

Supplementary material – Polish version

Kałużna-Oleksy M, Gackowski A, Jankowska EA, et al. The patient with heart failure in the face of the coronavirus disease 2019 pandemic: an expert opinion of the Heart Failure Working Group of the Polish Cardiac Society. Kardiologia Pol. 2020; 78: 618-631. doi:10.33963/KP.15359

Please note that the journal is not responsible for the scientific accuracy or functionality of any supplementary material submitted by the authors. Any queries (except missing content) should be directed to the corresponding author of the article.

Opinia ekspertów Sekcji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego - pacjent z niewydolnością serca w obliczu pandemii COVID-19

Autorzy: Marta Kałużna-Oleksy¹, Andrzej Gackowski², Ewa Anita Jankowska^{3,4}, Tomasz Kukulski⁵, Małgorzata Lelonek⁶, Jadwiga Nessler², Agnieszka Pawlak^{7,8}, Piotr Rozentryt^{9,10}, Paweł Rubiś¹¹, Ewa Straburzyńska-Migaj¹, Przemysław Leszek¹²

1 I Klinka Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Szpital Kliniczny Przemienia Pańskiego, Poznań

2 Klinika Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Instytut Kardiologii, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II, Kraków

3 Katedra Chorób Serca, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

4 Centrum Chorób Serca, Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu

5 Klinika Kardiologii, Wrodzonych Wad Serca i Elektroterapii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

6 Zakład Kardiologii Nieinwazyjnej, Katedra Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Klinika Kardiologii Inwazyjnej CMKP w Centralnym Szpitalu Klinicznym Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji, Warszawa

8 Zakład Fizjologii Stosowanej, Instytut Medycyny Doświadczalnej I Klinicznej im. M. Mossakowskiego, PAN, Warszawa

9 Katedra Toksykologii i Uzależnień, Wydział Nauk o Zdrowiu w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach,

10 III Katedra I Kliniczny Oddział Kardiologii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze,

11 Klinika Chorób Serca i Naczyń, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Instytut Kardiologii, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II, Kraków

12 Klinika Niewydolności Serca i Transplantologii, Narodowy Instytut Kardiologii Stefana kardynała Wyszyńskiego Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

Krótki tytuł: Pacjent z niewydolnością serca i COVID-19 – opinia ekspertów Sekcji Niewydolności Serca PTK

Autor korespondencyjny:

Przemysław Leszek, Prof. NIK dr hab. n. med.

Klinika Niewydolności Serca i Transplantologii, Narodowy Instytut Kardiologii

Ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa

Tel: +48 223434483

E-mail: przemyslaw.leszek@ikard.pl

Konflikt interesów – brak

Abstrakt: Nowy koronawirus (SARS-CoV-2, ang. severe acute respiratory syndrome coronavirus) wywołujący m.in. ostrą niewydolność oddechową jest przyczyną szybko rozprzestrzeniającej się choroby koronawirusowej 2019 (COVID-19, ang. coronavirus disease 2019), dotykającej tysiące ludzi na całym świecie. Poniżej przedstawiamy opinię ekspertów Sekcji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego będące syntetycznym podsumowaniem aktualnej wiedzy na temat różnych aspektów niewydolności serca (HF, ang. heart failure) u pacjentów z COVID-19. Celem opracowania jest dostarczenie klinicytom niezbędnych informacji, przydatnych w ich codziennej praktyce lekarskiej.

1. Wstęp

1.1. Epidemiologia zakażenia SARS-CoV-2

Pod koniec 2019 r. nowy wirus, nazwany koronawirusem 2 ciężkiej niewydolności oddechowej (SARS-CoV-2), spowodował epidemię ostrej choroby układu oddechowego w Wuhan w Chinach [1]. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, ang. World Health Organization) nazwała tę chorobę chorobą koronawirusową 2019 (COVID-19). Do czasu przedłożenia tego stanowiska COVID-19 stał się pandemią i dotyka coraz więcej osób na świecie i w Polsce – aktualne dane dostępne są na stronie:

<https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>. Zarówno WHO, jak i Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorobom Stanów Zjednoczonych (CDC, ang. Centers for Disease Control and Prevention) wydały wstępne wytyczne dotyczące kontroli zakażeń, badań przesiewowych i diagnostyki w populacji ogólnej. Dotychczasowe wytyczne są niepełne w zakresie danych dotyczących przebiegu COVID-19 u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi, w tym z niewydolnością serca.

1.2. Organizacja opieki nad pacjentem z COVID-19 w Polsce

W celu ograniczenia narastania epidemii wprowadzono w Polsce od 14 marca 2020 do odwołania, stan zagrożenia epidemicznego w związku z zakażeniami wirusem SARS-CoV-2, a następnie, od 20 marca 2020, stan epidemii, co wiąże się z możliwością podejmowania określonych w ustawie działań przeciwepidemicznych i zapobiegawczych dla zminimalizowania skutków epidemii.

Od 16 marca, 19 szpitali przekształcono w jednoimienne szpitale zakaźne, które przyjmują pacjentów z SARS-CoV-2. Co najmniej 10% łóżek w takim szpitalu powinno być przeznaczonych do respiratoroterapii. Szpitale te są wielospecjalistyczne, aby oprócz infekcji mogły leczyć schorzenia współistniejące. W związku z rosnącą liczbą zakażonych SARS-

CoV-2 w najbliższym czasie uruchomione zostaną kolejne – drugiego rzutu - szpitale jednoimienne. Równocześnie powstają izolatoria, miejsca, w których mogą przebywać chorzy z COVID –19 o przebiegu skąpo- lub bezobjawowym.

Stale aktualizowane informacje dotyczące pandemii COVID-19 na terenie Polski wraz z listą szpitali jednoimiennych dostępne są na interaktywnej oficjalnej stronie Ministerstwa Zdrowia (<https://www.gov.pl/web/koronawirus>).

W przypadku pandemii COVID-19 bardzo istotnym jest przeprowadzenie właściwej „segregacji” - sortowania pacjentów przed przybyciem do placówki służby zdrowia.

Wydaje się że telemedycyna w dużej mierze powinna umożliwić skuteczną kontrolę pacjentów, jak również szybkie podjęcie decyzji o izolacji czy kwarantannie.

Takie postępowanie, bezpośrednio chroni innych pacjentów, służby medyczne i społeczność od ryzyka kontaktu z osobą z COVID-19. Komunikacja przy użyciu smartfonów, komputerów z kamerą internetową dostępna jest przez całą dobę, 7 dni w tygodniu. Pozwala ona na ocenę występowania cech infekcji oraz objawów związanych głównie z układem oddechowym.

Pracownicy służby zdrowia mogą uzyskać również szczegółowe informacje dotyczące podróży, narażenia czy kontaktów z osobami zakażonymi. Optymalnym wydaje się włączenie systemów telemedycznych w algorytmy badań przesiewowych, proces przyjmowania chorych, oraz nadzoru nad osobami w trakcie kwarantanny [2,3].

2. Uszkodzenie miokardium i naczyń w przebiegu infekcji SARS-CoV-2

Oddziaływanie wirusa SARS-CoV-2 na organizm człowieka jest ściśle powiązane z receptorem błonowym – enzymem 2 konwertującym angiotensynę (ACE2, ang. angiotensin-converting enzyme 2) oraz układem renina-angiotensyna-aldosteron (RAA, ang. renin-angiotensin-aldosterone). W aktywnym wiązaniu białek otoczki wirusa z komórką gospodarza pomaga przezbłonowa peptydaza serynowa typu 2 (TMPRSS2, ang. transmembrane serine

transpeptidase 2). Ekspresję receptora ACE2 wykazano w wielu narządach (jama ustna, jelito grube, żołądek, pęcherzyk żółciowy i inne) również w obrębie pneumocytów i to właśnie płuca stanowią główne wrota wejścia dla wirusa SARS-CoV-2 [4]. Ponadto receptory błonowe ACE2 są obecne w obrębie śródbłonna naczyniowego, miocytów oraz innych narządów, w tym nerek, co zwiększa prawdopodobieństwo uszkodzenia wielonarządowego [5]. Ekspresja ACE2 z chwilą przyłączenia się wirusa, ulega zmniejszeniu. Prowadzi to do lokalnego wzrostu stężenia Angiotensyny II (Ang II, ang. angiotensin II), która jest głównym substratem ACE2, promując w ten sposób stymulację układu RAA. Dokładny mechanizm uszkodzenia mięśnia sercowego i naczyń ze szczególnym uwzględnieniem śródbłonna przez wirus SARS-CoV-2 jest przedmiotem badań [6]. Większość obserwacji pochodzi z okresu epidemii SARS (ang. severe acute respiratory syndrome) i MERS (ang. Middle East respiratory syndrome). Poprzez analogię do wirusa SARS-CoV posiadającego zbliżony genom do SARS-CoV-2 możemy mówić o bezpośrednim uszkadzającym działaniu wirusa na komórki mięśnia sercowego. Badania przeprowadzone w czasie epidemii SARS w 2002 r. wykazały, że u 35% chorych z zespołem ostrej niewydolności oddechowej wykazano obecność fragmentów genomu wirusa w obrębie miocytów [7]. Wirus może zatem uszkadzać serce bezpośrednio i lokalnie lub oddziaływać na układ krążenia pośrednio i systemowo w mechanizmie uogólnionej reakcji zapalanej (burza cytokinowa: wysokie stężenia interleukin - IL-1 β , IL-6, IFN- γ oraz dys-regulacja odpowiedzi immunologicznej) lub też w następstwie ostrej niewydolności oddechowej –ARDS (ang. acute respiratory distress syndrome) [8] (szczegóły na Rycinie 1). W pracach autorów chińskich podwyższone stężenia troponin stwierdzono u 12-28% chorych z COVID-19 [9-11]. Wzrost stężeń troponin podczas hospitalizacji korelował istotnie ze wzrostem stężenia NT-końcowego fragmentu peptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, ang. N-terminal pro-brain natriuretic peptide) oraz białka reaktywnego typu C (CRP, ang. C-reactive protein) [9]. Ponadto w grupie chorych

którzy zmarli stwierdzono w czasie hospitalizacji istotną dynamikę zarówno wzrostu stężenia troponin, jak i NT-proBNP w stosunku do wartości wyjściowych [9]. Takiej dynamiki nie stwierdzono wśród pacjentów wypisanych do domu [9]. Podwyższone stężenia troponiny T i NT-proBNP, a zwłaszcza dynamika ich wzrostu okazały się być bardzo silnymi predyktorami zgonu u chorych z COVID-19 [9].

3. Pacjenci wysokiego ryzyka

3.1. Pacjenci wysokiego ryzyka niekorzystnego przebiegu zakażenia SARS-CoV-2

Pacjenci w wieku ≥ 60 lat są bardziej narażeni na cięższy przebieg choroby niż dzieci, u których prawdopodobieństwo zarażenia jest dużo mniejsze, a jeśli już do niego dojdzie, może wykazywać łagodniejsze objawy a nawet przebiegać bezobjawowo [12]. W porównaniu do osób w wieku 30-59 lat, w populacji poniżej 30 roku życia ryzyko zgonu po wystąpieniu objawów jest istotnie mniejsze - 0.6 (0.3-1.1), podczas gdy w populacji powyżej 59 lat większe - 5.1 (4.2-6.1) razy [13]. Ryzyko wystąpienia objawów wzrasta z wiekiem – około 4% rocznie u dorosłych w wieku od 30 do 60 lat [13].

W kontekście niewydolności serca i jej stale rosnącego występowania związanego m.in. również ze starzeniem się społeczeństwa, problem rozwoju ciężkiego przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 nabiera bardzo dużego znaczenia. Wraz ze starzeniem się społeczeństwa pojawia się również kwestia wielochorobowości, która szacuje się, że dotyczy aż 63% osób >65 r.ż. i jednocześnie jest częstym zjawiskiem u pacjentów z HF [14].

