND, no data.

JAMA March 11, 2020 © 2020 American Medical Association. All rights reserved.

104; 72%), specimenul nazal (5 of 8; 63%), biopsia fibrobronhoscopică (6 of 13; 46%), exudatul faringian (126 of 398; 32%), proba de fecale (44 of 153; 29%) și sânge (3 of 307; 1%). (Tab. 1).

Toate cele 72 probe de urină au fost negative

Totuși, interpretarea rezultatelor testelor pentru COVID trebuie să fie făcută cu precauție și în contextul adjudecării clinice. Și pentru că, prin etica cercetării și testării, niciun test de laborator nu oferă 100% un rezultat exact, interpretarea acestor date vine din înțelegerea sensibilității și specificității metodei de testare. Un review sistematic al bazelor de date, care vizează acuratețea testelor rRT-PCR pentru detectarea COVID-19, raportează o rată de 2%-29% pentru rezultate fals negative, echivalent cu sensibilitatea de 71-98% [29]. Interpretând redatele testărilor, considerăm rezultatul pozitiv pentru COVID-19 având o credibilitate diagnostică superioară unui rezultat negativ, întrucât rRT-PCR are specificitate înaltă, dar o sensibilitate moderată. Un singur rezultat negativ nu ar trebui să excludă acest diagnostic, atunci când există o probabilitate înaltă pretest de infecție COVID.

Astfel, clinicianul va lua în calculul probabilității pretest [30] rata regională de infectivitate, prezența semnelor/simptomelor clinice, probabilitatea pentru alte diagnosticuri alternative, istoricul de expunere la COVID și în acest mod ar putea să estimeze diagnosticul cu o exactitate superioară și să ia o atitudine clinică corespunzătoare. În lipsa unui standard de referință și apreciere a rezultatelor pentru testările SARSCoV2, înserarea datelor anamnestice, epidemiologice, clinice, dar și a tomografiilor computerizate pulmonare în contextul bolii COVID, ar fi cel mai bun „standard de aur” în stabilirea diagnosticului de infecție SARS CoV-2.

Organizația Mondială a Sănătății încurajează testarea ori de câte ori este posibilă, pentru că aceasta permite identificarea persoanelor infectate, limitarea extinderii infecției, trasarea cercului de contactați și

furnizează date asupra ratei de infectivitate la nivel regional/național cu posibilitatea aplicării unor intervenții din partea instituțiilor de sănătate publică.

➤ Testele serologice de identificare a anticorpilor contra SARS-CoV-2

Testarea serologică se bazează pe detectarea IgG și IgM anti-SARSCoV 2. Anticorpii de tip IgM apar precoce pe parcursul unei infecții, iar seroconversia indică faptul că pacientul are sau a avut recent o infecție activă cu SARS-CoV-2. IgG apar în organism la 7-10 zile de la infectare. Prezența anticorpilor de tip IgG nu exclude pacienții cu infecții active, care pot fi încă contagioși. Doar creșterea titrelor de imunoglobuline la testarea repetată este sugestivă pentru o infecție acută. În plus, nu se cunoaște durata de timp maximă în care anticorpii pot fi detectați, după infecție, iar un rezultat negativ nu exclude prezența virusului – pacienții suspecți de COVID-19 trebuie testați ulterior prin metoda PCR.

Diverse tehnici de testare sunt în proces de elaborare și investigare. Platformele de testare serologice includ metodele ELISA și metoda de chemiluminescență. Exactitatea interpretării testelor serologice depinde de specificitatea antigenului.

Pentru a detecta anticorpii anti-SARSCoV2 sunt aplicați următorii antigeni:

- S proteina (spikeprotein) - are o structură unică, formată din două subunități (S1 și S2), ambele fiind utilizate în mod individual, dar și combinat pentru titrare serologică.

- Nucleocapsida – (N proteina) în ansamblu cu ARN genomic viral, formează capsida de SARSCoV-2 .

- Domeniul de fixare către receptor (Receptor Binding Domain, RBD)- este reprezentată de subunitatea S1 cu rol în atașarea virusului către receptorul ACE2 al gazdei.

Testările serologice sunt mai puțin exacte comparativ cu testele genetice virale și aceste inexactități sunt determinate de reacțiile încrucișate frecvente cu

proteinele virale ale altor membri ai familiei de Coronaviride. Reactivitatea încrucișată este deosebit de detrimentală în contextul în care 60-75% din copii prezintă anticorpi către cel puțin unul din cele patru clase de Coronavirusuri, iar 90 % din adulți cu vârsta de peste 50 de ani vor prezenta imunoglobuline către toate patru clase de coronavirusuri. Aceste virusuri împart secvențe AA homologe în proporție de 21-34% [31]. Astfel, SARSCoV-2 și SARS-CoV împart o similitudine structurală a N proteinei în proporție de 90% și pentru S proteina – 77% [31]. SARS CoV-2 și MERS au secvențe proteice comune în proporție de 44% pentru N proteina și 33% pentru S proteina. Aceste date evidențiază valoarea diagnostică adițională a testării pentru proteina S pentru creșterea specificității metodei serologice.

Deci, testarea serologică anti SARS CoV2 va fi indicată în următoarele cazuri:

- Indicația principală - identificarea persoanelor infectate anterior. Aceste date ar putea fi utilizate în scopul ghidării măsurilor epidemiologice, demarării studiilor de seroprevalență și pentru a facilita urmărirea contactelor;

- Pentru identificarea donatorilor potențiali de plasmă hiperimună de la convalescenții COVID19;
- Pentru a aprecia răspunsul imun la vaccin;
- Ar putea facilita diagnosticul pozitiv de COVID la pacienții cu teste nucleare prin rRT-PCR negative care s-au prezentat ulterior pe parcursul bolii;
- Metodă expres de testare în camera de gardă; Testarea serologică nu trebuie aplicată;
- Pentru diagnosticul cazurilor acute sau recente de COVID.

Testele serologice nu sunt diagnostice, ci sunt dezvoltate și validate pentru supravegherea epidemiologică a populației. Deoarece nu toate persoanele infectate SARS-CoV-2 sunt testate molecular, rezultatele testelor serologice ajută cercetătorii să estimeze numărul de persoane infectate. Pe baza acestor tipuri de date se iau decizii de către autoritățile naționale și internaționale referitoare la strategiile și acțiunile necesare.

4. Infarctul miocardic acut și COVID-19 – particularități de management

Infarctul miocardic acut (IMA) reprezintă o urgență cardiovasculară majoră, uneori asociat cu tro-

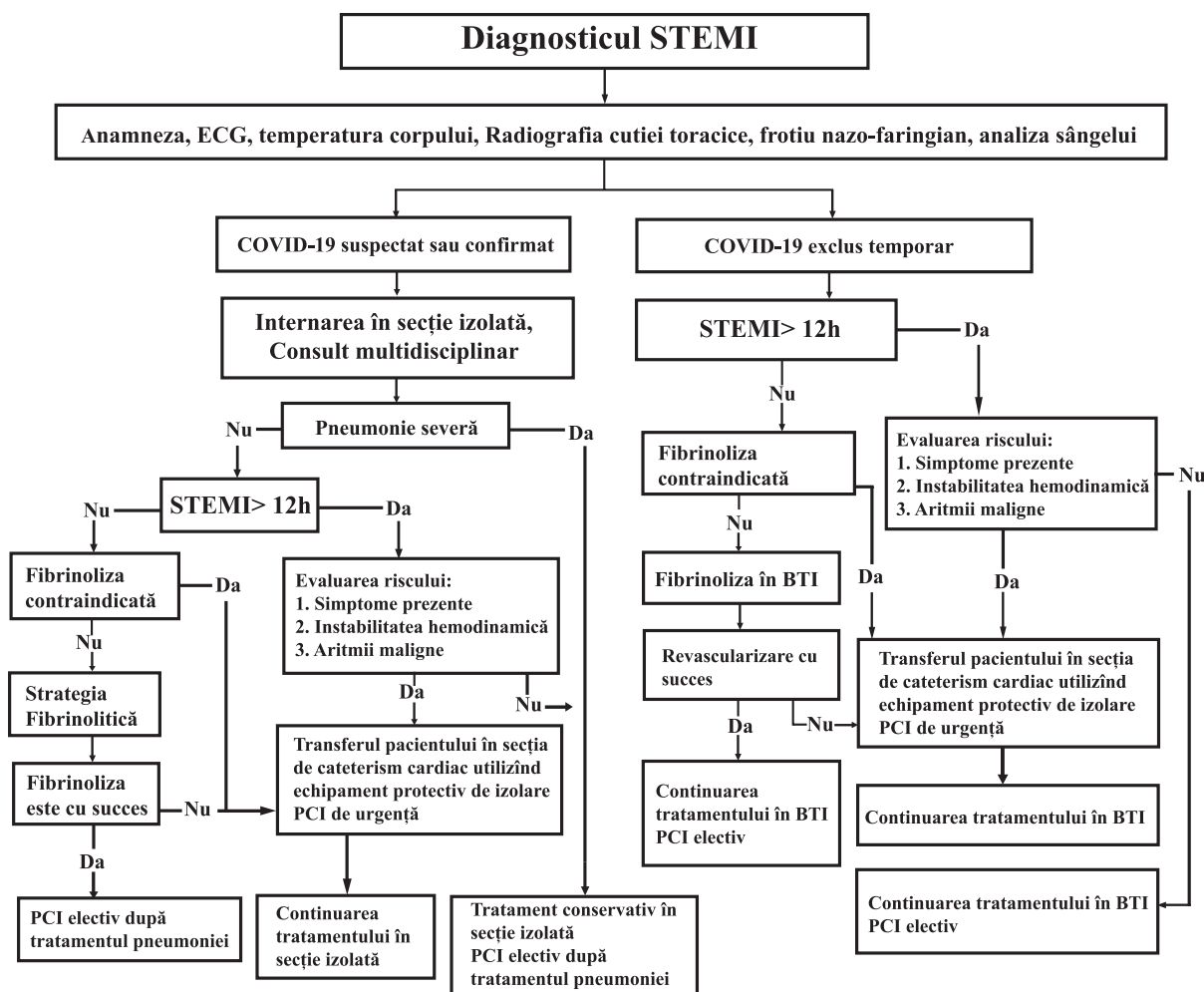


Figura 4. Algoritmul de diagnostic și tratament al STEMI în contextul COVID-19

mboză intracoronariană, care necesită un diagnostic corect cât mai rapid precum și o tactică de tratament prompt. Cu părere de rău, răspândirea rapidă și largă a pandemiei de COVID-19, afectează stabilirea diagnosticului și tratamentul infarctului acut cu elevare de segment ST (STEMI) cât și cel fără de elevarea segmentului ST (NSTEMI).

Astfel a apărut necesitatea elaborării și implementării unui protocol de rutină pentru diagnosticul și tratamentul infarctului miocardic acut în condițiile pandemiei COVID-19.

Abordarea pacienților trebuie să înceapă de la serviciul 112, care trebuie să instruiască pacienții să aleagă cel mai apropiat centru care efectuează tratament prin PCI. Se recomandă evitarea transportului public. Trebuie adoptate principiile de maximă protecție. Pacienții cu infarct miocardic acut, care prezintă și febră, în special însoțită de simptome respiratorii mai întâi ar trebui triați la un spital unde există posibilități de testare la infecția SARS-CoV-2. În cazurile suspecte de infecție pacienții vor fi izolați și li se va efectua testul rapid al acidului nucleic viral. Deoarece aceste teste pot întârzia semnificativ fereastra de reperfuzie în STEMI, pacienții suspecti sau cei diagnosticați cu infecție cu SARS-CoV-2 trebuie izolați cu inițierea imediată a terapiei trombolitice. La pacienții cu contraindicații pentru tromboliză trebuie evaluat riscul infecției COVID-19 și beneficiul PCI.

Managementul pacienților cu STEMI

Un mic studiu din Hong Kong [32] care a examinat îngrijirea pacienților cu STEMI în timpul pandemiei de COVID-19 a demonstrat o întârziere atât în debutul simptomatologiei precum și în contactarea serviciilor medicale ceea ce sugerează că pot exista întârzieri între contactul pacient și/sau sistem de sănătate în acordarea ajutorului medical pe timpul acestei pandemii. În plus, a fost sesizată și o reducere a cazurilor de STEMI, datorată reticenței populației de a solicita îngrijiri medicale sau stabilirea incorectă a diagnosticului, datorită concentrării pe problemele respiratorii ale pacienților [33]. Aflându-ne în fața unei asemenea situații complexe, o reevaluare a strategiilor curente pentru un management eficient și efectiv al IMA pe timp de COVID-19 este absolut indispensabilă.

1. Pacienții stabili cu debutul simptomelor până la 12 ore. Pacienții care corespund indicațiilor terapiei trombolitice de reperfuzie vor fi supuși acestei tehnici terapeutice în spații special amenajate cu circuite de izolare. După tromboliza de succes, pacienții vor fi transferați în zone special compartimentate și destinate îngrijirii pacienților COVID infectați sau suspecti, unde vor primi tratamente de

control ale infecției virale și patologiei cardiovasculare concomitente. După controlul eficient al infecției SARS CoV2, ameliorarea simptomatologiei și 2 teste negative succesive, se ia în considerare oportunitatea efectuării procedurii PCI elective. La pacienții aflați în fereastra de reperfuzie, dar care prezintă contraindicații pentru tromboliza sau la care aceasta a eșuat, trebuie reevaluate în mod corespunzător riscurile PCI și controlul infecției cu COVID-19.

2. Pacienții instabili hemodinamic cu pneumonie severă asociată trebuie transferați în zona de izolare pentru tratament corespunzător. La pacienții instabili cu forme ușoare sau moderate de pneumonie trebuie evaluat timpul de debut al simptomatologiei, dacă fereastra de reperfuzie nu este depășită, atunci etapele ulterioare sunt aceleași ca și la pacienții cu STEMI hemodinamic stabili.

3. Controlul ecocardiografic precum și ECG trebuie efectuat la 24-48 de ore după terapia de reperfuzie. Dacă pacientul este stabil, durata timpului de spitalizare trebuie minimalizată. (fig. 4).

Organizarea sălii de cateterism cardiac în timpul pandemiei (covid-19)

Pandemia cu noul coronavirus a determinat tensiuni importante asupra sistemelor de sănătate la nivel global datorită răspândirii vaste, inclusiv cu impact specific asupra laboratoarelor de cateterism cardiac. Aici trebuie prevăzute diverse scenarii în evoluție, cu elaborarea tacticilor de abordare a pacienților coronarieni non COVID, celor suspecti de infecție, dar și a celor diagnosticați pozitiv cu COVID-19 care manifestă simptomatologie cardiovasculară. Deși este o situație nouă cu care suntem nevoiți să ne confruntăm trebuie menționat că existența protocoalelor SARS din ultimii 20 de ani ghidează și oferă scenarii în activitatea laboratoarelor de cateterism cardiac în aceste timpuri [34].

Selecția pacienților

Pentru a economisi resurse și pentru a micșora riscul de infecție COVID nosocomială, este necesară o evaluare și selecție minuțioasă a pacienților. Ar trebui evitate procedurile la pacienții cu multiple comorbidități sau care ar necesita două sau mai multe zile de spitalizare (sau se prognozează că ar avea nevoie de tratament pe terapie intensivă)

Lista procedurilor elective:

1. Angioplastie coronariană la pacienții cu angină pectorală stabilă,
2. Intervenții endovasculare la pacienții cu claudicație intermitentă,
3. Proceduri de închidere a foramen ovale patent.

Fiecare caz trebuie abordat individual, ținând cont de riscul de expunere la COVID-19 *versus* riscul amânării stabilirii certe a diagnosticului precum și a tacticii ulterioare de tratament.

În cazul pacienților COVID-19 pozitivi cu indicații pentru PCI, este obligatorie folosirea echipamentului de protecție personală corespunzător (halat, mănuși, ochelari de protecție sau vizieră și mască N95). Utilizarea sistemelor de purificare a aerului de asemenea ar putea fi utile, în special la pacienții care ar putea voma (ex., STEMI inferior), cei care ar putea avea nevoie de resuscitare cardio-pulmonară sau care ar necesita intubare. Trebuie de menționat, că multe laboratoare de cateterism cardiac dispun de sisteme de ventilare și nu sunt dotate cu sisteme de izolare a infecțiilor. Astfel, pacienții suspecți sau cunoscuți cu COVID-19, trebuie luați la intervenție la sfârșitul zilei de lucru, dacă acest fapt este posibil. Deci, laboratoarele de cateterism vor necesita o salubritate minuțioasă a sălii după fiecare intervenție, ceea duce la întârzieri pentru procedurile ulterioare.

O atenție specifică necesită separarea echipelor de specialiști cu competențe similare (ex. evitarea aflării simultane a doi intervenționiști în aceeași zonă de lucru). În acest sens, un laborator de cateterism dotat cu circuite și dedicat cazurilor COVID-19 pozitive prezintă o imperativitate, dictată de situația epidemiologică.

Tot personalul medical al laboratorului trebuie echipat cu măști N95 și bine instruit în utilizarea echipamentului de protecție personal, inclusiv protecția ochilor. Pot exista situații când se recomandă și utilizarea unor sisteme respiratorii pentru purificarea aerului. Șeful și managerii laboratorului de cateterism cardiac trebuie să conlucreze strâns cu grupul instituțional de control epidemiologic pentru asigurarea cu echipament precum și școlarizarea și antrenarea personalului medical în lucrul cu echipamentul pentru protecția personală. În mod ideal, pacienții suspecți sau confirmați cu COVID-19 care urmează să se prezinte în laboratorul de cateterism cardiac, trebuie să fie echipați cu măști chirurgicale, iar toți membrii echipei de laborator trebuie să fie îmbrăcați în echipamentul de protecție. Date actuale prezintă utilitatea atât a măștilor N 95, cât și a halatelor de protecție, mănușilor precum și a măștilor chirurgicale obișnuite. Utilizarea echipamentului special de protecție trebuie utilizat limitat și în cazurile absolut necesare[35].

Deoarece este un subiect nou și relativ încă puțin cunoscut, o modalitate de a câștiga mai multă experiență în abordarea noului tip de coronavirus este capacitatea instituțiilor și comunităților academice de a împărtăși experiențe și bune practici. Platformele on-

line și rețelele de socializare deja au oferit un loc pentru discuții și schimb de idei între medicii practicieni din instituțiile care se confruntă cu efectele pandemiei. Pe măsură ce pandemia progresa, va fi nevoie de crearea unor căi de raportare și colectare a datelor iar apoi a măsurilor de diseminare rapidă a informației pentru a aborda corect și cu grijă pacienții cât și pentru a proteja lucrătorii din sistemul de sănătate.

Managementul pacienților cu SCA-NSTE și sindroame coronariene cronice în timpul pandemiei COVID-19.

Pacienții care suferă de patologie cardiovasculară au un risc crescut de mortalitate odată ce sunt infectați de SARS-Cov2. În același timp, este foarte important de menționat că majoritatea pacienților ce necesită tratament pentru cardiopatie ischemică, boală vasculară periferică sau alte patologii valvulare ar putea să nu fie infectați de către acest virus la momentul solicitării tratamentului cardiologic specializat [36]. Conform datelor De Rosa et al., de exemplu, doar 10,7% dintre pacienții spitalizați cu STEMI în Italia între 12 și 19 martie 2020 au fost testați pozitiv pentru SARS-Cov2, pe când mortalitatea pacienților cu STEMI a rămas statistic semnificativ mai mare în comparație cu aceeași perioadă a anului 2019 chiar și când pacienții pozitivi au fost excluși din analiză. Tot acești autori menționează o scădere drastică a numărului de internări cu diagnostic de IMA timp de o săptămână a lunii martie 2020 față de aceeași săptămână a anului 2019. Și dacă numărul STEMI a scăzut cu 26,5%, numărul de NSTEMI cu tocmai 65.1%. Numărul total al internărilor cu orice tip de infarct a scăzut cu 48,4% [37].

