

COVID-19: КОГАТО ЕДИН ВИРУС ПОСТАВЯ НА КОЛЕНЕ ЦЕЛИЯ СВЯТ ...

Й. Младенова, К. Господинов, Н. Станчева, С. Тишева

Първа клиника по кардиология, УМБАЛ „Д-р Георги Странски“, Медицински университет – Плевен

COVID-19: WHEN THE WORLD FALLS TO ITS KNEES BECAUSE OF A VIRUS

Y. Mladenova, K. Gospodinov, N. Stancheva, S. Tisheva

First Clinic of Cardiology, UMHAT “Dr. Georgi Stranski”, Medical University – Pleven

Резюме. COVID-19 се причинява от SARS-CoV-2. През март 2020 г. СЗО обявя пандемия от COVID-19. Вирусът атакува човешки рецептори на ангиотензин-конвертиращ ензим-2 (ACE2), които се намират в белите дробове, съдовете, сърцето, бъбреците. Това е причината за формиране на полиорганна дисфункция при тежките случаи. Последните се наблюдават при пациенти с придружаващи сърдечно-съдови заболявания, артериална хипертония, захарен диабет, карцином, имунни дефицити. Може да доведе до остри увреди на сърдечно-съдовата система като миокардит и сърдечна недостатъчност. Лечението с противовирусни медикаменти може да е причина за възникване на допълнителни увреди на миокарда, включително ритъмно-проводни нарушения. Употребата на ACE инхибитори и ангиотензин рецепторни блокери продължава според утвърдените до момента ръководства на база на редица доказателства от клинични изпитвания за тяхната ползва, при липса на такива за тяхната вреда до момента в хода на пандемията с COVID-19.

Ключови думи: COVID-19, ангиотензин-конвертиращ ензим 2 рецептор, сърдечно-съдови заболявания, инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим, ангиотензин рецепторни блокери

Адрес за кореспонденция: Д-р Йоана Младенова, Първа клиника по кардиология; УМБАЛ „Д-р Георги Странски“, бул. Георги Кочев № 8А, 5800 Плевен, mail: yoanamladenova89@gmail.com; GSM 0893520921; служебен телефон: 064/886-140

Abstract. COVID-19 is caused by SARS-CoV-2. In March 2020, the WHO declared a pandemic of COVID-19. The virus attacks human angiotensin-converting enzyme 2 receptors (ACE2), which are found in the lungs, vessels, heart, kidneys. This is the cause of the formation of multiple organ dysfunction in severe cases. These ones are observed in patients with accompanying cardiovascular disease, hypertension, diabetes mellitus, cancer, immune deficiencies. It can lead to hundreds of damage to the cardiovascular system such as myocarditis and heart failure. Treatment with antiviral medications may cause additional myocardial devices, including rhythm-conduction disorders. The use of ACE inhibitors and angiotensin-receptor blockers continues according to current guidelines, based on a number of evidence from clinical trials for their use, in the absence of such harm to date in the course of the COVID-19 pandemic.

Key words: COVID-19, angiotensin-converting enzyme 2 receptors, cardiovascular disease, angiotensin-converting enzyme inhibitors, ARB

Address for correspondence: Yoana Mladenova, MD, PhD, First Clinic of Cardiology. UMHAT “Dr. Georgi Stranski”, Georgi Kochev street 8 A, 5800 Pleven, mail: yoanamladenova89@gmail.com; GSM 0893520921; phone of Clinic: 064/886-140

ВЪВЕДЕНИЕ

В края на 2019 г. в 11-милионния град Ухан, провинция Хубей, в Китай бяха обявени 27 случаи на пневмония с неясна етиология [1]. Случаите бяха свързани с пазара за търговия на едро с морски дарове на Ухан, където се търгува с риба и различни живи животински видове, включително домаш-

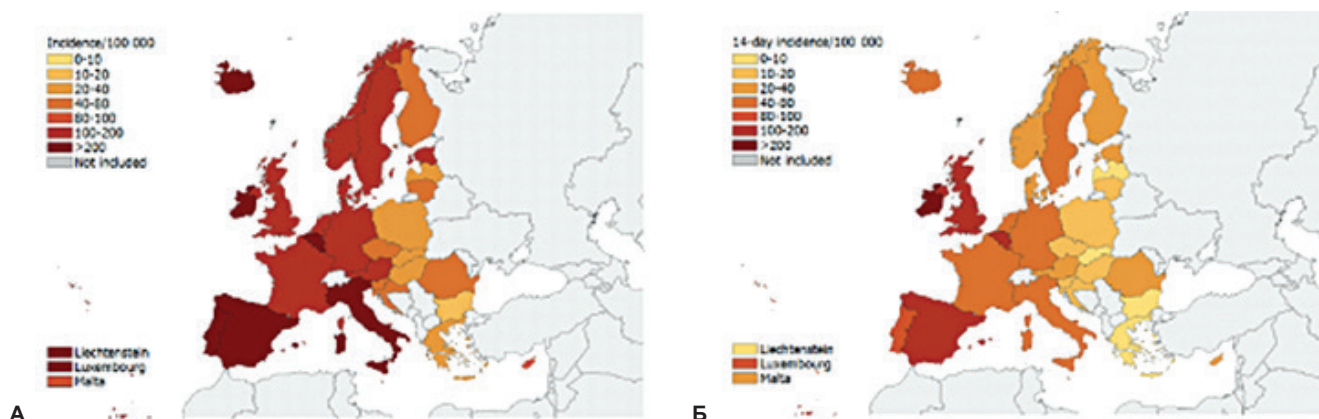
ни птици, прилепи, мормоти и змии. На 7 януари 2020 г. от Китайския център за контрол и превенция на заболявания идентифицират етиологичния агент, наречен **Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2** (SARS-CoV-2). По-късно СЗО го наименува COVID-19. През март 2020 г. е обявен като причинител на пандемия [2]. COVID-19 се причинява от SARS-CoV-2 и се отнася към семейство