Kolejnym ważnym zagadnieniem, które pojawia się w populacji chorych z HF, jest problem przewlekłego przebiegu choroby, wyniszczającej organizm i dotyczącej nie tylko serca, ale także wielu innych narządów. Dostępne dane pokazują, że wśród osób szczególnie narażonych na cięższe zachorowania są osoby z chorobami sercowo-naczyniowymi, gdzie ryzyko zgonu szacuje się na ok. 10% oraz osoby starsze, głównie >80 r.ż., wśród których

podobnie odnotowuje się wysoką śmiertelność. Wszystkie te informacje skłaniają do traktowania populacji pacjentów z HF, jako szczególnie narażonej na ciężki przebieg zakażenia SARS-CoV2, a co za tym idzie, objawy prezentowane przez tych pacjentów powinny być traktowane z dużą uwagą.

WHO wyodrębniła profil pacjenta narażonego na większe prawdopodobieństwo rozwoju choroby COVID-19, wymieniając choroby oraz stany zwiększonej podatności, należą do nich:

- choroby układu sercowo-naczyniowego (nadciśnienie tętnicze, zawał serca, udar mózgu i inne)
- cukrzyca
- przewlekłe choroby układu oddechowego
- nowotwory.

3.2. Identyfikacja pacjentów wysokiego ryzyka rozwoju niewydolności serca

Dane kliniczne dotyczące niewydolności serca *de novo* w związku z COVID-19 są skąpe, aczkolwiek dotychczas opublikowane prace z populacji chińskiej wskazują następujące scenariusze:

- niewydolność serca w okresie ostrym COVID-19
- niewydolność serca u ozdrowieńców po COVID-19.

3.2.1. Niewydolność serca *de novo* w okresie ostrym COVID-19

Identyfikacja pacjenta, który rozwija HF *de novo* w ostrym okresie COVID-19 jest dużym wyzwaniem. Wynika to z występowania duszności w obu jednostkach chorobowych. HF *de novo* w przebiegu COVID-19 może być spowodowana ostrym zapaleniem, niedokrwieniem

mięśniowego sercowego, zespołem Takotsubo lub arytmia. W ciężkiej infekcji dróg oddechowych z hipoksją wydaje się, że mechanizm nie-niedokrwiennego uszkodzenia mięśnia sercowego jest dominujący [15]. W opublikowanej w lutym br. kohorcie pacjentów z COVID-19 przez Wanga i wsp. ostre uszkodzenia serca występowało u 7,2%, wstrząs u 8,7% i arytmie u 16,7% [10]. Z kolei Huang stwierdzili, że u 12% chorych występuje ostre uszkodzenie mięśnia sercowego ze wzrostem wysokoczułej troponiny I (hsTnI) i nowymi zmianami w ocenie elektrokardiograficznej i echokardiograficznej [11]. W innej publikacji spośród 120 chorych z COVID – 19, podwyższone stężenie NT-proBNP stwierdzono u 27,5%, a sercowej troponiny I u 10% [16]. Jednakże autorzy nie podają, w jakim czasie i u jakiego odsetka chorych z COVID-19 pojawiły się objawy HF. Dodatkowo wzrost stężenia troponin może być również związany z uszkodzeniem wielonarządowym w przebiegu COVID-19. Udokumentowano, że zwiększenie stężenia troponin wiąże się z ponad 4-krotnym wzrostem ryzyka zgonu wewnątrzszpitalnego (HR 4,26, 95% 1,92-9,49) [17].

Do rozwoju HF *de novo*, zależnie od etiologii może dojść w różnym czasie trwania COVID-19. Najczęściej jednak do rozwoju HF dochodzi w III fazie ostrego przebiegu COVID-19 (Rycina 2), która jest fazą powikłań narządowych zależną od nasilonych reakcji immunologicznych, z dominującą rolą IL-6. Niewydolność narządowa dotyka ok. 5% chorych z COVID-19. W publikacji Zhou i wsp. niewydolność serca jest wymieniona jako powikłanie u 23% z COVID-19, częściej u chorych, którzy zmarli niż u tych, którzy przeżyli (51,9% vs. 11,7%) [18]. HF prawokomorowa w powiązaniu z nadciśnieniem płucnym również może występować w obrazie klinicznym ARDS u pacjenta z COVID-19 [15]. Opisano również przypadek ostrej niewydolności serca w przebiegu fulminant myocarditis u 37-letniego mężczyzny bez chorób obciążających z wysokim stężeniem wysokoczułej troponiny T (hsTnT) oraz NT-proBNP i obniżeniem frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, ang. Left ventricular ejection fraction) do 27% [19]. Po zastosowaniu metylprednizolonu i

immunoglobuliny uzyskano poprawę kliniczną, echokardiograficzną i redukcję stężenia biomarkerów. Nie opublikowano długoterminowych obserwacji tego pacjenta.

Oznaczania biomarkerów: NT-proBNP i troponiny w okresie ostrym COVID-19 powinny być interpretowane łącznie z kliniczną oceną pacjenta oraz w połączeniu z oceną elektrokardiograficzną i echokardiograficzną (preferowane badanie POCUS (point-of-careultrasound)). Podwyższone stężenia hsTn w okresie ostrym COVID-19 nie zawsze wskazują na ostry zespół wieńcowy (ACS, ang. acute coronary syndrome).

3.2.2. Niewydolność serca *de novo* u ozdowieńców po COVID-19

Nie ma obserwacji długoterminowych populacji z COVID-19, ale można się spodziewać, że podobnie jak w przebiegu innych chorób wirusowych u części ozdowieńców dojdzie do rozwoju niewydolności serca. Pomocne w identyfikacji tych chorych będą oznaczenia NT-proBNP oraz klasyczne metody obrazowe, jak echokardiografia oraz rezonans magnetyczny serca (CMR, ang. cardiac magnetic resonance). Wydaje się, że znajdą również zastosowanie nowsze techniki obrazowania echokardiograficznego jak ocena odkształcenia włókien podłużnych metodą śledzenia markerów akustycznych (longitudinal strain). Można spodziewać się, że HF częściej rozwinie populacja obciążona czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego oraz pacjenci ze starszych grup wiekowych z wielochorobowością, którzy przeszli przez ostrą fazę infekcji.

U ozdowieńców po przebyciu COVID-19 wskazana jest ocena kardiologiczna z ewentualnym oznaczeniem NT-proBNP, optymalnie w połączeniu z obrazowaniem echokardiograficznym. W przypadku wątpliwości diagnostycznych ocena powinna być rozszerzona w miarę możliwości o wykonania CMR. Ramy czasowe powyższej oceny są trudne do jednoznacznego określenia i opierać się powinny na stanie klinicznym chorego. Na obecnym etapie wiedzy nie ma danych, które pozwoliłyby określić kiedy i z jaką

częstotliwością należy przeprowadzić ocenę kardiologiczną ukierunkowaną na niewydolność serca u pacjentów, którzy doświadczyli fazy powikłań narządowych w przebiegu COVID-19.

Postępowanie to ma na celu identyfikację niewydolności serca *de novo* w sytuacji:

-jeśli występują objawy kliniczne (duszność, pogorszenie tolerancji wysiłku, osłabienie, cechy przewodnienia w badaniu przedmiotowym) niezależnie od ciężkości przebiegu COVID-19

- u wszystkich pacjentów, którzy przeżyli III fazę COVID-19 (faza powikłań narządowych), ze szczególnym uwzględnieniem oceny prawej komory i ciśnienia płucnego.

Trudno jest jednoznacznie determinować zakres diagnostyki kardiologicznej u pozostałej grupy pacjentów po przebytych zakażeniami SARS-CoV-2.

Na podstawie danych dotyczących rokowania po przebytych pneumokokowym zapaleniu płuc (wzrost śmiertelności w okresie kolejnych 10 lat) [20] oraz udokumentowanego wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego po SARS, monitorowanie stanu kardiologicznego wydaje się być istotne w tej grupie chorych w okresie długoterminowym.

4. Pacjent z niewydolnością serca, który doświadcza COVID-19:

4.1. Leczenie inhibitorami układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAi)

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I, ang. angiotensin converting enzyme inhibitors), antagoniści receptora angiotensyny II (ARB, ang. angiotensin-receptor blockers) w przypadku nietolerancji ACE-I), antagonistą receptora dla angiotensyny i inhibitor neprylizyny (ARNI, ang. angiotensin receptor-neprilysin inhibitor) i antagoniści receptora mineralokortykoidowego (MRA, ang. mineralocorticoid receptor antagonists) to leki blokujące oś RAA, będące podstawą terapii niewydolności serca. U pacjentów z HF istnieją pewne i przekonujące dowody na ich korzystny wpływ na redukcję liczby hospitalizacji

oraz śmiertelności [21]. Ponadto przerwanie prowadzonej terapii HF prowadzi w krótkim czasie (w ciągu kilku dni lub tygodni) do pogorszenia stanu klinicznego i wzrostu śmiertelności w dłuższej obserwacji [22]. Oprócz ARNI, inhibitory układu RAA są również główną częścią standardowej terapii nadciśnienia tętniczego czy choroby wieńcowej. Jak niedawno wykazano, w krótkim czasie po wycofaniu z rynku niektórych postaci walsartanu, zwiększyła się znacznie liczba wizyt na oddziałach ratunkowych i hospitalizacji z powodu udaru mózgu i przemijającego niedokrwienia mózgu (TIA, ang. transient ischemic attack) [23]. Co więcej w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym hospitalizowanej z powodu COVID -19 zastosowanie ACE-I/ARB wiązało się ze zmniejszeniem śmiertelności ogólnej [24].

Sommerstain i Grani ostatnio postawili hipotezę, że stosowanie leków z grupy ACE-I, prowadzi do zwiększenia ekspresji ACE2, co może zwiększyć indywidualną podatność na infekcję SARS-CoV-2 [25]. W rzeczywistości, ACE2 zidentyfikowano jako funkcjonalny receptor dla SARS-CoV-2 wykazując, że komórki posiadające na swojej powierzchni ACE2 są podatne na wnikanie wirusa. Jednak infekcja wirusowa jest również możliwa w przypadku komórek nie posiadających ACE2, co sugeruje, że może istnieć dodatkowa droga dla infekcji SARS-CoV-2 [26]. Ponadto brakuje pewnych danych wskazujących na fakt, że użycie ACE-I/ARB prowadzi do zwiększenia ekspresji ACE2, a prezentowane prace są nie do końca przekonujące, czasem wręcz sprzeczne. Podczas gdy niektórzy autorzy potwierdzają związek pomiędzy podawaniem ACE-I/ARB i zwiększoną ekspresją ACE2 [27], inni nie znajdują takiej zależności [28]. Dane te uzyskano głównie w oparciu o badania na modelach zwierzęcych lub komórkowych, a ekspresję oceniono na poziomie mRNA, co nie zawsze przekłada się bezpośrednio na ekspresję białka, a także funkcjonalność receptora.

Nie wykazano korelacji ekspresji ACE2 ze stopniem zakażenia. Co również może być ważne, gen kodujący ACE 2 znajduje się w chromosomie X, co oznacza, że mężczyźni posiadają

jedną kopię, a kobiety dwie genu kodującego ACE2 – nie koreluje to jednak z częstszym występowaniem COVID-19 u kobiet. Ponadto należy zwrócić uwagę, że ekspresja ACE2 zmniejsza się wraz z wiekiem [29].

Co więcej obecnie u pacjentów z COVID19 prowadzony jest program pilotażowy leczenia z użyciem rozpuszczalnego ludzkiego rekombinowanego ACE2 (APN01). Zakłada się, że taka terapia może wykorzystywać podwójną funkcję ACE2, jako receptora wirusowego - w celu zmniejszenia ilości wirusa w organizmie, a także jako regulatora osi RAA - w celu zmniejszenia szkodliwych skutków Angiotensyny II [30].

