

Pacjent z niewydolnością serca w obliczu pandemii COVID-19

Opinia ekspertów Sekcji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Autorzy: Marta Kałużna-Oleksy^{1,2}, Andrzej Gackowski^{3,4}, Ewa Anita Jankowska^{5,6}, Tomasz Kukulski⁷, Małgorzata Lelonek⁸, Jadwiga Nessler³, Agnieszka Pawlak^{9,10}, Piotr Rozentryt^{11,12}, Paweł Rubiś^{4,13}, Ewa Straburzyńska-Migaj¹, Przemysław Leszek^{14*}

¹ I Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

³ Klinika Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

⁴ Instytut Kardiologii, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II

⁵ Katedra Chorób Serca, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

⁶ Centrum Chorób Serca, Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu

⁷ Klinika Kardiologii, Wrodzonych Wad Serca i Elektroterapii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁸ Zakład Kardiologii Nieinwazyjnej, Katedra Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁹ Klinika Kardiologii Inwazyjnej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie

¹⁰ Zakład Fizjologii Sposowanej, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. Mirosława Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk, Warszawa

¹¹ Katedra Toksykologii i Uzależnień, Wydział Nauk o Zdrowiu w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

¹² III Katedra i Kliniczny Oddział Kardiologii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze

¹³ Klinika Chorób Serca i Naczyń, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

¹⁴ Klinika Niewydolności Serca i Transplantologii, Narodowy Instytut Kardiologii Stefana kardynała Wyszyńskiego – Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

* Autor korespondujący

SŁOWA KLUCZOWE

SARS-CoV-2, COVID-19, niewydolność serca

STRESZCZENIE

Nowy koronawirus SARS-CoV-2, wywołujący m.in. ostrą niewydolność oddechową, jest przyczyną szybko rozprzestrzeniającej się choroby koronawirusowej 2019 (COVID-19), która dotknęła milionów ludzi na całym świecie. Poniżej przedstawiamy opinię ekspertów Sekcji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK), która jest syntetycznym podsumowaniem aktualnej wiedzy na temat różnych aspektów niewydolności serca (HF) u pacjentów z COVID-19. Celem opracowania jest dostarczenie klinicyście niezbędnych informacji, przydatnych w ich codziennej praktyce lekarskiej.

SKRÓTY I AKRONIMY

ACC – American College of Cardiology

ACE (*angiotensin-converting enzyme*) – enzym konwertujący angiotensynę

ACE2 (*angiotensin-converting enzyme 2*) – enzym 2 konwertujący angiotensynę

ACE-I (*angiotensin-converting enzyme inhibitors*) – inhibitory konwertazy angiotensyny

ACS (*acute coronary syndrome*) – ostry zespół wieńcowy

AHA – American Heart Association

AHF (*acute heart failure*) – ostra niewydolność serca

ALAT (*alanine transaminase*) – aminotransferaza alaninowa

AMI (*acute myocardial infarction*) – ostry zawał mięśnia sercowego

Ang II (*angiotensin II*) – angiotensyna II

APN01 (*recombinant form of the human angiotensin-converting enzyme 2*) – rozpuszczalny ludzki rekombinowany ACE2 (enzym 2 konwertujący angiotensynę)

APP (*aminopeptidase P*) – aminopeptydaza P

ARB (*angiotensin-receptor blockers*) – antagoniści receptora angiotensyny II

ARDS (*acute respiratory distress syndrome*) – zespół ostrej niewydolności oddechowej

ARNI (*angiotensin receptor-neprilysin inhibitor*) – antagonist receptoru dla angiotensyny i inhibitor neprylizyny

AspAT (*aspartate transaminase*) – aminotransferaza asparaginianowa

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med. Przemysław Leszek
prof. NIK, Klinika Niewydolności
Serca i Transplantologii,
Narodowy Instytut Kardiologii,
ul. Alpejska 42, 04-628
Warszawa, tel.: +48 22 343 44 83,
e-mail: przemyslaw.leszek@ikard.pl
© Polskie Towarzystwo
Kardiologiczne, Warszawa 2020

AT1 (*angiotensin receptor type 1*) – receptor angiotensyny II typu 1

AT2 (*angiotensin receptor type 2*) – receptor angiotensyny II typu 2

BNP (*brain natriuretic peptide*) – peptyd natriuretyczny typu B

CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) – (amerykańskie) Centra Kontroli i Prewencji Chorób

CMR (*cardiac magnetic resonance*) – rezonans magnetyczny serca

COVID-19 (*coronavirus disease*) – choroba spowodowana przez SARS-CoV-2

CQ (*chloroquine*) – chlorochina

CRP (*C-reactive protein*) – białko C-reaktywne

CRT-D (*cardiac resynchronization therapy with defibrillator*) – terapia resynchronizująca z funkcją kardiowerterów-defibrylatorów

CRT-P (*cardiac resynchronization therapy pacemaker*) – terapia resynchronizująca bez funkcji kardiowerterów-defibrylatorów

CT (*computed tomography*) – tomografia komputerowa

ESC (*European Society of Cardiology*) – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne

DIC (*disseminated intravascular coagulation*) – rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe

DPP-4 (*dipeptidyl peptidase 4*) – peptydaza dipeptydylowa 4

ECMO (*extracorporeal membrane oxygenation*) – pozaustrojowa oksigenacja membranowa

EKG – elektrokardiogram

FiO₂ (*fraction of inspired oxygen*) – stężenie tlenu w mieszaninie oddechowej

GCSF (*granulocyte-colony stimulating factor*) – czynnik stymulujący proliferację szeregu granulocytów

HCQ (*hydroxychloroquine*) – hydroksychlorochina

HF (*heart failure*) – niewydolność serca

HFNC (*high flow nasal cannula*) – kaniula donosowa z wysokim przepływem

HScore (*heart systematic coronary risk evaluation*) – skala oceny ryzyka sercowo-naczyniowego

hsTnI (*high-sensitive troponin I*) – wysokoczuła troponina I

hsTnT (*high-sensitive troponin T*) – wysokoczuła troponina T

HTx (*heart transplantation*) – transplantacja serca

ICD (*implantable cardiac defibrillator*) – wszczepialny kardiowerter-defibrylator

ICU (*intensive care unit*) – oddział intensywnego nadzoru

IJAK (*Janus-activated kinases inhibitors*) – inhibitory kinaz Janusowych

IL-1 – interleukina 1

IL-6 – interleukina 6

ISHLT (*The Society of Heart and Lung Transplantation*) – Międzynarodowe Towarzystwo Transplantacji Serca i Płuc

LDH (*lactate dehydrogenase*) – dehydrogenaza mleczanowa

LVAD (*left ventricular assist device*) – urządzenia wspomagające lewą komorę

LVEF (*left ventricular ejection fraction*) – frakcja wyrzutowa lewej komory

MAP (*mean arterial pressure*) – średnie ciśnienie tętnicze

MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*) – białko chemotaktyczne dla monocytów

MERS (*Middle East respiratory syndrome*) – bliskowschodni zespół niewydolności oddechowej

MRA (*mineralocorticoid receptor antagonists*) – antagoniści receptora mineralokortykoidowego

NEP (*neutral endopeptidase*) – neutralna endopeptydaza

NIPPV (*non-invasive positive pressure ventilation*) – nieinwazyjna wentylacja mechaniczna dodatnim ciśnieniem

NO (*nitric oxide*) – tlenek azotu

NSAID (*non-steroidal anti-inflammatory drugs*) – niesterydowe leki przeciwzapalne

NT-proBNP (*N-terminal pro-brain natriuretic peptide*) – NT-końcowy fragment peptydu natriuretycznego typu B

OIT – oddział intensywnej terapii

P_{plat} (*plateau pressure*) – ciśnienie plateau

PaCO₂ – ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla we krwi tętniczej

PaO₂ – ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej

PAPR (*powered air-purifying respirator*) – aparat z wymuszonym przepływem powietrza

PEEP (*positive end-expiratory pressure*) – dodatnie ciśnienie końcowowyddechowe

PGs (*prostaglandins*) – prostaglandyny

POCUS (*point-of-care ultrasound*) – ultrasonografia przy łóżku chorego

QTc (*corrected QT interval*) – skorygowany odstęp QT

RAA (*renin-angiotensin-aldosterone*) – układ renina-angiotensyna-aldosteron

RAAi (*renin-angiotensin-aldosterone inhibitors*) – inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron

RCT (*randomized controlled trial*) – badanie kliniczne z randomizacją

RT-PCR (*reverse transcription-polymerase chain reaction*) – reakcja odwrotnej transkrypcji i reakcja łańcuchowa polimerazy