Coronaviridae. Анализът на структурата на вируса показва структура, сходна на другите коронавируси, като геномът наподобява предходната SARS епидемия през 2003 г. [3]. В структурно отношение коронавируса SARS-CoV има добре дефиниран състав, съдържащ 14 свързващи аминокиселинни остатъка. От тези аминокиселини 8 са запазени в SARS-CoV-2 [4].

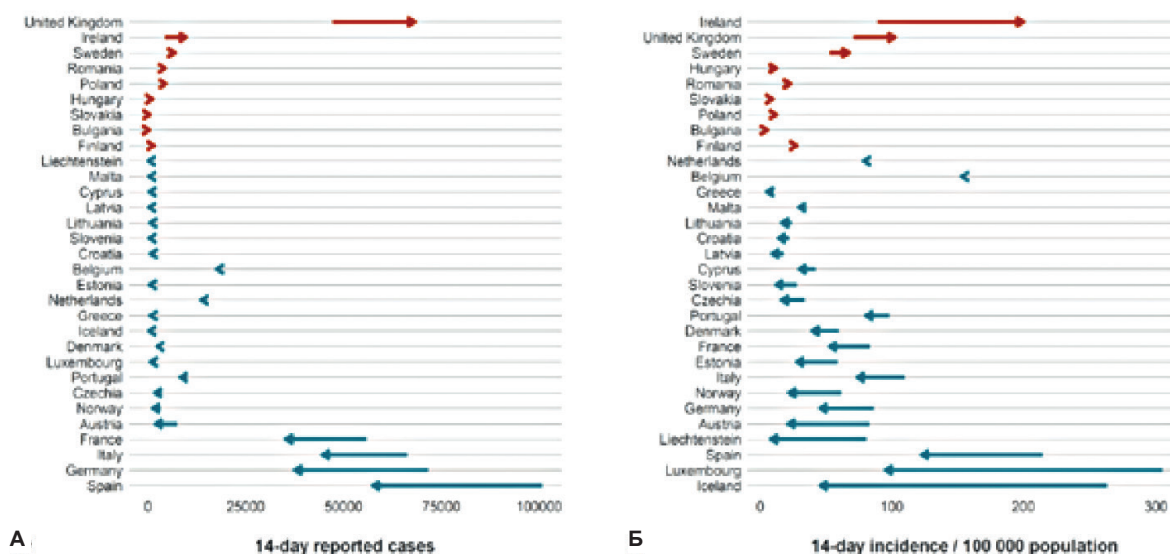
Епидемиология

Повечето от новите случаи (379 741) в EU/EAA и Обединеното кралство са докладвани във Великобритания (77 436, 20% от общо нови случаи в EU/EAA и Обединеното кралство), Испания (69 146; 18%), Италия (51 410; 14%), Германия (46 469; 12%) и Франция (42 934; 11%) към 22 април-2020 г.

Честотата на случаите за 14 дни в EU/EAA и Обединеното кралство е намаляла с 18% от т.нар. **пик на заболяването**, когато са установени – 83,5 случая на 100 000 население на 9 април 2020 г. към 22 април 2020 г. 20 от 31 държави от EU/EAA и Великобритания показват намаляващи тенденции в честотата на COVID-19, като честотата е поне 10% по-ниска от пиковите 7-20 дни по-рано (фиг. 1 А, Б). В осем държави (Белгия, България, Финландия, Унгария, Холандия, Полша, Румъния и Словакия) се установява, че няма съществена промяна в честотата. В три страни (Ирландия, Швеция и Обединеното кралство) заболяемостта за период от 14 дни се увеличава и понастоящем там се наблюдава на най-високото ниво в сравнение с всяка засегната страна от началото на пандемията (фиг. 2 А, Б). Много от страните в EU/EAA тестват само тежки или



Фиг. 1. Честота на съобщените случаи на COVID 19/100 000 население в страните от EU/EAA и Обединеното кралство: **А)** от 31 декември 2020 г. **Б)** през последните 14 дни от 8 до 22 април 2020 г. (източник: *Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the EU/EEA and the UK – ninth update 23 April 2020*)



Фиг. 2. Промяна в 14-дневните отчетени случаи на COVID-19 (**А)** в страните от EU/EAA и Обединеното кралство и (**Б)** 14-дневна честота на съобщените случаи на COVID-19/100 000 население от 8 до 22 април 2020 г. (източник: *Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the EU/EEA and the UK – ninth update 23 April 2020*)

хоспитализирани случаи. Следователно тенденциите на честотата трябва да се тълкуват с повишено внимание. Извън границите на EU/EAA държави, които са силно засегнати, са Съединените американски щати и Русия. В България към 2 май 2020 г. под карантина са били общо 114 877, тествани са 47 636 лица, 1588 са доказаните с коронавирусна инфекция случаи – като от тях със симптоматика са общо 1232, излекуваните са 289, а починали – 69. България остава държава с ниска заболяемост и смъртност в сравнение с повечето страни от EU/EAA [26].