Z drugiej strony nie należy zapominać o korzystnym działaniu inhibitorów RAA udowodnionym na poziomie komórkowym (Rycina 3). Efekty te są również kluczowe w leczeniu chorób płuc. W komórkach nabłonka płuca znajdują się receptory AT1 i AT2, przez co płuca podatne są na oddziaływanie Ang II i Ang (1-7). Istniejące dowody wskazują, że RAA odgrywa ważną rolę w patologii chorób płuc. Już samo zablokowanie receptora AT1 (użycie ARB) prowadzi do mniejszej odpowiedzi zapalnej, proliferacji i włóknienia – zmniejszenie stymulacji receptora Ang II / AT1. Zastosowanie ACE I przez hamowanie ACE prowadzi do redukcji syntezy Ang II co podobnie jak ARB zmniejsza aktywację receptora AT1, ale dodatkowo aktywuje szlak receptora ACE2 / Ang (1-7), który zmniejsza włóknienie, reakcję zapalną i nasilenie apoptozy. Co więcej, hamowanie ACE jest również odpowiedzialne za zmniejszenie degradacji bradykininy, co powoduje zwiększone uwalnianie czynnika relaksującego pochodzącego ze śródbłonka, takiego jak tlenek azotu i prostanoidy [31,32]. Biorąc pod uwagę wyżej dostępne dane, zgodnie z najnowszymi stanowiskami PTK oraz ESC / AHA / ACC, w chorobach sercowo-naczyniowych w tym niewydolności serca, terapia oparta o inhibitory RAA powinna być kontynuowana oraz planowo rozpoczynana u nowo zdiagnozowanych pacjentów [33].

4.2. Leczenie zaostrzenia niewydolności serca u pacjenta z COVID-19

4.2.1. Leczenie farmakologiczne

Zachowanie właściwego poziomu płynów ustrojowych jest szczególnie istotne u chorych z HF, gdyż zapewnia między innymi odpowiednią perfuzję narządową. Nadmierna płynoterapia zaostrza hipoksemię u pacjentów z COVID-19. Stąd też w celu zredukowania wysięku płucnego i poprawienia oksygenacji, należy prowadzić odpowiednio zbilansowaną płynoterapię, zapewniającą pacjentowi odpowiednią perfuzję tkankową [34]. U chorych bez hypoperfuzji tkankowej zastosowanie konserwatywnej strategii płynoterapii skraca czas wentylacji mechanicznej i pobytu w oddziale intensywnego nadzoru (ICU, ang. intensive care unit) [34].

W przypadku wystąpienia wstrząsu, zwłaszcza **wstrząsu septycznego**, należy stosować ostrożną płynoterapię unikając przewodnienia. Jeżeli utrzymują się objawy wstrząsu mimo optymalnej płynoterapii, nie zostało osiągnięte średnie ciśnienie tętnicze (MAP, ang. mean arterial pressure) ≥ 65 mmHg i nie uzyskano poprawy perfuzji, należy zastosować leki wazopresyjne. Noradrenalina jest zalecana jako lek pierwszego wyboru, ponadto adrenalina i wazopresyna mogą być zastosowane dodatkowo celem osiągnięcia optymalnego MAP. Ze względu na ryzyko tachyarytmii, dopaminę należy stosować ostrożnie i zarezerwować dla pacjentów z bradykardią lub niskim ryzykiem wystąpienia tachyarytmii. W przypadku utrzymujących się objawów hypoperfuzji i dysfunkcji mięśnia sercowego, mimo osiągnięcia docelowego MAP, należy rozważyć włączenie leczenia inotropowo dodatniego – dobutaminy. U pacjentów w wieku powyżej 65 r.ż jako cel terapeutyczny można uznać MAP 60-65 mmHg. Stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej (heparyną drobnocząsteczkową – preferowana lub heparyną niefrakcjonowaną 5000j. podskórnie dwa razy dziennie) jest zalecane u pacjentów bez przeciwwskazań. W przypadku obecności przeciwwskazań wskazane jest zastosowanie przerywanego ucisku pneumatycznego [35].

4.2.2. Wentylacja mechaniczna

Tlenoterapia u chorych zakażonych wirusem SARS-CoV-2 jest stosowana u 40-75% zaś wentylacja mechaniczna u 6-10% zainfekowanej populacji [1,17,36]. Wentylacja mechaniczna jest zalecana u pacjentów z umiarkowanym ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 100-200) lub ciężkim ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$) ARDS, którzy mają hipoksemię lub objawy mimo suplementacji tlenu [37]. Zaleca się protokół wentylacji oszczędzającej płuca, z docelową objętością oddechową zwykle 6mL/kg należnej masy ciała oraz docelowym ciśnieniem plateau ≤ 30 cmH₂O [37]. Wentylacja oszczędzająca płuca z niską objętością oddechową dopuszcza obecność permisywnej kwasicy oddechowej z zachowaniem $\text{pH} \geq 7,25$. Można rozważyć permisywną hipoksemię z PaO_2 55-80mmHg lub SpO_2 88-95% [37]. U pacjentów z ARDS z $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 150$ powinno rozważyć się wentylację na brzuchu (pronepositioning) [37]. Z uwagi na możliwą transmisję wirusa, metody nieinwazyjnej wentylacji (NIPPV – nieinwazyjna wentylacja dodatnim ciśnieniem, HFNC – kaniula donosowa z wysokim przepływem) należy stosować ze szczególną ostrożnością [38]. Wartość dodatniego ciśnienia końcowo-wydechowego w drogach oddechowych (PEEP) należy dostosować do wydolności układu krążenia (u pacjentów z niewydolnością krążenia, zwłaszcza u tych, u których rzut serca zależy od odpowiedniego obciążenia wstępnego należy unikać lub ostrożnie stosować wyższe wartości PEEP) (Rycina 4).

Link: <https://cloud.gumed.edu.pl/s/7W9BsAZCQ49q4XA#pdfviewer>

4.2.3. Pozaustrojowaoksygenacjamembranowa (ECMO, ang. extracorporeal membrane oxygenation)

U około 10% pacjentów z COVID-19 występuje ciężka niewydolność oddechowa. Jeżeli po 72 godzinach wentylacji mechanicznej, pojawia się jedno z poniższych, należy rozważyć

ratunkowe zastosowanie żylnego-żylnego ciągłego pozaustrojowego natleniania krwi (V-V ECMO, ang. veno-venous ECMO):

- (1) PaO₂/FiO₂ <80 mmHg (niezależnie od poziomu PEEP).
- (2) Pplat ≤30 mmHg, PaCO₂ >55 mmHg.
- (3) Wystąpienie odmy opłucnowej, wyciek powietrza >1/3 objętości oddechowej, czas trwania >48 godz.
- (4) Zaburzenia układu krążenia, dawka noradrenaliny >1 µg/(kg x min).
- (5) Resuscytacja krążeniowo-oddechowa.

Wczesne wdrożenie ECMO można zastosować u chorych, którzy byli wentylowani mechanicznie z zastosowaniem wysokich parametrów wentylacji ponad 7 dni i którzy spełniają niezbędne warunki włączenia do ECMO osoby przytomnej [39].

Stosowanie ECMO oparte jest na doświadczeniach pojedynczych ośrodków i brak jest przekonujących danych do jego stosowania w COVID-19. Infekcja SARS-CoV-2 wywołuje burzę cytokinową. Zastosowanie ECMO może dodatkowo ją nasilać i indukować dalszą dysfunkcję śródbłonna, a w konsekwencji niewydolność wielonarządową.

Pojedyncze prace wskazują na zasadne zastosowanie hemoperfuzji, która może przyczynić się do zmniejszenia obciążenia cytokinami i przywrócenia, przynajmniej częściowo, homeostazy immunologicznej [40].

Dla pacjentów chorujących na COVID-19 bez ciężkiej niewydolności oddechowej, ale z poważnymi powikłaniami sercowo-naczyniowymi prowadzącymi do wstrząsu kardiogenego, należy rozważyć zastosowanie terapii żylnego-tętniczego ciągłego pozaustrojowego natleniania krwi (V-A ECMO, ang. veno-arterial ECMO).

Przydatne linki:

<https://cloud.gumed.edu.pl/s/c25dY9DDGH2AJgW#pdfviewer>

<https://www.else.org/COVID19.aspx>

4.3. Zaburzenia rytmu serca

Zaburzenia rytmu serca są często spotykane u pacjentów z zakażeniem COVID-19.

Niespecyficzne kołatanie serca stwierdzano u 7,3% pacjentów w grupie 137 pacjentów przyjętych do szpitala z powodu COVID-19 [41]. U hospitalizowanych pacjentów z COVID-19 arytmie serca stwierdzono u 16,7% [10]. Częściej obserwowano u pacjentów hospitalizowanych w ICU niż poza ICU (44,4% vs. 6,9%) [10]. Niestety szczegóły dotyczące rodzajów arytmii występujących u tych pacjentów nie są jeszcze publikowane. Częste występowanie arytmii można częściowo przypisać zaburzeniom metabolicznym, niedotlenieniu mięśnia sercowego, procesom zapalnym w przebiegu infekcji wirusowej zarówno u pacjentów z wcześniejszymi chorobami sercowo-naczyniowymi, jak i bez nich. Pojawienie się nowych złośliwych tachyarytmii u chorych z podwyższonym poziomem troponiny powinno budzić podejrzenie leżącego u podstaw zapalenia mięśnia sercowego [16,42]. Obawy budzi również możliwe jatrogenne uszkodzenie serca wskutek terapii farmakologicznej COVID-19, szczególnie w przypadku stosowania leków antywirusowych [10], chlorochiny (CQ, ang. chloroquine) czy azytromycyny (szczegóły w rozdziale 6).

Niezmiernie ważne jest monitorowanie ekg oraz zaburzeń elektrolitowych (hipokaliemia i hipomagnezemia mogą zwiększać ryzyko wystąpienia wydłużenia odstępu QTc i wystąpienia torsade de pointes) u pacjentów otrzymujących leczenie w przebiegu COVID-19.

Sekcja Rytmu Serca PTK opublikowała na swoich stronach komunikat dotyczący przeprowadzania kontroli elektronicznych urządzeń wszczepialnych (stymulatory, stymulatory resynchronizujące CRT-P, wszczepialne kardiowertery defibrylatory ICD,

wszczepialne kardiowertery defibrylatory resynchronizujące CRT-D) w okresie epidemii COVID-19 zarówno u pacjentów z populacji ogólnej, osób przebywających w kwarantannie oraz osób podejrzanych o, jak i z potwierdzonym zakażeniem

http://www.rytmserca.ptkardio.pl/resources/data/forms/aktualnosci/188/tryb_i_sposob_prze_prowadzania_kontroli_elektronicznych_urzadzen_wszczepialnych_cied_w_okresie_epidemii_covid19.pdf

4.4. Ostry zespół wieńcowy jako przyczyna zaostrzenia niewydolności serca

SARS-CoV-2 może również wśród innych powikłań sercowo-naczyniowych powodować ostry zespół wieńcowy, jednak większość dostępnych danych nie jest potwierdzona badaniami, a stanowi jedynie przegląd dotychczas leczonej populacji [43,44]. W badaniu ograniczonym do analizy 75 pacjentów hospitalizowanych z rozpoznaniem COVID-19, ostry zawał mięśnia sercowego (AMI, ang. acutemyocardialinfarction) był przyczyną śmierci w 2 z 5 przypadków śmiertelnych [43].

Pacjenci z ostrym zespołem wieńcowym zakażeni SARS-CoV-2 często mają złe rokowanie co wynika z dwóch przyczyn. Po pierwsze u pacjentów z ACS dochodzi do niedokrwienia/martwicy, co dodatkowo zmniejsza rezerwę czynnościową serca. Stąd u pacjentów zakażonych SARS-CoV-2 wystąpienie niewydolności serca jest bardziej prawdopodobne, co prowadzi do nagłego pogorszenia stanu klinicznego. W populacji pacjentów Wuhan przebyty ACS wiązał się z cięższym przebiegiem choroby i wysoką śmiertelnością. U pacjentów z niewydolnością serca, o etiologii niedokrwiennej, zakażenie SARS-CoV-2 może działać jako czynnik przyspieszający pogorszenie stanu klinicznego, ciężkiego przebiegu choroby i doprowadzić do śmierci [45]. Drugim zagrożeniem jest ewentualne opóźnienie wykonania procedur inwazyjnych, które może bezpośrednio wpływać na rokowanie tych chorych. Wypracowano algorytm postępowania z pacjentami z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, ang. ST-segment elevationmyocardialinfarction) w dobie pandemii SARS-CoV-

2, u których leczenie przywracające perfuzję naczyń jest kluczowe. Aby nie opóźnić reperfuzji, uwzględnia ono również leczenie trombolityczne [46].