SARS (*severe acute respiratory syndrome*) – ciężki ostry zespół oddechowy

SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) – koronawirus zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2

SpO₂ – wysycenie tlenem hemoglobiny krwi tętniczej mierzone pulsoksymetrem

STEMI (*ST-segment elevation myocardial infarction*) – zawał serca z uniesieniem odcinka ST

TdP – *torsade de pointes*

TIA (*transient ischemic attack*) – przemijające niedokrwienie mózgu

TMPRSS2 (*transmembrane serine transpeptidase 2*) – przez błonową peptydazę serynową typu 2

TNF (*tumour necrosis factor*) – czynnik martwicy nowotworów

TNFα (*tumor necrosis factor α*) – czynnik martwicy nowotworów α

V-A ECMO (*veno-arterial ECMO*) – żylna-tętnicza ciągła pozaustrojowa natlenianie krwi

V-V ECMO (*veno-venous ECMO*) – żylna-żylna ciągła pozaustrojowa natlenianie krwi

WHO (*World Health Organization*) – Światowa Organizacja Zdrowia

1. Wstęp

1.1. Epidemiologia zakażenia SARS-CoV-2

Pod koniec 2019 roku nowy wirus, nazwany koronawirusem 2 ciężkiej niewydolności oddechowej (SARS-CoV-2), spowodował epidemię ostrej choroby układu oddechowego w Wuhanie w Chinach.¹ Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) nazwała tę chorobę chorobą koronawirusową 2019 (COVID-19). Do czasu przedłożenia niniejszego stanowiska COVID-19 stał się pandemią i dotyka coraz więcej osób na świecie i w Polsce (aktualne dane zob. <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>). Zarówno WHO, jak i (amerykańskie) Centra Kontroli i Prewencji Chorób (CDC) wydały wstępne wytyczne dotyczące kontroli zakażeń, badań przesiewowych i diagnostyki w populacji ogólnej. Dotychczasowe wytyczne są niepełne, jeśli chodzi o dane dotyczące 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 w Polsce wprowadzono od 14 marca 2020 roku do odwołania stan zagrożenia epidemicznego w związku z zakażeniami wirusem SARS-CoV-2, a następnie od 20 marca 2020 roku stan epidemii, co wiąże się z możliwością podejmowania określonych w ustawie działań przeciwepidemicznych i zapobiegawczych w celu zminimalizowania skutków epidemii.

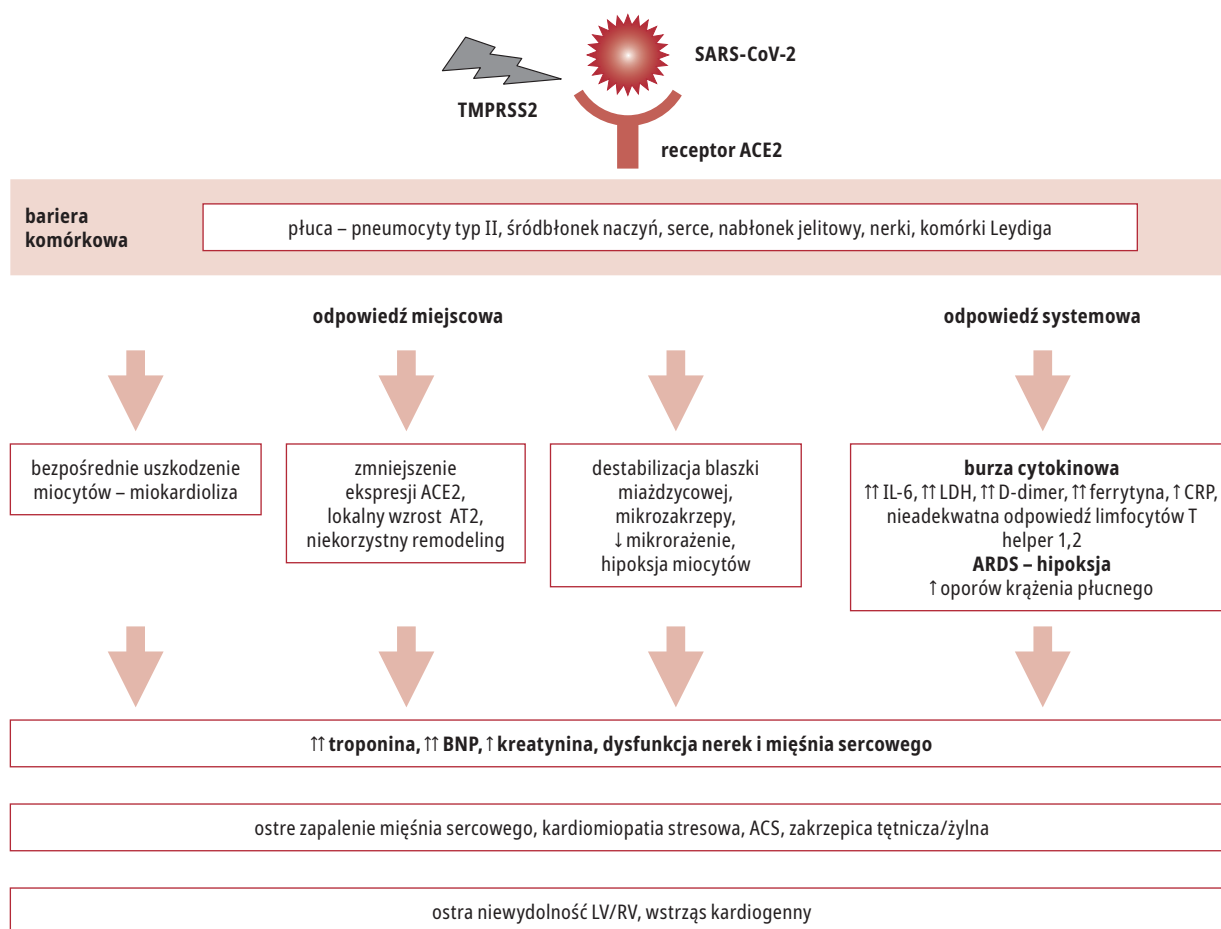
Od 16 marca przekształcono 19 szpitali w jednoimienne szpitale zakaźne, które przyjmują pacjentów z SARS-CoV-2. Co najmniej 10% łóżek w takim szpitalu powinno być przeznaczonych do respiratoroterapii. Szpitale te są wielospecjalistyczne, aby oprócz infekcji mogły leczyć schorzenia współistniejące. W związku z rosnącą liczbą zakażonych SARS-CoV-2 w najbliższym czasie uruchomione zostaną kolejne szpitale jednoimienne (drugiego rzutu). Jednocześnie powstają izolatoria, 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 jednoimienych dostępne są na interaktywnej oficjalnej stronie Ministerstwa Zdrowia (<https://www.gov.pl/web/koronawirus>).

W przypadku pandemii COVID-19 bardzo istotna jest właściwa „segregacja” pacjentów – ich sortowanie przed przybyciem do placówki służby zdrowia. W obecnych warunkach bardzo przydatna okazuje się telemedycyna, która umożliwia w dużej mierze 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 z użyciem smartfonów bądź 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. Optymalne wydaje się włączenie systemów telemedycznych w algorytmy badań przesiewowych oraz w proces przyjmowania chorych i 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) oraz układem renina–angiotensyna–aldosteron (RAA). W aktywnym wiązaniu białek otoczki wirusa z komórką gospodarza pomagają przezbłonowa peptydaza serynowa typu 2 (TMPRSS2). Ekspresję receptora ACE2 wykazano w wielu narządach (jama ustna, jelito grube, żołądek, pęcherzyk żółciowy i in.), 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 śródbłonka 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), która jest głównym substratem ACE2, promując w ten sposób stymulację układu RAA. Dokładny mechanizm uszkodzenia mięśnia sercowego i naczyń (ze szczególnym uwzględnieniem śródbłonka) przez wirus SARS-CoV-2 jest przedmiotem badań.⁶ Większość obserwacji pochodzi z okresu epidemii SARS i MERS. Przez 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 roku wykazały, że u 35% chorych z zespołem ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) zaobserwowano obecność fragmentów genomu wirusa w obrębie miocytów.⁷ Wirus może zatem uszkadzać serce bezpośrednio i lokalnie bądź 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 dysregulacja odpowiedzi immunologicznej) lub też w następstwie ARDS⁸ (szczegóły na [RVC.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) oraz biał-