În Institutul de Cardiologie din Chișinău în perioada de la 01.04.2020 până pe 15.04.2020 au fost înregistrați 14 pacienți cu diagnostic de IMA, pe când în aceeași perioadă a anului 2019 – 20 de cazuri, ce este cu 30% mai mult față de internările cu IMA în plină epidemie. Este foarte tentant de a face speculații la acest capitol și de a încerca să presupunem care sunt cauzele situației create. Printre posibilele cauze ale numărului scăzut de cazuri înregistrate se regăsește ezitarea pacienților de a apela la asistență medicală de orice tip din frica de a se infecta de SARS-Cov2 în timpul aflării în spital, în special după ce mass-media a difuzat informația despre răspândirea rapidă intraspitalicească a acestuia [38]. O altă ipoteză care merită atenție este redistribuirea forțelor asistenței medicale de urgență și concentrarea acestora asupra cazurilor cu COVID-19, ceea ce ar putea crea o atitudine diferită față de apelurile aparent mai puțin urgente și soluționarea lor în mod de urgență amânate. Drept confirmare a acestui fapt este de exemplu scăderea cu 38% a ratei activării laboratoarelor de cateterism cardiac pentru STEMI în SUA și cu 40% mai mică

în Spania[39, 40]. Să nu uităm că cel mai probabil anume târâgănarea din ambele părți a soluționării urgențelor (atât din partea pacienților cât și din partea asistenței medicale urgente) a dus la o creștere importantă a timpului de la apariția simptomelor până la primul contact medical, ulterior și până la revascularizare, ceea ce în final a dăruit unul dintre pilonii managementului acestor pacienți. O altă presupunere este nivelul scăzut de stres fizic la pacienți cu cardiopatie ischemică în timpul pandemiei ce se datorează măsurilor de distanțare socială și petrecerii majorității timpului sub o oarecare formă de relaxare [41].

Pacienții cu NSTEMI, fiind din start cu un pronostic mai prost decât cei cu STEMI, din păcate, în final mai au o povară de îndurat – COVID-19. Adică, având diabet zaharat mai frecvent, fiind mai în vârstă, cu insuficiență renală și hipertensiune, aceștia sunt ținta perfectă pentru SARS-Cov2, toate aceste comorbidități contribuind atât la un pronostic cardiologic mai rău [42], cât și conferă în același timp un risc mai mare de mortalitate intraspitalicească în cazul infectării cu SARS-Cov2 [43]. Astfel, pacienții respectivi necesită o atenție sporită cu scop de a le acorda ajutor calificat cât mai aproape de cel stipulat în ghidurile internaționale contemporane.

Conform recomandărilor SEC pentru managementul pacienților cu SCA-NSTE în timpul pandemiei, soarta acestora, ca și în mod obișnuit, depinde de stratificarea riscurilor. Testarea persoanelor pentru SARS-Cov-2 trebuie făcută cât mai precoce posibil de la primul contact medical independent de strategia planificată pentru fiecare pacient, cu scop de a implementa măsuri de protecție adecvate și de a efectua un triaj corespunzător. Atunci când testul este pozitiv și există necesitatea de tratament invaziv, pacientul va fi transferat către un spital sau unitate în cadrul spitalului echipată pentru acordarea acestui tip de proceduri pacienților cu COVID-19. Doar în cazuri de suprasolicitare a acestora și lipsei operatorilor, managementul noninvaziv ar putea fi luat în considerare, urmat de externare în siguranță și un plan de follow-up bine stabilit. Pacienții cu creștere a troponinelor însă fără alte semne clinice de instabilitate (ECG sau recurență a durerilor) ar putea să beneficieze de tratament conservator inițial. Metodele imagistice precum CTA ar putea fi de folos în stratificarea riscurilor la aceste persoane cu scop de evitare a procedurilor invazive și externare precoce. Este important însă de menționat că acest tip de investigații este de evitat la pacienți testați pozitiv pentru SARS-Cov 2. În rest, pacienții cu SCA-NSTE și care fac parte din grupul cu risc înalt, vor fi stabiliți medicamentos pentru a fi abordați invaziv ulterior în limita la 24 de ore. Totuși uneori în funcție de accesibilitatea și rapiditatea efectuării testelor pentru SARS-Cov 2, această fereastră se poate lărgi. Situația se complică în cazul pacienților cu risc

intermediar care necesită o evaluare complexă pentru a exclude un diagnostic alternativ, printre care se regăsesc IM tip 2, miocarditele, leziunea miocardică secundară distresului respirator sau disfuncției multiple de organe și cardiomiopatia Takotsubo. Acești pacienți beneficiază în dependență de accesibilitate de CTA sau RMN cardiacă în caz că sunt testați negativ pentru SARS-Cov 2. Doar pacienții cu risc foarte înalt vor beneficia de strategia STEMI fără a aștepta testul, evident în condiții de protecție a personalului operator. În acest grup vor fi incluși pacienții instabili hemodinamic sau în șoc cardiogen, cei care prezintă dureri anginoase persistente refractare la tratamentul medicamentos, stop cardiac sau aritmii maligne, complicații mecanice ale IM, insuficiență cardiacă acută și elevări recurente intermitente ale segmentului ST. Din grupul cu risc înalt fac parte cei cu diagnostic stabilit de NSTEMI în baza troponinelor cardiace și cel puțin unul dintre următoarele criterii: modificări dinamice ale segmentului ST – silențioase și simptomatice, sau simptomatologie recurentă. Pacienții cu risc intermediar sunt cei cu diagnostic de NSTEMI stabilit în baza troponinelor cardiace și cel puțin una din următoarele: diabet zaharat sau insuficiență renală, FEVS<40% sau insuficiență cardiacă congestivă, angina pectorală peri-infarct sau PCI/bypass în anamneză. Restul se vor regăsi în grupul de risc scăzut și vor beneficia de testare non-invazivă după test negativ la SARS-Cov 2. În general, pacienții cu SCA-NSTE cu risc foarte înalt, înalt și intermediar beneficiază de proceduri invazive foarte urgente (nu se amână) și urgente amânate pe câteva zile conform categorizării strategice a procedurilor cardiace invazive pe timpul pandemiei COVID-19 [19].

Conform consensului Societății Americane de Angiografie și Intervenții Cardiovasculare, Colegiului american de cardiologie și Colegiului american a medicilor de urgență pacienții ce se prezintă cu NSTEMI și sunt COVID-19 pozitivi sau probabil vor fi tratați medicamentos conform standardelor și doar cei hemodinamic instabili sau cu criterii de risc înalt vor fi supuși coronaroangiografiei și eventual PCI. Cei cu risc intermediar și COVID-19 pozitivi necesită stabilizare medicamentoasă cu posibilă efectuare a coronaroangiografiei în mod programat după rezolvarea infecției.

Nu în ultimul rând în practica clinică și în deciziile de zi cu zi este important de reținut sporirea numărului de MINOCA-NSTEMI în timpul pandemiei. Trabatonni et al. raportează creșterea incidenței acestei patologii la un spital din Milano până la 45% din toate cazurile NSTEMI în comparație cu 22% pentru aceeași perioadă a anului 2019. Acest fapt confirmă rolul inflamației în timpul COVID-19 la pacienți cu SCA [44]. În general este considerat că IM tip 2 apare mai frecvent în contextul patologiilor virale acute. În

cazul COVID-19, SARS-Cov2 cauzează inflamație microvasculară locală infectând pericitele care posedă un număr mare de receptori ACE2 la nivelul inimii și ducând la disfuncție microvasculară severă și respectiv un număr crescut de MINOCA [45].

Pacienții cu sindroame coronariene cronice necesită și ei stratificarea riscurilor și prioritizarea tratamentului conform acesteia. Vor fi abordați în perioada de maxim trei luni pacienții cu angină pectorală de efort CF III sau patologie coronariană avansată documentată, pacienții post-IM care necesită revascularizare a leziunilor restante și pacienții cu leziune de LAD proximal. Intervențiile asupra CTO precum și abordarea pacienților cu angină pectorală CF II pot fi amânate mai mult de 3 luni. Și totuși pacienții respectivi necesită o oarecare monitorizare în mod ambulator cu scopul ca aceștia să nu devină pe neașteptate persoane din grupul de SCA. O importanță majoră reprezintă terapia medicamentoasă de stabilizare a plăcilor aterosclerotice la pacienții cu cardiopatie ischemică, care în nici într-un caz nu poate fi întreruptă în timpul pandemiei. În unele cazuri pacienții ar putea beneficia chiar și de fortificarea acesteia. Ar putea fi luată în considerare extinderea duratei administrării terapiei antiagregante duble la pacienții supuși PCI și la care în mod obișnuit aceasta deja ar fi putut fi amânată [46]. Telemedicina, care de mai mult timp deține un rol anumit în cardiologie, în timpul pandemiei inevitabil capătă un rol tot mai important și necesită să fie accesibilă tuturor pacienților ce pot fi monitorizați și tratați în siguranță la distanță. În SUA a fost suplimentată lista instrumentelor ce pot fi folosite ambulator pentru monitorizare. Printre acestea se găsesc ECG, softuri ECG pentru monitorizare ambulatorie, puls-oximetre, monitoare non-invazive a tensiunii arteriale, precum și stetoscoape electronice. Datorită COVID-19, telemedicina în cardiologie ar putea face un pas major și rămâne o soluție viabilă și durabilă, menită să protejeze atât pacienții cât și personalul medical [47]. Această soluție ar putea preveni apariția instabilității clinice a pacienților cu sindroame coronariene cronice, dar și îmbunătăți aderența pacientului la tratament pe termen lung. Un alt beneficiu al telemedicinii este posibilitatea de a organiza consulturi și cu alți specialiști, așadar pacientul din start fiind abordat terapeutic complet, ceea ce în practica de zi cu zi în condiții de staționar sau ambulator nu este întotdeauna posibilă. Aprovizionarea la timp a pacienților cu medicamentele necesare de asemenea trebuie să fie controlată prin intermediul telemedicinii, cu organizarea metodelor de livrare la domiciliu, ceea ce ar reduce riscul infectării cu SARS-Cov2 în farmacii, dar și ar permite evitarea întreruperilor tratamentului de către pacienți [19].

5. Aritmiile cardiace și COVID-19

Incidența și tipul de aritmii cardiace asociate în mod direct infecției cu COVID-19 sunt la moment necunoscute. Într-un studiu retrospectiv raportat de un grup de autori din Wuhan, China, care a inclus 138 de pacienți spitalizați cu infecție pulmonară cu COVID-19, aritmii cardiace au fost înregistrate la 16,7% de pacienți și leziuni cardiace acute (argumentate prin creștere de troponină sau modificări ECG și noi anomalii ecocardiografice) - la 7,2% pacienți. Aritmiile cardiace au fost urmărite mai frecvent la pacienții care au necesitat a fi transferați în Unitatea de terapie intensivă (UTI) datorită stării clinice, spre deosebire de pacienții tratați în secția generală (16 [44%] din 36 de pacienți față de 7 [6,9%] din 102 pacienți, $p < 0,001$, respectiv) [48]. Totodată, tipul și durata aritmiilor nu au fost specificate în acest raport.

În general, tratamentul acut al aritmiilor nu trebuie să fie diferit de managementul acestora la pacienții non-COVID-19, ar trebui să se respecte recomandările ghidurilor actuale ale SEC, Asociației Europene de Ritm Cardiac, totodată se vor considera unele aspecte specifice situației de pandemie [49, 50, 51].

Tahicardii supraventriculare

Nu există date cu privire la incidența tahicardiei supraventriculare paroxistice (TSVP) în timpul infecției cu COVID-19, totodată exacerbarea recurențelor sau declanșarea primului epizod de TSVP sunt posibile în contextul acestei infecții. Câteva aspecte speciale trebuie luate în considerare în perioada pandemiei COVID-19: indisponibilitatea temporară a procedurilor de ablație prin cateter pentru tratamentul definitiv al tahiaritmiei, riscul de infecție nosocomială în timpul vizitelor și posibilitatea de interacțiuni medicamentoase (medicația antiaritmică și terapia pentru infecția COVID-19).

- Adenozina intravenoasă poate fi, probabil, folosită în siguranță pentru jugularea TSVP, totodată date confirmative lipsesc;

- Terapia de întreținere cu beta-blocante (sau blocatori ai canalelor de calciu dacă beta-blocantele sunt contraindicate) trebuie inițiată cu doze mici. Se impune prudență în evaluarea interacțiunii agenților antiaritmici cu medicamentele antivirale, inclusiv evitarea bradicardiei și a prelungirii excesive a intervalului QT;

- După pandemia COVID-19, indicațiile pentru tratamentul prin ablație prin cateter trebuie re-evaluate.

Fibrilația atrială și flutter atrial

Nu există la moment analize specifice cu privire la apariția fibrilației atriale (FA) în timpul infecției cu COVID-19. Totodată, febra, hipoxia, tonusul

adrenergic sporit, asociate infecției cu COVID-19 ar putea contribui la declanșarea FA, atât primar cât și a recurențelor. Datele literaturii arată o incidență destul de mare a FA la pacienții spitalizați cu pneumonie severă, sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA) și sepsis, recurențele FA fiind înregistrate în 23–33% și FA *de novo* - în alte 10% cazuri. FA declanșat primar s-a asociat cu o mortalitate înaltă pe termen scurt și lung, cu recurență foarte mare pe termen lung, cu risc crescut de insuficiență cardiacă și accident vascular cerebral [52, 53, 54]. Un studiu retrospectiv din Italia care a inclus 355 pacienți decedați cu COVID 19 (vârsta medie de 79,5 ani, 30% femei) au raportat prezența FA în 24,5% cazuri [55]. Aceste date pun în evidență faptul că pacienții în vârstă spitalizați cu complicațiile infecției COVID19 (pneumonie, SDRA și sepsis) dezvoltă frecvent FA recurentă sau nou instalată, care la rândul său complică managementul acestora. Printre factorii specifici de precipitare a aritmiei se numără hipokaliemia și hipomagneziemia (indusă de greață, anorexie, diaree și medicamente), acidoză metabolică, utilizarea agenților inotropi (în special dobutamină și dopamină), disincronia ventilatoare, suprasolicitare de volum, tonusul simpatic crescut, inflamația, hypoxia, ischemia, suprainfecția bacteriană și leziunea miocardică [52].

Obiectivele tratamentului se referă la controlul ritmului sau controlul frecvenței și profilaxia tromboembolică. Totodată, în contextul infecției cu COVID-19, trebuie luate în considerare următoarele aspecte:

- La pacienții cu instabilitate hemodinamică datorată FA sau flutterului atrial *de novo* trebuie considerată cardioversia electrică. Totuși, această decizie trebuie să fie echilibrată față de nevoia de mai multe echipamente și personal implicat, eventuala necesitate de intubație (cu riscul de a crește crearea de aerosoli virali);

- La pacienții critici cu instabilitate hemodinamică datorată FA sau flutterului atrial *de novo*, Amiodaronai.v. este tratamentul antiaritmice de elecție pentru controlul ritmului; totodată, se va prefera evitarea combinației acestuia cu hidroxiclorochina și / sau azitromicină. Dacă această asociere se utilizează, beneficiul tratamentului trebuie să fie echilibrat față de riscul proaritmice datorat prelungirii intervalului QT;

- La pacienții cu insuficiență respiratorie acută severă, probabilitatea unui beneficiu susținut al cardioversiei este mica în lipsa tratamentului intensiv concomitent al hipoxemiei subiacente, inflamației și corecția altor factori declanșatori reversibili, cum ar fi hipokaliemia și hipomagneziemia, acidoză metabolică, suprasolicitarea de volum, tonusul simpatic crescut și superinfecția bacteriană;

- La pacienții spitalizați, care administrează tratament antiviral și care au dezvoltat FA/flutter atrial *de novo* sau recurent fără instabilitate hemodinamică, se va prefera întreruperea terapiei antiaritmice (în special sotalol și flecainidă, dar probabil, și amiodarona și propafenona) și inițierea strategiei de control a frecvenței cu beta-blocante (sau blocator al canalelor de calciu, dacă nu este contraindicat, cu sau fără digoxină; prudență la interacțiunile medicamentoase) pentru optimizarea siguranței medicamentelor antivirale. La o parte din pacienții cu COVID-19 cu o prezentare clinică ușoară sau moderată, fără semne de inflamație pronunțată și cu FA recent instalată poate fi urmărită restabilire spontană a ritmului sinus în câteva ore/zile.

- La pacienții spitalizați cu flutter atrial nou-debutat controlul frecvenței poate fi mai dificil decât în FA. Dacă pacientul rămâne simptomatic sau dezvoltă tulburări hemodinamice, poate fi luată în considerare cardioversia electrică;

- Tratamentul anticoagulant în vederea prevenirii accidentului vascular cerebral sau emboliei sistemice legate de FA trebuie să fie ghidat de scorul CHA2DS2-VASc (și nu de tipul AF sau starea ritmului actual). Terapia cu anticoagulant trebuie luată în considerare la pacienții de sex masculin și feminin cu scorul CHA2DS2-VASc ≥ 1 și ≥ 2 , și este indicată la pacienții de sex masculin și feminin cu scor CHA2DS2-VASc ≥ 2 și respectiv ≥ 3 ;

- Necesitatea unei ecocardiograme trebuie să fie echilibrată cu nevoia de contact strâns între medic și pacient și contaminarea echipamentului. Examinarea va fi utilizată numai atunci când este obligatorie evaluarea funcției LV și implicarea pericardului și miocardului pentru un tratament imediat la pacientul bolnav critic. Se va prefer metoda transtoracică (TTE) față de cea transesofagiană (TEE) pentru a evita generarea de aerosoli. Dacă este posibil, TTE trebuie amânat până după convalescență;

- În mod similar, TEE ar trebui să fie evitată prin începerea timpurie a anticoagulării în FA cu debut nou și continuarea tratamentului anticoagulant la pacienții cu COVID-19 și antecedente de FA;

- Interacțiunile medicamentoase, inclusiv antivirale, antiaritmice și anticoagulare ar trebui să fie luate în considerare înainte de administrare.

- După recuperarea infecției cu COVID-19, selecția strategiei terapeutice de control al ritmului vs controlul frecvenței trebuie reevaluată și tratamentul anticoagulant pe termen lung ar trebui continuat în baza scorului CHA2DS2-VASc.

Aritmiile ventriculare.

Deși nu există rapoarte cu privire la incidența aritmiilor ventriculare la pacienții cu infecție cu CO-

VID-19, un studiu recent retrospectiv din Wuhan a analizat frecvența și semnificația aritmiilor ventriculare maligne la 187 de pacienți spitalizați cu infecție confirmată de COVID-19, (vârsta medie de $58 \pm 14,7$ ani, 49% bărbați), 66 (35,3%) erau cunoscuți cu boală cardiovasculară (BCV), inclusiv 32,6% cu hipertensiune arterială, 11,2% cu boală coronariană și 52 (27,8%) au prezentat leziune miocardică în timpul spitalizării confirmată de nivelul crescut de troponină au decedat în spital 43 (23%) pacienți. Aritmii ventriculare maligne (definite ca tahicardie ventriculară susținută (TV) sau fibrilație ventriculară (FV)) au fost înregistrate la 11 (5,9%) pacienți, mai frecvent la bolnavii cu niveluri ridicate de troponină (17,3% față de 1,5%, $p < 0,001$) [56]. Aceste date sugerează că dezvoltarea aritmiei ventriculare maligne este un marker al leziunii miocardice acute și poate justifica aplicarea unui tratament imunosupresiv și antiviral mai agresiv. La pacienții cu antecedente de BCV și aritmii ventriculare, infecția cu COVID-19 ar putea fi un factor trigger în exacerbarea TV/FV. Deși nu sunt date pentru infecția cu COVID-19, unii autori au raportat corelația între creșterea terapiilor adecvate de ICD și epidemia de gripă [57].

În timpul pandemiei COVID-19 vor fi luate în considerare unele aspecte speciale:

La pacienții fără respirație se aplică protocolul de bază și avansat de suport vital. În timpul suportului vital de bază ventilația nu se efectuează, se aplică doar compresii cardiace pentru a evita riscul inspirării de aerosoli. Pentru a efectua intubația în cadrul realizării suportului vital avansat sunt eligibili numai lucrătorii medicali cu echipament de protecție complet.