Патофизиология

COVID-19 се причинява от нов бетакоронавирус, официално наречен от СЗО SARS-CoV-2. Коронавирусите са еднотелни вируси на рибонуклеинова киселина (РНК), които имат по своята повърхност протеини, наподобяващи шипове [43]. Естественят резервоар на SARS-CoV-2, изглежда, е прилеп, но междинният гостоприемник остава неясен. SARS-CoV-2 е силно вирулентен и капацитетът на предаване е по-голям от предходния вирус на SARS (епидемия през 2003 г.), с голямо изобилие от заразени хора (до милиард копия на РНК/ml храчка) и дългосрочна стабилност при замърсени повърхности. SARS-CoV-2 е по-стабилен върху пластмаса и неръждаема стомана, като жизнеспособен вирус е открит до 72 часа след попадане върху тези повърхности.

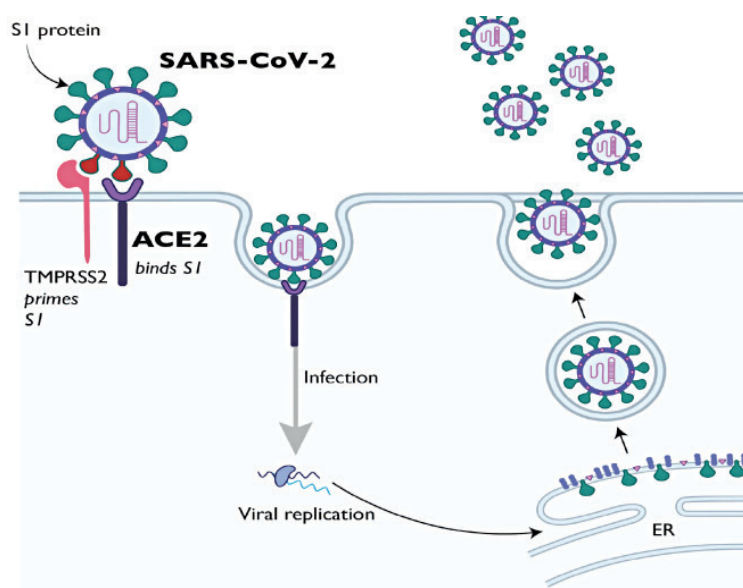
Инфекцията със SARS-CoV-2 се причинява от свързване на протеина от шипа на повърхността

на вируса с човешки рецептор за ангиотензин-конвертиращ ензим 2 (ACE2) след активиране на шипа протеин посредством трансмембранна протеаза серин 2 (TMPRSS2) [5]. В рамките на цитоплазмата на клетката гостоприемник се освобождава РНК на вирусен геном и се репликира, което води до новообразуваната геномна РНК, която се преработва във вирион-съдържащи везикули, които се сливат с клетъчната мембрана, за да освободят вируса (фиг. 3).

ACE2 се експресират в белия дроб (главно алвеоларни клетки тип II) и са преобладаващата входна врата. ACE2 е силно изразен и в сърцето, противодейства на ефектите на ангиотензин II при състояния с прекомерно активиране на ренин-ангиотензиновата система като артериална хипертония (АХ), застойна сърдечна недостатъчност (СН) и атеросклероза [6]. Други места, където в човешкия организъм има ACE2 са тънчочревния епител, съдовия ендотел и бъбреците. Това е причината за полиорганна дисфункция причинена от SARS-CoV-2 infection [6]. Проинфламаторни цитокини и възникването на цитокинова буря, предизвикана от небалансиран отговор от тип 1 и тип 2 Т-хелперните клетки, се наблюдават засилено в белия дроб и други органи на пациентите, а системният възпалителен отговор при по-тежките случаи създава механизъм за мултиорганна увреда, която обикновено включва и сърцето.

Клинична картина

Настоящите познания за разпространението на вируса се основават на разпространението на други-



Фиг. 3. Механизъм на инфекцията с бетакоронавируса (ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. Last update 21th April 2020)

те коронавируси от човек на човек по капков път чрез пръски, отделяни чрез кихане и кашляне [7]. При хората се смята, че коронавируса причиняват леки респираторни инфекции до идентифицирането на коронавирус SARS-CoV и MERS (MERS-CoV).

Пациентите са заразноносителни както когато са симптомни, така и ако са без симптоми. Установен инкубационен период между 2 и 14 дни [8, 9].

В хода на инфекцията вирусът е идентифициран в проби от дихателни пътища 1-2 дни преди появата на симптомите и може да персистира до 8 дни след появата на симптомите при леки случаи [27] и за по-дълги периоди при по-тежки случаи, достигащи връх през втората седмица след заразяване [28]. Непосредствено преди появата на симптомите е налице висок вирусен товар. Това предполага, че SARS-CoV-2 може да бъде лесно преносим в ранен стадий на инфекция [29]. Вирусната РНК е открита във фекалии [30], цяла кръв [31], серум, слюнка [29], назофарингеални секрети [32], урина [33] и очна течност [34]. При анализ на данни вирусна РНК е открита в проби от изпражнения при 48,1% (95% CI, 38,3-57,9%). В случаи на пациенти с конюнктивит SARS-CoV-2 вирусът е изолиран от проба на третия ден след появата на симптомите и вирусна РНК е открита до 21 ден в очна течност. В ретроспективно проучване на 113 симптоматични пациенти, средната продължителност на откриването на РНК SARS-CoV-2 е 17 дни (интервал 13-22 дни), измерена от началото на заболяването. При сравняване на пациенти с ранен (< 15 дни) и късен клирънс на вирусна РНК (≥ 15 дни след началото на заболяването), продължителното отделяне на SARS-CoV-2 РНК е свързано с мъжки пол ($p = 0,009$), висока възраст ($p = 0,033$), съпътстваща с АХ ($p = 0,009$), забавено приемане в болница след започване на заболяването ($p = 0,001$), тежко заболяване при постъпване ($p = 0,049$), инвазивна механична вентилация ($p = 0,006$) и лечение с кортикостероиди ($p = 0,025$) [35].