RYCINA 1. Proponowane mechanizmy wiążące zakażenie wirusem SARS-CoV-2 z rozwojem niewydolności serca

Skróty: ACE2 – enzym 2 konwertujący angiotensynę, ACS – ostry zespół wieńcowy, ARDS – zespół ostrej niewydolności oddechowej, AT2 – receptor angiotensyny II typu 2, BNP – peptyd natriuretyczny typu B, CRP – białko C-reaktywne, IL-6 – interleukina 6, LDH – dehydrogenaza mleczanowa, LV – lewa komora, RV – prawa komora, SARS-CoV-2 – koronawirus zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2, TMPRSS2 – przezbłonowa peptydaza serynowa typu 2

ka reaktywnego typu C (CRP).⁹ Ponadto w grupie chorych, którzy zmarli, stwierdzono w czasie hospitalizacji istotną dynamikę wzrostu stężenia zarówno troponin, jak i NT-proBNP w stosunku do wartości wyjściowych.⁹ Takiej dynamiki nie obserwowano wśród pacjentów wypisanych do domu.⁹ Podwyższone stężenia troponiny T i NT-proBNP, a zwłaszcza dynamika ich wzrostu okazały się bardzo silnymi predyktorami zgonu u chorych z COVID-19.⁹

3. Pacjenci wysokiego ryzyka

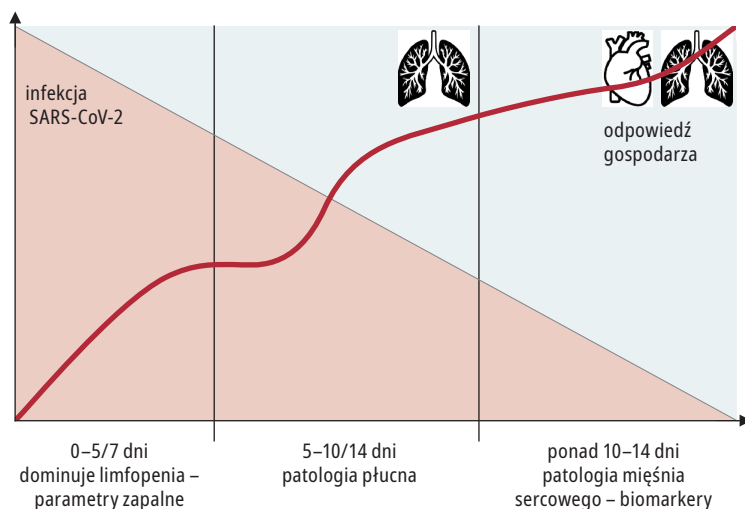
3.1. Pacjenci wysokiego ryzyka niekorzystnego przebiegu zakażenia SARS-CoV-2

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 czy nawet przebiegać bezobjawowo.¹² W porównaniu z osobami w wieku 30–59 lat w populacji poniżej 30. roku życia ryzyko zgonu po wystąpieniu objawów jest istotnie mniejsze i wynosi 0,6 (0,3–1,1), podczas gdy w populacji >59 lat jest większe 5,1 (4,2–6,1) razy.¹³

Ryzyko wystąpienia objawów wzrasta z wiekiem. W przedziale wiekowym od 30 do 60 lat wzrost ryzyka wynosi około 4% rocznie.¹³

W kontekście niewydolności serca i jej coraz większego rozpowszechnienia związane go m.in. 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 – jak się szacuje – dotyczy aż 63% osób >65 rż. i jest częstym zjawiskiem w grupie pacjentów z HF.¹⁴

Kolejnym ważnym zagadnieniem dotyczącym populacji chorych z HF jest jej przewlekły przebieg wiodący do wyniszczenia i patologicznej przebudowy narządów, w tym serca. Dostępne dane pokazują, że w grupie szczególnie narażonej na cięższe zachorowania są osoby z chorobami sercowo-naczyniowymi, gdzie ryzyko zgonu szacuje się na około 10%, oraz ludzie starsi, głównie >80 rż. Wszystkie te informacje składają się do traktowania populacji pacjentów z HF jako szczególnie narażonej na ciężki przebieg zakażenia SARS-CoV-2, a co za tym idzie – objawy



RYCINA 2. Infekcja SARS-CoV-2 – fazy zakażenia

Skróty: SARS-CoV-2 – koronawirus zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2

zgłaszane 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 in.), cukrzyca, przewlekłe choroby układu oddechowego i nowotwory.

3.2. Identyfikacja pacjentów wysokiego ryzyka rozwoju niewydolności serca

Dane kliniczne dotyczące HF *de novo* w związku z COVID-19 są skąpe, aczkolwiek dotychczas opublikowane prace z populacji chińskiej wskazują następujące 2 scenariusze:

- 1) HF w okresie ostrym COVID-19
- 2) HF u ozdowieńców 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 mięśnia sercowego, zespołem takotsubo lub arytmia. W ciężkiej infekcji dróg oddechowych z hipoksją mechanizm nie-niedokrwienno uszkodzenia mięśnia sercowego wydaje się dominujący.¹⁵ W opublikowanej przez Wanga i wsp. w lutym br. kohorcie pacjentów z COVID-19 ostre uszkodzenie serca występowało u 7,2% badanych, wstrząs u 8,7%, a arytmie u 16,7%.¹⁰ Z kolei Huang i wsp. stwierdzili, że u 12% chorych występuje ostre uszkodzenie mięśnia sercowego ze wzrostem wyskokoczułej troponiny I (hsTnI) i nowymi zmianami w ocenie elektrokardiograficznej i echokardiograficznej.¹¹ W innej publikacji wśród 120

chorych z COVID-19 podwyższone stężenie NT-proBNP odnotowano u 27,5%, a sercowej troponiny I u 10% badanych.¹⁶ Autorzy jednak nie podają, w jakim czasie i u jakiego odsetka chorych z COVID-19 pojawiły się objawy HF. Wzrost stężenia troponin może być również związany z uszkodzeniem wielonarządowym w przebiegu COVID-19 i udokumentowano, że oznacza ponad 4-krotny wzrost ryzyka zgonu wewnątrzszpitalnego (HR 4,26; 95% CI: 1,92–9,49).¹⁷

Do rozwoju HF *de novo*, w zależności od etiologii, może dojść w różnym czasie trwania COVID-19. Najczęściej będzie to jednak III faza ostrego przebiegu COVID-19 (RYC. 2), która jest fazą powikłań narządowych zależną od nasilonych reakcji immunologicznych, z dominującą rolą IL-6. Niewydolność narządowa dotyka około 5% chorych z COVID-19. W publikacji Zhou i wsp. niewydolność serca została wymieniona jako powikłanie u 23% z COVID-19, przy czym częściej dotyczyło ono chorych, którzy zmarli, w porównaniu z osobami ozdowieńcami (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 też przypadek ostrej HF (AHF) w przebiegu *fulminant myocarditis* u 37-letniego mężczyzny bez chorób obciążających, z wysokim stężeniem wyskokoczułej troponiny T (hsTnT) oraz NT-proBNP i obniżeniem frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) do 27%.¹⁹ Po zastosowaniu metylprednizolonu i immunoglobuliny uzyskano poprawę kliniczną, echokardiograficzną i redukcję stężenia biomarkerów. Nie opublikowano długoterminowych obserwacji tego pacjenta.

Oznaczanie biomarkerów: NT-proBNP i troponiny w okresie ostrym COVID-19 powinno być interpretowane łącznie z kliniczną oceną pacjenta oraz z oceną elektrokardiograficzną i echokardiograficzną (badanie preferowane – POCUS). Podwyższone stężenia hsTn w okresie ostrym COVID-19 nie zawsze wskazują na ostry zespół wieńcowy (ACS).