- La pacienții cu FV trebuie efectuată defibrilarea asincronă și la pacienții cu TV instabilă hemodinamic - cardioversie electrică sincronizată;

- La pacienții cu TV monomorfă susținută:

- Cardioversia electrică trebuie luată în considerare la pacienții care administrează asociere de medicamente antivirale cu efect de prelungire a intervalului QT, în special în cazul în care pacientul este deja ventilat;

- Procainamida (dacă este disponibilă) sau lidocaina intravenos, ar putea fi luate în considerare la pacienții care administrează asociere de medicamente antivirale cu efect de prelungire a intervalului QT și dacă starea hemodinamică permite;

- Amiodarona intravenos poate fi luată în considerare la pacienții cu boala structurală cardiacă cunoscută și afectarea funcției VS, totuși efectul de conversie a TV este lent; totodată, se va prefera evitarea combinației cu hidroxiclorochina și azitromicină datorită efectelor asupra intervalului QTc.

De fiecare dată beneficiul tratamentului trebuie să fie echilibrat cu riscul proaritmie crescut datorat prelungirii intervalului QT.

- La pacienții critici, cu infecție cu COVID-19 și TV susținută recurentă și FV recurentă („furtuna TV”), amiodaronai.v. este medicația antiaritmică de elecție. Cu toate acestea, se va prefera evitarea combinației cu hidroxiclorochina și / sau azitromicină și se va balanța beneficiul tratamentului față de riscul proaritmie crescut datorat prelungirii intervalului QT.

- Lidocaina intravenos poate fi considerată o alternativă mai sigură, dar mai puțin eficientă a amiodaronei, mai ales dacă se suspectează ischemie miocardică subiacentă:

- Asocierea blocadei simpatice (de exemplu, esmolol) trebuie luată în considerare;

- Intubarea (cu tot riscul de răspândire virală asociată), sedarea și ventilația pot fi considerate în abolirea furtunii TV;

- Implantarea temporară a pacemakerului cardiac pentru suprimarea tahicardiei prin overdrive poate fi luată în considerare, balansând beneficiul terapeutic posibil și riscul pentru personalul medical datorat plasmări invazive a electrodului. În absența unui laborator funcțional de cateterism cardiac, în cazuri de urgență poate fi luată în considerare inserția temporară a electrodului ghidată de flux;

- La pacienții cu insuficiență respiratorie acută severă, trebuie să fie luată în considerare corecția factorilor declanșatori reversibili, precum hipoxia, hipovolemia, anomaliile electroliților (hipokaliemia și hipomagneziemia), acidoză metabolică, perfuzia de catecolamine, supraîncărcarea cu volum, creșterea tonului simpatic, tamponada, pneumotoracele, ischemia, superinfecția bacteriană și medicamente proaritmice;

- O atenție deosebită trebuie acordată prevenirii torsadei vârfurilor (TV Tv) la pacienții cu infecție COVID 19;

- Torsada vârfurilor este o TV polimorfă asociată cu prelungirea intervalului QT și declanșată de medicamente antivirale prelungitoare de QT (hidroxicloroquina și azitromicină), în special în asociere cu remedii antiaritmice (sotalol), tulburări ale electrolitelor (cu precădere potasiu și magneziu), disfuncție renală și / sau bradicardie, mai des la femei și la pacienții cu hipertrofie ventriculară stângă și funcție ventriculară stângă compromisă;

- Terapia TV constă în:

- Suspendarea tuturor medicamentelor prelungitoare QT;

- Normalizarea nivelului de potasiu (țintă > 4,5 mEq / L);

- suplimentarea intravenoasă de magneziu;

- Creșterea frecvenței ritmului cardiac prin suspendarea agenților cu efect bradicardisant și, dacă este necesar, administrarea de Izoproterenoli.v sau

stimulare cardiacă temporară (beneficiu se va echilibra cu riscul pentru personalul medical legat de plasarea invazivă a electrodului). Isoproterenolul este contraindicat în cazul sindromului QT lung congenital;

- TV polimorfă fără prelungirea intervalului QT nu este Tv, dar semnaleză de obicei ischemie sau leziune miocardică acută

- Ecocardiografia trebuie luată în considerare la toți pacienții cu aritmii ventriculare maligne nou instalate care nu au legătură cu prelungirea intervalului QT, pentru evaluarea funcției ventriculare stângi și implicarea miocardului;

- După recuperarea infecției cu COVID-19, vor fi evaluate necesitatea de cardioverter-defibrilator implantabil pentru profilaxia secundară, de defibrilator portabil (în caz de suspiciune de cardiomiopatie tranzitorie datorată miocarditei) sau de ablație prin cateter.

Canalopatiile

Publicații specifice cu privire la evoluția infecției cu COVID-19 la pacienții cu canalopatii nu există la moment. Totodată, aceasta se poate asocia cu risc pro-aritmic la pacienții cu sindrom de QT lung congenital (SQTLc) cunoscut, sindromul Brugada (SB), tahicardie ventriculară polimorfă catecolaminergică (TVPC) și sindromul QT scurt. În cazul asocierii SQTLc cu COVID-19 se va considera combinația de medicamente antivirale (hidroxicloroquina și azitromicină), tulburările electrolitice și disfuncția renală, care pot prelungi și mai mult QTc. Monitorizarea intervalului QTc este deosebit de importantă. Toate medicamentele cu efect de prelungire a intervalului QT și inutile la moment ar trebui oprite și, dacă, QTc >500 ms sau dacă QTc crește cu ≥ 60 ms de la nivelul inițial, trebuie revăzută siguranța medicației antivirale (care prelungeste intervalul QT), în plus, concentrațiile plasmatice de potasiu trebuie să fie >4,5 mEq / L.

Pacienții cu SB și infecție cu COVID-19 pot dezvoltă aritmie ventriculară malignă declanșată de febră, fapt pentru care la acești bolnavi febra trebuie agresiv tratat cu paracetamol. La pacienții cu SB și risc înalt trebuie luată în considerare monitorizarea ECG în cazul în care terapia antipiretică este ineficientă și temperatura rămâne >38,5°C.

La pacienții cu CPVT și cu infecție COVID-19, beta-blocantele și flecainidă trebuie continuate, totodată fiind monitorizate cu atenție interacțiunile medicamentoase cu remediile antivirale. La pacienții critici, perfuziile de catecolamină vor fi administrate cu mare precauție, necesitând monitorizare permanentă.

Bradiaritmiile

Nu există date specifice cu privire la apariția bradicardiei în infecția cu COVID-19. Totodată, exacerbarea tulburărilor preexistente a sistemului de conducere sau a bolii nodului sinusal sau dezvoltarea primară a blocului AV de grad avansat sau a disfuncției nodului sinusal pot apărea la pacienții cu infecție cu COVID-19, în special în cazul implicării miocardului. Un studiu experimental din anul 1999 a relatat că iepurii infectați cu coronavirus au prezentat anomalii ECG, inclusiv bloc AV de gradul II secundar miocarditei și insuficienței cardiace[58]. La pacienții critici din UTI bradicardie și asistolie tranzitorie pot apărea în cazul respirației în poziție cu fața în jos, intubației sau aspirației din trahee, datorate, probabil, creșterii tranzitorii a tonusului vagal.

În luarea deciziei cu privire la implantarea pacemakerului cardiac permanent se vor considera următoarele: prognosticul prost al pacienților care necesită ventilație mecanică, riscul crescut de suprainfecție bacteriană și infecție a dispozitivului, bradiaritmie tranzitorie ca și efect advers al terapiei antivirale.

- Unele medicamente utilizate pentru COVID-19, precum cloroquina (mai puțin cu hidroxicloroquina) sau fingolimod, ar putea crește probabilitatea de apariție a blocului de ram sau blocului AV. Unele dintre aceste efecte ar putea deveni evidente numai după mai multe săptămâni. Prin urmare, pacienții recuperați cu COVID-19 trebuie avertizați asupra simptomelor de amețeli, presincope sau sincope și trebuie să fie instruiți să contacteze medicul dacă acestea apar;

- Pentru a evita bradicardia ca urmare a interacțiunilor medicamentoase poate fi necesară monitorizarea nivelului de medicamente și ajustarea dozei.

- În caz de bradicardie simptomatică persistentă datorată blocului AV sau disfuncției recurente a nodului sinusal cu pauze:

- Toate medicamentele care provoacă bradicardie trebuie oprite;

- Trebuie administrate izoprenalină și atropină;

- Trebuie luată în considerare implantarea temporară a pacemakerului cardiac;

- După recuperarea din infecția cu COVID-19, necesitatea implantării permanente de pacemaker ar trebui reevaluată.

6. Hipertensiunea arterială și COVID-19

Virusul Corona de tip nou are tropism pentru tractul respirator cu evoluarea spre forme grave și critice de pneumonii virale și detresare respiratorie (SARS) la anumite categorii vulnerabile de populație. Vârsta, sexul și comorbiditățile ar fi factorii majori de risc predispozanți către o evoluție clinică nefavorabilă a infecției COVID. Vârsta a fost unul din cei mai importanți determinanți ai riscului de deces, acesta sporind

gradual în raport cu senescenta. Astfel, conform statisticilor declarate de către Chinese Center of Disease Control and Prevention, rata mortalității în funcție de vârstă a fost următoarea: în grupul de vârstă 10-39 ani - 0.2%, 40-49 ani - 0.4%, 50-59 ani - 1.3%, 60-69 ani - 3.6%, 70-79 ani - 8.0% și ≥ 80 ani - 14.8 %. A fost observată și o disparitate de sex privind mortalitatea, bărbații fiind cei mai vulnerabili. În China, rata medie a mortalității a fost de 2,8% la pacienții de sex masculin, comparativ cu 1,7 % la cei de sex feminin. Explicația ar rezida în posesiunea unui set dublu de cromozomi XX de către sexul feminin, or, la acest nivel sunt localizate numeroase gene codificatoare ale sistemului renin-angiotensina-aldosteron și a răspunsului imun. Adicional, estrogenului s-ar fi incriminat și un rol important în modularea răspunsului imun, astfel sexul feminin având un profil imunologic și hormonal mai favorabil comparativ cu bărbații.

Pacienții cu factori de risc cardiovascular stabiliți, inclusiv hipertensiune arterială (HT), diabet zaharat (DZ), obezitate, bolile cerebrovasculare (BCV) sunt identificați ca prezentând un exces de mortalitate important în cadrul infecției COVID. Statisticile mondiale sugerează o corelare negativă între vârsta avansată, evoluția nefavorabilă și prezența bolilor cardiovasculare, or, odată cu avansarea în vârstă, are loc o asociere mai frecventă a acestor condiții patologice. Cea mai frecventă afecțiune cardiovasculară raportată de studiile și registrele de date din China a fost hipertensiunea arterială (HT). Astfel, din 1099 de pacienți COVID pozitivi, HT a fost constatată la 23,7% infectați, diabet zaharat - 16,2%, boală coronariană - 5,8% și boală cerebrovasculară - 2,3% [59, 60]. Într-un alt studiu asupra a 140 de persoane spitalizate pe motiv de infecție SARS CoV-2, 30% au prezentat anamneză de HT, iar 12% au raportat prezența diabetului zaharat [61, 62]. O publicație recentă din JAMA Internal Medicine a menționat că din 201 de participanți COVID pozitivi, 84 au dezvoltat sdr. de sindrom respiratorii acute (ARDS). Dintre acestea, 27,4% au fost hipertensivi. Prin comparație, doar 13,7% din cei care nu au evoluat spre ARDS au prezentat anamneză de HT.

Datele statistice acumulate semnaleză o prevalență mai înaltă a HT preexistentă printre pacienții COVID pozitivi, care au evoluat spre forme severe de infecție, dar această asociere nu este neapărat una cauzală. Cauzalitatea între severitatea infecției COVID, HT și medicația convențional activă asupra SRAA indicată tradițional, persistă a fi în „zona gri”. Editorialul The Lancet a făcut public un studiu asupra factorilor de risc predispozanți către o evoluție mai nefavorabilă a infecției. Vârsta s-a asociat independent cu excesul de mortalitate intraspitalicească

(10,0% în grupul de vârstă ≥ 65 ani vs. 4,9% cu vârsta ≤ 65 ani), or, odată cu avansarea în vârstă are loc asocierea unui număr tot mai mare de comorbidități [63].

Grupul de lucru pe HT și COVID al Societății Europene de Hipertensiune (ESH) a elaborat un review cu referire la HT, SRAA și riscul de infecții ale tractului respirator inferior (<https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa100>). Recomandările curente nu susțin discontinuarea blocantelor SRAA la pacienții stabili care se confruntă cu infecția COVID.

În prezent, ESH reconfirmă recomandările anterioare:

- Nu exista dovezi certe care ar confirma asocierea HT per-se cu un risc sporit de infecție COVID.
- Indicațiile de tratament cu ACEI și ARB la pacienții stabili COVID diagnosticați sau aflați la risc de contractare a virusului vor fi cele recomandate de ghidurile pe HT (2018) [64].
- Datele acumulate până la momentul actual nu susțin utilizarea diferențială a blocantelor SRAA (ACEI sau ARB) la pacienți COVID-19.
- La pacienți cu evoluție severă a infecției COVID, cu sepsis sau instabilitate hemodinamică, este necesară discontinuarea de la caz la caz a medicației convențional active asupra SRAA sau altor agenți antihipertensivi, în conformitate cu recomandările ghidurilor respective.
- Sunt necesare studii extensive care ar viza impactul HT și agenților antihipertensivi, în particular al blocantelor SRAA, asupra parcursului clinic al infecției COVID-19.

7. Insuficiența cardiacă și COVID-19: postulate clinico-diagnostice și terapeutice

Pacienții cu insuficiență cardiacă au un risc crescut pentru evoluție severă și complicații semnificative ale COVID-19.

Insuficiența Cardiacă Acută

Informațiile despre evoluția și managementul insuficienței cardiace acute (ICA) la pacienții cu COVID-19 sunt limitate. Într-un raport, 23% dintre toți pacienții spitalizați au dezvoltat insuficiență cardiacă, iar prevalența acesteia a fost semnificativ mai mare în cazurile letale în comparație cu supraviețuitorii [65]. O analiză a cauzelor mortalității la pacienții cu COVID-19 (150 spitalizați/68 decedați) a relevat că asocierea dintre insuficiența respiratorie, injuria miocardică plus insuficiența cardiacă au fost responsabile pentru 7% și, respectiv, 33% dintre cazurile fatale [66]. Există mai multe mecanisme de dezvoltare a ICA în COVID-19, care nu se exclud reciproc, și anume:

1. Injuria miocardică acută, definită prin majorarea troponinei I înalt senzitive (hs-cTnI) > 99 percentilă a ULN) sau modificări nou apărute la ECG sau ecocardiografie survine la 8% dintre pacien-

ții cu COVID-19 [67]. Aceasta poate fi cauzată de ischemie, infarct sau inflamație (miocardită). La pacienții cu infecție severă, dovezile de leziune miocardică acută sunt prezente în 22,2–31% [65, 68, 69]. Leziunea miocardică acută s-a asociat mai frecvent cu niveluri semnificativ mai mari de N-terminal propeptida natriuretică de tip B (NT-proBNP) (mediana - 1689 pg/ml) [70].

2. Sindromul de detresă respiratorie acută, hipoxemia, insuficiența renală acută, hipervolemia, cardiomiopatia indusă de stres și inflamația sistemică („furtuna citokinică”), caracteristice unei evoluții severe a infecției și a disfuncției multiple de organe, ar putea contribui la dezvoltarea insuficienței cardiace acute sau la exacerbarea insuficienței cardiace cronice în COVID-19;
3. Aritmia cardiacă susținută și cea repetitivă poate duce la deteriorarea funcției cardiace. Aritmiile cardiace au fost descrise la 16,7% dintre toți pacienții spitalizați cu COVID-19 și la 44,4% dintre pacienții spitalizați în secția de terapie intensivă [68].

Puncte cheie în insuficiența cardiacă acută la bolnavii cu COVID-19:

- ICA poate complica evoluția clinică a COVID-19, în special în cazurile severe.
- Mecanismele fiziopatologice ale ICA în COVID-19 pot cuprinde: ischemia miocardică, infarctul miocardic sau inflamația (miocardita), sindromul de detresă respiratorie acută, insuficiența renală acută și hipervolemia, cardiomiopatia indusă de stres și tahiaritmia.
- Pneumonia cauzată de COVID-19 poate duce la înrăutățirea statutului hemodinamic până la șoc din cauza hipoxemiei, deshidratării și hipoperfuziei.
- Prezentarea clinică, comorbiditățile cardiovascular preexistente și datele imagistice sugestive pentru insuficiența cardiacă (de ex., cardiomegalia și/ sau hidrotoracele bilateral) au o importanță majoră.
- Majorarea semnificativă a nivelului seric al proteinelor natriuretice (BNP/NT-proBNP) la fel sugerează prezența ICA. Ecocardiografia transtoracică la patul pacientului este admisă, însă cu prudență maximă pentru a preveni contaminarea personalului medical sau/și a echipamentului medical.
- Strategia terapeutică a ICA rămâne neschimbată indiferent de coexistența COVID-19.

Miocardita.

În prezent, incidența, mecanismele de bază și factorii de risc ai miocarditei asociate cu SARS-CoV-2 sunt neclare. Recent, au fost raportate 4 cazuri – pacienți cu încărcătură virală ridicată care au dezvoltat ulterior miocardită fulminantă [71]. Într-un alt caz a fost descrisă evoluția bolii la un bărbat în vârstă de

38 de ani care prezenta dureri toracice, hipotensiune, pneumonie bilaterală cu revărsat pleural și elevarea segmentului ST la ECG, dar cu angiograma coronariană realizată prin tomografie computerizată – normală [72]. Ecocardiografia a demonstrat dilatarea cavităților cardiace și a demonstrat dilatarea ulterioară miocardită fulminantă [71]. Într-un alt caz a fost descrisă evoluția bolii la un bărbat în vârstă de 38 de ani care prezenta dureri toracice, hipotensiune, pneumonie bilaterală cu glucocorticoizi parenteral în doze mari, terapie antiinflamatoare și imunoglobuline, împreună cu alte măsuri terapeutice.

Puncte-cheie privind miocardită la pacienții cu infecția SARS-CoV-2 :

- Experiența clinică limitată indică faptul că SARS-CoV-2 poate duce la miocardită fulminantă;
- Miocardita trebuie suspectată la pacienții cu COVID-19 și dureri toracice cu debut acut, modificări ECG ale segmentului ST, aritmie cardiacă și instabilitate hemodinamică. În plus, ar putea fi prezente dilatarea ventriculului stâng, hipokinezia globală sau multisegmentară a miocardului ventriculului stâng și creșterea semnificativă a nivelului seric al troponinei cardiace și a proteinelor natriuretice (BNP sau NT-proBNP) fără o afectare coronariană semnificativă.
- Suspiciunea de miocardită trebuie să apară în special la pacienții cu COVID-19 și ICA/șoc cardiogen fără afectare cardiacă în antecedente.
- Pentru excluderea patologiei coronariene concomitente este recomandată angiografia coronariană prin tomografie computerizată;
- Rezonanța magnetică nucleară cardiacă (dacă este disponibilă) poate fi utilizată pentru concretizarea diagnosticului;
- Biopsia endomiocardică nu este recomandată la pacienții cu COVID-19 cu suspiciune la miocardită;
- Nu există recomandări clare pentru tratamentul miocarditei asociate cu SARS-CoV-2

Puncte-cheie în insuficiența cardiacă cronică

- Riscul de infecție cu SARS-CoV-2 poate fi mai mare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică (ICC) datorită vârstei înaintate și prezenței mai multor co-morbidități, ceea ce impune instruirea pacienților întru respectarea deosebit de riguroasă a măsurilor de protecție, care vizează prevenirea transmiterii bolii;
- La pacienții cu insuficiență cardiacă suspectați de infecția cu COVID-19, evaluarea

clinică de rutină, măsurarea temperaturii cu dispozitive non-contact, modificările electrocardiografice (aritmii, ischemie miocardică), radiografia toracică (cardiomegalie, pneumonie COVID-19) și analizele de laborator (majorarea VSH, fibrinogenului, proteinei C-reactive asociate cu limfocitopenia pot sugera prezența pneumoniei COVID-19 și constituie indicii pentru diagnostic;

- Din cauza sensibilității relativ reduse a radiografiei toracice în detectarea pneumoniei COVID-19, la pacienții cu o suspiciune clinică majoră (tahipnee, hipoxemie), dar cu descoperiri ambigue la radiografia toracică se recomandă efectuarea tomografiei computerizate toracice [73].
- Ecocardiografia (EcoCG) transtoracică este deosebit de importantă nu doar pentru evaluarea disfuncției miocardului în insuficiența cardiacă, dar și pentru a evalua pacienții suspecți de dezvoltarea miocarditei asociate cu SARS-CoV-2 [74].
- EcoCG transtoracică și tomografia computerizată toracică sunt utilizate pentru aprecierea evoluției;
- Pacienții cu ICC trebuie să respecte deosebit de strict măsurile de protecție individuală pentru prevenirea infecției;
- Pacienții cu insuficiență cardiacă compensată (fără urgențe cardiace) trebuie să se abțină de la vizitele la spital;
- Terapia medicală recomandată de ghidurile existente pentru pacienții cu ICC, inclusiv beta-adrenoblocanțele, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei II (IECA-II), blocații receptorilor angiotensinei (BRA), sacubitril/valsartan și antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi, trebuie continuată indiferent de prezența COVID-19;
- Telemedicina trebuie luată în considerare ori de câte ori este posibil, pentru a oferi recomandări și pentru a supraveghea la distanță pacienții stabili cu ICC.
- În timpul tuturor procedurilor medicale, se va acorda o atenție deosebită prevenirii transmiterii virusului către personalul medical.