До 21 април 2020 г. в Европейската система за наблюдение (TESSy) са докладвани 389 850 лабораторно потвърдени случая. Информацията за симптоматиката сред европейската популация е налична в базата данни от 100 233 случая от 12 страни; повечето от тях са отчетени от Германия (94%), Португалия (3%) и Чешката република (2%).

Клиничната картина на инфекцията с COVID-19 включва симптоми, които обаче могат да варират по честота на изява в различните региони на света. Комбинирането на симптомите сред различните популации доведе до извеждане на основните прояви на новата коронавирусна инфекция. По-често срещаните са суха кашлица (67,7%) и треска (88%), които се изясняват обаче при редица други вирусни заболявания. Субфебрилната температура

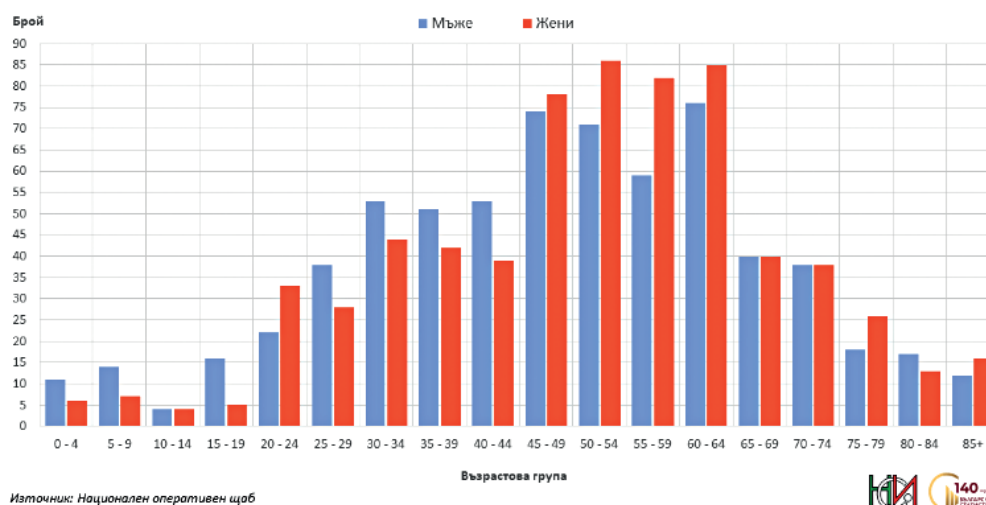
между 37,2-38,0о С е по-често срещана, отколкото по-високите степени на повишение. Хрема се среща при 4,8% от случаите, гастроинтестинални прояви: диария – 4-14%, гадене/повръщане – 5%. За последните се счита, че са по-редки симптоми, но е установено, че оплаквания от страна на стомашно-чревния тракт по-често са свързвани с усложнения и смъртност. При 81% от случаите се касае за леки симптоми – без данни за пневмония. Сред тях са главоболие, отпадналост, болки в гърлото, загубата на вкус и мирис, болки в мускулите, изявата на хипертонична криза, конюнктивит. Между тези с по-значими симптоми 14% са имали тежки симптоми (задух, дихателна честота $\geq 30/\text{min}$, O_2 сатурация $\leq 93\%$ и/или белодробни инфилтрати $> 50\%$ в рамките на 24 до 48 часа) и 5% критични – развитие на дихателна недостатъчност, септичен шок и/или полиорганна недостатъчност [12]. Проблем остават асимптомните носители на вируса, което е допълнителна причина за възникването на огнища от заболяването, което се наблюдава и към момента в България в редица региони на страната, сред които София, Плевен, Видин и др. Както в световен мащаб, така и в нашата страна по-висок процент на носителите на SARS-CoV-2 са асимптомни [26].

Нарастващите доказателства предполагат, че тежката COVID-19 е свързана с коагулопатия, представяща се като тромбоза при различни органи [22-23]. Сред 184 случая на COVID-19, лекувани в интензивно отделение в Холандия, 31% от пациентите са развили тромботични усложнения, главно венозна тромбоемболия (27%) или артериални тромбоза (2,7%) [24]. Както големи съдове, така и малки съдове са засегнати от прояви, вариращи от белодробна емболия до пурпурни лезии на крайниците. При аутопсии на случаи с COVID-19 в Сао Пауло, Бразилия, се наблюдава променлив брой малки фибринозни тромби в малките артериоли на белодробния паренхим, в допълнение към ексудативно/пролиферативно дифузно увреждане на алвеолите [25]. В допълнение към тромбозата при тежки случаи се съобщават още сърдечно увреждане (кардиомиопатия), остра бъбречна увреда и енцефалит.