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 HF. Pomocne w identyfikacji tych chorych będą oznaczenia NT-proBNP oraz klasyczne metody obrazowe, takie jak echokardiografia oraz rezonans magnetyczny serca (CMR). Wydaje się, że w takich przypadkach znajdą również zastosowanie nowsze techniki obrazowania echokardiograficznego, np. ocena odkształcenia włókien podłużnych metodą śledzenia markerów akustycznych (*longitudinal strain*). Można się spodziewać, że HF rozwiną zwłaszcza osoby w populacji obciążonej 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 razie wątpliwości diagnostycznych ocena powinna zostać rozszerzona – jeśli to możliwe – o CMR. Trudno jednoznacznie określić ramy czasowe takiej oceny, ale powinien o nich decydować stan kliniczny chorego. Na obecnym etapie wiedzy nie ma danych, które pozwoliłyby wskazać, kiedy i z jaką częstotliwością należy przeprowadzać ocenę kardiologiczną ukierunkowaną na niewydolność serca u pacjentów, którzy doświadczyli fazy powikłań narządowych w przebiegu COVID-19. Postępowanie to ma na celu identyfikację HF *de novo*:

- w sytuacji, gdy 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 zdefiniować zakres diagnostyki kardiologicznej u pozostałej grupy pacjentów po przebytym zakażeniu SARS-CoV-2. Na podstawie danych dotyczących rokowania po przebytym pneumokokowym zapaleniu płuc (wzrost śmiertelności w ciągu następnych 10 lat)²⁰ oraz udokumentowanego wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego po SARS można stwierdzić, że długoterminowe monitorowanie stanu kardiologicznego w tej grupie chorych wydaje się szczególnie istotne.

4. Pacjent z niewydolnością serca chory na COVID-19

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

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I), antagoniści receptora angiotensyny II (ARB) – w przypadku nietolerancji ACE-I, antagonistą receptora dla angiotensyny i inhibitor neprylizyny (ARNI) oraz antagoniści receptora mineralokortykoidowego (MRA) to leki, które blokują oś RAA i są podstawą terapii HF. U pacjentów z HF istnieją pewne i przekonujące dowody na ich korzystny wpływ na redukcję liczby hospitalizacji oraz śmiertelność.²¹ Ponadto przerwanie 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

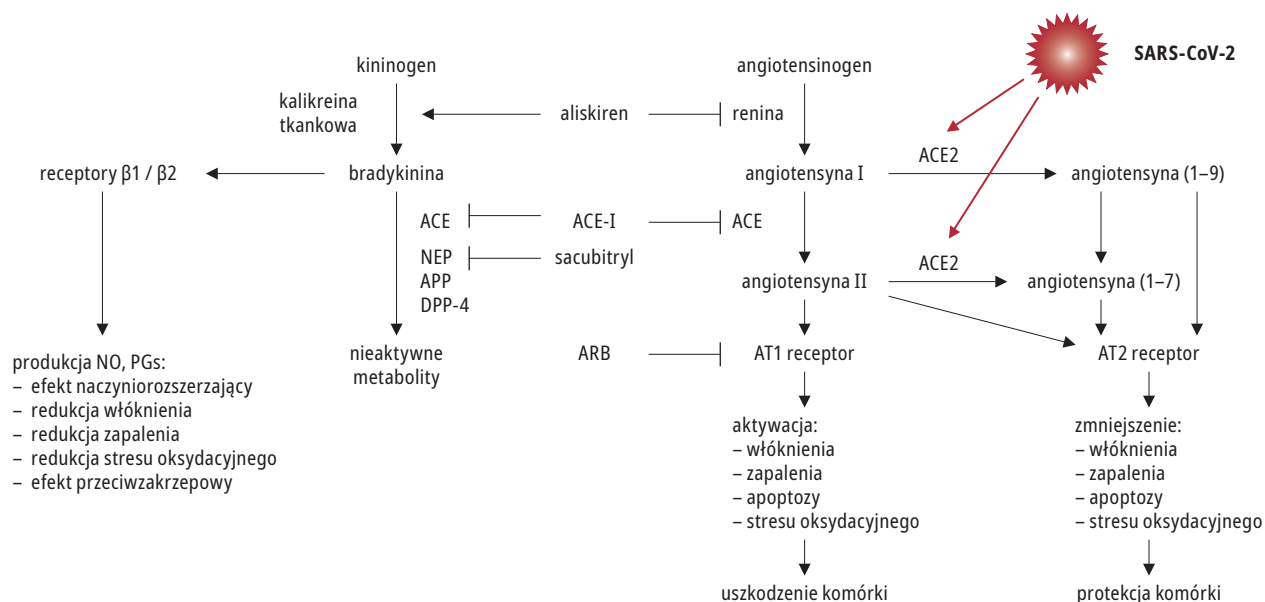
zwiększyła się znacznie liczba wizyt na oddziałach ratunkowych i hospitalizacji z powodu udaru mózgu i przemijającego niedokrwienia mózgu (TIA).²³ Co więcej, w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym hospitalizowanej z powodu COVID-19 zastosowanie ACE-I/ARB wiązało się ze zmniejszeniem śmiertelności ogólnej.²⁴

Sommerstein i Gräni postawili ostatnio 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. Jednakże infekcja wirusowa jest możliwa również w przypadku komórek nieposiadających ACE2, co sugeruje, że może istnieć dodatkowa droga dla infekcji SARS-CoV-2.²⁶ Ponadto brakuje pewnych danych potwierdzających, że użycie ACE-I/ARB prowadzi do zwiększenia ekspresji ACE2, a prezentowane prace nie są do końca przekonujące albo niekiedy wręcz sprzeczne. Podczas gdy niektórzy autorzy potwierdzają związek między podawaniem ACE-I/ARB i zwiększoną ekspresją ACE2,²⁷ inni nie znajdują takiej zależności.²⁸ Dane te uzyskano głównie z badań na modelach zwierzęcych lub komórkowych, ekspresję zaś oceniono na poziomie mRNA, co nie zawsze przekłada się bezpośrednio na ekspresję białka, a także na funkcjonalność receptora.

Nie dowiedziono korelacji ekspresji ACE2 ze stopniem zakażenia. Istotne może być też to, że gen kodujący ACE2 znajduje się w chromosomie X, co oznacza, że mężczyźni posiadają jedną kopię, a kobiety dwie kopie genu kodującego ACE2 – nie łączy się to jednak z częstszym występowaniem COVID-19 wśród kobiet. Ponadto należy zwrócić uwagę, że ekspresja ACE2 zmniejsza się wraz z wiekiem.²⁹

W grupie pacjentów z COVID-19 prowadzony jest obecnie 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) i jako regulatora osi RAA (w celu zmniejszenia szkodliwych skutków angiotensyny II).³⁰

Nie należy też zapominać o korzystnym działaniu inhibitorów RAA udowodnionym na poziomie komórkowym (RVC.3). Efekty te są kluczowe również w leczeniu chorób płuc. W komórkach nabłonka płuca znajdują się receptory AT1 i AT2, przez co płuca są podatne na oddziaływanie Ang II i Ang (1–7). Istnieją dowody na to, że RAA odgrywa ważną rolę w patologii chorób płuc. Już samo zablokowanie receptora AT1 (użycie ARB) prowadzi do mniejszej odpowiedzi zapalnej, proliferacji i włóknienia – zmniejszenia stymulacji receptora Ang II/AT1.



RYCINA 3. Miejsca interakcji wirusa SARS-CoV-2 z układem renina–angiotensyna–aldosteron

Skróty: ACE – enzym konwertujący angiotensynę, ACE2 – enzym 2 konwertujący angiotensynę, ACE-I – inhibitory konwertazy angiotensyny, APP – aminopeptydaza P, ARB – antagoniści receptora angiotensyny II, AT1 – receptor angiotensyny II typu 1, AT2 – receptor angiotensyny II typu 2, DPP-4 – peptydaza dipeptydylowa 4, NEP – neutralna endopeptydaza, NO – tlenek azotu, PGs – prostaglandyny, SARS-CoV-2 – koronawirus zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2

Zastosowanie ACEI 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. Hamowanie ACE jest również odpowiedzialne za zmniejszenie degradacji bradykininy, co powoduje zwiększone uwalnianie czynnika relaksującego pochodzącego ze śródbłonna (tlenek azotu i prostanoidy).^{31,32} Biorąc pod uwagę te dane, zgodnie z najnowszymi stanowiskami PTK oraz ESC/AHA/ACC w chorobach sercowo-naczyniowych, w tym w HF, terapia oparta na inhibitorach 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