Zasady postępowania z pacjentem z ACS znajdują się na stronach Asocjacji Interwencji Sercowo-Naczyniowych PTK (<http://www.aisn.pl/aktualnosci/index/Postepowanie-z-chorym-SARS-Cov-2-i-OZW/idn:153>)

4.5. Rola wybranych biomarkerów

Analiza biomarkerów (markery uszkodzenia miokardium, stanu zapalnego i prozakrzepowego) u pacjentów zakażonych SARS-CoV-2 z wcześniej istniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi jest obecnie przedmiotem badań i dyskusji.

Znaczenie uszkodzenia mięśnia sercowego, zdefiniowane jako stężenie troponin sercowych powyżej 99. percentyla zakresu normy, niezależnie od nowych nieprawidłowości w elektrokardiografii i echokardiografii, w trakcie zakażenia SARS-CoV-2 jest obecnie mocno podkreślane. W pracy Shi i wsp. podwyższone stężenie troponiny (uszkodzenie mięśnia sercowego) występowało u 19,7% hospitalizowanych pacjentów z dodatnim wynikiem SARS-CoV-2 [17]. Chorzy ci mieli znacznie wyższą śmiertelność wewnątrzszpitalną (51,2%) w porównaniu z pacjentami bez uszkodzenia mięśnia sercowego (4,5%). Ponadto zaobserwowano dodatnią korelację między stężeniem hs-TnI a śmiertelnością [17]. Warto zauważyć, że pacjenci z podwyższonym stężeniem hs-TnI byli starsi i obciążeni chorobami sercowo-naczyniowymi, takimi jak nadciśnienie 59,8% vs. 23,4%, cukrzyca 24,4% vs. 12,0%, choroba niedokrwienna serca 29,3% vs. 6,0%, choroba naczyń mózgowych 15,9% vs. 2,7% oraz niewydolność serca 14,6% vs. 1,5% [17]. W badaniach Guo i wsp. stężenie troponiny determinowało rokowanie u pacjentów z obecnością chorób sercowo-naczyniowych, gdzie podwyższone stężeniem hs-TnT zwiększało śmiertelność (69,4%) w porównaniu do grupy z prawidłowym stężeniem troponiny 13,3% [9]. Prawidłowe stężenie troponiny wiązało się z

lepszemu rokowaniu również u osób bez obecności chorób sercowo-naczyniowych (śmiertelność 7,6%) [9]. W badaniu Zhou i wsp. zaobserwowano dwa wzorce dynamiki troponin [18]. W najczęstszym obrazie klinicznym związanym z zajęciem płuc, obserwowane początkowo podwyższone stężenie troponiny z dalszym wzrostem stężeń wiąże się z większym ryzykiem zgonu w porównaniu do grupy prezentującej podwyższone, ale stabilne stężenia troponiny [18]. W przypadku pacjentów z dominującym zajęciem serca (znacznie rzadziej występujący obraz kliniczny) wyjściowe istotne podwyższenie stężenia troponin ulega po leczeniu wspomagającym krążenie (w tym ECMO), zmniejszeniu, co koreluje z poprawą kliniczną. Może to sugerować zapalenie mięśnia sercowego wywołane SARS-CoV-2 [19,47].

Diagnostując pacjenta z COVID-19 należy wziąć pod uwagę, że wzrost stężenia troponiny nie zawsze wynika z niedokrwiennego uszkodzenia mięśnia sercowego. Wskazuje to na konieczność indywidualizacji postępowania.

Wyniki badań biochemicznych pojedynczego pacjenta są każdorazowo efektem netto:

- (1) stanu wyjściowego i rezerwy czynnościowej narządów,
- (2) nasilenia systemowej odpowiedzi zapalnej na infekcję,
- (3) konsekwencji działań na różne narządy samego wirusa,
- (4) konsekwencji upośledzenia funkcji narządów w wyniku działania wirusa i systemowej odpowiedzi zapalnej.

W Tabeli 1 przedstawiono zestawienie najczęściej opisywanych nieprawidłowości laboratoryjnych.

Najczęstsze nieprawidłowości biochemiczne w przebiegu COVID-19 wskazują, że źródłem niepowodzeń terapii poza postępującą niewydolnością oddechową są również: ostra

niewydolność serca rozwijająca się na podłożu ostrego zespołu wieńcowego, piorunującego zapalenia mięśnia sercowego, zespołu Takotsubo, ostrego uszkodzenia nerek i wątroby, posocznicy. Istotny udział w niekorzystnym przebiegu mają także zaburzenia krzepnięcia.

Najczęściej obserwowany profil nieprawidłowości wskazuje na nasiloną, niekontrolowaną reakcję zapalną przebiegającą z burzą cytokinową, charakteryzującą zwiększonym stężeniem we krwi między innymi interleukin (IL-1 i IL-6), czynnika stymulującego proliferację szeregu granulocytów (GCSF), interferonu γ , czynnika martwicy nowotworów (TNF α), czynnika chemotaktycznego monocytów (MCP-1) i innych [11]. W burzy cytokinowej upatruje się zasadniczej przyczyny niewydolności wielonarządowej, wtórnej supresji szpiku i dodatkowych nadkażeń bakteryjnych odpowiedzialnych za posocznicę. Ich odzwierciedleniem jest hipoalbuminemia, wzrost stężenia ferrytyny oraz prokalcytoniny.

Zjawisko burzy cytokinowej jest rozpoznawane u 3-4% chorych z wirusową posocznicą i związany z niekorzystnym rokowaniem. Użytecznym narzędziem do przewidywania jego wystąpieniu z czułością i swoistością odpowiednio 93 i 87% jest HScore [48], którego obliczenie możliwe jest za pomocą kalkulatora dostępnego w sieci

(<http://saintantoin.aphp.fr/score/>).

4.6. Rola badania echokardiograficznego

Echokardiografia ma istotne znaczenie zarówno u pacjentów z niewydolnością serca, jak i u chorych z powikłanym przebiegiem COVID-19. Pozwala na różnicowanie przyczyny duszności (niewydolność oddechowa vs. niewydolność serca) i w połączeniu z danymi klinicznymi zdecydować o dalszym leczeniu. Ma szczególne znaczenie u chorych z jednoczesnym zapaleniem płuc i mięśnia serca wywołanym przez SARS-CoV-2, identyfikując chorych najwyższego ryzyka.

Badanie powinno być wykonane przyłóżkowo, w pełnym zabezpieczeniu ochronnym, w możliwie krótkim czasie, z pominięciem elementów nie wpływających na decyzje terapeutyczne, ale jednocześnie powinno zawierać podstawowe informacje o stanie wydolności serca (wielkość i kurczliwość komór, istotne wady zastawkowe, płyn w osierdziu, szerokość żyły głównej dolnej itd.).

Jeśli to tylko możliwe badanie powinni być wykonane przez zespół lekarzy prowadzących leczenie. Optymalne jest zastosowanie przenośnych aparatów dedykowanych do strefy zakażonej, łatwych do dezynfekcji, z możliwością archiwizacji i konsultacji obrazów [10,15,19, 49-53].

Cenne jest poszerzenie badania o **ultrasonografię płuc i opłucnej**, a w razie wskazań także USG brzucha, aby w pełni wykorzystać możliwości ultrasonografii i nie powielać narażenia personelu. Zaawansowanie zmian w tkance płucnej można ocenić na podstawie obecności i liczby artefaktów linii B (mogą one również występować w niewydolności serca), a także występowania pogrubienia lub braku ciągłości linii opłucnej i konsolidacji tkanki płucnej [54-56]. Płyn w jamach surowiczych nie należy natomiast do typowego obrazu COVID-19.

Wykonywanie badań echokardiograficznych powinno być ograniczone do pacjentów hospitalizowanych, gdy podejrzewa się przyczynę kardiologiczną pogorszenia. Nie zaleca się rutynowych badań u wszystkich pacjentów z COVID-19 ani rutynowego ich powtarzania bez istotnych wskazań wynikających z pogorszenia stanu chorego. Echokardiografia może być też wykorzystywana do monitorowania podaży płynów we wstrząsie bądź podczas stosowania pozaustrojowej oksygenacji krwi (ECMO). Badanie przezprzełykowe jest związane z rozpylaniem aerozolu wydzielin wymaga takiego samego zabezpieczenia jak np. intubacja lub bronchoskopia, a wskazania do jego wykonania powinny być zawężone do absolutnie koniecznych z punktu widzenia terapii.

W dobie pandemii COVID-19 status zakaźności zarówno lekarza, jak i pacjenta nigdy nie jest pewny. Dlatego wskazane jest odroczenie badań planowych u pacjentów, których można leczyć w oparciu o dotychczasowe wyniki. Wykonanie badania może być natomiast uzasadnione w razie pogorszenia stanu klinicznego, gdy podejrzewa się, że wynik badania echokardiograficznego zmieni terapię oraz u pacjentów (również stabilnych), u których wynik może wpłynąć na dalsze postępowanie diagnostyczne i/lub terapeutyczne. Badanie wykonywane jest wówczas po zebraniu wywiadu epidemiologicznego i założeniu masek (przynajmniej chirurgicznych) pacjentowi i lekarzowi [49,50].

Szczegółowe zalecenia Sekcji Echokardiografii PTK znajdują się na stronie sekcji

[\(http://www.echo.ptkardio.pl/ankieta-bezpieczenstwa-covid/\)](http://www.echo.ptkardio.pl/ankieta-bezpieczenstwa-covid/)

5. Przeszczep serca i mechaniczne wspomaganie krążenia

Bezprecedensowe rozprzestrzenianie się epidemii COVID-19 zmieniło każdy aspekt medycyny, w tym pracę ośrodków transplantacji serca [57]. W opinii autorów, pomimo braku jednoznacznych dowodów, można przyjąć, że wszyscy pacjenci ze schyłkową niewydolnością serca oraz ci, którzy przeszli transplantację serca (HTx, ang. Hearttransplantation), implantację urządzeń wspomagających lewą komorę (LVAD, ang. Leftventricularassistdevice) lub oczekują na HTx/LVAD mają wysokie ryzyko zakażenia SARS-CoV-2 i ciężkiego przebiegu choroby.

Obecnie lekarze stoją przed dwoma rodzajami wyzwań: postępowaniem z pacjentami po HTx/LVAD i oczekującymi na HTx/LVAD [57].

Obecnie rekomenduje się, aby w miarę możliwości, zależnie od stanu klinicznego, zminimalizować ilość klasycznych wizyt w placówkach medycznych, w tym wizyt w ośrodkach transplantacyjnych w grupie pacjentów po HTx i LVAD [58]. Planowe badania, w tym biopsje serca, powinny być w wybranych przypadkach odroczone. Pomimo faktu, że

pacjenci z obniżoną odpornością są prawdopodobnie bardziej narażeni na zakażenie SARS-CoV-2, należy kontynuować wcześniejsze leczenie immunosupresyjne [58]. Zgodnie z nowo wydanymi wytycznymi Międzynarodowego Towarzystwa Transplantacji Serca i Płuc (ISHLT, ang. The Society of Heart and Lung Transplantation), pacjenci po HTx/LVAD z potwierdzonym COVID-19 powinni być stratyfikowani w zależności od nasilenia objawów na: łagodne, umiarkowane i ciężkie zakażenie [58]. Pacjenci z łagodnymi objawami (bez duszności lub niedotlenienia) powinni być traktowani jak wszyscy inni pacjenci. Pacjenci z umiarkowanymi (duszność, hipoksja wymagająca dodatkowej podaży tlenu przez kaniulę nosową) i ciężkimi objawami (potrzeba wspomagania oddychania z powodu ARDS, zaostrzenie niewydolności serca lub ostra niewydolność nerek) powinni być hospitalizowani, także na oddział intensywnej terapii (OIT). U tych chorych należy niezwłocznie rozpocząć terapię swoistą COVID-19, w razie potrzeby wspomagać układ oddechowy i krążenia (np. ECMO), natomiast pewne leki immunosupresyjne, jak mykofenolan mofetylu lub azatioprynę można tymczasowo odłożyć (przy ścisłym monitorowaniu ewentualnego odrzucenia) [58].