Анализът на данните показва, че по-голям е броят на лицата от мъжки пол, засегнати от инфекцията. Засягат се предимно лица над 60-годишна възраст. За България по-голям дял на засегнатите лица е регистриран във възрастта 45-64 години, като в тази възрастова група по-висок е дялът на лицата от женски пол (фиг. 4) Сред тях се намират и по-голям брой рискови фактори. Последните са редица съпътстващи заболявания – сърдечно-съдови заболявания (ССЗ), захарен диабет (ЗД), хронична обструктивна белодробна болест

(ХОББ), карцином (табл. 1). Те са предразположени към тежка инфекция и възникване на усложнения, като остър респираторен дистрес синдром (ARDS), вкл. и смърт, която е изчислена между 3 и 6% [13]. Скоросен метаанализ на 8 проучвания от Китай, включващи 46 248 заразени, показва, че с най-широко разпространение са съпътстващи заболявания като АХ ($17 \pm 7\%$, 95% CI 14-22%), ЗД ($8 \pm 6\%$, 95% CI 6-11%) и ССЗ ($5 \pm 4\%$, 95% CI 4-7%) [14]. Механизмът на по-високата честота

на инфекцията с COVID-19 сред цитираните придружаващи заболявания понастоящем остава неясен. Обясненията на този етап включват, че ССЗ са по-разпространени с напредване на възрастта, при функционални нарушения в имунна система, повишени нива на ACE2. В България областите, в които е установена по-висока честота на рисковите фактори (като възраст на населението и онкологични заболявания) са Плевен, София, Пловдив, Варна, Бургас, Благоевград и Видин [26].



Фиг. 4. Потвърдени случаи на заразени с COVID-19 по пол и възраст през периода 8 март-26 април 2020 г. в България (по данни от Националния статистически институт)

Таблица 1. Подлежащи заболявания сред пациенти с COVID-19

Основни здравни състояния	Разпространение (%)			
	Нехоспитализирани случаи	Хоспитализирани леки случаи	Хоспитализирани тежки случаи	Фатални случаи
Без придружаващи заболявания	79.0	34.3	24.9	7.3
Заболявания на сърцето, с изкл. на хипертония	5.1	13.5	21.7	19.4
Хронични белодробни заболявания, с изкл. на астма	4.7	12.6	10.5	16.5
Диабет	3.8	13.4	17.4	14.8
Невро-мускулни заболявания, хронични неврологични	2.0	4.4	2.0	10.6
Туморни заболявания, злокачествени	1.8	4.1	3.7	4.5
Състояния, свързани с бъбреците, бъбречни заболявания	1.1	5.9	6.5	9.5
HIV/други имунни дефицити	0.9	1.8	2.6	1.5
Астма	0.8	2.5	2.9	3.5
Състояния, свързани с черния дроб, чернодробни заболявания	0.4	0.9	1.0	0.8
Хематологични заболявания	0.3	0.5	0.2	0.0
Хипертония	0.1	5.9	6.4	11.6
Други ендокринни нарушения (с изкл. на диабет)	0.1	0.0	0.1	0.0
Настоящи пушачи	0.0	0.0	0.1	0.1
Ревматични заболявания, вкл. ратрити	0.0	0.0	0.1	0.0
Обезитет	0.0	0.0	0.1	0.0
Медиана (IQR) възраст, в години	46 (33-58)	67 (53-78)	63 (52-72)	82 (75-88)
Брой случаи	20 360	20 160	1 578	5 378

(модифицирано по TESSy – информация към 22 април 2020 г. Източник на информация от: Белгия, България, Хърватия, Кипър, Чехия, Естония, Финландия, Гърция, Унгария, Исландия, Италия, Латвия, Литва, Люксембург, Малта, Холандия, Норвегия, Полша, Португалия, Словакия, Швеция и Великобритания)

COVID-19 И РАЗЛИЧНИ ПОПУЛАЦИИ

Здравни работници

От потвърдените случаи в Китай 3,8% (1716/44 672) са здравни работници. От тях 14,8% са били тежко или критично болни, а 5 от тежките случаи са починали [36]. Последните данни, докладвани от Италия, показват, че 10% от случаите на COVID-19 са при здравни работници [37], като в Ломбардия са отчетени до 20% от случаите при здравни работници. В Испания последният преглед на ситуацията с COVID-19 от Министерството на здравеопазването показва, че 20% от случаите на COVID-19 са при здравни работници. В САЩ като цяло само 3% (9282/315 531) от съобщените случаи са сред здравните работници. Въпреки това сред държавите с по-пълно докладване здравните работници представляват 11% от всички докладваните случаи [38]. В доклад за 30 случая на здравни работници в Китай, всички са имали анамнеза за директен контакт (разстояние до 1 метър) с пациенти на COVID-19, със среден брой 12 контакта (7-16) и средното кумулативно време за контакт 2 часа (1,5-2,7) [39].

Деца

Въпреки че протичането на заболяването при деца обикновено е по-леко, по-кратко и с респираторни или стомашно-чревни симптоми, също се съобщават данни за случаи на тежко протичане. Доклади от Китай сочат, че между 2,5% и 5,2% от педиатричните случаи са имали тежко заболяване [40]. Критично болните деца са по-малко от 1% от всички регистрирани случаи в Китай. Последните данни от САЩ показват, че 5,7% от педиатричните случаи са хоспитализирани, по-голямата част от тях са бебета [41]. Има малко съобщения за случаи с недостатъчни данни, описващи децата като потенциален източник на инфекция за възрастни [42]. Данните от проучвания до момента разкриват, че е малко вероятно децата да са случаи на първичен източник на инфекцията.