Tratamentul insuficienței cardiace cronice

SARS-CoV-2 pătrunde în celule prin intermediul receptorilor enzimei de conversie a angiotensinei II (ACE2), iar unele date indică faptul că IECA-II și BRA pot majora expresia ACE2 [75], crescând, astfel, ipotetic susceptibilitatea la infecție. Recent, o serie de cazuri clinice a 12 pacienți cu COVID-19

asociat cu sindromul de detresă respiratorie acută, a demonstrat că nivelurile plasmatice de angiotensină II (Ang II) au fost semnificativ ridicate și asociate liniar cu încărcătura virală și leziunea pulmonară [71]. Acest fapt a sugerat că tratamentul cu BRA ar putea avea un efect benefic în reducerea leziunii pulmonare mediate de Ang II. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru rezolvarea controverselor privind rolul IECA/ BRA în evoluția COVID-19.

În prezent, nu există dovezi clinice ale unei asocieri între tratamentul cu IECA/ BRA și susceptibilitatea la infecție sau evoluția clinică. Întreruperea tratamentului permanent poate crește riscul de exacerbare a insuficienței cardiace [76]. Datele disponibile susțin continuarea terapiei medicale recomandate de ghidurile curente indiferent de prezența COVID-19 [77]. Pacienții cu COVID-19 pot deveni hipotensivi din cauza deshidratării și deteriorării hemodinamice, prin urmare, este necesară ajustarea dozelor de medicamente.

Recomandările pentru pacienții cu ICC în perioada pandemiei COVID-19 cuprind 4 aspecte importante: stilul de viață, auto-monitorizarea la domiciliu, terapia medicamentoasă și reabilitarea fizică subliniind faptul că aceștia fac parte din grupul de risc de evoluție severă a COVID-19 și dezvoltarea complicațiilor. Riscul este mult mai mare pentru pacienții vârstnici cu co-morbidități [78].

Telemedicina și livrarea medicamentelor la domiciliu

Utilizarea cât mai largă a telemedicinii ar trebui încurajată pentru a reduce riscul de transmitere a SARS-CoV-2, atât la pacienții cu insuficiență cardiacă, cât și la personalul medical. Ori de câte ori este posibil, prin intermediul telemedicinii se vor oferi recomandări și se vor supraveghea pacienții cu insuficiență cardiacă stabilă. Aceeași cale va servi pentru a direcționa pacienții spre instituțiile medicale corespunzătoare în situațiile de urgență. Este recomandabil ca personalul medical să contacteze telefonic pacienții aflați la domiciliu pentru a verifica aderența la tratament, necesitatea vizitelor la spital, dar și pentru a oferi suport psihologic. Dacă este posibilă (și necesară), livrarea la domiciliu a medicamentelor administrate de lungă durată pentru insuficiența cardiacă cronică reprezintă o opțiune viabilă.

**Particularități de îngrijire a pacienților cu dispo-
zitiv de asistare a ventriculului stâng și după
transplant cardiac** Prezența dispozitivului de asistare a ventriculului stâng mărește susceptibilitatea pacientului la infecție și trebuie utilizate toate măsurile necesare pentru a preveni transmiterea virală. Este recomandată monitorizarea atentă și managementul

terapiei anticoagulante, deoarece atât COVID-19, cât și medicamentele antivirale pot afecta dozarea anticoagulantelor. Dacă este posibil din punct de vedere tehnic, evaluarea funcției ventriculului stâng prin telemonitoring este de preferat. De asemenea, trebuie aplicate recomandările generale pentru toți pacienții cu dispozitiv de asistare a ventriculului stâng indiferent de infecția COVID-19.

Susceptibilitatea la infecție și evoluția clinică a COVID-19 la pacienții cu transplant cardiac este necunoscută. Recent, au fost descrise două cazuri de COVID-19 și transplant cardiac din China (unul cu evoluție ușoară, altul mai severă) [79]. Simptomele prezentate au fost similare cu cele ale pacienților imunocompetenți, incluzând febră, marcheri inflamatori crescuți (de exemplu, proteina C-reactivă), limfocitopenie și opacități bilaterale de tip „sticlă mată” la tomografia computerizată toracică. Tratamentul pacientului cu infecție mai severă a inclus întreruperea temporară a medicamentelor imunosupresoare și inițierea glucocorticoizilor în doză mare, imunoglobuline și antibiotice din grupa fluorquinolonelor, împreună cu alte tratamente. De remarcat, că ambii pacienți și-au revenit și nu au avut rejet de transplant. Un alt studiu, care a inclus 87 de pacienți cu transplant cardiac din China, a indicat faptul că aderarea mai riguroasă la măsurile de prevenție a determinat o rată mai scăzută a infectării potențiale și a dezvoltării bolii manifeste [80]. Este important că toți pacienții s-au recuperat complet după tratament.

Puncte cheie.

- Pacienții cu dispozitiv de asistare a ventriculului stâng au o susceptibilitate mai mare la infecție, din acest motiv trebuie aplicate măsuri preventive stricte pentru evitarea contaminării;
- Beneficiarii de transplant cardiac pot avea un risc mai mare de evoluție gravă a COVID-19, prin urmare, trebuie recomandată respectarea riguroasă a măsurilor de prevenție pentru a evita infecția;
- Datele despre prezentarea și prognosticul COVID-19 la pacienții cu transplant cardiac sunt limitate. Cu toate acestea, rezultatele clinice variabile observate la pacienții cu transplant de organe solide în timpul epidemiilor anterioare cu coronavirus (SARS și MERS) [81,82], sugerează să fie recomandată spitalizarea, monitorizarea atentă și tratamentul corespunzător al pacienților cu transplant de inimă și COVID-19.

8. Hemostaza și COVID-19: aspecte diagnostice și terapeutice

Mai multe observații recente în Franța și Italia susțin că embolia pulmonară severă este foarte frecventă la pacienții spitalizați cu COVID-19, cu o incidență a evenimentelor mai mare de 10% în secțiile de terapie intensivă (date nepublicate, Strasbourg, Lille, Grenoble, Cremona, Italia). Monitorizarea biologică, în special a parametrilor hemostazei, este indispensabilă în tratamentul pacienților, deoarece anumite devieri (în special creșterea concentrației de D - dimeri) sunt asociate cu cele mai severe forme clinice și cu un risc trombotic crescut. Prin urmare, detectarea precoce a acestor anomalii potențial predictive contribuie la prescrierea optimizată a terapiei anticoagulante.

Există mai multe moduri prin care pandemia COVID-19 poate afecta prevenirea și gestionarea bolilor trombotice și tromboembolice.

În primul rând, efectele directe a noului coronavirus sau efectele indirecte ale infecției, cum ar fi consecințele hipoxiei și proceselor inflamatorii severe, starea critică și factorii de risc tradiționali subiacenți, pot predispute pacienții la evenimente trombotice. Rapoartele preliminare sugerează că anomaliile hemostatice, inclusiv coagularea intravasculară diseminată (CID), apar la pacienții afectați de COVID-19 [83, 84].

În al doilea rând, tratamentele în curs de studiere aplicate în tratarea COVID-19 pot avea interacțiuni medicamentoase cu agenții antiplachetari și anticoagulante.

În al treilea rând, din cauza alocărilor unidirecționate de resurse sanitare și a recomandărilor de distanțare socială, pandemia, poate afecta negativ îngrijirea pacienților fără COVID-19, dar care se prezintă cu evenimente trombotice. De exemplu, percepția (greșită) că agenții antitrombotici conferă un risc crescut pentru contractarea COVID-19, poate duce la întreruperea neadevărată a tratamentului antitrombotic de către unii pacienți.

COVID-19 și parametrii Hemostatici

Cele mai consistente anomalii hemostatice în COVID-19 includ trombocitopenie ușoară [85] și niveluri crescute de D dimeri [86], care sunt asociate cu o probabilitate mai mare în necesitatea ventilației mecanice, admitere în unitate de terapie intensivă sau deces. Datele referitoare la alte teste sunt mai puțin sigure și adesea contradictorii [87]. Severitatea bolii este asociată variabil cu prelungirea timpului de protrombină (TP), a raportului internațional normalizat (INR) și a timpului de trombină (TT) [88] și prezentându-se o tendință către timpul de tromboplastină parțial activat scurtat (TTPa) [89]. Autorii au raportat o mortalitate

de 11,5% la pacienții cu pneumonie COVID-19 și au remarcat că 71,4% din aceste decese aveau profiluri de coagulare anormale, corespunzătoare sindromului de coagulare intravasculară diseminată (DIC), conform criteriilor Societății Internaționale de Tromboză și Hemostază (ISTH) [90]. Totodată, o meta-analiză a 1779 de pacienți cu COVID-19 a constatat că gradul de trombocitopenie a corelat cu severitatea bolii (OR, 5,1; IC 95%, 1,8-1,46), trombocitopenia severă asociindu-se cu rate mai mari de deces [91]. Este interesant faptul că 57,1% dintre cei care nu au supraviețuit în studiul lui Tang și colab., (12 din 21) au prezentat trombocitopenie severă (7 (33,3%) au avut $50 \sim 100 \times 10^9 / L$ și 5 (23,8%) au avut $< 50 \times 10^9 / L$ trombocite).

Trombocitopenia este o componentă-cheie în diagnosticul CID sd., datele din acest studiu ridică întrebarea dacă trombocitopenia în COVID-19 este o parte a CID-ului indus de septicemie și / sau o interacțiune directă placheta-virală și, dacă da, care este probabilitatea acestei interacțiuni pentru gazdă sau virus și care sunt mecanismele posibile. Aceste întrebări merită să fie examinate în continuare în studiile de cercetare.

Există multiple dovezi că trombocitele interacționează direct cu agenți patogeni virali prin intermediul receptorilor de recunoaștere a patogenilor (RRP) și acesta este o parte a rolului lor în combaterea infecțiilor. Trombocitele exprimă RRP-uri, cum ar fi receptorii C-typelectină și receptorii similari TLR-3, -7 și -9, despre care se raportează că au un rol în infecțiile trombocitare⁽¹⁰⁾. Această interacțiune duce ulterior la activarea plachetelor și la eliberarea de molecule cu activitate antivirală incluzând kinocidine și alte peptide microbicide. Trombocitele activate sunt capabile de a produce radicali de oxigen și pot interacționa și cu alte celule imune, cum ar fi leucocitele, care pot combate și elimina agenții patogeni virali. Trombocitele activate sunt eliminate de circulație de către sistemul reticuloendotelial [92].

S-a raportat trombocitopenie cu mai multe infecții virale, precum HIV, gripă, Hepatită B și C, citomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV) și Rhinovirus. Virușii pot interacționa direct cu trombocitele, modificând astfel numărul și/sau funcția acestora [93, 94]. Se raportează interacțiuni a receptorilor specifici trombocitari cu virușii. Au fost explicate diverse mecanisme, depinzând de tipul virusului. Acestea includ: declanșarea inflamației sistemice și eliminarea plachetelor activate prin macrofage splenice/hepatice și/sau fagocitoză de neutrofile, cum ar fi în cazul gripei și rinovirusurilor, suprimarea producției de trombocite sau creșterea distrugerii trombocitelor, cum ar fi în cazul herpesului și virusului simian, și an-

ticorpii anti-virali prezentând interacțiuni încrucișată cu integrine de suprafață plachetară, cum ar fi cazul în adenovirus (integrinaplachetară GPIIb/IIIa) [93, 95].

Pentru trombocitopenie asociată cu sindromul respirator acut sever coronavirus (SARS-CoV), virusul cel mai apropiat de COVID-19, au fost sugerate mai multe mecanisme posibile, incluzând dezvoltarea autoanticorpi sau complexe imune, care mediază clearance-ul, infectarea directă a celulelor stem / progenitoare hematopoietice și a liniei megakariocitare prin CD13 sau CD66a, ceea ce duce la scăderea producției de trombocite, creșterea nivelului de trombo-modulină care duce la activarea patologică a căii de coagulare și consumul de trombocite, și concentrații plasmatice crescute ale activatorului tisular de plasminogen, reflectând creșterea fibrinolizei [96].

Chen și colab. a descris că pacienții cu SARS au număr de limfocite și trombocite semnificativ mai scăzute și niveluri semnificativ mai mari de molecula-1 de adeziune a celulelor vasculare solubile - (sVCAM-1) și ligandul Fas solubil (sFasL) comparativ cu pacienții sănătoși [97]. Cu toate acestea, nu este clar dacă calea apoptotică este responsabilă pentru reducerea numărului de celule sanguine sau dacă sFasL și sVCAM-1 reflectă afectare vasculară sau tisulară. Până în prezent, nu este clar mecanismul exact al trombocitopeniei induse de COVID-19.

Cu toate acestea, nu se știe nici dacă aceste modificări hemostatice au un efect specific al SARS-CoV-2 sau sunt o consecință a furtunii de citokine care precipită debutul sindromului de răspuns inflamator sistemic (SRIS), așa cum s-a observat în alte boli virale [98]. O altă considerație care nu a fost încă investigată este că modificările hemostatice observate în infecția cu COVID-19 sunt legate de disfuncția hepatică [99]. Un studiu recent a raportat 3 cazuri cu COVID-19 sever și infarct cerebral, unul asociat cu ischemie bilaterală a membrelor, asociat cu nivele crescute de anticorpi antifosfolipidici [100].

Medicamente în cercetare pentru COVID-19 și considerații în boala trombotică

Multe medicamente sunt testate în managementul COVID-19, în special pentru pacienții care dezvoltă o boală severă. Unele dintre aceste medicamente au interacțiuni clinic importante cu agenți antiplachetari sau anticoagulante. Mai mult, câțiva dintre acești agenți au fost asociați cu un risc crescut pentru evenimente trombotice sau pentru trombocitopenie în studiile anterioare asupra populațiilor non COVID-19. De exemplu, bevacizumab, un anticorp monoclonal care se leagă de factorul de creștere endotelial vascular (VEGF) și este în curs de utilizare pentru COVID-19, este asociat cu un risc crescut pen-

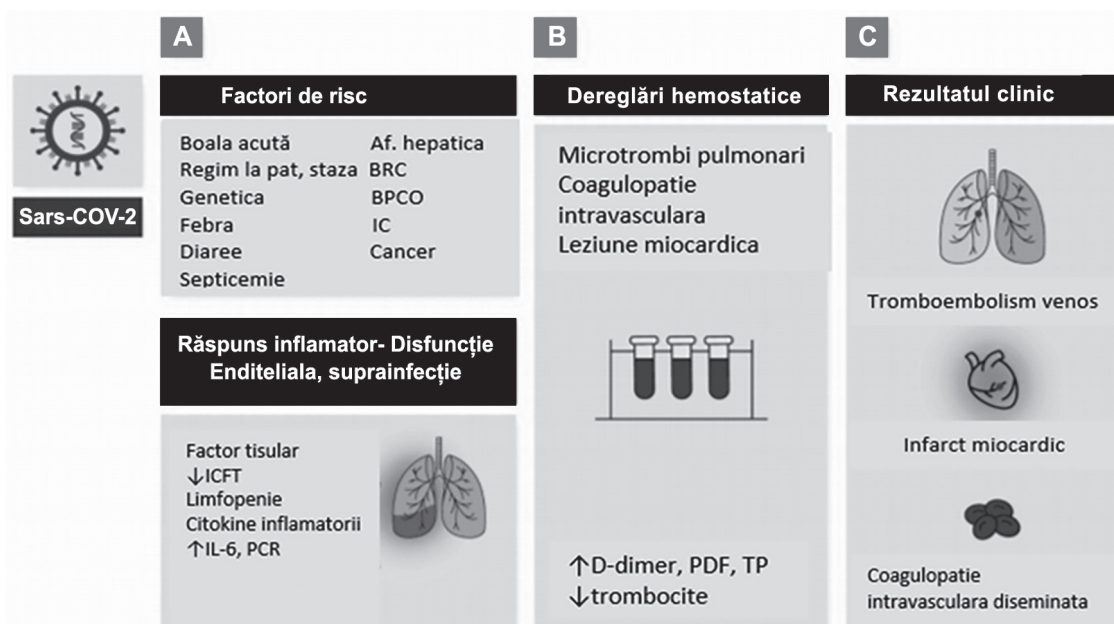


Figura 5. Factorii determinanți ai apariției dereglărilor hemostatice la pacienții cu Sars-Cov-2

tru evenimente cardiovasculare adverse, inclusiv IM, accidente cerebrovasculare și TEV [101]. Alternativ, fingolimod, un agent imunomodulant, care a fost încercat pentru COVID-19, poate reduce leziunile de reperfuzie și poate îmbunătăți rezultatele la pacienții care suferă de AVC acut. Hydroxychloroquine, care a primit recent autorizația de utilizare pentru tratamentul COVID-19, poate exercita proprietăți potențial antitrombotice, în special împotriva anticorpilor antifosfolipidici [102].

Medicamente în cercetare pentru COVID-19 și agenții antitrombotice

Cercetătorii studiază preparatele pentru tratamentul în COVID-19 care pot avea interacțiuni cu agenții antiplachetari. Lopinavir / ritonavir este un inhibitor de protează și inhibă metabolismul CYP3A4. Deși metabolitul activ a clopidogrelului este format în cea mai mare parte din CYP2C19, inhibarea CYP3A4 poate duce, de asemenea, la reducerea dozei eficiente de clopidogrel. În schimb, inhibarea CYP3A4 poate crește efectele ticagrelorului. Prin urmare, utilizarea concomitentă a acestor agenți împreună cu lopinavir / ritonavir trebuie să fie atenționate. Deși există date clinice limitate, ar putea fi luată în considerare studierea funcției trombocitelor P2Y12 pentru a ghida utilizarea clopidogrelului sau a ticagrelorului în acest cadru. Ca alternativă, în absența contraindicațiilor, se recomandă utilizarea prasugrelului, care nu este predispus la aceste interacțiuni [103, 104, 105].

Remdesivir, un inhibitor-nucleotid-analog al ARN-polimerazei dependente de ARN, se presupune că este un inductor al CYP3A4; cu toate acestea, în prezent, nu sunt recomandate ajustări a dozei pentru

agenții antiplachetari. De remarcat, nu există interacțiuni medicamentoase majore între medicamentele în cercetare în COVID-19 și agenții antiplachetari parenterali, cum ar fi cangrelorul și inhibitori ai glicoproteinei IIb / IIIa.

Lopinavir / ritonavir poate influența alegerea și doza anticoagulantelor. De exemplu, antagoniștii vitaminei K, apixaban și betrixaban pot necesita ajustarea dozei, în timp ce edoxaban și rivaroxaban nu ar trebui să fie coadministrate cu lopinavir / ritonavir. Tocilizumab, un inhibitor al IL-6, crește expresia CYP3A4; cu toate acestea, în prezent nu sunt recomandate ajustarea dozei anticoagulantului la utilizarea concomitentă cu tocilizumab. Nu există interacțiuni medicamentoase majore între preparatele în cercetare pentru COVID-19 și anticoagulantelor parenterale.