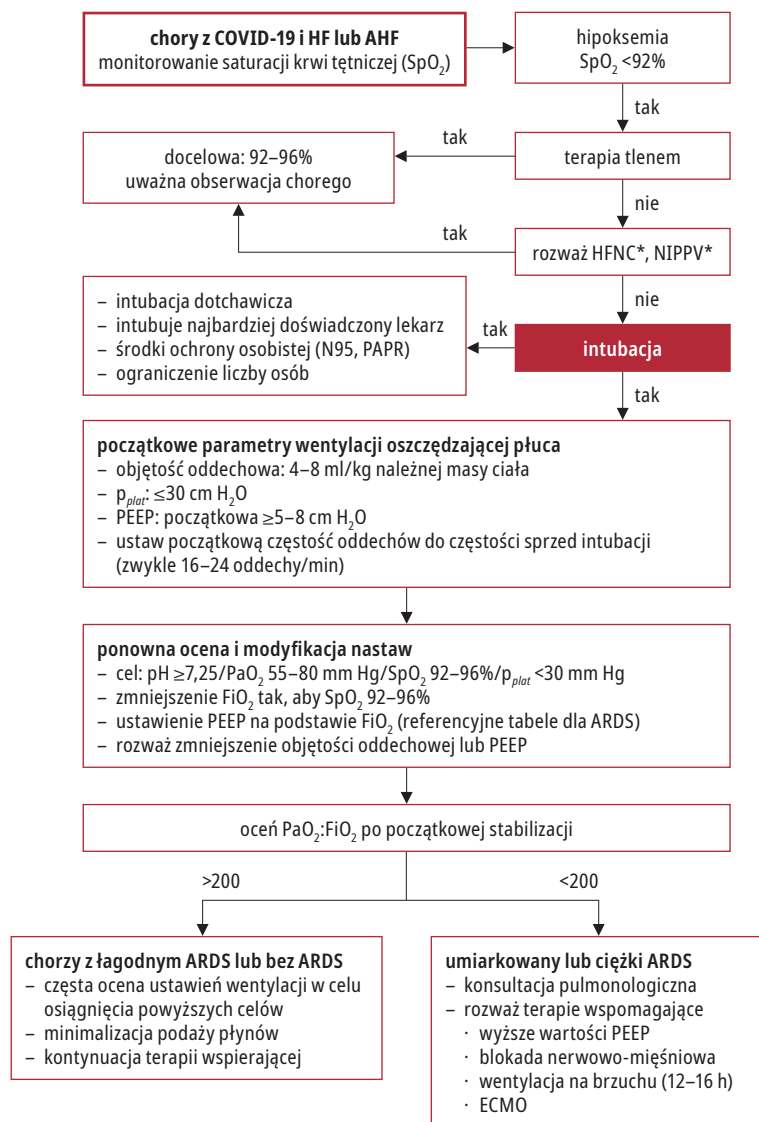
Zachowanie właściwej zawartości płynów ustrojowych jest szczególnie istotne u chorych z HF, gdyż zapewnia m.in. odpowiednią perfuzję narządową. Nadmierna płynoterapia zaostrza hipoksemię u pacjentów z COVID-19. Stąd też w celu zredukowania przesięku płucnego i poprawy oksygenacji należy prowadzić odpowiednio zbilansowaną płynoterapię, zapewniającą pacjentowi właściwą perfuzję tkankową.³⁴ U chorych bez hipoperfuzji tkankowej zastosowanie konserwatywnej strategii płynoterapii skraca czas wentylacji mechanicznej i pobyt w oddziale intensywnego nadzoru (ICU).³⁴

W razie wystąpienia wstrząsu, zwłaszcza **wstrząsu septycznego**, należy stosować

ostrożną płynoterapię, unikając przewodnienia. Jeżeli mimo optymalnej płynoterapii objawy wstrząsu się utrzymują, nie zostało osiągnięte średnie ciśnienie tętnicze (MAP) ≥ 65 mm Hg i nie uzyskano poprawy perfuzji, należy zastosować leki wazopresyjne. Noradrenalina jest zalecana jako lek pierwszego wyboru, ponadto adrenalina i wazopresyna mogą zostać wdrożone dodatkowo w celu 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 hipoperfuzji i dysfunkcji mięśnia sercowego, mimo osiągnięcia docelowego MAP, należy rozważyć włączenie leczenia inotropowo dodatniego – dobutaminy. U pacjentów w wieku >65 lat za cel terapeutyczny można uznać MAP 60–65 mm Hg. Stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej – heparyną drobnocząsteczkową (preferowana) lub heparyną niefrakcjonowaną (5000 j. podskórnie 2 \times dz.) – jest zalecane u pacjentów bez przeciwwskazań. W razie przeciwwskazań zalecane jest zastosowanie przerywanego ucisku pneumatycznego.³⁵

4.2.2. Wentylacja mechaniczna

U chorych zakażonych wirusem SARS-CoV-2 tlenoterapia jest stosowana u 40–75%, wentylacja mechaniczna zaś 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 suplementa-



* można rozważyć zastosowanie ze szczególną ostrożnością; pogorszenie lub brak poprawy w ciągu 1 h – wskazanie do intubacji

RYCINA 4. Propozycja strategii wentylacji w COVID-19 (na podstawie Gage i wsp.)⁸⁸

Skróty: AHF – ostra niewydolność serca, ARDS – zespół ostrej niewydolności oddechowej, COVID-19 – choroba spowodowana przez SARS-CoV-2, ECMO – pozaustrojowa oksygenacja membranowa, FiO₂ – stężenie tlenu w mieszaninie oddechowej, HF – niewydolność serca, HFNC – kaniula donosowa z wysokim przepływem, NIPPV – nieinwazyjna wentylacja mechaniczna dodatnim ciśnieniem, p_{plat} – ciśnienie plateau, PaO₂ – ciśnienie parcjale tlenu we krwi tętniczej, PAPR – aparat z wymuszonym przepływem powietrza, PEEP – dodatnie ciśnienie końcowydechowe, SpO₂ – wysycenie tlenem hemoglobiny krwi tętniczej mierzone pulsoksymetrem

cji tlenu.³⁷ Zaleca się protokół wentylacji oszczędzającej płuca, z docelową objętością oddechową zwykle 6 ml/kg należnej masy ciała oraz docelowym ciśnieniem plateau ≤30 cm H₂O.³⁷ Wentylacja oszczędzająca płuca z niską objętością oddechową dopuszcza obecność permisywnej kwasicy oddechowej z zachowaniem pH ≥7,25. Można rozważyć permisyną hipokseję z PaO₂ 55–80 mm Hg lub SpO₂ 88–95%.³⁷ U pacjentów z ARDS z PaO₂/FiO₂ ≤150 powinno się rozważyć wentylację w pozycji na brzuchu (prone posi-

tioning).³⁷ Ze względu 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 końcowydechowego 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 stosowania wyższych wartości PEEP lub stosować je ostrożnie) (RYC. 4).

(Przydatny link: <https://cloud.gumed.edu.pl/s/7W9BsAZCQ49q4XA#pdfviewer>).

4.2.3. Pozaustrojowa oksygenacja membranowa (ECMO)

U około 10% pacjentów z COVID-19 występuje ciężka niewydolność oddechowa. Jeżeli po 72 godzinach wentylacji mechanicznej pojawia się jeden z poniższych objawów, należy rozważyć ratunkowe zastosowanie żylnego ciągłego pozaustrojowego natleniania krwi (V-V ECMO):

- 1) PaO₂/FiO₂ <80 mm Hg (niezależnie od poziomu PEEP)
- 2) P_{plat} ≤30 mm Hg, PaCO₂ >55 mm Hg
- 3) wystąpienie odmy opłucnowej, wyciek powietrza >1/3 objętości oddechowej, czas trwania >48 godzin
- 4) zaburzenia układu krążenia, dawka noradrenaliny >1 µg/(kg × min)
- 5) resuscytacja krążeniowo-oddechowa.

Wczesne wdrożenie ECMO można zastosować u chorych, którzy byli wentylowani mechanicznie z użyciem wysokich parametrów wentylacji >7 dni i którzy spełniają niezbędne warunki włączenia do ECMO osoby przytomnej.³⁹ Stosowanie ECMO oparte jest na doświadczeniach pojedynczych ośrodków i brakuje przekonujących danych do jego wdrażania w COVID-19. Infekcja SARS-CoV-2 wywołuje burzę cytokinową. ECMO może dodatkowo ją nasilać i indukować dalszą dysfunkcję śródbłonna, a w konsekwencji niewydolność wielonarządową.

Pojedyncze prace wskazują na zasadność zastosowania hemoperfuzji, która może się przyczynić do zmniejszenia obciążenia cytokinami i przywrócenia – przynajmniej częściowo – homeostazy immunologicznej.⁴⁰

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

(Przydatne linki: <https://cloud.gumed.edu.pl/s/c25dY9DDGH2AJgW#pdfviewer>; <https://www.elseo.org/COVID19.aspx>).