COVID-19 и ССЗ

Сърдечно-съдовите усложнения от грипния вирус, включително миокардит, остър миокарден инфаркт и екзацербация на сърдечна недостатъчност, са добре проучени в хода на предходни епидемии и значително допринасят за смъртността. Същото е положението и с другите коронавирусни инфекции, включително и с последния SARS-CoV-2. Хипотония, тахикардия, брадикардия, аритмия и дори внезапна сърдечна смърт са често срещани при пациенти с тежък остър респираторен синдром.

Редица доклади предполагат, че коронавирусът, свързан с Блискоизточния респираторен синдром (MERS-CoV), може да причини остър миокардит и сърдечна недостатъчност [15]. SARS-CoV-2 и MERS-CoV имат сходен механизъм и увреждането на миокарда, причинено от инфекция с тези вируси, несъмнено увеличава трудността и сложността на лечението на пациента. В доклад с 138 пациенти с COVID-19 в Ухан, 36 от пациентите с тежки симптоми са били лекувани в интензивно отделение (ICU). Нивата на биомаркери на увреждане на миокарда са значително по-високи при пациенти, лекувани в ICU, отколкото при тези, които не са лекувани в ICU (медиана креатин киназа-MB (CK-MB) ниво 18 U/l срещу 14 U/l, $p < 0,001$; hs-ниво на cTnI 11,0 pg/ml срещу 5,1 pg/ml, $p = 0,004$), което предполага, че пациентите с тежки симптоми често имат усложнения, включващи остро увреждане на миокарда [16]. При някои от пациентите първите симптоми, довели до контакт с медицински специалист са били сърцебиене и стягане в гърдите, без респираторни оплаквания. По-късно същите са с установен COVID-19. Сред хората, починали от COVID-19, 11,8% от тях са били без подлежащо ССЗ, но при презентиране в болницата са имали значително миокардно увреждане с повишени нива на cTnI или сърдечен арест по време на хоспитализация. Механизмът на увреждането вероятно е свързан не само с ACE2 рецепторите, но и с цитокиновата буря, предизвикана от небалансиран отговор на Th1 и Th2, както и дихателна дисфункция и хипоксемия, причинени от COVID-19. Това води до увреждане на клетките на миокарда [17].

12-годишно проспективно проучване на 25 пациенти, които са се възстановили от SARS-CoV инфекция, установява, че 68% от тях имат хиперлипидемия, 44% имат нарушения в сърдечно-съдовата система и 60% имат нарушения в глюкозния метаболизъм [18]. Като се има предвид, че SARS-CoV-2 е със структура, подобна на SARS-CoV, този нов вирус също може да причини хронично увреждане на сърдечно-съдовата система и трябва да се обърне внимание на сърдечно-съдовата защита по време на лечение за COVID-19.

Хроничните сърдечно-съдови заболявания биха могли да се обострят при наличието на вирусна инфекция. То води до увеличение на метаболитните нужди на миокарда и намаление на сърдечни резерви. Пациенти с подлежаща исхемична болест на сърцето (ИБС) и сърдечна недостатъчност (CH) са изложени на висок риск, тъй като индуцираното от вируса системно възпаление може да доведе до руптура на коронарна плака и да възникването на остро състояние, каквото е острият коронарен синдром (ОКС). Ето защо употребата на стабили-

зиращи плаката медикаменти (аспирин, статини, бета-блокери, АСЕ инхибитори) е възможна терапевтична стратегия при пациенти с COVID-19 и придружаваща хронична сърдечно-съдова патология. Прокоагулантните ефекти на системното възпаление могат да увеличат вероятността от тромбоза на стент, затова е необходима оценка на тромбоцитната функция и интензивна антитромбоцитна терапия при пациентите, претърпели коронарна интервенция. Някои от пациентите с COVID-19 в Ухан са имали предишен ОКС, което е било свързано с по-тежко протичане и по-висока смъртност.

Биомаркери при ССЗ и COVID-19

Високочувствителен тропонин I/T

Като количествен маркер за увреждане на кардиомиоцитите концентрациите на тропонин I/T при пациент със COVID-19 трябва да се разглеждат като комбинация от наличието на съществуващо преди инфекцията ССЗ и остро увреждане, свързано със COVID-19. Леките повишения на концентрациите на сърдечния тропонин T/I [напр. < 2-3 пъти по-високи от горната граница на нормата (Upper Limit of Normal – ULN)], особено при по-възрастен пациент с предшестващо сърдечно заболяване изискват проследяване. Повишения в концентрациите на сърдечния тропонин T/I (напр. > 5 пъти повече от ULN) могат да показват наличието на шок като част от синдромологията на COVID-19, тежка дихателна недостатъчност, тахикардия, системна хипоксемия, миокардит, предизвикани от COVID-19 [44]. При липса на симптоми или промени в ЕКГ, предполагащи TIMI-1 кръвоток, трябва да се обмисли ехокардиография, за да се диагностицира основната причина. Пациентите със симптоми и промени в ЕКГ, предполагащи TIMI-1 кръвоток, трябва да се лекуват съгласно насоките на Европейското кардиологично дружество (ESC), независимо от COVID-19.