Decyzje dotyczące wykonania HTx lub LVAD są obecnie szczególnie trudne, nie tylko z powodu potencjalnej infekcji SARS-CoV-2 u dawcy i biorcy, ale także z powodu ogromnego obciążenia zakładów opieki zdrowotnej. Pomimo, że wiodące towarzystwa nie wstrzymały zgody na przeprowadzanie HTx, to jednak z obawy na możliwość zakażenia zarówno dawcy jak i biorcy, temat ten jest przedmiotem ciągłej dyskusji (np. trzy aktualizacje stanowiska Poltransplantu w marcu 2020 r.) [57-59]. Chociaż nie potwierdzono jeszcze transmisji SARS-CoV-2 od dawcy do biorcy, jest to jednak wysoce prawdopodobne w przypadku zakażenia dawcy. Z tego powodu konieczne jest wdrożenie wszelkich wysiłków, aby jednocześnie osiągnąć dwa cele: (1) jednoznaczne wykluczenie zakażenia SARS-CoV-2 u dawcy oraz (2) wykluczenie (jak najwcześniej, ale w niektórych nagłych przypadkach HTx wynik może być dostępny już po przeszczepie) SARS-CoV-2 u biorcy. Według najnowszego stanowiska

Poltransplantu i ISHLT każdy potencjalny dawca musi mieć wykluczone zakażenie SARS-CoV-2 (RT-PCR) (<https://www.poltransplant.org.pl/>) [58,59]. Podobnie, choć istnieją pewne kontrowersje, Poltransplant zaleca badanie SARS-CoV-2 także u wszystkich biorców, niezależnie od obecności klinicznych objawów zakażenia. Zalecane są typowe wymazy celem przeprowadzenia badań opartych na RT-PCR, zarówno dla dawcy jak i biorcy [58,59]. Biorąc jednak pod uwagę możliwe wyniki fałszywie ujemne (szczególnie w przypadku niedawnego zakażenia), tomografia komputerowa klatki piersiowej (CT) jest również zalecana u dawców i biorców, ponieważ może wykazywać wczesne oznaki zakażenia SARS-CoV-2 nawet przed wystąpieniem objawów lub pozytywnymi wynikiem RT-PCR [58,59]. Stanowisko ISHLT sugeruje, aby indywidualizować postępowanie, szczególnie w grupie pacjentów o statusie INTERMACS 1-3, którzy nie zostali zakwalifikowani do HTx, a są rozważani do implantacji LVAD. Wydaje się, że kwalifikacja do implantacji LVAD upacjentów w lepszym stanie klinicznym - wyższym statusie INTERMACS może być tymczasowo odroczone [58].

Z uwagi na zmieniającą się sytuację epidemiologiczną oraz nabywanie coraz większego doświadczenia zalecenia dotyczące HTx/LVAD są na bieżąco aktualizowane i znajdują się na stronie Poltransplantu (<https://www.poltransplant.org.pl/>)

6. Leczenie COVID-19

6.1. Skuteczność i bezpieczeństwo nowych terapii

Poniższe informacje dotyczące leczenia COVID-19 przedstawiają dane dostępne w piśmiennictwie do końca kwietnia 2020, większość z nich to niewielkie próby kliniczne bez randomizacji. Obecnie prowadzonych jest wiele badań, których wyniki są jeszcze niedostępne.

Obecnie zadawane są ważne pytania, jak przyczynowo leczyć chorobę i czy istnieją leki poprawiające wyniki w najcięższych przypadkach COVID-19, często wymagających

intensywnej opieki i wentylacji mechanicznej. Do chwili obecnej nie istnieją oparte na dowodach dane potwierdzające skuteczność zastosowania jakichkolwiek leków przeciwwirusowych lub terapii immunomodulujących w leczeniu lub profilaktyce COVID-19 (w tym w profilaktyce personelu medycznego zajmującego się takimi pacjentami). Wydaje się, że dwie grupy leków mogą być skutecznymi opcjami terapeutycznymi w COVID-19: (1) klasyczne leki przeciwwirusowe zakłócające rozprzestrzenianie / replikację patogenów i (2) związki hamujące reakcje zapalne gospodarza, szczególnie (i potencjalnie selektywnie?) w drogach oddechowych / układ (inhibitory cytokin i swoiste przeciwciała) [60]. Szczególne nadzieje pokładane są w pochodnych chinoliny, takich jak CQ i hydroksychlorochina (HCQ, ang. hydroxychloroquine) [61].

Chlorochina wywiera działanie przeciw-koronawirusowe *in vitro* poprzez zwiększenie endosomalnego pH (co utrudnia fuzję między wirusem a komórką docelową) i zakłócanie glikozylacji receptorów komórkowych wirusa [62]. Istnieją ograniczone dane kliniczne i eksperymentalne sugerujące, że CQ może przynieść korzyści kliniczne w zakażeniu SARS-CoV-2 [60,63,64]. Już 15 lat temu zaobserwowano, że CQ wykazuje aktywność przeciwwirusową przeciwko SARS-CoV-1 *in vitro* [65]. Podobne obserwacje poczyniono dla SARS-CoV-2. Wang i wsp. wykazali, że CQ skutecznie hamuje zakażenie SARS-CoV-2 kultur komórek Vero nawet w niskich stężeniach mikromolarnych (które są zatem możliwe do osiągnięcia np. w ludzkiej tkance płucnej) [66]. Spójne wyniki zostały przedstawione przez Yao i wsp., którzy wykazali, że zarówno CQ, jak i HCQ zmniejszają aktywność / replikację koronawirusów w hodowlach komórkowych *in vitro* [67]. Ponadto ostatnio opublikowano niewielkie, francuskie, nierandomizowane, otwarte badanie [68], w którym podawano HCQ ± azytromycynę u 20 osób zakażonych SARS-CoV-2 (w różnych stanach klinicznych - od przypadków bezobjawowych do jawnych zapalenie płuc) codziennie przez 6 dni, równoległe wykonywano RT-PCR (każdego dnia terapii) w celu oceny wirusowego RNA

w wymazach z nosogardła u leczonych pacjentów (w porównaniu z grupą kontrolną nie przyjmującą HCQ ani azytromycyny). Zastosowane leczenie zwiększyło ilość negatywnych testów na SARS-CoV-2 w grupie leczonej w porównaniu z nieleczoną, już od 3. dnia [68]. Ocena bezpieczeństwa takiej terapii nie została zawarta w tym artykule. Należy zwrócić uwagę na ograniczoną metodologię tego małego, ale interesującego badania.

Tolerancja i toksyczność sercowo-naczyniowa chlorochiny

Chlorichina to stary lek przeciwmalaryczny, który od dziesięcioleci jest szeroko stosowany w terapii i zapobieganiu tej chorobie pasożytniczej [69], stosowany również jako element samoleczenia przez podróżników, stąd jego bezpieczeństwo wydaje się duże. Uważa się go za bezpieczny również w ciąży i u dzieci, z jedynie niewielkimi (i prawie zawsze łagodnymi do umiarkowanych) działaniami niepożądanymi [69,70] takimi jak: bóle głowy, złe samopoczucie, nudności i/lub wymioty, niewyraźne widzenie, świąd, zawroty głowy, trudności z koncentracją i objawy żołądkowe [70]. Poważne działania niepożądane CQ, takie jak neuromyopatia, retinopatia lub reakcje idiosynkratyczne, występują rzadko i zwykle są związane z bardzo długim czasem trwania terapii.

Wydaje się, że obawy przed wystąpieniem sercowo-naczyniowych objawów niepożądanych stosowania CQ są związane z jej chemicznym (strukturalnym) podobieństwem do chinidyny (obie substancje należą do pochodnych chinolinowych), która jest starym lekiem przeciwaritmicznym, mogącym wydłużyć odstęp QT („efekt chinidynowy”), co predysponuje do zagrażającego życiu polimorficznego częstoskurczu komorowego (torsade de pointes) [71]. Prawdopodobnie tej dobrze znanej arytmogennejkardiotoksyczności chinidyny nie należy prosto przenosić CQ [71]. Wydaje się, że toksyczność sercowo-naczyniowa doustnej CQ w dawce antymalarycznej jest mało istotna, ponieważ rzadko wywołuje zaburzenia przewodzenia, jedynie nieznacznie poszerzenie zespołu QRS i wydłuża odstęp QT [71].

Zalecenia dla klinicystów

W dniu 13 marca 2020 r. Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Polska) wydał decyzję w sprawie zmiany pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Arechin (fosforan CQ), polegającą na dodaniu nowego wskazania terapeutycznego: „Terapia wspomagająca w zakażeniach koronawirusem beta, takim jak SARS-CoV, MERS-CoV i SARS-CoV-2” (i powiązane dawkowanie produktu leczniczego).

Obecnie trwa kilka randomizowanych badań klinicznych (RCT, ang. randomizedclinicaltrials) z CQ / HCQ w terapii i / lub profilaktyce COVID-19 (więcej szczegółów patrz ClinicalTrials.gov), w tym jedno polskie badanie (ChloroQUine jako antiRaltreAtmeNTcoroNavirusinfEction 2020 - QUARANTINE2020, NCT04331600).

W tym miejscu należy wymienić kilka praktycznych uwag. Uważa się, że u większości osób z nabytym (indukowanym lekami) wydłużeniem odstępu QT nigdy nie rozwinię się TdP, a wielu pacjentów z arytmia komorową ma odstęp QT w granicach normy na krótko przed jego wystąpieniem [72]. Z przyczyn epidemiologicznych i logistycznych nawet zapis elektrokardiogramu wyjściowego - w celu zmierzenia odstępu QT przed leczeniem - będzie problematyczny w szpitalach przeznaczonych dla pacjentów z COVID-19. W takiej sytuacji uzasadnione jest skupienie się na uzyskaniu obszernej historii medycznej dotyczącej potencjalnie arytmicznych zdarzeń u pacjenta lub jego rodziny (kołatanie serca z omdleniem lub bez, niewyjaśnione omdlenie, nagłe zgony w najbliższej rodzinie, przypadki utonięcia w płytkiej wodzie itd.) oraz uważną ocenę leków pacjenta w celu zidentyfikowania innych substancji potencjalnie wpływających na odstęp QT (np. inne leki przeciwaritmiczne, środki przeciwbakteryjne, leki przeciwpsychotyczne). Należy pamiętać, że jednoczesne stosowanie chlorochiny lub hydroksychlorochiny z amiodaronem zwiększa ryzyko ciężkich, komorowych zaburzeń rytmu serca. Łączne stosowanie tych leków jest przeciwwskazane [73]. Ponadto

stosowana w przebiegu infekcji dróg oddechowych wywołanych wirusem SARS CoV-2 azytromycyna również może przyczyniać się do wydłużenia czasu repolaryzacji serca i odstępu QT z ryzykiem rozwoju groźnych komorowych zaburzeń rytmu serca [74].

Ważne jest, aby terapia CQ w COVID-19 podlegała drobiazgowej analizie z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii, i kompleksową oceną profilu bezpieczeństwa.

6.2. Nowe perspektywy terapii

W związku z koncepcją burzy cytokinowej trwają prace nad zahamowaniem nadmiernej aktywacji IL-6 z zastosowaniem rekombinowanych preparatów przeciwciał: Anty-IL 6 lub Anty-IL 6 receptor. Badania w tym obszarze dotyczą tocilizumabu, który celuje w receptor IL-6 i prawdopodobnie moduluje proces zapalny związany z zakażeniem SARS-CoV-2 oraz kilku neutralizowanych przeciwciał monoklonalnych celujących w mechanizm molekularny SARS-CoV i MERS-CoV [75,76].

Inhibitory TMPRSS2 blokują wnikanie wirusa SARS-CoV-2 do komórki [77,78]. Na rynku znany jest inhibitor TMPRSS2 pod nazwą - mesylankamostat.