4.3. Zaburzenia rytmu serca

Zaburzenia rytmu serca są często spotykane u pacjentów z zakażeniem COVID-19. Niespecyficzne kołatanie serca dotyczyło 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 ją u pacjentów hospitalizowanych w ICU niż poza ICU (44,4% vs 6,9%).¹⁰ Niestety szczegóły co do rodzajów arytmii występujących u tych pacjentów nie zostały jeszcze opublikowane. Częste występowanie arytmii można w pewnym stopniu 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 tych objawów 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) czy azytromycyny (szczegóły w ROZDZ. 6).

Niezmiernie ważne jest monitorowanie EKG oraz zaburzeń elektrolitowych (hipokaliemia i hipomagnezemia mogą zwiększać ryzyko wystąpienia wydłużenia odstępu QTc i wystąpienia *torsade de pointes* [TdP]) 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, u osób przebywających w kwarantannie oraz podejrzanych o zakażenie, jak i u tych z potwierdzonym zakażeniem.

(Przydatny link: http://www.rytmserca.ptkradio.pl/resources/data/forms/aktualnosci/188/tryb_i_sposob_przeprowadzania_kontroli_elektronicznych_urzadzen_wszczepialnych_cied_w_okresie_epidemii_covid19.pdf).

4.4. Ostry zespół wieńcowy jako przyczyna zaostrzenia niewydolności serca

SARS-CoV-2 – oprócz innych powikłań sercowo-naczyniowych – może również powodować ostry zespół wieńcowy (ACS), jednak większość dostępnych danych z tego zakresu nie została potwierdzona badaniami i stanowi tylko przegląd informacji na temat dotychczas leczonej populacji.^{43,44} W badaniu ograniczonym do analizy 75 pacjentów hospitalizowanych z rozpoznaniem COVID-19 ostry zawał mięśnia sercowego

(AMI) był przyczyną śmierci w 2 z 5 przypadków śmiertelnych.⁴³

Pacjenci z ACS zakażeni SARS-CoV-2 często mają złe rokowanie, co wynika z dwóch przyczyn. Po pierwsze, u pacjentów z ACS dochodzi do niedokrwienia/martwicy, a to dodatkowo zmniejsza rezerwę czynnościową serca. Stąd u pacjentów zakażonych SARS-CoV-2 wystąpienie HF jest bardziej prawdopodobne i prowadzi do nagłego pogorszenia stanu klinicznego. W populacji pacjentów z Wuhanu przebyty ACS korelował z cięższym przebiegiem choroby i wysoką śmiertelnością. U pacjentów z HF o etiologii niedokrwiennej zakażenie SARS-CoV-2 może działać jako czynnik przyspieszający pogorszenie stanu klinicznego, ciężkiego przebiegu choroby i może 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) 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.aisin.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. Podkreśla się jednak 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. Shi i wsp. stwierdzili w swoim badaniu, że podwyższone stężenie troponiny (uszkodzenie mięśnia sercowego) występowało u 19,7% hospitalizowanych pacjentów z dodatnim wynikiem SARS-CoV-2.¹⁷ Chorych tych dotyczyła znacznie wyższa śmiertelność wewnątrzszpitalna (51,2%) w porównaniu z pacjentami bez uszkodzenia mięśnia sercowego (4,5%). Ponadto zaobserwowano dodatnią korelację między stężeniem hs-TnI a śmiertelnością.¹⁷ Trzeba jednak zaznaczyć, 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 deter-

TABELA. Zestawienie najczęściej wskazywanych nieprawidłowości laboratoryjnych w przebiegu COVID-19

nieprawidłowość	przypuszczalna przyczyna	związek z cięższym przebiegiem klinicznym, koniecznością hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii lub rokowaniem zgonu/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 RAA	99
troponina ↑	uszkodzenie miokardium	metaanaliza ¹⁰⁰
NT-proBNP ↑	zwiększenie napięcia ścian serca	17
D-dimer ↑	aktywacja zapalna/burza cytokinowa	89,90,93
czas protrombinowy ↑		17
liczba płytek ↓		metaanaliza ¹⁰¹

Skróty: ALAT – aminotransferaza alaninowa, AspAT – aminotransferaza asparaginianowa, CRP – białko C-reaktywne, DIC – rozlane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe, LDH – dehydrogenaza mleczanowa, NT-proBNP – NT-końcowy fragment peptydu natriuretycznego typu B, RAA – układ renina–angiotensyna–aldosteron

minowało rokowanie u pacjentów z obecnością chorób sercowo-naczyniowych, gdzie podwyższone stężenie hs-TnT zwiększało śmiertelność (69,4%) w porównaniu z grupą z prawidłowym stężeniem troponiny (13,3%).⁹ Prawidłowe stężenie troponiny korelowało z lepszym rokowaniem również u osób bez 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 początkowo podwyższone stężenie troponiny wraz z dalszym wzrostem stężeń wiąże się z większym ryzykiem zgonu w porównaniu z grupą o podwyższonych, ale stabilnych stężeniach 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 oddziaływania na różne narządy samego wirusa
- 4) konsekwencji upośledzenia funkcji narządów w wyniku działania wirusa i systemowej odpowiedzi zapalnej.

W TABELI zestawiono najczęściej opisywane nieprawidłowości laboratoryjne. Najczęstsze nieprawidłowości biochemiczne w przebiegu COVID-19 wskazują, że źródłem niepowodzeń terapii poza postępującą niewydolnością oddechową jest również AHF rozwijająca się na podłożu: ACS, piorunującego zapalenia mięśnia sercowego

go, zespołu takotsubo, ostrego uszkodzenia nerek i wątroby, posocznicy. Istotny udział w niekorzystnym przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 mają także zaburzenia krzepnięcia.

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

Zjawisko burzy cytokinowej jest rozpoznawane u 3–4% chorych z wirusową posocnicą i wiąże się z niekorzystnym rokowaniem. Użytecznym narzędziem do przewidywania jego wystąpienia z czułością i swoistością odpowiednio 93 i 87% jest HScore,⁴⁸ obliczany za pomocą dostępnego w sieci kalkulatora (<http://saintantonin.aphp.fr/score/>).

4.6. Rola badania echokardiograficznego

Echokardiografia jest istotna zarówno u pacjentów z HF, jak i u chorych z powikłanym przebiegiem COVID-19. Pozwala na różnicowanie przyczyn duszności (niewydolność oddechowa vs niewydolność serca) i w połączeniu z danymi klinicznymi ułatwia decydowanie 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 wykonywane przyłóżkowo, w pełnym zabezpieczeniu ochronnym, w możliwie krótkim czasie, z pominięciem elementów niewpływających 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 powinno być wykonywane przez zespół lekarzy prowadzących leczenie. Optymalne jest wykorzystanie przenośnych aparatów przeznaczonych 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 HF), a także 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 ich stanu. 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 i 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, opierając się na dotychczasowych wynikach. Wykonanie badania może być natomiast uzasadnione w razie pogorszenia stanu klinicznego chorych, 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/>).

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 wszystkich pacjentów ze schyłkową HF oraz tych, którzy przeszli transplantację serca (HTx), implantację urządzeń wspomagających lewą komorę (LVAD) lub oczekują na HTx/LVAD, dotyczy wysokie ryzyko zakażenia SARS-CoV-2 i ciężkiego przebiegu choroby. Lekarze stoją zatem przed dwoma rodzajami wyzwań: jak postępować z pacjentami po HTx/LVAD i tymi oczekującymi na HTx/LVAD.⁵⁷

Obecnie rekomenduje się, aby w miarę możliwości, w zależności od stanu klinicznego chorego, zminimalizować liczbę 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

zostać w wybranych przypadkach odroczone. Pomimo 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) 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, zaostření HF lub ostra niewydolność nerek) powinni być hospitalizowani, także na oddziałach intensywnej terapii (OIT). U tych chorych należy niezwłocznie rozpocząć terapię swoistą COVID-19, w razie potrzeby wspierać układ oddechowy i krążenia (np. ECMO), natomiast pewne leki immunosupresyjne, takie jak mykofenolan mofetylu lub azatiopryna, można tymczasowo odstawić (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 też z powodu ogromnego obciążenia zakładów opieki zdrowotnej. Pomimo że wiodące towarzystwa nie wstrzymały zgody na przeprowadzanie HTx, to jednak z obawy przed możliwym zakażeniem i dawcy, i biorcy temat ten jest

przedmiotem ciągłej dyskusji (por. 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 działań, aby jednocześnie osiągnąć dwa cele: (1) jednoznacznie wykluczyć zakażenie SARS-CoV-2 u dawcy oraz (2) wykluczyć (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 w tym zakresie pewne kontrowersje, Poltransplant zaleca badanie SARS-CoV-2 także u wszystkich biorców, niezależnie od obecności klinicznych objawów zakażenia. Zalecane są typowe wymazy w celu przeprowadzenia badań opartych na RT-PCR, zarówno dla dawcy, jak i dla biorcy.^{58,59} Mając jednak na uwadze możliwe wyniki fałszywie ujemne (szczególnie w przypadku niedawnego zakażenia), tomografia komputerowa klatki piersiowej (CT) również jest zalecana u dawców i biorców, ponieważ może wykazywać wczesne oznaki zakażenia SARS-CoV-2 nawet przed wystąpieniem objawów lub pozytywnym 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 implanta-

cji LVAD u pacjentów w lepszym stanie klinicznym – z wyższym statusem INTERMACS – może zostać tymczasowo odroczone.⁵⁸

Ze względu na zmieniającą się sytuację epidemiologiczną oraz nabywanie coraz większego doświadczenia zalecenia dotyczące HTx/LVAD są na bieżąco aktualizowane i zamieszczane 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 oparto na danych zaczerpniętych z piśmiennictwa opublikowanego do końca kwietnia 2020 roku; większość przywoływanych pozycji to niewielkie próby kliniczne bez randomizacji. Obecnie prowadzonych jest wiele badań, których wyniki są jeszcze niedostępne.