D-димер

D-димерите се образуват чрез разцепване на фибринови мономери от протромбин и показват наличието на образуване на тромбин или отразяват неспецифичен отговор на остра фаза от инфекция или възпаление. Те могат също да показват наличието на дисеминирана интраваскуларна коагулация, свързана с шок. Обсъжда се, че маркерите на активирана коагулация или нарушена фибринолиза могат да допринесат за остро увреждане на миокарда, като в крайна сметка засягат и коронарните капилляри. Следователно, маркерите на хемостазата, включително активираното частично тромбопластиново време, протромбиновото време, продуктите на разграждане на фибрина и D-димери, трябва да

се наблюдават рутинно. По-специално, повишаването на D-димерите > 1 µg/mL е свързано с фатален изход [45].

BNP/NT-proBNP

Като количествени маркери на хемодинамичен стрес и СН концентрацията на BNP/NT-proBNP при пациент с COVID-19 трябва да се интерпретира като комбинация от наличието на подлежащо сърдечно заболяване и/или на остро настъпил хемодинамичен стрес във връзка с COVID-19.

Освен завишените нива на hs-troponin T/I и D-димера, лимфопенията, левкоцитозата и повишените нива на АЛАТ, лактат дехидрогеназа, серумния феритин, IL-6, протромбиново време, креатинин и прокалцитонин също са маркери, свързани с повишен риск от смърт. Ето защо в рутинната лабораторна диагностика е необходимо при възможност (в зависимост от състоянията на локалните здравни системи) те също да бъдат изследвани.

COVID-19 и ЕКГ промени

Същите ЕКГ диагностични критерии за сърдечни състояния се прилагат при пациенти, засегнати от SARS-CoV-2 инфекция и в общата популация.

COVID-19 и ехокардиография

Според документ на Европейското кардиологично дружество [46] се препоръчва да се избягва извършване на трансторакални, трансезофагеални и стрес-ЕхоКГ при пациенти с коронавирус, при които резултатите от тестовите е малко вероятно да променят терапевтичната стратегия. При пациенти, заразени с COVID-19, ехокардиограмата трябва да се прави, като лекарят се фокусира единствено върху получаването на изображения, необходими за отговор на дадения клиничен въпрос, с цел да се намали контактът на пациента с апарата и здравния специалист, извършващ теста.

COVID-19 и компютърна томография

Преди да се проведе компютърна томография (СТ) с контраст задължително трябва да се изследва бъбречната функция на пациента. При пациент със суспекция за коронарна артериална болест (КАБ) от неинвазивните изследвания е препоръчително да се избере СТ ангиографията, тъй като е по-бърз метод за диагностика. В същото време е с намалена експозиция на здравния работник и редуцирана възможност за заразяване, ако пациентът е с коронарусна инфекция.

COVID-19 и магнитен резонанс

Рисковете от контаминация по време на сърдечен ядрено-магнитен резонанс (ЯМР) вероятно са подобни на СТ сканиране, но по-ниски, отколкото по

време на ехокардиографско изследване. Може да се използва при съмнение за свързан с COVID-19 миокардит.

ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА И COVID-19

При пациенти, инфектирани с COVID-19, с клинично представяне от страна на сърдечно-съдовата система (ССС), трябва да се разгледат 3 основни направления в диференциално-диагностичен план:

- Пациентите с COVID-19 могат да се представят със сърдечни събития, които е възможно да са свързани или не с инфекцията. Те включват STEMI и NSTEMI, остра СН, аритмии, сърдечен арест, тромбоемболични събития. Тези синдроми изискват бърза диагноза и лечение и не бива да се пренебрегват поради наличието на инфекция COVID-19.

- Увреждане на сърцето, свързано с инфекцията, също може да доведе до клинично представяне, предполагащо сърдечно събитие, и също трябва да се разглежда като диференциална диагноза.

- Пациентите с инфекция COVID-19 могат да представят симптоми, имитиращи СС събития, включително болки в гърдите, диспнея и шок, дори при липса на сърдечно увреждане [46].

COVID-19 и АХ

Първоначалните доклади от Китай отбелязват, че АХ е едно от най-честите съпътстващи заболявания (20-30% от случаите), свързани с необходимостта от вентилационна поддръжка поради тежки респираторни усложнения от инфекция COVID-19.

През последните 2 месеца възникна дискусия относно влиянието на ACE инхибиторите (ACEi) и ангиотензин рецепторните блокери (ARB), използвани за лечение на АХ, и техния ефект върху нивата на ACE2. Блокадата на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) с ACEi или ARB е в основата на антихипертензивната терапия в настоящите Ръководства за артериална хипертония на Европейското кардиологично дружество (2018), заедно с калциевите антагонисти и/или тиазидните диуретици [47]. Изразено е безпокойство, че лечението с ACEi или ARB може да повиши риска от инфекция или да доведе до по-тежко протичане на инфекция с COVID-19. Това безпокойство произлиза от хипотеза, че COVID-19 нахлува в клетките чрез свързване с ензима ACE2, който е повсеместен и се експресира на повърхността на алвеоларните клетки в белия дроб.

Все още обаче няма достатъчно изследвания в посока на ползата или вредата от ACE инхибиторите или ARB, поради което не може да се препоръча тяхното включване или изключване от лечението на

пациента с АХ и SARS-CoV-2. За момента лечението на АХ, когато е показано, трябва да продължи да следва съществуващите препоръки на ESC-ESH, с последна ревизия от 2018 г.