Prowadzone są też próby leczenia swoistego antywirusowego. Do leków hamujących syntezę wirusowego RNA należą: remdesivir, favipiravir i rybawiryna. Remdesivir jest nowym analogiem nukleotydowym o szerokim spektrum działania przeciwwirusowego przeciwko jednoniciowym wirusom RNA, w tym np. wirusowi Ebola [79-81]. Remdesivir hamuje zależną od RNA polimerazę RNA, która jest kluczowa w procesie replikacji wirusowego RNA w komórce gospodarza. Modele zwierzęce i badania linii komórkowych sugerowały skuteczność remdesiviru w selektywnym hamowaniu infekcji MERS-CoV i SARS-CoV-2 [79,83]. Eksperymentalne leczenie z zastosowaniem dożylnego remdesiviru u pierwszego pacjenta z COVID-19 w USA wykazało imponującą odpowiedź [84]. Obecnie trwają randomizowane, kontrolowane placebo, wielośrodkowe, badanie kliniczne fazy III w celu

ustalenia skuteczności i bezpieczeństwa remdesiviru w COVID-19 [85]. Zgodnie ze wstępną analizą danych z randomizowanego, kontrolowanego badania z udziałem 1063 pacjentów, które rozpoczęło się 21 lutego, hospitalizowani pacjenci z zaawansowanym COVID-19 i zajęciem płuc, którzy otrzymywali remdesiwir, wyzdrowiali szybciej niż podobni pacjenci otrzymujący placebo [86]. To pierwsze tego typu badanie kliniczne rozpoczęte w Stanach Zjednoczonych w celu oceny eksperymentalnego leczenia COVID -19.

Pewne nadzieje budzą również inne formy terapii oparte o:

- niskie dawki sterydów i niesterydowe leki przeciwzapalne (NSAID, ang. non-steroidal anti-inflammatory drugs)
- blokeranty-czynnik martwiczy nowotworów (TNF, ang. any tumour necrosis factor)
- inhibitory Janus kinazy (JAK, ang. Janus kinase)
- mykofenolan
- takrolimus
- anty-CD20
- CTLA4-Ig

Brak jest jednoznacznych wyników na temat skuteczności tych terapii [87].

Trwają badania nad szczepionką, w tym kilka w zaawansowanym stadium:

ClinicalTrials.gov: NCT04299724; NCT04276896; NCT04283461; NCT04334980;
NCT04341389;

7. Podsumowanie

Obecne stanowisko stanowi podsumowanie informacji dotyczących pacjentów z COVID-19 z HF lub zagrożonych jej rozwojem. Autorzy są świadomi, że powyższe stanowisko jest nie w

pełni wiążące, co wynika z ograniczonej liczby obserwacji pochodzących z głównie z ośrodków chińskich i amerykańskich oraz dużej dynamiki pandemii. Postępowanie z pacjentami z niewydolnością serca w dobie pandemii SARS-CoV-2 powinno opierać się na utrzymaniu dotychczasowej farmakoterapii zgodnie z obowiązującymi wytycznymi ESC/PTK. Wskazania do planowych zabiegów interwencyjnych (rewaskularyzacja, elektroterapia, zabiegi zastawkowe i inne) powinny być ocenione indywidualnie i w zależności od sytuacji klinicznej ewentualnie wykonane w terminie późniejszym. Wobec ograniczonego kontaktu z lekarzem nadzorującym leczenie szczególnego znaczenia nabiera teleporada i samokontrola pacjenta (<http://www.slabeserce.pl/>). W obecnej chwili sytuacja epidemiologiczna jest niemożliwa do przewidzenia, dlatego w szczególności w aspekcie możliwości długotrwałego przebiegu epidemii konieczna jest zmiana organizacji opieki nad chorymi z HF szczególnie wysokiego ryzyka, tak aby opieka prowadzona była w dedykowanych ośrodkach z wprowadzeniem maksymalnych środków bezpieczeństwa i minimalizacji ryzyka zakażenia.

Piśmiennictwo:

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. , China Medical Treatment Expert Group for Covid-19, Clinical Charecteristics of of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020 Feb 28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. [Epub ahead of print]
2. Hollander JE, Carr BG. Virtually Perfect? Telemedicine for Covid-19. N Engl J Med. 2020;382(18):1679-1681. doi: 10.1056/NEJMp2003539. Epub 2020 Mar 11.
3. Greenhalgh T, Wherton J, Shaw S, Morrison C. Video consultations for covid-19. BMJ. 2020 Mar 12;368:m998. doi: 10.1136/bmj.m998.
4. Xu H, Zhong L, Deng J, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. Int J Oral Sci. 2020;12(1):8. doi: 10.1038/s41368-020-0074-x.
5. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease. Circulation. 2020 Mar 21. doi: 10.1161/CIRCULATION.AHA.120.046941. [Epub ahead of print]
6. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet. 2020 Apr 20. pii: S0140-6736(20)30937-5. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5. [Epub ahead of print]

7. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest*. 2009;39:618-625.

8. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol*. 2020 Mar 27 doi: 10.1001/jamacardio.2020.1286. [Epub ahead of print]

9. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 Mar 27. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017. [Epub ahead of print]

10. 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 Feb 7. doi: 10.1001/jama.2020.1585. [Epub ahead of print]

11. 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. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Epub 2020 Jan 24.

12. Li Q, Guan X, Wu P et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382:1199-1207.

13. Wu JT , Leung K, Bushman M, et al. Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. *Nat Med.* 2020;26:506-510 .

14. Forman DE, Maurer MS, Boyd CJ, et al. Multimorbidity in Older Adults With Cardiovascular Disease. *Am CollCardiol.* 2018;71:2149-2161

15. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *J Am CollCardiol.* 2020 Mar 18. pii: S0735-1097(20)34637-4. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031. [Epub ahead of print]

16. Chen C, Zhou Y, Wang D. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz* 2020 Mar 5, doi.org/10.1007/s00059-020-04909-z

17. Shi S, Quin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Card* 2020 Mar 25, doi:10.1001/jamacardio.2020.0950. [Epub ahead of print]

18. Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020, 395:1054-1062,.

19. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J*. 2020. Mar 16, doi:10.1093/eurheartj/ehaa190 [Epub ahead of print]
20. Sandvall B, Rueda AM, Musher DM. Long-term survival following pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2013;56:1145–1146
21. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129–2200.
22. 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;393:61–73.
23. Jackevicius CA, Krumholz HM, Chong A, et al. Population Impact of Generic Valsartan Recall. *Circulation*. 2020;141:411-413.
24. Zhang P, Zhu L, Cai J, et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers with Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. *Circ Res*. 2020 Apr 17. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317134. [Epub ahead of print]

25. Sommerstein R, Grañi C. Rapidresponse: re: preventing a covid-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential riskfactor for fatal Covid-19. BMJ 2020. <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m810/rr-2>).
26. Gu J, Korteweg C. Pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. *Am J Pathol.* 2007;170:1136–1147.
27. Furuhashi M, Moniwa N, Mita T, et al. Urinaryangiotensin-convertingenzyme 2 in hypertensivepatientsmay be increased by olmesartan, anangiotensin II receptor blocker. *Am J Hypertens.* 2015;28:15–21.
28. Ramchand J, Patel SK, Srivastava PM, et al. Elevated plasma angiotensin converting enzyme 2 activity is an independent predictor of major adverse cardiac events in patients with obstructive coronary artery disease. *PLoS One.* 2018 Jun 13;13(6):e0198144. doi: 10.1371/journal.pone.0198144. eCollection 2018.
29. Xie X, Chen J, Wang X, et al. Age- and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung. *Life Sci.* 2006 ;78:2166-2171.

30. Zhang H, Penninger JM, Li Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 2020;46:586-590.

31. Guo Y, Korteweg C, McNutt MA, Gu J. Pathogenetic mechanisms of severe acute respiratory syndrome. *Virus Res.* 2008;133:4-12.

32. Tan WSD, Liao W, Zhou S, et al. Targeting the renin-angiotensin system as novel therapeutic strategy for pulmonary diseases. *Curr Opin Pharmacol.* 2018;40:9-17.

33. <http://www.nephjc.com/news/covidace2>

34. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)

35. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected, Interim guidance 13 March 2020, WHO.

36. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? *The Lancet* 2020;0. Available at: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30627-9/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30627-9/abstract). Accessed March 22, 2020.

37. Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute Respiratory Distress Syndrome: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA* 2018;319:698–710.
38. Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA* 2020. Available at: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762996>. Accessed 21, 2020.
39. Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment, The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine (FAHZU), 2020.
40. Ronco C, Reis T, De Rosa S. Coronavirus Epidemic and Extracorporeal Therapies in Intensive Care: si vis pacem para bellum. <https://doi.org/10.1159/000507039>.
41. Liu K, Fang YY, Deng Y et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)*. 2020 Feb 7. doi: 10.1097/CM9.0000000000000744. [Epub ahead of print].
42. 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 Feb 24. pii: S2213-2600(20)30079-5. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5. [Epub ahead of print] .

43. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, et al; HKU/UCH SARS Study Group. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet*. 2003;361:1767-1772.

44. Chong PY, Chui P, Ling AE, et al. Analysis of deaths during the severe acute respiratory syndrome (SARS) epidemic in Singapore: challenges in determining a SARS diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2004;128:195-204.

45. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020 Mar 5. doi: 10.1038/s41569-020-0360-5. [Epub ahead of print].

46. Romaguera R, Cruz-González I, Jurado-Román A, et al. Considerations on the invasive management of ischemic and structural heart disease during the COVID-19 coronavirus outbreak. Consensus statement of the Interventional Cardiology Association and the Ischemic Heart Disease and Acute Cardiac Care Association of the Spanish Society of Cardiology. *REC IntervCardiol*. 20XX;XX(X):XX-XX Special article.

47. Zeng JH, Liu YX, Yuan J, et al. First Case of COVID-19 Infection with Fulminant Myocarditis Complication: Case Report and Insights. *preprints*. 2020; 2020030180. doi: 10.20944/preprints202003.0180.v1.

48. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:2613-20.

49. ASE Statement on Protection of Patients and Echocardiography Service Providers During the 2019 Novel Coronavirus Outbreak. 2020 by the American Society of Echocardiography. <https://www.asecho.org/covid-19-resources/>.

50. Gackowski A, Lipczyńska M, Lipiec P et al. Expert opinion of the Working Group on Echocardiography of the Polish Cardiac Society on performing echocardiographic examinations during COVID-19 pandemic. *Kardiol. Pol* 2020, DOI: 10.33963/KP.15265

51. Clinical guidance regarding provision of echocardiography during the COVID-19 pandemic. British Society of Echocardiography. https://www.bsecho.org/Public/Education/COVID-19-clinical_guidance.aspx?hkey=840f6e8a-552f-4264-b4e4-f9a0148f13e5&WebsiteKey=cbc9ffd7-4ee6-4741-9280-d435d6a887f4.

52. Wu Z, McGoogan JM. 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*. Opublikowano online 24 lutego 2020 r.

53. Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment. Alibaba Cloud. <https://covid-19.alibabacloud.com>
54. Buonosenso D, Pata D, Chiaretti A. COVID-19 Outbreak: Less Stethoscope, moreultrasound. The Lancet Respiratory Medicine. Opublikowano online 20 marca 2020 r.
55. Duncan C. COVID-19 Lung Ultrasound. 15 marca 2020r. Update z 19 marca 2020 r. <http://www.ultrasoundatthefrontdoor.com/covid-19-lus/>.
56. Ultrasonografia Płuc u Pacjentów z COVID-19. Critical USG. <https://criticalusg.org/2020/03/17/ultrasonografia-pluc-u-pacjentow-z-covid-19-praktyczny-przewodnik-dla-lekarzy/>.
57. Kumar D, Manuel O2 Natori Y, et al. COVID-19: A Global Transplant Perspective on Successfully Navigating a Pandemic. Am J Transplant. 2020 Mar 23. doi: 10.1111/ajt.15876. [Epub ahead of print].
58. International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT), Guidance for Cardiothoracic Transplant and Ventricular Assist Device Centers regarding the SARS CoV-2 pandemic (revised 28/03/2020); <https://ishlt.org/>.