Najważniejsze pytania, jakie zadają sobie teraz badacze, dotyczą tego, jak przyczynowo leczyć chorobę wywołaną przez SARS-CoV-2 i czy istnieją leki poprawiające wyniki w najcięższych przypadkach COVID-19, często wymagających intensywnej opieki i wentylacji mechanicznej. Na dzień dzisiejszy 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, zwłaszcza (i potencjalnie selektywnie) w drogach oddechowych (inhibitory cytokin i swoiste przeciwciała).⁶⁰ Szczególne nadzieje pokłada się w pochodnych chinoliny, takich jak chlorochina (CQ) i hydroksychlorochina (HCQ).⁶¹

CQ wykazuje działanie przeciwwirusowe *in vitro* przez 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 opu-

blikowano 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 jawnego zapalenia płuc) codziennie przez 6 dni i równolegle wykonywano RT-PCR (każdego dnia terapii) w celu oceny wirusowego RNA w wymazach z nosogardła u leczonych pacjentów (w porównaniu z grupą kontrolną nieprzyjmującą HCQ ani azytromycyny). Zastosowane leczenie zwiększyło liczbę negatywnych testów na SARS-CoV-2 w grupie leczonej w porównaniu z nieleczoną już od 3. dnia badania.⁶⁸ Ocena bezpieczeństwa takiej terapii nie została zawarta w tym artykule. Należy zwrócić uwagę na ograniczenia metodologiczne tego małego, ale interesującego badania.

6.1.1. Tolerancja i toksyczność sercowo-naczyniowa chlorochiny

CQ to stary lek przeciwmalaryczny, który od dziesięcioleci jest szeroko stosowany w terapii i zapobieganiu tej chorobie pasożytniczej,⁶⁹ 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 neuromiopia, 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. Znanym efektem działania chinidyny – starego leku przeciwaritmicznego – jest wydłużenie odstępu QT („efekt chinidynowy”), co predysponuje do zagrażającego życiu polimorficznego częstoskurczu komorowego (TdP).⁷¹ Prawdopodobnie jednak tej dobrze znanej arytmogenicznej kardiotoxyczności chinidyny nie należy w prosty sposób przenosić na CQ.⁷¹ Toksyczność sercowo-naczyniowa doustnej CQ w dawce antymalarycznej przypuszczalnie jest mało istotna, ponieważ rzadko wywołuje zaburzenia przewodzenia; powoduje tylko nieznaczne poszerzenie zespołu QRS i wydłuża odstęp QT.⁷¹

6.1.2. Zalecenia dla klinicystów

W dniu 13 marca 2020 roku 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 no-

wego 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) z CQ/HCQ w terapii i/lub profilaktyce COVID-19 (więcej szczegółów patrz ClinicalTrials.gov), w tym jedno polskie badanie (ChloroQUine jako antiViral treatment of COVID-19 – QUARANTINE2020, NCT04331600).

W tym miejscu warto przywołać kilka praktycznych uwag. Przyjmuje 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 omdlenia, niewyjaśnione omdlenie, nagłe zgony w najbliższej rodzinie, przypadki utonięcia w płytkiej wodzie itd.) oraz na uważnej ocenie leków pacjenta w celu zidentyfikowania innych substancji potencjalnie wpływających na odstęp QT (np. inne leki przeciwpłytkowe, środki przeciwbakteryjne, leki przeciwpyszotyczne). Należy pamiętać, że jednoczesne stosowanie chlorochiny lub hydroksychlorochiny z amiodaronem zwiększa ry-

zyko ciężkich komorowych zaburzeń rytmu serca. Łączne stosowanie tych leków jest przeciwwskazane.⁷³ Ponadto podawana w przebiegu infekcji dróg oddechowych wywołanych wirusem SARS-CoV-2 azytromycyna również może się przyczyniać do wydłużenia czasu repolaryzacji serca i odstępu QT z ryzykiem rozwoju groźnych komorowych zaburzeń rytmu serca.⁷⁴ Ważne jest zatem, 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 jako ważnego mechanizmu w patofizjologii COVID-19 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 blokuje receptor dla IL-6 i prawdopodobnie tą drogą 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: remdesiwir, fawipirawir i rybawiryna. Remdesiwir jest nowym analogiem nukleotydowym o szerokim spektrum działania przeciwwirusowego przeciwko jednokomórkowym

wirusom RNA, w tym np. wirusowi ebola.⁷⁹⁻⁸¹ 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 remdesiwiru w selektywnym hamowaniu infekcji MERS-CoV i SARS-CoV-2.^{79,83} Eksperymentalne leczenie z zastosowaniem dożylnego remdesiwiru u 1. pacjenta z COVID-19 w Stanach Zjednoczonych wykazało imponującą pozytywną odpowiedź.⁸⁴ Obecnie trwają randomizowane, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe badania kliniczne fazy III w celu ustalenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania remdesiwiru 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 otrzymujący remdesiwir wyzdrowieli 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 na:

- niskich dawkach sterydów i niesterydowych lekach przeciwzapalnych (NSAID)
- blokerach przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów (TNF)
- inhibitorach kinaz Janusowych (iJAK)
- mykofenolanie
- takrolimusie
- anty-CD20
- CTLA4-Ig.

Brak jednoznacznych wyników na temat skuteczności tych terapii.⁸⁷

Trwają badania nad szczepionką, w tym kilka w zaawansowanym stadium (ClinicalTrials.gov: NCT04 299 724; NCT04 276 896; NCT04 283 461; NCT04 334 980; NCT04 341 389).

7. Podsumowanie

Obecne stanowisko przynosi podsumowanie informacji dotyczących pacjentów z COVID-19 z HF lub zagrożonych jej rozwojem. Autorzy są świadomi, że nie jest ono w pełni wiążące, co wynika z ograniczonej liczby obserwacji pochodzących głównie z ośrodków chińskich i amerykańskich oraz dużej dynamiki pandemii. Postępowanie z pacjentami z HF w dobie pandemii SARS-CoV-2 powinno się opierać na utrzymaniu dotychczasowej farmakoterapii zgodnie z obowiązującymi wytycznymi ESC/PTK. Wskazania do planowych zabiegów interwencyjnych (rewaskularyzacja, elektroterapia, zabiegi zastawkowe i in.) powinny być oceniane indywidualnie i w zależności od sytuacji klinicznej ewentualnie wykonywane w terminie późniejszym. Wobec ograniczonego kontaktu z lekarzem nadzorującym leczenie szczególnego znaczenia nabierają teleporada i samokontrola pacjenta (<http://www.slabeserce.pl/>).

W obecnej chwili nie da się przewidzieć rozwoju sytuacji epidemiologicznej, dlatego zwłaszcza w perspektywie jej długotrwałego przebiegu konieczna jest zmiana organizacji opieki nad chorymi z HF szczególnie wysokiego ryzyka, tak aby była ona prowadzona w dedykowanych ośrodkach z zastosowaniem maksymalnych środków bezpieczeństwa i przy minimalizacji ryzyka zakażenia.

INFORMACJE O ARTYKULE

KONFLIKT INTERESÓW: nie zgłoszono.