COVID-19 și tromboembolismul venos. Stratificarea riscului și profilaxia în spital

Pacienții spitalizați cu boală medicală acută, inclusiv infecții, precum pneumonia, prezintă un risc crescut de tromboembolism venos (TEV) [106]. Anticoagularea profilactică reduce riscul de TEV la pacienții spitalizați pentru boală acută, utilizarea căreia este stipulată în ghidurile și protocoalele clinice. Actualmente sunt disponibile o multitudine de scoruri pentru evaluarea riscului de TEV (de exemplu, modelele Caprini, IMPROVE și Padua) [107-112]. Alegerea modelului specific de evaluare a riscului poate varia în funcție de sistemul de sănătate. Totuși, pentru pacienții internați cu COVID-19, stratificarea riscului de TEV trebuie efectuată similar celorlalți pacienți cu maladii acute. Un studiu recent din China, folosind modelul Padova, a raportat că 40% dintre pacienții

spitalizați cu COVID-19 aveau un risc ridicat de TEV. Studiul nu a furnizat date despre utilizarea profilaxiei TEV sau asupra evenimentelor TEV incidentale [113]. Pacienții spitalizați cu COVID-19 cu insuficiență respiratorie sau comorbidități (de exemplu, cancer activ sau insuficiență cardiacă) [114], pacienții care sunt imobilizați la pat și cei care necesită terapie intensivă trebuie să beneficieze de profilaxie farmacologică a TEV, cu excepția cazurilor cu contraindicații.

Alegerea agentului și doze se bazează pe recomandările disponibile [114]. Ghidurile Organizației Mondiale a Sănătății recomandă profilactic zilnic heparine cu greutate moleculară mică (HGMM) sau heparină nefracționată (HNF) subcutanată de două ori pe zi [115]. Dacă este contraindicată profilaxia farmacologică, profilaxia mecanică a TEV (compresia pneumatică intermitentă) trebuie luată în considerare la pacienții imobilizați. Lipsa unei doze clare utilizată în profilaxia farmacologică a TEV este probabil asociată cu rezultate mai slabe [116]. În acest sens, regimul de dozare de HGMM o dată pe zi poate fi avantajoasă față de HNF pentru a reduce utilizarea echipamentelor individuale de protecție (EIP) și expunerea personalului sanitar.

O atenție suplimentară atragem față de pacientele gravide cu COVID-19. Riscul de TEV este crescut *per se* în timpul sarcinii și în perioada postpartum [117,118]. Deși sunt disponibile date limitate, femeile gravide internate în spital cu infecție COVID-19 sunt susceptibile să aibă un risc crescut de TEV. Este rezonabil să se evalueze riscul de TEV și să se ia în considerare tromboprofilaxia farmacologică, mai ales dacă au alți factori de risc tromboembolic.

Diagnosticul tromboembolismului venos la pacienții cu COVID-19

Așa cum s-a descris mai sus, nivelurile ridicate de D-dimeri este o constatare comună la pacienții cu COVID-19 [119] și nu garantează prezența TEV acut în absența manifestărilor clinice sau a altor informații confirmatoare. Cu toate acestea, suspiciunea pentru TEV ar trebui să fie ridicată în cazul simptomelor tipice pentru trombozei venoase periferice (TVP), hipoxemie disproporționată față de patologii respiratorii cunoscute sau disfuncția acută a ventriculului drept inexplicabilă.

O provocare diagnostică apare în rândul pacienților cu COVID-19, deoarece studiile imagistice utilizate pentru a diagnostica TVP sau embolismului pulmonar (EP) pot să nu fie utilizate, având în vedere riscul de a transmite infecția către alți pacienți sau lucrători din domeniul sănătății și, probabil, datorită instabilității pacientului. Mai mult decât atât, investigațiile imagistice pot fi dificil de efectuat în cazul

pacienților cu SDRA sever care necesită poziționare forțată (prone). Ecografia membrelor inferioare este de asemenea limitată din cauza poziționării pacientului. Determinarea funcției ventriculului drept (VD) în această situație poate fi o constatare crucială, justificând necesitatea unor metode de diagnostic și tratament a EP [120]. Există probabilitate ca TEV să rămână subdiagnosticat la pacienții cu COVID-19 sever. Acest lucru este important, deoarece SDRA la pacienții cu COVID-19 este, în sine, un potențial factor etiologic pentru vasoconstricția pulmonară hipoxică, hipertensiunea pulmonară și insuficiența ventriculară dreaptă. Ischemiile suplimentare din cauza EP pot fi nerecuperabile.

Rolul anticoagulării terapeutice empirice, fără un diagnostic de tromboembolism venos

Având în vedere tulburările hemostatice discutate mai sus și observațiile bolilor virale anterioare [121], unii clinicieni utilizează anticoagulare parenterală cu doză intermediară sau completă (terapeutică) (mai degrabă decât administrare profilactică) pentru îngrijirea de rutină a pacienților cu COVID-19 [122], înaintând ipoteza că poate conferi beneficii pentru prevenirea trombozei microvasculare. Cu toate acestea, datele existente sunt foarte limitate, bazate pe o analiză a subgrupurilor (N = 97) dintr-un studiu retrospectiv unic, cu control limitat [123]. Un studiu unicentric din China a sugerat că nivelurile de D-dimer > 1,500ng /ml au o sensibilitate de 85.0% și specificitate de 88,5% pentru detectarea evenimentelor de TEV. Cu toate acestea, studiul a fost limitat de mărimea mică a eșantionului și de lipsa validării. În acest moment, în timp ce practicienii utilizează o varietate de doze profilactice, intermediare sau terapeutice de anticoagulate, dozele optime la pacienții cu COVID-19 sever rămân necunoscute și necesită investigații ulterioare. Majoritatea experților consideră suficientă anticoagularea profilactică, deși o minoritate consideră că doza intermediară sau cea terapeutică sunt rezonabile.

Profilaxie extinsă (post-externare) a tromboembolismului venos

Profilaxia extinsă cu HGMM [124] sau anticoagulate orale directe (DOAC) aplicate după externare pacientului cu maladie acută, [125] poate reduce riscul de TEV, în schimbul creșterii evenimentelor de sângerare, inclusiv sângerare majoră [126,127]. Deși nu există date specifice pentru COVID19, este rezonabil să se folosească stratificarea individualizată a riscului trombotic și hemoragic, urmată de profilaxie extinsă (până la 45 de zile) la pacienții cu risc crescut de TEV (de exemplu, mobilitate redusă, co-morbidități precum cancerul activ, și D-dimer ridicat (> de

2 ori față de limita normală), care au risc scăzut de sângerare [125, 128]).

Rolul tromboprofilaxiei pentru pacienții în carantină cu COVID-19 ușor, dar co-morbidități semnificative sau pentru pacienții fără COVID-19 care sunt mai puțin activi din cauza carantinei este incert. Acești pacienți trebuie sfătuiți să rămână activi acasă. În absența unor date de înaltă calitate, profilaxia farmacologică ar trebui rezervată pentru pacienții cu cel mai mare risc, inclusiv pentru cei cu mobilitate limitată și istoric de TEV în antecedente sau malignitate activă.

Tratamentul medicamentos a tromboembolismului venos în COVID-19

Anticoagularea terapeutică este elementul principal în tratamentul TEV [129]. Selecția unui agent antitrombotic necesită luarea în considerare a comorbidităților, cum ar fi disfuncția renală sau hepatică, trombocitopenie și funcția tractului gastrointestinal, iar agentul se va schimba probabil pe parcursul spitalizării până la momentul externării. La mulți pacienți bolnavi cu TEV, anticoagularea parenterală (de exemplu, HNF) este de preferat, deoarece poate fi anulată temporar și nu are interacțiuni medicamentoase cunoscute cu preparatele anti-COVID-19. Preocupările față de HNF, include timpul necesar pentru a obține TTPa terapeutic și creșterea expunerii lucrătorilor din asistența medicală pentru prelevarea frecventă a sângelui. Prin urmare, HGMM pot fi de preferat la pacienții care nu au nevoie de proceduri multiple. Beneficiile anticoagularii orale cu DOAC includ lipsa necesității de monitorizare, facilitatea planificării externării și gestionarea în ambulatoriu. Riscul potențial, poate fi deteriorarea clinică și lipsa disponibilității în timp util a antidotilor efectivi. Pentru pacienții care sunt pregătiți pentru 18 externare, DOAC sau HGMM ar fi de preferat, pentru a limita contactul pacienților cu servicii medicale necesare pentru monitorizarea INR în cazul AVK.

Utilizarea trombolizei dirijate pe cateter în timpul pandemiei ar trebui să se limiteze la cele mai critice situații. Trebuie evitată utilizarea nediscriminată a filtrelor de vena cava inferioară [130]. Embolismul pulmonar (EP) recurent, în pofida anticoagularii optime, sau TEV semnificativ din punct de vedere clinic, în prezența contraindicațiilor absolute pentru anticoagulare, ar fi unul dintre puținele scenarii în care poate fi luată în considerare plasarea unui filtru vena cava inferior. Chiar și după plasarea filtrului VCI, anticoagularea trebuie reluată cât mai repede posibil, iar acest lucru este adesea făcut cu doze în creștere treptată și cu atenție la sângerări.

În ceea ce privește strategiile de reperfuzie pentru EP acut, recomandările curente ar trebui respectate. Pacienții cu risc intermediar (conform clasificării ESC, EP sub-masiv conform clasificărilor anterioare)

re) [131,132] ar trebui să fie gestionate inițial cu anticoagulare și monitorizare atentă. În cazul deteriorării ulterioare, trebuie luată în considerare fibrinoliza sistemică de salvare, cu opțiuni dirijate de cateter, ca alternativă. Pentru pacienții cu instabilitate hemodinamică (EP cu risc înalt conform clasificării ESC, PE masivă conform clasificărilor anterioare) este indicată fibrinoliza sistemică, iar cea dirijată pe cateter fiind rezervată scenariilor în care fibrinoliza sistemică nu este potrivită. Inițierea procedurii de oxigenare membranară extracorporală (ECMO) este de preferat în cazurile cunoscute cu COVID-19 pozitiv sau stare incertă, mai degrabă decât strategii de sprijin care necesită utilizarea unui laborator de cateterizare sau a unei săli de operație

Marea majoritate a pacienților cu tromboză venoasă profundă acută simptomatică, trebuie tratați cu anticoagulante, cu tratament la domiciliu ori de câte ori este posibil. Câteva scenarii care pot necesita tehnici endovasculare acute (fie fibrinoliză locală, fie embolectomie) le includ pe cele cu tumefiere și inflamație sau simptome cu adevărat refractare.

Boală critică cu SARS-CoV-2 și managementul agenților antitrombotici

Riscul de TEV, care este crescut la pacienții bolnavi critici, este probabil și mai mare la cei cu SARS-CoV-2 asociat. Pe lângă tulburările hemostatice induse de infecție, imobilitatea, starea inflamatorie sistemică, ventilația mecanică și cateterele venoase centrale contribuie la riscul de TEV în UTI [133]. Deficiențele nutriționale și disfuncțiile hepatice pot interfera, de asemenea, în producerea factorilor de coagulare [134]. Modificările farmacocineticii la bolnavii critici pot necesita o ajustare a dozei de anticoagulant [135], din cauza unor factori care țin de absorbția, metabolismul și eliminarea renală (sau hepatică) a acestor medicamente în prezența disfuncției potențiale de organ. Anticoagularea parenterală este recomandată în majoritatea cazurilor în care terapia anticoagulantă este necesară. HNF poate fi utilizată la pacienții cu funcție renală deteriorată. Dacă nu sunt anticipate proceduri urgente, HGMM sunt o alternativă rezonabilă [136].

La pacienții care necesită ECMO, anticoagularea este frecvent necesară pentru a menține patenul circulației, în special la regim cu debit mai mic. Ratele de complicații nu sunt cunoscute la pacienții cu SARS-CoV-2, dar ratele de tromboză și hemoragie pot fi până la 53% și, respectiv, 16% în alte populații cu insuficiență respiratorie. Datele cu rezultate limitate disponibile pentru ECMO la pacienții cu SARS-CoV-2 sugerează rezultate slabe, 5 din 6 pacienți murind într-o serie și 3 din 3 în alta [137]. În prezent, nu există date suficiente pentru a recomanda nivele țintă

de anticoagulare pentru pacienții cu COVID-19 care necesită ECMO [138].

Sindromul de coagulare intravasculară diseminată și considerații pentru terapia antitrombotică. Diagnostic și management

Sindromul de coagulare intravasculară diseminată (CID) este frecvent întâlnit la pacienți critici [139], inclusiv la cei cu COVID-19 [140]. Nu este sigur dacă COVID-19 are caracteristici unice pentru a determina activarea directă a coagulării. Diagnosticul de CID este cel mai bine stabilit folosind calculatorul scorului ISTH DIC. Monitorizarea periodică de laborator a numărului de trombocite, TP, D-dimerilor și fibrinogenului la pacienții cu COVID-19 este importantă pentru a confirma coagulopatia.

Primul pas în managementul CID-ului este identificarea și tratarea condiției de bază. Superinfecțiile bacteriene trebuie tratate agresiv.

Pe lângă prevenirea VTE, profilaxia cu HGMM poate scădea generarea trombinei și poate modifica cursul CID-ului. Rezultatele preliminare, deși cu un număr mic de evenimente și o ajustare limitată, pot sugera un răspuns favorabil din profilaxia cu HGMM. Agenții antiplachetari cu durată lungă de acțiune trebuie în general evitați la majoritatea pacienților cu CID, cu excepția cazului în care este indispensabil (de exemplu, SCA recent sau implantarea stentului).

Pentru pacienții cu COVID-19 moderat sau sever 23 și o indicație pentru terapia antiplachetară duală (de exemplu, PCI în ultimele 3 luni sau IM recent) și cu CID suspect sau confirmat fără sângerare excesivă

deciziile pentru terapia antiplachetară trebuie individualizate. În general, este rezonabil să se continue terapia dublă antiplachetară dacă numărul de trombocite $\geq 50,000$, se reduce la terapia cu un singur antiplachetar dacă numărul de plachete $< 50,000$ și $\geq 25,000$ și se întrerupe dacă trombocitele sunt $< 25,000$. Cu toate acestea, aceste orientări trebuie individualizate. Recuperarea din DIC depinde de fibrinoliza endogenă care descompune trombi diseminați.

Tabelul 2.

Scorul ISTH DIC

Parametrii	Scor
Trombocite >100 x 10 ⁹ /L	0
50-100 x 10 ⁹ /L	1
<50 x 10 ⁹ /L	2
D-dimer Norma	0
Creștere moderată (1 – 10 ori de la limita normală)	2
Creștere semnificativă (> 10 ori peste normă)	3
Fibrinogen > 1.0 g/L	0
≤ 1.0 g/L	1
Creșterea timpului de protrombină < 3 s	0
3 – 6 s	1
> 6 s	2
Sindrom de coagulare diseminată intravasculară	≥ 5

Notă: ISTH – International Society on Thrombosis and Haemostasis; DIC – Disseminated intravascular coagulation

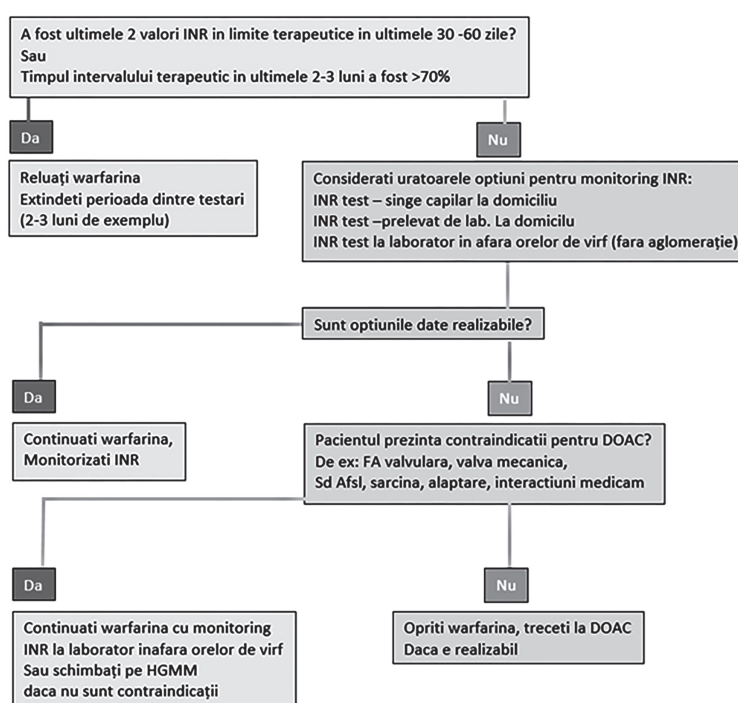


Figura 6. Algoritmul conduitei pacientului care administrează anticoagulant oral -antagonist al vitaminei K

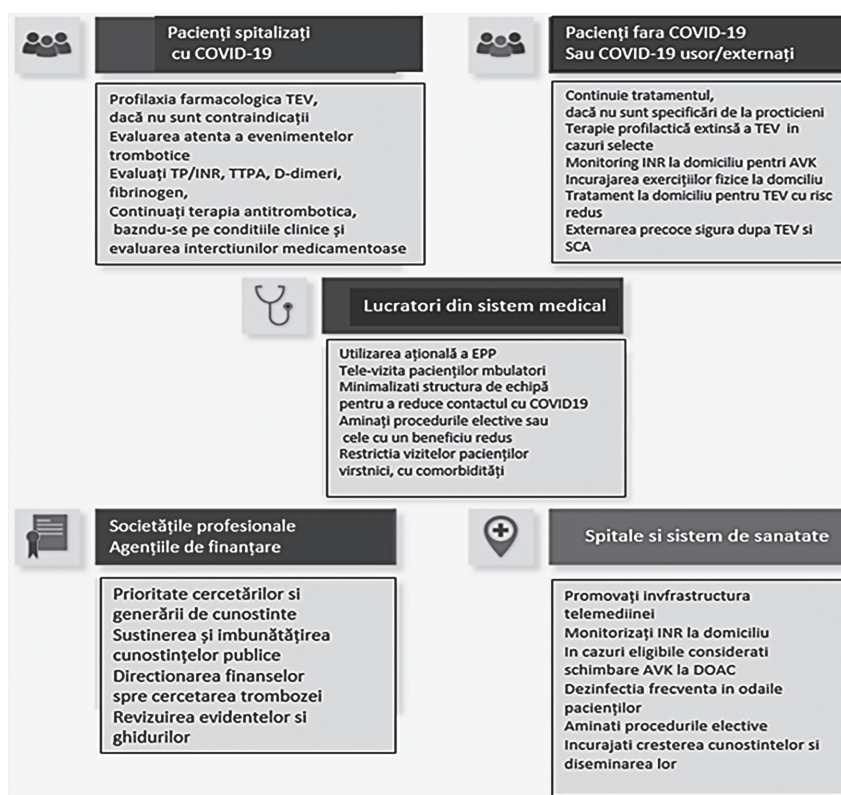


Figura 7. Verigile sănătății publice, rolul în COVID-19

Managementul sângerării

Sângerarea clinic agravată este neobișnuită în evoluția COVID-19. Cu toate acestea, atunci când apare sângerare în CID sd. asociat cu COVID-19, administrarea produselor din sânge trebuie luată în considerație conform coagulopatiei septice ⁽⁶⁰⁾. Elementul principal al transfuziei de produse de sânge este următorul:

- concentrat de trombocite pentru a menține numărul de trombocite $> 50 \times 10^9/L$ la pacienții CID cu sângerare activă sau $> 20 \times 10^9/L$ la cei cu risc ridicat de sângerare sau care necesită proceduri invazive.