59. Stanowisko Poltransplantu dotyczące wykorzystania narządów, tkanek i komórek innych niż komórki krwiotwórcze do przeszczepienia w związku z zakażeniem koronawirusem SARS-CoV-2 (2020.03.23.); <https://www.poltransplant.org.pl/>.

60. Liu J, Zheng X, Tong Q, et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *J Med Virol.* 2020;92:491–494.

61. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Mar 10]. *J Crit Care.* 2020;S0883-9441(20)30390-7. doi:10.1016/j.jcrc.2020.03.005.

62. Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? [published online ahead of print, 2020 Mar 11]. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;105938. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105938.

63. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther.* 2020;14(1):58–60. doi:10.5582/ddt.2020.01012.

64. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020;14(1):72–73. doi:10.5582/bst.2020.01047.
65. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology*. 2005;2:69. Published 2005 Aug 22. doi:10.1186/1743-422X-2-69.
66. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020 Mar;30(3):269-271.
67. Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) [published online ahead of print, 2020 Mar 9]. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa237. doi:10.1093/cid/ciaa237.
68. Gautret P et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 [in press].
69. Griffith KS, Lewis LS, Mali S, Parise ME. Treatment of malaria in the United States: a systematic review. *JAMA*. 2007;297(20):2264–2277. doi:10.1001/jama.297.20.2264.

70. Taylor WR, White NJ. Antimalarial drug toxicity: a review. *Drug Saf.* 2004; 27: 25–61.
71. White NJ. Cardiotoxicity of antimalarial drugs. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(8):549–558.
doi:10.1016/S1473-3099(07)70187-1.
72. Al-Khatib SM, LaPointe NM, Kramer JM, Califf RM. What clinicians should know about the QT interval [published correction appears in *JAMA.* 2003 Sep 10;290(10):1318]. *JAMA.* 2003;289:2120–2127.
73. Arechin – charakterystyka produktuleczniczego
74. Azytromycyna – charakterystyka produktuleczniczego
75. Shanmugaraj B, Siri wattananon K, Wangkanont K, Phoolcharoen W, Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19). *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020 Mar;38(1):10-18.
76. Roche, Roche initiates Phase III clinical trial of Actemra/RoActemra in hospitalised patients with severe COVID-19 pneumonia, in: R.G.M. Relations (Ed.), F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Switzerland, 2020.

77. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Mar 4. pii: S0092-8674(20)30229-4. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052. [Epub ahead of print].

78. Matsuyama S, Nao N, Shirato K, et al. Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells. *Proc Natl AcadSci U S A*. 2020 Mar 31;117(13):7001-7003..

79. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, et al. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *mBio*. 2018 Mar 6;9(2).

80. Warren TK, Jordan R, Lo MK, et al. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature*. 2016 Mar 17;531(7594):381-5.

81. Lo MK, Jordan R, Arvey A, et al. GS-5734 and its parent nucleoside analog inhibit Filo-, Pneumo-, and Paramyxoviruses. *Sci Rep*. 2017 Mar 6;7:43395. doi: 10.1038/srep43395.

82. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *SciTransl Med*. 2017 Jun 28;9(396). pii: eaal3653. doi: 10.1126/scitranslmed.aal3653.

83. Sheahan TP, Sims AC, Leist RS, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun.* 2020 Jan 10;11(1):222. doi: 10.1038/s41467-019-13940-6.

84. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020;382:929-936.

85. Brown AJ, Won JJ, Graham RL, et al. Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic deltacoronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase. *Antiviral Res.* 2019 Sep;169:104541. doi: 10.1016/j.antiviral.2019.104541. Epub 2019 Jun 21.

86. <https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19>

87. Russell B, Moss C, George G, et al. Associations between immune suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19 a systematic review of current evidence. *Ecancermedicalsecience.* 2020 Mar 27;14:1022. doi: 10.3332/ecancer.2020.1022. eCollection 2020.

88. Gage A, Higgins A, Lee R, et al. Reacquainting Cardiology with Mechanical Ventilation in Response to the COVID-19 Pandemic. *JACC Case Reports*, 23 March 2020, <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.03.007>

89. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected by SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020 Feb 19. doi: 10.1111/all.14238. [Epub ahead of print].

90. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507–13.

91. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *Br Med J* 2020;368:m606.

92. 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 Feb 9. doi: 10.1007/s11427-020-1643-8. [Epub ahead of print].

93. Wang XF, Yuan J, Zheng YJ, et al. Clinical and epidemiological characteristics of 34 children with 2019 novel coronavirus infection in Shenzhen. *ZhonghuaErKeZaZhi* 2020;58:E008.

94. Chen L, Liu HG, Liu W, et al. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *ZhonghuaJie He He Hu Xi ZaZhi* 2020;43:E005.

95. Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* February 12, 2020. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3.

96. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, et al. On behalf of the Latin American Network of Coronavirus Disease 2019-COVID-19. Research (LANCOVID-19). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis *Alfonso Travel Medicine and Infectious Disease* 2020.
<https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>.

97. Li Z, Wu M, Yao J, et al. Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients. *MedRxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.08.20021212>.

98. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney International* (2020);
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>.

99. Chen D, Li X, Song Q, et al. Hypokalemia and Clinical Implications in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *medRxiv preprint* doi:
<https://doi.org/10.1101/2020.02.27.20028530>.

100. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2020
[Online ahead of print]

101. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Acta Chimica Acta* 2020;506:145-148.

Przydatne dane informacyjne:

1. Zalecenia epidemiologiczne i stosowanie właściwych środków bezpieczeństwa:
http://adst.mp.pl/s/www/COVID19_ECDC_SOI.pdf
2. Najnowsze (i na bieżąco aktualizowane) informacje dotyczące diagnostyki i leczenia pacjenta zakażonego COVID-19 znajdują się na stronie Konsultanta Krajowego ds. Anestezjologii i Intensywnej Terapii: <https://konsultantait.gumed.edu.pl> oraz Głównego Inspektoratu Sanitarnego: <https://gis.gov.pl>
3. Ministerstwo Zdrowia Rzeczypospolitej Polskiej <https://www.gov.pl/web/koronawirus>
4. Aktualizowane na bieżąco informacje epidemiologiczne dotyczące COVID-19 na świecie i w Polsce: <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>
5. Zalecenia dotyczące ECMO:
<https://cloud.gumed.edu.pl/s/c25dY9DDGH2AJgW#pdfviewer>;
<https://www.else.org/COVID19.aspx>
6. Zalecenia Sekcji Rytmu Serca:
http://www.rytmserca.ptkardio.pl/resources/data/forms/aktualnosci/188/tryb_i_sposob_przeprowadzania_kontroli_elektronicznych_urzadzen_wszczepialnych_cied_w_okresie_epidemii_covid19.pdf
7. Zalecenia Asocjacji Interwencji Sercowo-Naczyniowych :
<http://www.aisn.pl/aktualnosci/index/Postepowanie-z-chorym-SARS-Cov-2-i-OZW/idn:153>
8. Zalecenia Poltransplantu: <https://www.poltransplant.org.pl/>
9. Informacje o skuteczności leków i toczących się badaniach
<https://covdb.stanford.edu/search/?study=clinical-studies&virus=SARS-CoV-2>

10. Zalecenia dotyczące postępowania w COVID-19

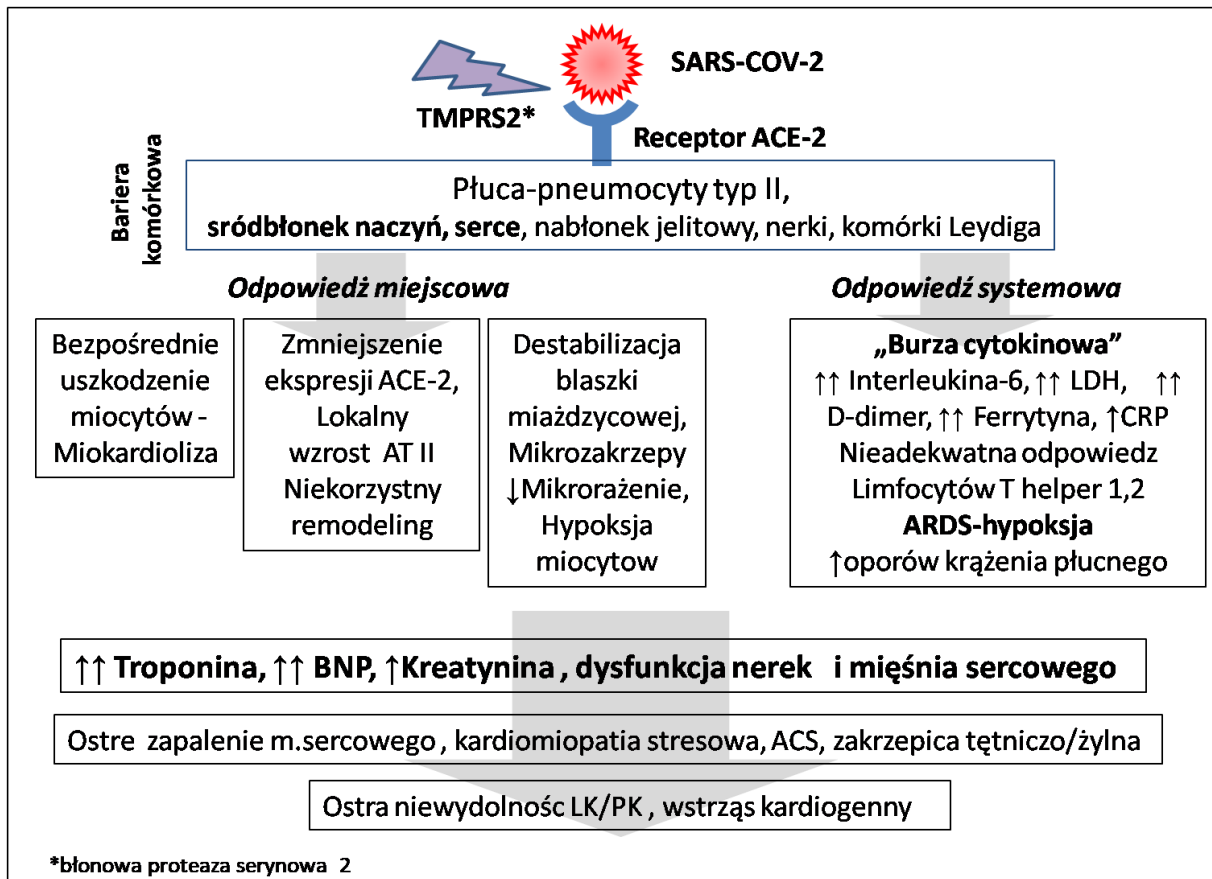
<https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/introduction/>

Tabela 1. Zestawienie najczęściej wskazywanych nieprawidłowości laboratoryjnych przebiegu COVID-19

Nieprawidłowość	Przypuszczalna przyczyna	Związek z cięższym przebiegiem klinicznym, koniecznością hospitalizacji na Intensywnej terapii lub zgonu rokowaniem / źródło
Limfocyty ↓	Aktywacja zapalna / burza cytokinowa	10,89-95, + metaanaliza, p<0.001 [96]
Albumina ↓		Metaanaliza (p<0.001) [96]
Ferrytyna ↑		1 badanie [90],
CRP ↑		Metaanaliza (p<0.001) [96]
Leukocyty ↑	Wtórne zakażenie bakteryjne	10,83-89 + metaanaliza (p<0,001) [96]
Neutrofile ↑		90, 92, 93
Prokalcytonina ↑		10, 89-93
Leukocyty ↓	Aktywacja zapalna / burza cytokinowa ?	metaanaliza (p<0.001) [96]
Erytrocyty ↓	Aktywacja zapalna / burza cytokinowa ?	[90,94]
LDH ↑, ALAT ↑, ASPAT ↑, bilirubina ↑	Wtórne uszkodzenie wątroby – niewydolność wielonarządowa	metaanaliza 2 badań (ASPAT, p=0.427, ALAT, p=0.186, bilirubina, p=0.004), metaanaliza 3 badań ASPAT, p=0.427, metaanaliza 5 badań LDH, p<0.001 [96]
Kreatynina↑, Filtracja↓, mocznik ↑	Wtórne uszkodzenie nerek – niewydolność wielonarządowa	kreatynina i filtracja [90, 97, 98] + metaanaliza (p=0.328) [96], mocznik [97, 98]
Białko w moczu ↑ Erytrocyty ↑	Aktywacja zapalna / burza cytokinowa ??	[97, 98]
Potas we krwi ↓	Aktywacja RAAS ??	[99]
Troponina ↑	Uszkodzenie miokardium	metaanaliza [100]
NT- proBNP ↑	Zwiększenie napięcia ścian	[17]