PIŚMIENNICTWO

- 1 Guan WJ, Ni ZY, Hu Y i wsp.; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics 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: 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; 368: m998; doi: 10.1136/bmj.m998.
- 4 Xu H, Zhong L, Deng J i wsp. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*. 2020; 12: 8; doi: 10.1038/s41368-020-0074-x.
- 5 Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J i wsp. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease. *Circulation*. 2020, Mar 21; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941. [Epub ahead of print].
- 6 Varga Z, Flammer AJ, Steiger P i wsp. Endothelial cell infection and endothelitis 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 i wsp. 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 i wsp. 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 i wsp. 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 i wsp. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395: 497–506; doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. [Epub 2020, Jan 24].
- 12 Li Q, Guan X, Wu P i wsp. 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 i wsp. 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 i wsp. Multimorbidity in older adults with cardiovascular disease. *Am Coll Cardiol*. 2018; 71: 2149–2161.
- 15 Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B i wsp. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 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 i wsp. 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 i wsp. 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 i wsp. 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 i wsp. 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 i wsp. Population impact of generic valsartan recall. *Circulation*. 2020; 141: 411–413.
 - 24 Zhang P, Zhu L, Cai J i wsp. 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, Gräni C. Rapid response to: preventing a covid-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal Covid-19. *BMJ*. 2020; 368: m810. <https://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 i wsp. Urinary angiotensin-converting enzyme 2 in hypertensive patients may be increased by olmesartan, an angiotensin II receptor blocker. *Am J Hypertens*. 2015; 28: 15–21.
 - 28 Ramchand J, Patel SK, Srivastava PM i wsp. 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; 13: e0198144; doi: 10.1371/journal.pone.0198144. eCollection 2018.
 - 29 Xie X, Chen J, Wang X i wsp. Age- and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung. *Life Sci*. 2006; 78: 2166–2171.
 - 30 Zhang H, Penninger JM, Li Y i wsp. 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 i wsp. 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> (dostęp: 26.05.2020).
 - 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) (dostęp: 26.05.2020).
 - 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? *Lancet*. 2020; 395: P1225–1228. [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).
 - 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; 323: 1499–1500. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762996>.
 - 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 i wsp. 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 i wsp. 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 i wsp.; 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 i wsp. 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 i wsp. 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 Interv Cardiol*. 2020; 2: 112–117. Special article.
 - 47 Zeng JH, Liu YX, Yuan J i wsp. First case of COVID-19 infection with fulminant myocarditis complication: case report and insights. preprints.org. 2020; 2020030180; doi: 10.20944/preprints202003.0180.v1.
 - 48 Fardet L, Galicier L, Lambotte O i wsp. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2014; 66: 2613–2620.
 - 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/> (dostęp: 26.05.2020).
 - 50 Gackowski A, Lipczyńska M, Lipiec P, Szymański P. Expert opinion of the Working Group on Echocardiography of the Polish Cardiac Society on performing echocardiographic examinations during COVID-19 pandemic. *Kardiol Pol*. 2020; 78: 357–363; 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=cbc9fdd7-4ee6-4741-9280-d435d6a887f4> (dostęp: 26.05.2020).
 - 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*. 2020, Feb 24. [Epub ahead of print].
 - 53 Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment. Alibaba Cloud. <https://covid-19.alibabacloud.com> (dostęp: 26.05.2020).
 - 54 Buonoseno D, Pata D, Chiaretti A. COVID-19 outbreak: less stethoscope, more ultrasound. *Lancet Respir Med*. 2020; 8: e27.
 - 55 Duncan C. COVID-19 lung ultrasound. 2020, Mar 15. <http://www.ultrasoundthefrontdoor.com/covid-19-lus/> (dostęp: 26.05.2020).
 - 56 Ultrasonografia płuc u pacjentów z COVID-19. Critical USG. 17.03.2020. <https://criticalusg.org/2020/03/17/ultrasonografia-pluc-u-pacjentow-z-covid-19-praktyczny-przewodnik-dla-lekarzy/> (dostęp: 26.05.2020).
 - 57 Kumar D, Manuel Q, Natori Y i wsp. 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/> (dostęp: 26.05.2020).
 - 59 Stanowisko Poltransplantu dotyczące wykorzystania narządów, tkanek i komórek innych niż komórki krwiotwórcze do przeszczepienia w związku z zakażeniem koronawirusem SARS-CoV-2. 23.03.2020. <https://www.poltransplant.org.pl/> (dostęp: 26.05.2020).
 - 60 Liu J, Zheng X, Tong Q i wsp. 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 i wsp. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care*. 2020; S0883–9441(20)30390–7; doi: 10.1016/j.jcritcare.2020.03.005. [Published online ahead of print, 2020, Mar 10].
 - 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? *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 105938; doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105938. [Published online ahead of print, 2020, Mar 11].
 - 63 Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther*. 2020; 14: 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: 72–73; doi: 10.5582/bst.2020.01047.
 - 65 Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S i wsp. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Viral J*. 2005; 2: 69; doi: 10.1186/1743-422X-2-69. [Published 2005, Aug 22].
 - 66 Wang M, Cao R, Zhang L i wsp. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020; 30: 269–271.
 - 67 Yao X, Ye F, Zhang M i wsp. 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). *Clin Infect Dis*. 2020; ciaa237; doi: 10.1093/cid/ciaa237. [Published online ahead of print, 2020, Mar 9].
 - 68 Gautret P, Lagier JC, Parola P i wsp. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020, Mar 29; 105949. [Online ahead of print].
 - 69 Griffith KS, Lewis LS, Mali S, Parise ME. Treatment of malaria in the United States: a systematic review. *JAMA*. 2007; 297: 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: 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. *JAMA*. 2003; 289: 2120–2127. [Published correction appears in JAMA. 2003, Sep 10; 290: 1318].

- 73 Arechin – charakterystyka produktu leczniczego. <http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Arechin%20Charakterystyka%20Produktu%20Lecznego.pdf> (dostęp: 26.05.2020).
- 74 Azytromycyna – charakterystyka produktu leczniczego. http://leki.urpl.gov.pl/files/Sumamed_125_tabletki_powlekane.pdf (dostęp: 26.05.2020).
- 75 Shanmugaraj B, Siriwardananon 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; 38: 10–18.
- 76 The Roche Group. Roche initiates Phase III clinical trial of Actemra/RoActemra in hospitalised patients with severe COVID-19 pneumonia. 19.03.2020. <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2020-03-19.htm> (dostęp: 26.05.2020).
- 77 Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S i wsp. 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 i wsp. Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020; 117: 7001–7003.
- 79 Agostini ML, Andres EL, Sims AC i wsp. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exonuclease. *mBio.* 2018; 9: e00221–18.
- 80 Warren TK, Jordan R, Lo MK i wsp. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature.* 2016; 531: 381–385.
- 81 Lo MK, Jordan R, Arvey A i wsp. GS-5734 and its parent nucleoside analog inhibit filoviruses, pneumoviruses, and paramyxoviruses. *Sci Rep.* 2017; 7: 43395; doi: 10.1038/srep43395.
- 82 Sheahan TP, Sims AC, Graham RL i wsp. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med.* 2017; 9: eaal3653; doi: 10.1126/scitranslmed.aal3653.
- 83 Sheahan TP, Sims AC, Leist RS i wsp. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun.* 2020; 11: 222; doi: 10.1038/s41467-019-13940-6.
- 84 Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S i wsp. 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 i wsp. Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic delta coronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase. *Antiviral Res.* 2019; 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> (dostęp: 26.05.2020).
- 87 Russell B, Moss C, George G i wsp. Associations between immune suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19: a systematic review of current evidence. *Ecancermedicalscience.* 2020; 14: 1022; doi: 10.3332/ecancer.2020.1022. eCollection 2020.
- 88 Gage A, Higgins A, Lee R i wsp. 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> (dostęp: 26.05.2020).
- 89 Zhang JJ, Dong X, Cao YY i wsp. 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 i wsp. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395: 507–513.
- 91 Xu XW, Wu XX, Jiang XG i wsp. 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 i wsp. 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 i wsp. Clinical and epidemiological characteristics of 34 children with 2019 novel coronavirus infection in Shenzhen. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2020; 58: E008.
- 94 Chen L, Liu HG, Liu W i wsp. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2020; 43: E005.
- 95 Chen H, Guo J, Wang C i wsp. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet.* 2020, Feb 12; doi: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3.
- 96 Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E i wsp. 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 i wsp. 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 i wsp. 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 i wsp. 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 Lipi 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 Lipi 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 LINKI

- 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/c25dY9DDGH2AJ-gW#pdfviewer>; <https://www.elseo.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 tocących 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/>.