- plasmă proaspătă congelată (PPC) (15-25 mL / kg) la pacienții cu sângerare activă, fie cu raporturi prelungite de TP și / sau TTPa ($> 1,5$ ori normale) sau cu fibrinogen scăzut ($< 1,5$ g / L),

- concentrat de fibrinogen sau crioprecipitat la pacienții cu hipofibrinogenemie severă persistentă ($< 1,5$ g / L)

- concentratul complexului de protrombină (CCP) dacă transfuzia de PPC nu este posibilă.

Conform datelor existente, acidul tranexamic nu trebuie utilizat în mod obișnuit în CID-asociat COVID-19.

Managementul pacienților cu boală trombotică fără COVID-19

Principalul obiectiv în managementului pacienților cu boală trombotică cunoscută sau cu debut recent,

dar fără COVID-19 este să ofere o protecție antitrombotică suficientă, reducând în același timp contactul fizic între pacienți și lucrătorii din domeniul sănătății și sistemele de sănătate. Gestionarea ambulatorie 24 sau externarea precoce pentru TEV acut trebuie luate în considerație atunci când este posibil [141,142]. Telemedicina ar trebui să fie metoda preferată de urmărire, iar vizitele personale ar trebui rezervate numai pentru scenariile care nu pot fi abordate de telemedicină sau care pot justifica spitalizarea.

În general, farmacoterapia la pacienții cu boală trombotică cunoscută și fără COVID-19, trebuie urmată similar ca în perioada anterioară pandemiei. La ora actuală nu există dovezi că agenții antiplachetari sau anticoagulantii, cresc riscul de a contracta COVID-19 sau de a dezvolta formă mai severă de COVID-19. Educația suficientă trebuie să fie furnizată pacienților pentru auto-monitorizare a simptomelor alarmante, și pentru a evita vizitele inutile în departamentul de urgență.

INR pentru pacienții ambulatori tratați cu warfarină în timpul COVID-19 restricții

Pacienții cu anticoagulare orală cu warfarină necesită testare periodică a INR, care poate fi problematică într-un moment în care încercăm să reducem la minimum vizitele la spitale. Această monitorizare este o componentă esențială a anticoagulării sigure care nu poate fi omisă din cauza distanțării sociale.

Următorii pași pot fi făcuți pentru a minimiza aceste vizite :

1) Analizați dacă un anticoagulant oral direct (DOAC) care nu necesită monitorizare poate fi utilizat în loc de warfarină. Rețineți că terapia antiplachetară nu este o alternativă eficientă anticoagulară.

- Următoarele sunt situațiile când warfarina nu ar trebui să fie înlocuită cu un DOAC:

a) Valve cardiace
b) Sindromul antifosfolipidic (vezi ghidul actualizat recent al BSH)

c) Utilizarea concomitentă a altor medicamente care interacționează cu DOAC

Această listă nu este exhaustivă și pot exista și alte motive pentru care un pacient nu poate fi schimbat.

2) Pacienții, care sunt stabil anticoagulați cu warfarină cu un interval de timp terapeutic >60% pot avea, în general, intervale lungi de testare a INR (de 8 săptămâni sau în unele cazuri mai lungi.)

3) Contactul pacientului și timpul petrecut în clinicile anticoagulante trebuie reduse la minimum. Pacienții trebuie să participe doar la test și să primească telefonic valorile INR și instrucțiunile de dozare dacă acest lucru nu poate fi făcut imediat.

Pacienții care se autoizolează din cauza unei posibile expuneri la COVID-19, care sunt stabil anticoagulați și se adresează pentru test de rutină, pot avea, testul amânat în siguranță până după perioada de izolare.

Rolul sănătății publice în îngrijirea bolilor trombotice pe timp de COVID-19

OMS și agențiile guvernamentale au recunoscut importanța critică a intervențiilor de sănătate publică la nivel social (inclusiv distanțarea socială și autoizolarea) pentru a reduce ratele de transmitere și pentru a atenua sarcinile asupra sistemelor de sănătate [143]. În zonele cele mai afectate, guvernele au adoptat carantină obligatorie la domiciliu pentru tot personalul neesențial [144]. Există câteva aspecte importante care trebuie luate în considerație, deoarece aceste intervenții se referă la boala trombotică.

În primul rând, având în vedere recomandările de a rămâne acasă, cu diminuarea activității zilnice și a stilului de viață sedentar, pacienții pot avea un risc crescut de TEV [145]. Clinicienii ar trebui să fie conștienți de acest lucru (în special la adulții vârstnici și la pacienții cu risc crescut) și să ofere educație cu privire la importanța activităților la domiciliu pentru atenuarea acestui risc. În al doilea rând, deoarece rutinele zilnice sunt perturbate, modificările dietetice (în special în aportul zilnic de legume verzi, care sunt sursa principală de vitamina K) pot afecta pacienții

care primesc AVK. În timp ce măsurile de carantină devin mai severe, modificările în alimentație și aportul de vitamina K pot afecta valorile INR. Medicii ar trebui să fie conștienți de aceste riscuri, iar pacienții ar trebui să fie sfătuiți să mențină o dietă stabilă. În al treilea rând, pandemia COVID-19 a produs efecte economice dăunătoare [146], Națiunile Unite estimând că COVID-19 ar putea costa economia mondială mai mult de 2 trilioane de dolari în 2020. Aceste pierderi pot afecta negativ tratamentul pacienților boli trombotice (fig. 5).

Astfel, boala trombotică poate fi prezenta ca comorbiditate sau complicație incidentală la pacienții cu COVID-19. Aplicarea corectă a agenților antitrombotici în prevenția și tratamentul evenimentelor trombotice și hemoragice la acești pacienți trebuie luată în considerație. Agențiile de finanțare, societățile profesionale, pacienții, clinicienii și 29 de investitori ar trebui să lucreze în colaborare pentru a aborda eficient aspectele neelucidate.

9. Chirurgia cardiacă pentru adulți în COVID-19: concept de ghidare și triaj

Organizația Mondială a Sănătății în momentul redactării acestui document au raportat cifre îngrijorătoare de 12,875,963 mln cazuri de îmbolnăviri și 568,628 mii cazuri de decese din cauza virusului.

Serviciului Național de Sănătate și Societatea Națională a Sănătății pentru Chirurgie Cardioracică din Canada, Marea Britanie și Irlanda [147, 148] și Colegiul American de Chirurgie [149], menționează că intervențiile chirurgicale de profil sunt recomandate, dar cu punerea în balanță a riscurilor și beneficiilor atât pentru pacient, cât și considerarea siguranței cadrelor medicale. Sunt propuse câteva sfaturi pentru a optimiza tratamentul, cum ar fi scurtarea maximă a duratei aflării în staționar, minimizarea pierderilor de sânge, minimizarea riscului de expunere la SARS-CoV-2 pentru pacienți și personal.

Astfel, este oportună cunoașterea gestionării cazurilor pentru medicii cardiologi și echipe interdisciplinare în contextul specific al prevalenței COVID-19.

Concept de ghidare în triajul pacientului.

Amânarea sau anularea operațiilor cardiace se bazează pe o serie de principii bine definite:

1. *Protejarea pacientului cardiac:* odată cu revizuirea definiției de caz suspect și definit, spitalele devin tot mai solicitate, iar capacitatea de răspuns a unităților medico-sanitare descrește gradual. Astfel, spitalizarea unui pacient cardiocirurgical poate determina creșterea riscului de expunere către o infecție nosocomială. În consecință, contractarea virusului SARS CoV2 va avea un impact negativ asupra timin-

gului intervenției și riscului de evoluție nefavorabilă în perioada postoperatorie.

2. *Protejarea instituției, în particular, și a societății, la general:* reducerea numărului de intervenții chirurgicale cardiace vor duce la păstrarea resurselor materiale valoroase, care vor asigura disponibilitatea paturilor în unitățile de terapie intensivă, utilizarea ventilatoarelor mecanice, a circuitelor de oxigenare extracorporeală ECMO, a produselor farmaceutice, a echipamentelor individuale de protecție (EIP) și participarea lucrătorilor medicali în actul curativ.

3. *Protejarea echipei medicale:* chirurgia cardiacă necesită o echipă cu abilități deosebite, specialiști dedicați în domeniul perfuziologiei, anesteziologiei, chirurgiei miniinvasive, microchirurgiei, transfuziologiei, care ar putea fi expuși neargumentat infecției COVID-19. Estimarea riscurilor de contaminare permite micșorarea posibilității de infectare.

Experiența mai multor centre dovedește că prevederea completă a tuturor momentelor asociate unei intervenții cardiocirurgicale este imposibilă, fapt ce poate determina decalarea tratamentului chirurgical. În caz de infectare atât a pacienților, cât și a personalului medical se periclitează întreaga activitate medicală din cauza imposibilității asigurării cu cadre de rezervă, o problemă existentă la nivel național.

4. Au fost înregistrate și alte *dificultăți colaterale asociate activității serviciului de cardiocirurgie pe timp de pandemie* :

- lucrul în echipe numeroase care pot fi purtători de virus asimptomatici;
- durata mare a operației și anesteziei, cu efectuarea unor procedee generatoare de aerosol, care măresc riscul de contaminare
- reducerea ratei de donări de sânge;
- prepararea limitată a componentelor sanguine la stațiile de transfuzii.

5. Pacienții cu factori de *risc cardiovasculari* – vârsta înaintată, diabet zaharat, hipertensiune arterială și obezitate, boli cerebrovasculare concomitente, au fost identificați ca fiind o populație deosebit de vulnerabilă, aflați la risc înalt de evoluție clinică nefavorabilă.

În condițiile când testele de detectare a virusului la acești pacienți au limitări importante în ce privește sensibilitatea și specificitatea, probabilitatea de a lua pe masa de operație un pacient infectat rămâne o realitate.

6. În *cazul urgențelor cardiovasculare majore* ce necesită tratament chirurgical (disecție de aortă, tromboembolism pulmonar, sindrom coronarian acut ce nu poate fi rezolvat prin tehnici intervenționale, etc.) la un pacient confirmat cu COVID-19, pericolul declanșării sindromului de debit cardiac scăzut rămâne

ne eminent din cauza injuriei miocardice inerente, instabilității electrice generatoare de aritmii și efecte pro-aritmice ale asocierilor de medicamente, refractarității la tratament antiaritmice și utilizarea preparatelor vasopresoare și cateholaminelor.

7. Deciziile asupra *indicațiilor de tratament chirurgicale* în pandemie trebuie făcute cu circumspecție considerând probabilitatea de evoluție clinică nefavorabilă a bolii cardiovasculare, evaluarea minuțioasă și repetitivă a riscurilor asociate, căutarea soluțiilor terapeutice alternative, inclusiv tratamentele pe bază de cateter ori medicamentos și chiar o recomandarea de transfer într-un centru cu penetrație mai mică de COVID-19, recunoscând că potențialii concurenți regionali în aceste cazuri pot deveni colaboratori.

8. *Programările la operație* sunt încurajate să limiteze diagnosticul preoperativ, modificând protocolul de investigații cu excluderea acelor investigații care pot fi amânate în siguranță. Vizitele on-line și video trebuie să fie încorporate atât pentru noi consultații cât și pentru pregătirile preoperatorii.

Termenul cardiocirurgical „scheletonizare” își recapătă actualitatea în conduita preoperatorie a pacientului. Asta ar însemna „eficientizare”, racordare la condițiile de siguranță a spitalului, a personalului din birou, furnizorilor de practica avansată, în unele cazuri creând condiții pentru membrii echipei să lucreze de acasă.

9. *Volumul activității chirurgicale* este esențial pentru comunitatea chirurgicală cardiovasculară și cardiotoracică, având ca scop menținerea angajamentului față de sănătatea și siguranța acestor pacienți. Ca scop final rămâne corecția radicală a patologiilor cardiace.

10. Luarea deciziilor trebuie efectuată în dependență de *statutul COVID* al pacientului (noncovid ori pozitiv) și prognosticul bolii cardiovasculare.

Abordarea multidisciplinară, inclusiv, a experților în problemă, are o pondere însemnată, dar rolul de lider în luarea deciziilor finale de către exponenții chirurgiei de specialitate rămâne cheia succesului în tratamentul pacienților cu patologii cardiovasculare, indiferent de gravitatea infecției COVID-19 în comunitate.

10. Tratamentul medicamentos al pacienților cu afecțiuni cardiovasculare și COVID-19

Pacienții cu patologie cardiovasculară, numărul cărora este destul de înalt în populația generală, sunt la risc sporit de decompensarea patologiilor preexistente, evoluție mai gravă și deces în contextul infecției cu COVID-19. Astfel, tratamentul cardiovascular anterior selectat trebuie continuat. La momentul actual date pentru efecte dăunătoare al acestuia la paci-

enții cu COVID-19 nu au fost depistate. Mai mult ca atât, pentru unele remedii au fost confirmate efecte benefice și cardioprotectoare la pacienții infectați.

Inhibitorii sistemului renin-angiotenzin-aldosteron

- La momentul actual nu sunt date certe care ar confirma că inhibitorii enzimei de conversie (EC) și blocantele receptorilor AT₁ (sartanele) provoacă o predispoziție la infectarea cu COVID-19. La fel nu sunt date care ar evidenția particularități importante ale acestor remedii privind efectul lor asupra evoluției clinice la pacienții cu patologie cardiovasculară afectată de COVID19 [150].
- Suspendarea bruscă a tratamentului cu inhibitorii EC și sartanelor, în special la pacienții cu risc înalt, poate provoca o destabilizare clinică a pacienților cu consecințe uneori fatale (infarct, ictus) [151]. Tratamentul deja instalat cu aceste preparate (din motivul hipertensiunii arteriale, cardiopatiei ischemice, insuficienței cardiace, infarctului miocardic în anamneză), trebuie continuat.
- La pacienții care nu sunt în tratament cronic cu inhibitorii EC sau sartane, reieșind din contextul clinic, se va opta pentru alte grupe de preparate. Deoarece date convingătoare în favoarea sau defavoarea continuării sau suspendării tratamentului cu inhibitorii EC sau sartane la pacienții cu COVID-19 nu sunt, decizia se va primi în funcție de tabloul clinic și statutul hemodinamic al acestuia.
- În cazul apariției hipotensiunii arteriale, insuficienței renale acute, tratamentul cu inhibitorii EC va fi stopat pentru al reintroduce la eradicarea virusului conform indicațiilor clinice curente.

Betablocante

- Studii recente au demonstrat că beta-adrenoblocantele reduc mortalitatea la pacienții cu șoc septic [152].
- Au fost depistate efecte benefice ale beta-adrenoblocantelor la pacienții cu detresă și insuficiență respiratorie [153,154].
- Blocantele beta-adrenergice prin acțiunea sa inhibitoare asupra sistemului simpatic reglează negativ eliberarea de renină de către celulele juxta glomerulare din rinichi. Reducând nivelul reninei plasmatice beta blocantele pot reduce activitatea sistemului RAA și a inhibitorului EC (care funcționează ca receptor), ceea ce poate reduce intrarea virusului SARS-CoV-2 în celula gazdă [155].

Statinele

- Statinele modulează răspunsul imun la diferite niveluri, inclusiv aderența și migrarea celulelor imunocompetente, prezentarea antigenului și producția de citokine, astfel având un efect de atenuare a furtunii citokinice.
- Sunt bine cunoscute efectele antitrombotice și antiinflamatorii ale statinelor, în special în tromboza venoasă profundă [156]. Capacitatea statinelor de a reduce expresia PAI-1 (activatorului plasminogenului de tip 1) și a factorului tisular ar putea fi elementul-cheie, care împiedică nu numai complicațiile trombotice, ci și, apariția ARDS [157].
- Statinele atenuează efectele lipidice dărmtoare ale preparatelor antiretrovirale și imunosupresive pe care se bazează tratamentul COVID-19, prezentând astfel acțiune cardioprotectoare.
- Tratamentul cu statine trebuie indicat și continuat la pacienții eligibili.
- Majoritatea statinelor se metabolizează în ficat prin sistemul CYP3A4, la fel ca și preparatele antiretrovirale pentru tratamentul COVID-19, fapt ce ar putea crește riscul de toxicitate musculară și hepatică (vezi secțiunea de interacțiuni medicamentoase). Astfel, se va începe cu o doză mai mică de statină cu monitorizarea strictă a creatinfosfokinazei și transaminazelor hepatice.

Acidul acetilsalicilic și preparatele antiinflamatoare nesteroidiene

- Acidul acetilsalicilic poate fi administrat cronic în doze mici pentru prevenție.
- Un caz suspect sau confirmat de COVID-19 nu este argument pentru suspendarea tratamentului cu aspirină.
- Preparatele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) pot fi administrate în caz de necesitate în dozele minimale eficiente și pe o perioadă cât se poate de scurtă.
- Date concludente referitor la folosirea AINS la COVID-19 suspecti/pozitivi nu sunt. Totodată, la pacienții cu insuficiență cardiacă sau HTA și febră sau sindrom algic, este mai rezonabilă utilizarea acetaminofenului, față de alte AINS pentru a evita decompensarea patologiei cardiovasculare.

Interacțiunile preparatelor pentru tratamentul COVID-19 și preparatele cardiovasculare. La momentul actual nu există un tratament specific pentru COVID-19. Scheme noi de tratament sunt în continuă testare, protocoalele clinice sunt permanent ac-

tualizate. Multe preparate cardiovasculare interacționează cu cele folosite în tratamentul COVID-19. La toți pacienții supuși tratamentului antiviral, este foarte importantă corectarea factorilor care predispun la prelungirea QTc: dezechilibrele electrolitice, medicamente utilitatea cărora este incertă și bradicardia [158;159].

- La necesitatea tratamentului cu combinația Lopinavir/ritonavir se va iniția cu doza minimală posibilă de rosuvastatină (doza maximă de 10 mg) sau atorvastatină (doza maximă 20 mg) cu titrarea ulterioară. Se va evita administrarea lovastatinei sau simvastatinei.

Preparatele antiaritmice și tratamentul COVID-19

- Lopinavir + ritonavir – trebuie folosit cu prudență și de monitorizat concentrația digoxinului cu micșorarea ulterioară a dozei.

- Chloroquina și hidroxychloroquina – ar putea fi necesară scăderea dozei sau suspendarea betablocantelor, digoxinului, verapamilului, amiodaronei, se va monitoriza intervalul QT.

Blocantele canalelor de calciu și tratamentul COVID-19

Lopinavir + ritonavir – ar putea interacționa cu amlodipină, diltiazem, verapamil, majorând concentrația acestora în sânge. Se monitorizează intervalele PQ și QT cu posibila reducere a dozelor.

Preparatele antiagregante și tratamentul COVID-19

- Lopinavir + ritonavir prin inhibarea fermetilor grupului CYP3A4 citohromului P450 ar putea influența activitate inhibitorilor P2Y₁₂. Concentrația metaboliților activi a clopidogrelului și prasugrelului ar putea scădea, dar a ticagrelorului dimpotrivă – crește.

Atent se va monitoriza activitatea funcțională a trombocitelor.

Anticoagulantele și tratamentul COVID-19

Lopinavir + ritonavir

- Tratamentul concomitent al inhibitorilor proteazei cu anticoagulante se va face prudent, monitorizând funcția renală și hepatică pentru a minimaliza riscurile hemoragice și cele tromboembolice.

- La pacienții eligibili pentru NOAC (adică cei fără valve protetice mecanice cardiace, stenoza mitrală moderată până la severă sau sindrom antifosfolipidic), NOAC-urile sunt preferate față de inhibitorii vitaminei K, datorită siguranței lor mai bune, dozării fixe, precum și absenței necesității monitorizării de laborator a efectului anticoagulant (excluderea contactului direct);

Se va evita administrarea concomitentă a rivaroxabanului și a preparatelor antiretrovirale.

- Dacă pacientul administrează warfarină concomitent cu inhibitorii proteazei, se va controla frecvent INR pentru ajustarea dozei, în special, după orice modificare a posologiei acesteia.

Ribavirina

- Tratamentul concomitent cu anticoagulante și ribavirină se va efectua cu prudență, ținând cont de riscul hemoragic

- Administrarea Warfarinei necesită control frecvent al INR cu corectarea dozei, în special la 4 săptămâni de la inițierea sau finalizarea tratamentului cu ribavirină

Chloroquina și Hydroxychloroquina

Date clinice referitor la interacțiunile chloroquinei și hidroxychloroquinei cu anticoagulante lipsesc.