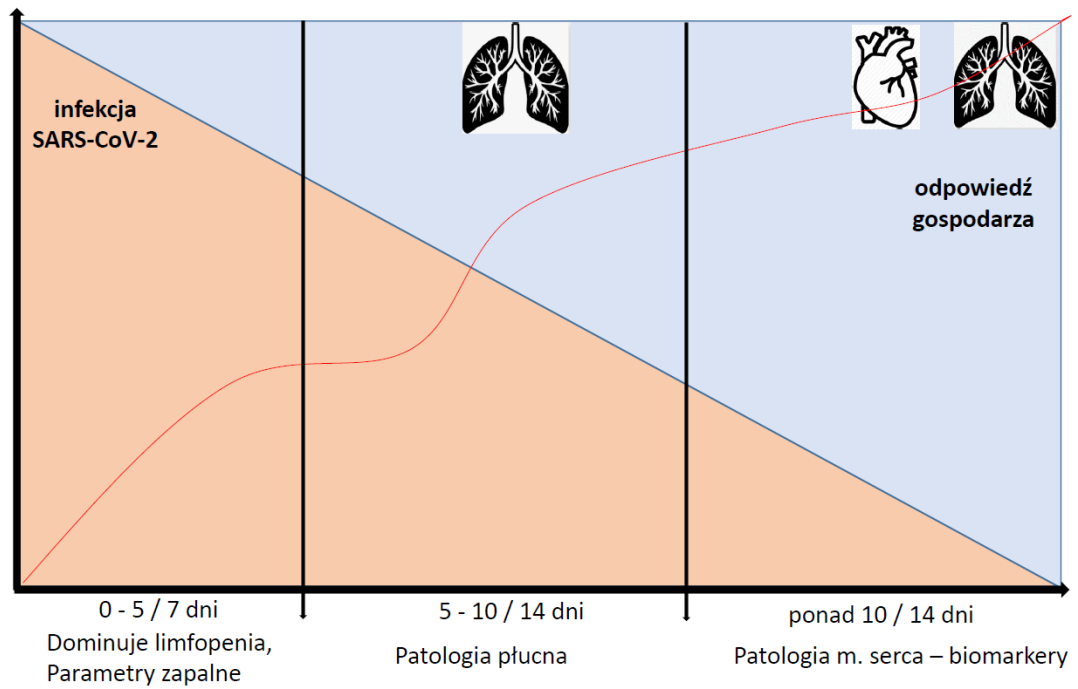
	serca	
D-dimer ↑	Aktywacja zapalna / burza	[89, 90, 93]
Czas protrombinowy ↑	cytokinowa ? Systemowa koagulopatia,	[17]
Liczba płytek ↓	DIC?	Meta-analiza [101]

CRP – białko C-reaktywne (ang. C-reactive protein); LDH – dehydrogenaza mleczanowa (ang. lactate dehydrogenase); ALAT – aminotransferaza alaninowa (ang. alanine transaminase); ASPAT – aminotransferaza asparaginianowa (ang. aspartate aminotransferase); NT-proBNP - NT-końcowy fragment peptydu natriuretycznego typu B (ang. N-terminal pro-brain natriuretic peptide); DIC – rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe (ang. disseminated intravascular coagulation); RAAS – układ renina-angiotensyna-aldosteron (ang. renin-angiotensin-aldosterone system)



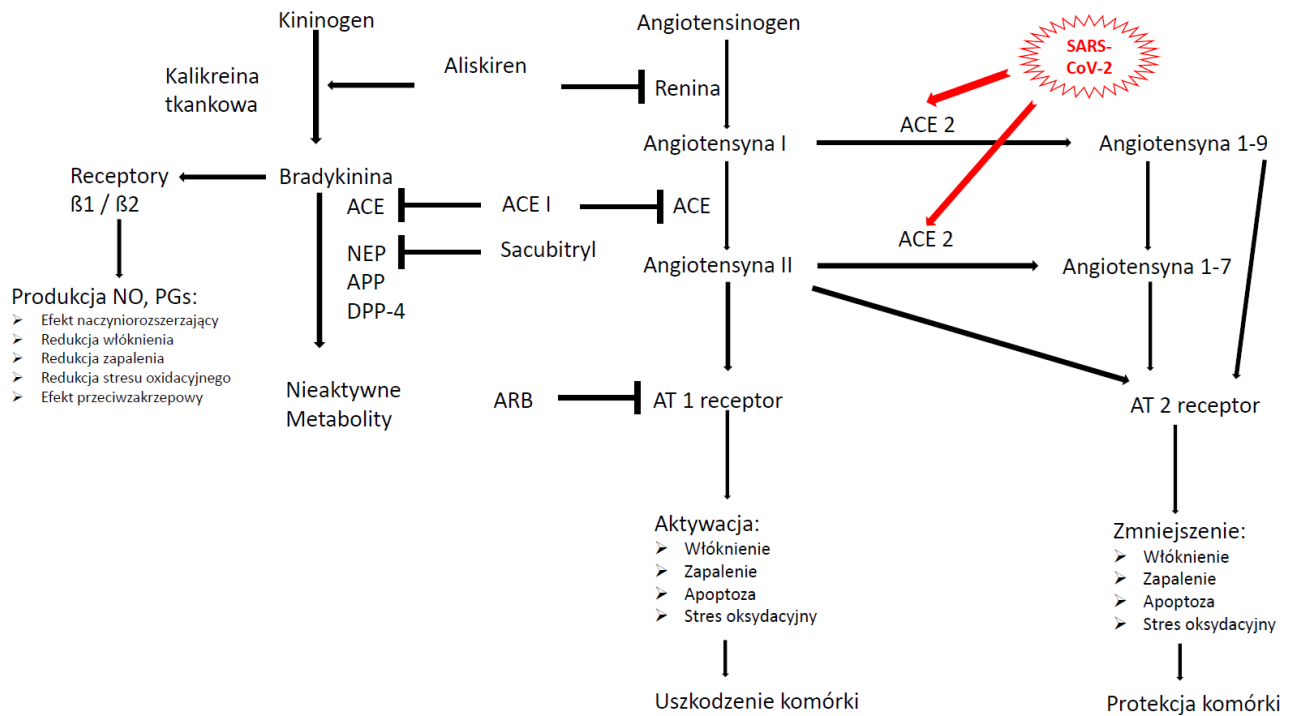
Rycina 1.

Infekcja SARS-CoV-2 fazy



Rycina 2. Infekcja SARS-CoV-2 fazy

SARS-CoV-2 - koronawirus (SARS-CoV-2, ang. severe acute respiratory syndrome coronavirus)



Rycina 3.

SARS-CoV-2 koronawirus (SARS-CoV-2, ang. severe acute respiratory syndrome coronavirus)

ACE ang. angiotensin-converting enzyme

ACE I ang. angiotensin converting enzyme inhibitors

ACE 2 ang. angiotensin-converting enzyme 2

ARB ang. angiotensin-receptor blockers

APP ang. aminopeptidase P

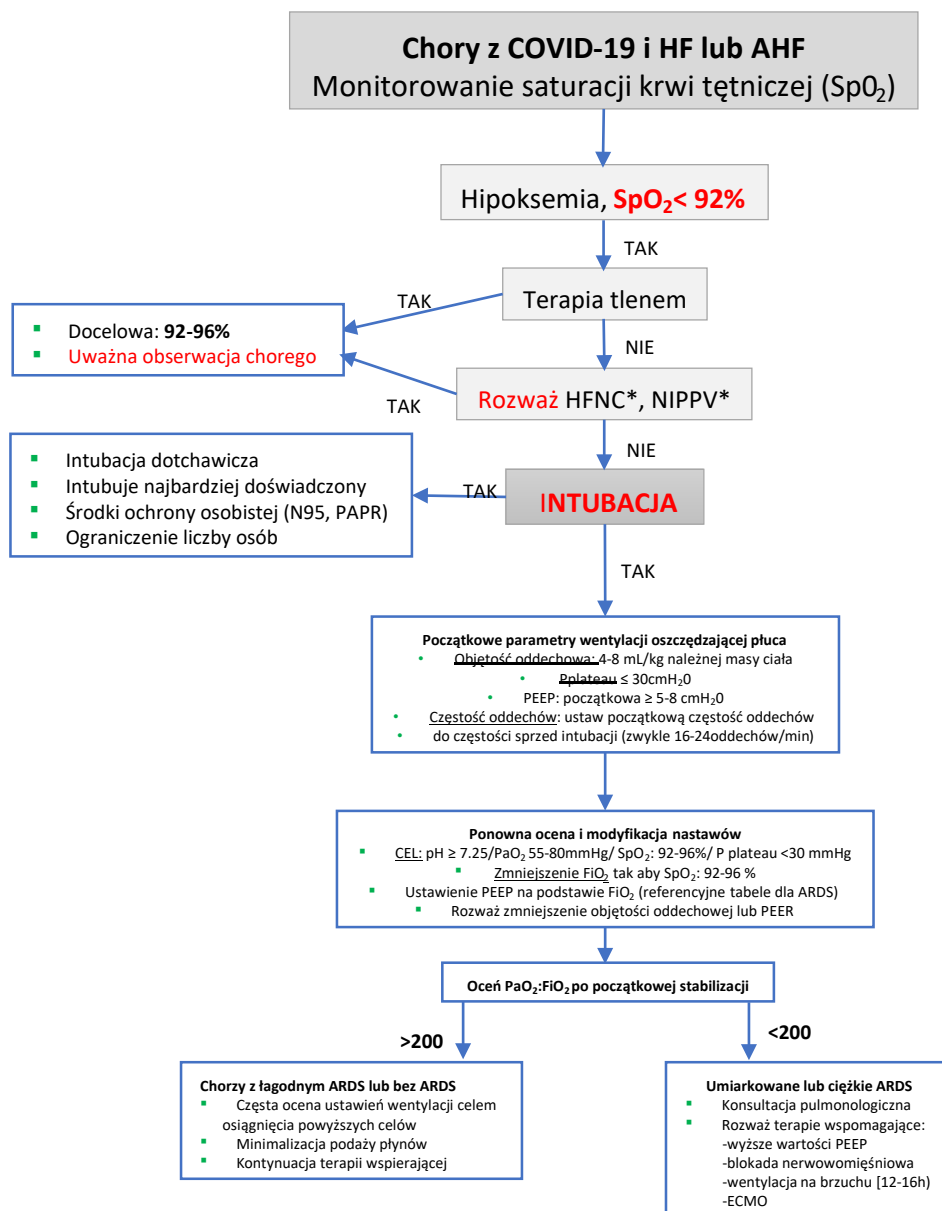
AT 1/ 2 receptor typu 1&2 dla angiotenzyny II

DPP-4 ang. dipeptidyl peptidase - 4

NEP ang. neutral endopeptidase

NO ang. nitric oxide

PGs ang. Prostacyclins



- Można rozważyć zastosowanie ze szczególną ostrożnością, pogorszenie lub brak poprawy w ciągu 1h wskazanie do intubacji
- HF- niewydolność serca; AHF-ostra niewydolność serca, HFNC – wysokoprzepływowa kaniula donosowa, NIPPV – nieinwazyjna wentylacja dodatnim ciśnieniem

Rycina 4. Propozycja strategii wentylacji w COVID-19. Adaptowano z [88].