Efectele adverse asupra sistemului cardiovascular a preparatelor pentru tratamentul COVID-19

- Azitromicina, chloroquina și hidroxychloroquina, Lopinavir + ritonavir – au un risc potențial de cardiotoxicitate și aritmii severe (prelungirea QTc și tahicardie ventriculară tip torsade de vîrfuri).

- Atent se vor monitoriza semnele clinice, QTc (ECG până la tratament și apoi odată la 5 zile) la pacienții la risc mai mare de apariție a QTc prelungit (LQTS congenital, prelungirea QT în urma preparatelor cu potențial de a lungi QT în anamneză, sexul feminin, vârsta peste 65 de ani, alterațiuni renale sau hepatice, precum și hipokalemia, hipocalcemia, hipomagnemia sau administrarea concomitentă a preparatelor care modifică QT sau conduc la bradicardie.

11. Recomandări privind reabilitarea cardiacă în timpul pandemiei COVID-19

Având în vedere evoluția pandemiei COVID-19 și adoptarea unor măsuri extraordinare în scopul de a preveni răspândirea acestei boli și pentru a organiza servicii medicale specializate de management al acestei infecții, desfășurarea reabilitării cardiovasculare este limitată în mai multe țări europene. În viitorul apropiat, cu siguranță, acest dezastru va stimula inovația în domeniul reabilitării cardiovasculare, în special cu dezvoltarea unor programe alternative personalizate, ghidate de la distanță și îndeplinite la domiciliu.

În prezent, având în vedere evoluția incertă a pandemiei COVID-19, există o necesitate urgentă de a atenua impactul crizei COVID-19 în ceea ce privește limitarea activității unor programe structurate de reabilitare cardiovasculară la pacienții cardiaci, în principal din cauza suspendării serviciilor de reabilitare cardiovasculară și redistribuirea personalului care activează în acest domeniu.

Totodată, se impune promovarea reluării activității programelor de reabilitare după criză, în special pentru pacienții cu afecțiuni cardiace acute.

Din aceste motive, Secțiunea de prevenire secundară și reabilitare a Asociației Europene de Cardiologie Preventivă (EAPC) a elaborat următoarele recomandări pentru serviciile de reabilitare cardiovasculară.

Recomandări generale:

1. Evaluați regulat situația în privința pandemiei COVID-19.

2. Fiți pregătiți să abordați pacienții cu COVID-19.

3. Luați în considerare sistematic consecințele pandemiei COVID-19 asupra pacienților cardiaci.

Tabelul 3.

Reabilitarea - acțiuni în funcție de scenariile bazate pe pacient

Acțiuni	SBP 1	SBP 2	SBP 3
Pacientul nu se va spitaliza pentru reabilitare cardiovasculară dacă prezintă febra, simptome, alte semne COVID-19 (anosmie)	x	x	x
Pacienții transferați direct din secțiile de cardiologie urgentă trebuie să aibă 2 teste faringiene negative (cu interval de 72 ore) sau (în funcție de situația secției de cardiologie urgentă) cel puțin un test faringian negativ plus absența simptomelor, testelor de laborator și examenului radiologic sugestive pentru COVID-19	x	x	x
Direcționarea spre secția de reabilitare cardiovasculară după tratarea COVID-19			
Pacienții care au fost în contact cu un caz confirmat de COVID-19 trebuie să fie izolați	x	x	x
Pacienții sunt obligați să poarte mască pe tot parcursul spitalizării, inclusiv și pacienții ambulatori	x	x	
Recomandări pentru antrenamentul fizic sub supraveghere: a) toți pacienții și fizioterapeuții trebuie să poarte mască chirurgicală; b) în timpul folosirii utilajelor (cicloergometre, benzi rulante) păstrarea unei distanțe minime de 2 metri între acestea; c) organizarea de sesiuni 1:1 sau reducerea la maxim a numărului de pacienți per sesiune; d) dezinfectarea materialului înainte și după fiecare activitate; e) evitarea exercițiilor care induc expectorația de sputa	x	x	
În cazul prescurtării programelor de reabilitare cardiovasculară, se vor concentra eforturile pe componentele de bază (de exemplu, instruirea în privința modificării stilului de viață, suport psihosocial, sfaturi medicale, educație) într-o abordare individualizată bazată pe simptome psihologice, risc cardiac rezidual și evaluarea stilului de viață	x	x	x
Evaluarea pacientului și stratificarea riscului prin intermediul testului de efort în lipsa contraindicațiilor	x	x	
Înlocuirea sesiunilor „față în față”, atunci când aceasta este posibil, cu evaluarea și monitorizarea la distanță, ghidând în funcție de echipamente și posibilitățile locale (telefon, mesagerie text, e-mail, consultări video, platforme și aplicații web)		x	x
Abordare deosebită a majorității imunocompromișilor, cum ar fi pacienții cu transplant cardiac (adică: externarea precoce, amânarea manevrelor endomiocardice sau invazive planificate, autoizolare mai strictă etc.)	x	x	x
Stoparea activităților comunitare care interferează cu regulile de distanțare socială, de carantină și de izolare		x	x
În cazul pacienților cărora li s-a stabilit diagnosticul de COVID-19 fără manifestare simptomatică sau ușor simptomatic în timpul programului de reabilitare cardiovasculară, se va oferi o strategie structurată de reabilitare continuă atunci când este posibil (fără exerciții fizice în prezența simptomelor, deoarece există riscul agravării bruște a bolii)	x	x	x
În caz de evoluție moderată sau severă a COVID-19, se va întrerupe programul de reabilitare cardiovasculară și se va relua programul de reabilitare după tratarea COVID-19	x	x	x
Informarea pacienților despre importanța continuării programelor de reabilitare cardiovasculară întrerupte sau amânate, atât pentru pacienții COVID-19, cât și pentru cei fără COVID-19	x	x	x

4. Oferiți servicii de reabilitare cardiovasculară în volum maxim posibil în circumstanțele date.

5. Educați pacienții să nu amâne tratamentul necesar, ci să solicite asistență medicală adecvată atunci când apar simptome.

6. Detectați și combateți.

7. Dezvoltați și organizați programe de telereabilitare, care să includă toate componentele de bază ale reabilitării cardiovasculare multilaterale.

8. Oferiți suport psihosocial pacienților, atât prin intermediul profesioniștilor, cât și a comunităților sociale de pacienți.

9. Pregătiți reluarea activităților în cadrul secției specializate [160].

Recomandări în funcție de diferite scenarii bazate pe centru și pacient:

Scenariul bazat pe centru (SBC):

- SBC 1. Centru cu activitate completă
- SBC 2. Centru cu activitate parțială (reducerea cadrelor sau/și a serviciilor)
- SBC 3. Centru închis cu păstrarea personalului
- SBC 4. Centru închis cu redistribuirea personalului [160].

Scenariul bazat pe pacient (SBP):

- SBP 1. Pacienți în decursul fazei 2 de reabilitare cardiovasculară în staționar
- SBP 2. Pacienți în decursul fazei 2 de reabilitare cardiovasculară ambulatorie
- SBP 3. Pacienți în decursul fazei 3 de reabilitare cardiovasculară
- SBP 4. Pacienți care nu au fost direcționați

spre servicii de reabilitare cardiovasculară din cauza situației epidemiologice COVID-19 [160].

Recomandări pentru SBC 1 și 2:

- Oferirea suportului secțiilor de cardiologie urgentă pentru identificarea pacienților prioritari pentru redirecționarea spre serviciile de reabilitare cardiovasculară, având în vedere oferta redusă de programe de reabilitare cardiovasculară în sistemul de sănătate.
- Oferirea suportului secțiunilor de cardiologie urgentă în furnizarea de informații / recomandări importante și succinte cu privire la prevenția secundară (inclusiv activitatea fizică) înainte de externarea din spital.
- Majorarea circuitului pacienților pe cât este posibil, pentru a crește numărul absolut de programe de reabilitare cardiovasculară îndeplinite.
- Asigurarea căilor de management structurat pentru pacienții la care s-a stabilit diagnosticul de COVID-19 în timpul programei de reabilitare cardiovasculară în funcție de caracteristicile clinice (asimptomatic, simptome ușoare, simptome moderat-severe cu sau fără necesitatea ventilației mecanice non-invasive și invazive). În cazul imposibilității unității de reabilitare cardiovasculară de a gestiona pacienții COVID-19, se recomandă asigurarea direcționării imediate spre autoizolarea la domiciliu sau spre secțiile specializate COVID-19, reducând astfel supraîncărcarea sistemului de asistență medicală urgentă.

Tabelul 4.

Top 10 recomandări pentru asistența medicală la distanță pentru pacienții cardiovasculari [161]:

Nr.	Recomandări
1	Folosirea sistemelor și platformelor existente (portaluri pentru pacienți) pentru a încuraja pacienții să inițieze asistență medicală la distanță atunci când astfel de servicii sunt disponibile.
2	Crearea unui sistem care să permită uneori consultări urgente. Pacienții sunt speriați și trebuie să poată pune întrebări despre sănătatea lor.
3	Oferirea de programări de rutină pacienților cu boli cardiovasculare prin telefon sau prin servicii online.
4	Conlucrarea cu colegii pentru a se asigura că pacienților nu li se cere să acceseze servicii indisponibile.
5	Informarea pacienților despre existența unei linii suplimentare de comunicare pentru a minimiza utilizarea excesivă a serviciilor de urgență pentru probleme non-critice.
6	Informarea pacienților cu boală cardiovasculară (BCV) despre faptul că schimbarea bruscă a simptomelor cardiace, inclusiv dispnee, dureri toracice și edeme, la fel necesită tratament urgent.
7	Se va considera utilizarea tehnologiei conectate. De exemplu, trackerele digitale, aparatele de monitorizare a tensiunii arteriale, cântarele pentru evaluarea masei corporale.
8	Asigurarea confidențialității.
9	Resursele pot fi livrate sincron (adică în timp real) sau asincron. Fiecare persoană cu BCV are nevoie de suport.
10	Verificarea datelor proprii și raportarea acestora, astfel încât să poată fi îmbunătățite cele mai bune practici în acordarea asistenței medicale la distanță și distribuirea informației colegilor din întreaga lume.

- Furnizarea următoarelor acțiuni în funcție de diferite SBP [160]:

Recomandări pentru SBC 3:

• Promovarea educației personalului implicat în reabilitarea cardiovasculară despre impactul COVID-19 asupra pacienților cardiovasculari.

• A se lua în considerare monitorizarea regulată de către profesioniștii din domeniul sănătății a pacienților, ale căror programe de reabilitare cardiovasculară au fost întrerupte.

• A se lua în considerare inițierea unui program integru monitorizat la distanță, ghidat de diferiți specialiști din domeniul sănătății, adaptat diferitelor faze de reabilitare cardiovasculară, orientat spre fiecare pacient individual și cu ajustarea măsurilor de siguranță (folosind telefon, mesagerie text, e-mail, consultări video, platforme web și aplicații, reabilitare cardiovasculară televideo ghidată) [160].

Recomandări pentru SBC 4:

• Menținerea conexiunilor și relațiilor dintre personalul medical dispersat.

• Strategie activă pentru păstrarea personalului implicat în reabilitarea cardiovasculară și evitarea închiderii permanente a unității de reabilitare cardiovasculară [160].

Importanța continuării reabilitării fizice în perioada de izolare la domiciliu [162]:

- Ameliorează circulația la nivelul tuturor organelor și țesuturilor.
- Ameliorează activitatea cardiacă și pulmonară, diminuând, astfel, riscul îmbolnăvirii cu pneumonie.
- Majorează toleranța la efort, starea de sănătate subiectivă și dispoziția.
- Fortifică mușchii și oasele, diminuând riscul de fracturi.
- Permite normalizarea masei corporale.

Pentru pacienții cu insuficiență cardiacă cronică noncongestivă sunt recomandate trei tipuri de exerciții: 1) dinamice (mers, antrenamente pe bicicletă) – majorează rezistența generală a organismului; 2) izometrice (gimnastica, haltere ușoare) – cresc puterea anumitor grupuri de mușchi; 3) respiratorii – ameliorează funcția mușchilor cutiei toracice și circulația sanguină pulmonară.

Reguli pentru efectuarea efortului fizic:

- Efectuarea exercițiilor respiratorii și mersul (inclusiv cu accelerări) se poate practica zilnic.
- Antrenamentele dinamice și cele izometrice trebuie să fie regulate (nu mai rar de 2-3 ori pe săptămână).

- Între zilele în care se efectuează exerciții izometrice, se vor face întreruperi de 1 zi, pentru restabilirea mușchilor. În asemenea zile se recomandă efectuarea exercițiilor respiratorii și a plimbărilor.
- Activitatea fizică trebuie să devină parte din rutina zilnică a pacientului.
- Nu se recomandă extenuarea.
- În caz de apariție a oricăror senzații nedorite în timpul efortului (dureri în regiunea toracei, dispnee, vertij) se recomandă întreruperea antrenamentului. După reluarea acestuia intensitatea va fi redusă [162].

Pentru securitatea reabilitării fizice la domiciliu a pacienților cu ICC se impune [162]:

1. Măsurarea masei corporale în fiecare dimineață, monitorizarea tensiunii arteriale și frecvenței pulsului înainte și după fiecare antrenament.
2. Administrarea regulată a medicației permanente.
3. Reabilitarea fizică nu înlocuiește tratamentul medicamentos, dar este suplimentară acestuia.
4. Pacientul se va abține de la efectuarea antrenamentului fizic dacă:
 - Frecvența pulsului depășește 90 b/min în ritm sinusal și 100 b/min în fibrilație/flutter atrial sau este mai mică de 50 b/min.
 - Tensiunea arterială este egală sau mai mare de 160/100mmHg.
 - Masa corporală s-a majorat cu 2 kg în ultimele 1-3 zile.
 - Temperatura corporală este mai mare de 37°C.
5. În cazul agravării stării generale a pacientului se va solicita vizita la domiciliu a medicului de familie [162].

Bibliografie

1. „COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU)”. ArcGIS. Johns Hopkins University. Retrieved 6 June 20.
2. Lauer, S. A. et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. Ann. Intern. Med. <https://doi.org/10.7326/m20-0504> (2020).
3. Matthew Zirui Tay, Chek Meng Poh, Laurent Rénia et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. IMMUNOLOGY vol. 20 | June 2020 | 363- 372.
4. Zhang, B. Clinical characteristics of 82 death cases with COVID-19. Preprint at medRxiv <https://doi.org/10.1101/2020.02.26.20028191> (2020).

5. Mohammad Madjid, MD, MS; Payam Safavi-Naeini, MD; Scott D. Solomon, MD; Orly Vardeny, Pharm D. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System A Review *JAMA Cardiol.* doi:10.1001/jamacardio.2020.1286.
6. Dr. Carmina Georgescu. COVID19. Impactul fibrilației atriale în infecția cu SARS-CoV-2. Ce conduită trebuie să adopte pacienții? <https://raportuldegarda.ro/articol/covid-19-fibrilatie-atrila-tahicardie-ventriculara-boli-cardiovasculare/>
7. Dr. Carmina Georgescu. COVID-19 și bolile cardiovasculare: risc crescut pentru pacienții cardiaci, dar SARS-CoV-2 poate da leziuni miocardice și la persoanele fără istoric de boli cardio-vasculare. <https://raportuldegarda.ro/articol/covid-19-impact-cardiovascular-leziuni-miocard/>.
8. Zunyou Wu, Jennifer M, McGoogan. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239-1242. doi:10.1001/jama.2020.2648
9. Fei Zhou, Ting Yu, Ronghui Du et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054–62.
10. Qiurong Ruan, Kun Yang, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020 Mar 3 : 1–3. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
11. Hongde Hu, Fenglian Ma, Xin Wei, Yuan Fang. Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. *European Heart Journal*, ehaa190, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa190>. Published: 16 March 2020.
12. Dr. Carmina Georgescu. #COVID-19. ANALIZA primelor 100.000 de cazuri și 10.000 de decese din Italia. Profilul mortalității: vârsta medie – 78 de ani, 98% aveau și alte boli. <https://raportuldegarda.ro/articol/covid-19-analiza-5-posibile-explicatii-pentru-numarul-mare-de-decese-din-italia-profilul-mortalitatii-nicio-victima-sub-30-de-ani-varsta-medie-80-de-ani-99-aveau-si-alte-boli/>.
13. Dawei Wang, Bo Hu, Chang Hu, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585.
14. European Heart Rhythm Association consensus document on management of arrhythmias and cardiac electronic devices in the critically ill and post-surgery patient, *EP Europace.* <https://academic.oup.com/europace/article/21/1/7/5037234>
15. Long-term Outcomes Following Development of New-Onset Atrial Fibrillation During Sepsis, *Chest Journal.* [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(15\)52386-6/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(15)52386-6/fulltext)
16. Giuseppe Boriani, Laurent Fauchier et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on management of arrhythmias and cardiac electronic devices in the critically ill and post-surgery patient, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart-Rhythm Society (APHRS), Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *EP Europace*, Volume 21, Issue 1, January 2019, Pages 7-8. <https://doi.org/10.1093/europace/euy110>. Published: 13 June 2018.
17. Damien Nguyen, Thomas Nguyen, et al. A case of Takotsubo cardiomyopathy with COVID 19. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, jeaa152, <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa152>. Published: 12 May 2020.
18. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur. J. Intern. Med.* 2020; doi:10.1016/j.ejim.2020.04.037.
19. 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/ESC-COVID-19-Guidance>. (Last update: 10 June 2020).
20. Zu-Li Zhang, Yu-Lei Hou, De-Tao Li & Feng-Zeng Li. Laboratory findings of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*.
21. Xu YH, Dong JH, An WM, et al. Clinical and computed tomographic imaging features of novel-coronavirus pneumonia caused by SARS-CoV-2. *J Infect.* 2020;80:394–400.
22. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* (2020) 63:364–74. 10.1007/s11427-020-1643-8.
23. Ying Zhou, Zhen Yang, Yanan Guo et al. A New Predictor of Disease Severity in Patients with COVID-19 in Wuhan, China. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042119>.
24. Lei J, Li J, Li X, Qi X. CT imaging of the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology.* (2020) 295:18. 10.1148/radiol.2020200236 [PMC free article] [Pub Med] [Cross Ref] [Google Scholar] Received 13 Apr 2020, Accepted 10 May 2020, Published on-line: 23 May 2020. <https://doi.org/10.1080/00365513.2020.1768587>
25. Xie X, Zhong Z, Zhao W et al. Chest CT for typical 2019-nCoV pneumonia: relationship to negative RT-PCR testing. *Radiology.* (2020) 200343. 10.1148/radiol.2020200343.
26. Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases. Interim guidance 19 March 2020. World Health Organization.
27. DR. Maria Corbu. UPDATE. Elecsys, testul serologic de înaltă precizie, autorizat în regim de urgență de FDA și disponibil în Europa sub marcaj CE. Diagnosticul COVID-19: Cine, când și prin ce metodă trebuie testat? <https://raportuldegarda.ro/articol/diagnostic-covid19-testare-sars-cov-2-pcr-cobas>.
28. Wenling Wang, Yanli Xu, Ruqin Gao, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 2020;323(18):1843-1844. doi:10.1001/jama.2020.3786.

29. Jessica Watson, Penny F Whiting, John E Brush. Interpreting a COVID-19 test result. *BMJ* 2020; 369 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1808> (Published 12 May 2020) Cite this as: *BMJ* 2020;369:m1808.
30. <https://calculator.testingwisely.com/playground>.
31. Ashleu Hagen. COVID-19 Serology Testing Explained. Published on May 19, 2020. American Society for Microbiology.
32. Tam CF, Cheung KS, Lam S, et al. Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID19) Outbreak on ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Care in Hong Kong, China. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2020; 120006631.
33. Garcia S, Albaghdadi MS, Meraj PM, et al. Reduction in ST-Segment elevation cardiac catheterization laboratory activations in the United States during COVID-19 pandemic. (In Press, *JACC* 2020).
34. Zeng J., Huang J., Pan L. (2020) How to balance acute myocardial infarction and COVID-19: the protocols from Sichuan Provincial People's Hospital. *Intensive Care Med*, In press.
35. Wang D., Hu B., Hu C., et al. (2020) Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, In press.
36. Mahmud E, Dauerman HL, Welt FG et al. Management of Acute Myocardial Infarction During the COVID-19 Pandemic, *Journal of the American College of Cardiology* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.039>.
37. Salvatore De Rosa, Carmen Spaccarotella, Cristina Basso, Maria Pia Calabrò, Antonio Curcio, Pasquale Perrone Filardi, Massimo Mancone, Giuseppe Mercuro, Saverio Muscoli, Savina Nodari, Roberto Pedrinelli, Gianfranco Sinagra, Ciro Indolfi, Società Italiana di Cardiologia and the CCU Academy investigators group, Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era, *European Heart Journal*, ehaa 409, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa409>.
38. Indolfi C, Spaccarotella C. The outbreak of COVID-19 in Italy: fighting the pandemic. *JACC CaseRep* 2020;doi 10.1016/j.jaccas.2020.03.012.
39. Garcia S, Albaghdadi MS, Meraj PM et al. Reduction in ST segment elevation cardiac catheterization laboratory activations in the United States during COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020; doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.011.
40. Rodriguez-Leor O, Cid-Alvarez B, Ojeda S et al. Ennombro de todos los participantes del Registro de Código Infarto de la ACI-SEC. Impacto de la pandemia de COVID-19 sobre la actividad asistencial en cardiología e intervención en España. *REC Interv Cardiol* 2020; doi: [10.24875/RECIC.M20000120](https://doi.org/10.24875/RECIC.M20000120).
41. Tam CF, Cheung KS, Lam S et al. Impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak on ST-segment-elevation myocardial infarction care in Hong Kong, China. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2020;13:e006631.
42. Plugaru A, Ivanov M, Litvinenco N, Ivanov V, Popovici M. Provocările în managementul pacienților cu nstemi. *Buletinul Academiei de Științe Medicale, Chișinău*, 2020.
43. Mehra, Mandeep&Desai, Sapan & Ruschitzka, Frank & Patel, Amit. (2020). Hydroxy chloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *The Lancet*. 10.1016/S0140-6736(20)31180-6.
44. Trabattoni D, Montorsi P, Merlino L. Late STEMI and NSTEMI Patients' Emergency Calling in COVID-19 Outbreak [published on-line ahead of print, 2020 May 8]. *Can J Cardiol*. 2020;S0828-282X(20)30444-X. doi:10.1016/j.cjca.2020.05.003.
45. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options [published online ahead of print, 2020 Apr 30]. *Cardiovasc Res*. 2020;cvaa106. doi:10.1093/cvr/cvaa106.
46. Shlyakho EV, Konradi AO, Arutyunov GP, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3801. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3801>.
47. US Food and Drug Administration (FDA). Enforcement policy for non-invasive remote monitoring devices used to support patient monitoring during the coronavirus disease 2019 (COVID-19): Public health emergency guidance for industry and Food and Drug Administration staff. <https://www.fda.gov/media/136290/download>. Published March 2020.
48. 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
49. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace* 2016; 18(11):1609-1678. <https://doi.org/10.1093/europace/euw295>.
50. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E et al. Group ESCSD. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *EurHeart J* 2020;41(5):655-720. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz467>.
51. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A et al. Group ESCSD. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *EurHeart J* 2015;36(41):2793- 2867. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv316>.
52. Boriani G, Fauchier L, Aguinaga L et al., Group ESCSD. European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on management of arrhythmias and cardiac electronic devices in the critically ill and post-surgery patient, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), and Lat-

- in American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace*. 2019;21(1):7-8. <https://doi.org/10.1093/europace/euy110>.
53. Ambrus DB, Benjamin EJ, Bajwa EK, Hibbert KA, Walkey AJ. Risk factors and outcomes associated with new-onset atrial fibrillation during acute respiratory distress syndrome. *J Crit Care* 2015;30(5):994-7. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.06.003>
 54. Klein Klouwenberg PM, Frencken JF, Kuipers S et al. Incidence, Predictors, and Outcomes of New-Onset Atrial Fibrillation in Critically Ill Patients with Sepsis. A Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195(2):205-211. <https://doi.org/10.1164/rccm.201603-0618OC>.
 55. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>.
 56. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>.
 57. Madjid M, Connolly AT, Nabutovsky Y, et al. Effect of High Influenza Activity on Risk of Ventricular Arrhythmias Requiring Therapy in Patients With Implantable Cardiac Defibrillators and Cardiac Resynchronization Therapy Defibrillators. *Am J Cardiol* 2019;124(1):44-50. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.04.011>.
 58. Alexander LK, Keene BW, Yount BL, et al. ECG changes after rabbit coronavirus infection. *J Electrocardiol* 1999;32(1):21-32. [https://doi.org/10.1016/s0022-0736\(99\)90018-3](https://doi.org/10.1016/s0022-0736(99)90018-3).
 59. 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; [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
 60. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; published online Feb 28. DOI:10.1056/NEJMoa2002032.
 61. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected by SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020; published online Feb 19. DOI:10.1111/all.14238.
 62. Lei Fang, George Karakioulakis, Michael Roth. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *The Lancet, Respiratory Medicine*. Published Online March 11, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8).
 63. Mandeep R. Mehra, Sapan S. Desai, Srey Ramkuy et al. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med*, This article was published on May 1, 2020, and updated on May 8, 2020, at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa2007621.
 64. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Journal of hypertension*. 2018;36:1953-2041.
 65. Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10229):1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
 66. Arentz M, Yim E, Klaff L et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4326>
 67. Li B, Yang J, Zhao F et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* 2020; 109(5): 531-538. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9>.
 68. 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
 69. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
 70. Shi S, Qin M, Shen B et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>.
 71. 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(3):364-374. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1643-8>.
 72. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J* 2020. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa190>.
 73. Yang W, Cao Q, Qin L et al. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *J Infect* 2020;80(4):388-393. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.016>.
 74. Celutkiene J, Lainscak M, Anderson L et al. Imaging in patients with suspected acute heart failure: timeline approach positions statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;22(2):181-195.
 75. Furuhashi M, Moniwa N, Mita T et al. Urinary angiotensin converting enzyme 2 in hypertensive patients maybe increased by losartan, an angiotensin II receptor blocker. *Am J Hypertens* 2015;28(1):15-21. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpu086>.
 76. Halliday BP, Wassall R, Lota AS et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet* 2019;393(10166):61-73. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32484-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32484-X).
 77. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient

management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society.

78. Трукшина М.А., Галенко В.Л., Лелявина Т.А., Ситникова М.Ю. Рекомендации для пациентов с хронической сердечной недостаточностью при пандемии COVID-19. https://scardio.ru/content/activities/2020/COVID/Rekom_HSN_1.pdf.

79. Li F, Cai J, Dong N. Firstcases of COVID-19 in heart transplantation from China. *J Heart Lung Transplant* 2020;39(5):496-497. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.006>

80. Ren ZL, Hu R, Wang ZW et al.. Epidemiologic and clinical characteristics of heart transplant recipients during the 2019 coronavirus outbreak in Wuhan, China: A descriptive survey report. *J Heart Lung Transplant* 2020;39(5):412-417. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.008>.

81. AlGhamdi M, Mushtaq F, Awn N, Shalhoub S. MERS Co V infection in two renal transplant recipients: case report. *Am J Transplant* 2015;15(4):1101-4. <https://doi.org/10.1111/ajt.13085>.

82. Kumar D, Tellier R, Draker R, Levy G, Humar A. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) in a liver transplant recipient and guidelines for donor SARS screening. *Am J Transplant* 2003;3(8):977-81. <https://doi.org/10.1034/j.1600-6143.2003.00197>.

83. 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.

84. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW et al. Hematologic parameters in patients with COVID19 infection. *Am J Hematol* 2020.

85. Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a poole danalysis. *Thromb Haemost In press*.

86. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020.

87. 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.

88. Gao Y, Li T, Han M et al. Diagnostic Utility of Clinical Laboratory Data Determinations for Patients with the Severe COVID-19. *J Med Virol* 2020.

89. Lippi G, Salvagno GL, Ippolito L, Franchini M, Favaloro EJ. Shortened activated partial thromboplastin-time: causes and management. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21:459-63.

90. 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.

91. Lippi G, Plebani M, Michael Henry B. Thrombocytopeniaisassociatedwith severe coronavirusdisease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. March 2020. doi:10.1016/j.cca.2020.03.022.

92. Hottz ED, Bozza FA, Bozza PT. Platelets in immune response to virus and immunopathology of viral infections. *Front Med*. 2018;5(APR). doi:10.3389/fmed.2018.00121.

93. Assinger A. Platelets and infection - An emerging role of platelets in viral infection. *Front Immunol*. 2014;5(DEC). doi:10.3389/fimmu.2014.00649

94. Seyoum M, Enawgaw B, Melku M. Human blood platelets and viruses: Defense mechanism and role in the removal of viral pathogens. *Thromb J*. 2018;16(1):16. doi:10.1186/s12959-018-0170-8.

95. Gupalo E, Kuk C, Qadura M, Buriachkovskaia L, Othman M. Platelet-adenovirus vs. inert Accepted A particlesinteraction: Effect on aggregation and the role of platelet membrane receptors. *Platelets*. 2013;24(5):383-391. doi:10.3109/09537104.2012.703792.

96. Goeijenbier M, van Wissen M, van de Weg C, et al. Review: Viral infections and mechanisms of thrombosis and bleeding. *J Med Virol*. 2012;84(10):1680-1696. doi:10.1002/jmv.23354

97. Chen RF, Chang JC, Yeh WT, et al. Role of vascular celladhesion molecules and leukocyte apoptosis in the lymphopenia and thrombocytopenia of patients with severe acute respiratory syndrome (SARS). *Microbes Infect*. 2006;8(1):122-127. doi:10.1016/j.micinf.2005.06.007.

98. Borges AH, O'Connor JL, Phillips AN et al. Factors associated with D-dimer levels in HIV-infected individuals. *PLoSOne* 2014;9:e90978.

99. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liverinjury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020.

100. Zhang Y, Xiao M, Zhang S et al. CoagulopathyandAntiphospholipidAntibodies in Patientswith Covid-19. *N Engl J Med* 2020.

101. Totzeck M, Mincu RI, Rassaf T. Cardiovascular Adverse Events in Patients With Cancer Treated With Bevacizumab: A Meta-Analysis of More Than 20 000 Patients. *J Am Heart Assoc* 2017;6.

102. Olsen NJ, Schleich MA, Karp DR. Multifacetedeffects of hydroxychloroquine in humandisease. *SeminArthritisRheum* 2013;43:264-72.

103. Product monograph. Brilinta (ticagrelor). Mississauga, Ontario, Canada: AstraZeneca Canada Inc., May 2011.

104. 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.

105. 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.

106. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41:543-603.

107. Albertsen IE, Nielsen PB. Searching for high-risk venous thromboembolism patients using risks cores: addingto the heap or closing a gap? *Thromb Haemost* 2018;118:1686-1687.

108. Barbar S, Noventa F, Rossetto V et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost* 2010;8:2450-7.

109. Arcelus JJ, Candocia S, Traverso CI et al. Venous thromboembolism prophylaxis and risk assessment in medical patients. *Semin Thromb Hemost* 1991;17 Suppl 3:313-8.
110. Liu X, Liu C, Chen X, Wu W, Lu G. Comparison between Caprini and Padua risk assessment models for hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: a retrospective study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016;23:538-43.
111. Rosenberg D, Eichorn A, Alarcon M et al. External validation of the risk assessment model of the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism (IMPROVE) for medical patients in a tertiary health system. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e001152.
112. Spyropoulos AC, Anderson FA, Jr., FitzGerald G et al. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest* 2011;140:706-714.
113. Wang T, Chen R, Liu C et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *Lancet Haematol* 2020.
114. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE clinical guideline 92: Venous thromboembolism: reducing the risk. http://www.1000livesplus.wales.nhs.uk/sitesplus/documents/1011/CG92NICE_Guideline_PDF.pdf. Date last accessed: March 30, 2020.
115. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. Interim guidance 28 January 2020. Accessible at: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf>.
116. Popoola VO, Tavakoli F, Lau BD et al. Exploring the impact of route of administration on medication acceptance in hospitalized patients: Implications for venous thromboembolism prevention. *Thromb Res* 2017;160:109-113.
117. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv* 2018;2:3317-3359.
118. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. Green-Top Guideline No. 37a, 2015. <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf>.
119. Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Thromb Haemost* In press.
120. Bikdeli B, Lobo JL, Jimenez D et al. Early Use of Echocardiography in Patients With Acute Pulmonary Embolism: Findings From the RIETE Registry. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e009042.
121. Obi AT, Tignanelli CJ, Jacobs BN et al. Empirical systemic anticoagulation is associated with decreased venous thromboembolism in critically ill influenza A H1N1 acute respiratory distress syndrome patients. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2019;7:317-324.
122. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research* 2020.
123. Tang N, Bai H, Chen X et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020.
124. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;153:8-18.
125. Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J et al. Modified IMPROVE VTE Risk Score and Elevated D-Dimer Identify a High Venous Thromboembolism Risk in Acutely Ill Medical Population for Extended Thromboprophylaxis. *TH Open* 2020;4:e59-e65.
126. Dentali F, Mumoli N, Prisco D et al. Efficacy and safety of extended thromboprophylaxis for medically ill patients. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Thromb Haemost* 2017;117:606-617.
127. Schindewolf M, Weitz JJ. Broadening the Categories of Patients Eligible for Extended Venous Thromboembolism Treatment. *Thromb Haemost* 2020;120:14-26.
128. Cohen AT, Spiro TE, Spyropoulos AC et al. D-dimer as a predictor of venous thromboembolism in acutely ill, hospitalized patients: a subanalysis of the randomized controlled MAGELLAN trial. *J Thromb Haemost* 2014;12:479-87.
129. 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.
130. Bikdeli B, Chatterjee S, Desai NR et al. Inferior Vena Cava Filter to Prevent Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1587-1597.
131. Giri J, Sista AK, Weinberg I et al. Interventional therapies for acute pulmonary embolism: current status and principles for the development of novel evidence: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019;140:e774-e801.
132. Jimenez D, Bikdeli B, Marshall PS, Tapson V. Aggressive Treatment of Intermediate Risk Patients with Acute Symptomatic Pulmonary Embolism. *Clin Chest Med* 2018;39:569-581.
133. Minet C, Pottion L, Bonadona A et al. Venous thromboembolism in the ICU: main characteristics, diagnosis and thromboprophylaxis. *Crit Care* 2015;19:287-287.
134. Crowther MA, McDonald E, Johnston M, Cook D. Vitamin K deficiency and D-dimer levels in the intensive care unit: a prospective cohort study. *Blood Coagulation & Fibrinolysis* 2002;13:49-52.
135. Smith BS, Yogaratnam D, Levasseur-Franklin KE, Forni A, Fong J. Introduction to Drug Pharmacokinetics in the Critically Ill Patient. *Chest* 2012;141:1327-1336.
136. Kahn SR, Lim W, Dunn AS et al. Prevention of VTE in Nonsurgical Patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e195S-e226S.

137. 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. *The Lancet Respiratory Medicine* 2020.
138. (ELSO) ELSO. ELSO Guidelines for Cardiopulmonary Extracorporeal Life Support. v1.4ed: Extracorporeal Life Support Organization, 2017.
139. Hunt BJ. Bleeding and coagulopathies in critical care. *N Engl J Med* 2014;370:847-59.
140. Crackower MA, Sarao R, Oudit GY et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature* 2002;417:822-8.
141. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F et al. Out-patient versus in patient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, noninferiority trial. *Lancet* 2011;378:41-8.
142. Barco S, Schmidtmann I, Ageno W et al. Early discharge and home treatment of patients with low-risk pulmonary embolism with the oral factor Xa inhibitor rivaroxaban: an international multicentre single-arm clinical trial. *Eur Heart J* 2020;41:509-518.
143. Kluge HHP. Every country need to take bold action to stop COVID-19 [statement]. Copenhagen, Denmark: World Health Organization, Regional Office for Europe, 2020.
144. Official website of Hubei Provincial People's Government. Hubei strengthens epidemic prevention and control: implement strict 24-hour closed management for all communities in urban and rural areas [in Mandarin]. China: The Paper, 2020. Venous thromboembolism. *Thromb Res* 2012;129:207.
145. Beasley R, Raymond N, Hill S, Nowitz M. eThrombosis: the 21st century variant of venous thromboembolism associated with immobility. *Eur Respir J* 2003;21:374-6.
146. OECD. OECD Economic Outlook, Interim Report March 2020, 2020.
147. Hassan A, Arora RC, Adams C et al. *Cardiac Surgery in Canada During the COVID-19 Pandemic: A Guidance Statement From the Canadian Society of Cardiac Surgeons*. Canadian Society of Cardiac Surgeons. *Can J Cardiol*. 2020 Apr 8;S0828-282X(20)30323-8. doi: 10.1016/j.cjca.2020.04.001. Online ahead of print. PMID: 32299752.
148. *SCTS Practică cardiotoracică în timpul focarului Covid-19*. SCTS - Societatea pentru chirurgie cardiotoracică în Marea Britanie și Irlanda. [Internet]. Londra: Society for Cardiothoracic Surgery in Marea Britanie și Irlanda; 2020. 18 mar [citată la 13 aprilie 2020].
149. Shah PB, Welt FGP, Mahmud E et al. *Triage Considerations for Patients Referred for Structural Heart Disease Intervention During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: An ACC/SCAI Consensus Statement*. from the American College of Cardiology (ACC) and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI). *JACC Cardiovasc Interv*. 2020 Apr 3;S1936-8798(20)30867-0. doi: 10.1016/j.jcin.2020.04.001. Online ahead of print. PMID: 32250751.
150. Emil L. Fosbøl; Jawad H. But ; Lauge Østergaard, MD; et al. Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use With COVID-19 Diagnosis and Mortality. *JAMA*. Published online June 19, 2020. doi:10.1001/jama.2020.11301.
151. Reynolds H, Adhikari S, Pulgarin C. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. This article was published on May 1, 2020, at NEJM.org.
152. Tan K, Harazim M, Tang B, et al. The association between premonitory beta blocker exposure and mortality in sepsis—a systematic review. *Crit Care*. 2019;23(1):298.
153. Al-Qadi M.O., Kashyap R. A42 ARDS: risk, treatment, and outcomes: effect of chronic beta blockers use on sepsis-related acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:1.
154. Noveanu M., Breidhardt T., Reichlin T. et al. Effect of oral beta-blocker on short and long-term mortality in patients with acute respiratory failure: results from the BASEL-II-ICU study. *Crit Care*. 2010;14(6): R198. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
155. Natesan Vasanthakumar Can beta-adrenergic blockers be used in the treatment of COVID-19? *Med Hypotheses*. 2020 Sep; 142: 109809. Published online 2020 May 5. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109809.
156. Biedermann JS, Kruip MJHA, van der Meer FJ et al. Rosuvastatin use improves measures of coagulation in patients with venous thrombosis. *Eur Heart J* 2018; 39:1740–1747.
157. Bauman KA, Wettlaufer SH, Okunishi K et al. The antifibrotic effects of plasminogen activation occur via prostaglandin E2 synthesis in humans and mice. *J Clin Invest* 2010; 120:1950–1960.
158. Shlyakho EV, Konradi AO, Arutyunov GP et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;2 5(3):3801. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3801>
159. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic Last updated on 10 June 2020.
160. Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). Recommendations on how to provide cardiac rehabilitation activities during the COVID-19 pandemic. 2020. <https://www.escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/recommendations-on-how-to-provide-cardiac-rehabilitation-activities-during-the-c>.
161. Lis Neubeck, Tina Hansen, Tiny Jaarsma et al. Delivering health care remotely to cardiovascular patients during COVID-19: A rapid review of the evidence. *European Journal of Cardiovascular Nursing* 0(0) 1–9. 2020. DOI: 10.1177/147451512092453.
162. Физическая реабилитация больных с хронической сердечной недостаточностью при пандемии COVID-19. https://scardio.ru/content/activities/2020/COVID/Rekom_HSN_2.pdf.