Пациентите с АХ, особено в случаи на хипоксия, са с повишен риск от възникването на аритмии. Плазмените нива на калий трябва да се наблюдават, тъй като аритмиите могат да се засилват от честата поява на ниски нива на калий в плазмата, която е първоначално отбелязана при коронавирусна инфекция на SARS-1. Доклади предполагат, че това се наблюдава и при хоспитализирани пациенти, инфектирани с COVID-19.

COVID-19 и белодробен тромбоемболизъм (БТЕ)

- При липса на противопоказания се препоръчва назначаване на антикоагулант в профилактична доза при всички пациенти с COVID-19.

- Необходимо е да се мисли за наличието на остър БТЕ при пациенти с инфекция COVID-19 в случаи на внезапна поява на недостиг на въздух, нова/необяснима тахикардия, спад на артериалното налягане (АН), който не се дължи на тахиаритмия, хиповолемия или сепсис, поява на ЕКГ промени, предполагащи БТЕ и признаци на дълбока венозна тромбоза на крайниците.

- Въпреки че специфичността на D-димера е още по-ниска при пациенти с COVID-19, препоръките са той да се използва в диагностичния алгоритъм при пациенти съсектпни за БТЕ, съгласно европейските препоръки.

- Когато се потвърди остър БТЕ, лечението трябва да се ръководи от стратификация на риска в съответствие с настоящите указания на ESC – последно ръководство от 2019 г.

- Хемодинамично нестабилните пациенти се подлагат на фибринолиза при липса на противопоказания, съгласно общоприетите препоръки.

- Новите орални антикоагуланти (НОАК) могат да взаимодействат с някои от изследваните лекарства за лечение на COVID-19, по-специално лопинавир/ритонавир. Рискът от кървене се повишава. В такива случаи НОАК трябва да се избягва. Не са съобщени големи взаимодействия между лекарствата, използвани за лечение на COVID-19, и антикоагулация с хепарин или нискомолекулен хепарин (НХМ) при хемодинамично стабилни лица.

- Хлорохинът, който се използва в терапията на коронавирусната инфекция е лекарство с дълъг полуживот от приблизително 2 седмици и е свързан с лек инхибиращ ефект върху Р-глюкопротеина, който може да понижи плазмените нива на НОАК, когато се комбинира. Клиничното значение на това взаимодействие не е известно.

– антагонистите на витамин К поради необходимостта от строго проследяване на коагулацията и разпространение на инфекцията трябва да се разглеждат само при специални обстоятелства, като наличието на механични протезни клапи или антифосфолипидния синдром.

COVID-19 и тахикардии

– При хоспитализирани пациенти с предсърдно мъждене (ПМ)/предсърдно трептене – хемодинамично стабилни, като разумна терапевтична възможност се приема прекратяването на антиаритмичните медикаменти и започване на терапия за контрол на сърдечната честота с бета-блокери или калциеви антагонисти, или дигиталис, при липса на противопоказания. Това може да позволи безопасна употреба на хидроксихлорохин и/или азитромицин като антивирусни лекарства.

– При критично болни пациенти с хемодинамична нестабилност поради повтарящи се камерна тахикардия (КТ)/мъждене или ПМ/ПТ се препоръчва синхронизиран електрошок/дефибрилация в зависимост от аритмията. Провеждането обаче не би било ефективно, ако не се лекуват подлежащите състояния, които биха довели до това.

– От медикаментите за лечение при критично болни лица амиодаронът е медикамент на избор. Въпреки това за предпочитане е да се избягва комбинацията му с хидроксихлорохин и азитромицин. При употреба на амиодарон ползата от лечението трябва да е балансирана с проаритмичния риск поради удължаване на QT-интервала.

– Трябва да се обърне специално внимание на предотвратяването на КТ тип Torsades de Pointes и удължаване на QT-интервала при употребата на антивирусни лекарства (хидроксихлорохин и азитромицин) в комбинация с антиаритмични медикаменти, електролитни нарушения, дисфункция на бъбреците и др.

– Терапията на Torsades КТ се състои в отнемане на всички удължаващи QT-интервала лекарства, ниво на $K^+ > 4,5 \text{ mEq/L}$, т.е. добавка на магнезий и увеличаване на сърдечната честота (чрез изключване на брадикардни средства).

– Ехокардиографията трябва да се обмисли при пациенти с нови камерни аритмии, които не са свързани с удължаване на QT, за да се оцени функцията на ЛК и засягането на миокарда в хода на COVID-19.

– След възстановяване от инфекцията COVID-19 при ПМ/ПТ терапевтичният избор за контрол на честотата и ритъма трябва да бъде преоценен и дългосрочната антикоагулация трябва да продължи на базата на оценката CHA₂DS₂-VASc. Необходимо е да се преоцени нуждата от електро-

физиологично изследване (ЕФИ,) аблация, имплантацията на имплантируем кардиовертер дефибрилатор (ICD) в случаи с камерна тахикармия.

– Като цяло данните за лечение на аритмиите в хода на COVID-19 са оскъдни и е необходимо да бъдат допълвани във времето.

COVID-19 и брадикардии

– Някои от медикаментите, използвани за COVID-19, като хлорохин (по-малко с хидроксихлорохин), могат да увеличат вероятността за възникване на атриовентрикуларен (AV) или бедрен блок, или финголимод. Някои от тези ефекти могат да се изият след много седмици от началото на лечението.

– Затова с пациентите оздравели от COVID-19 трябва да бъдат обсъдени симптоми като замаяност, пресинкоп или синкоп и да бъдат инструктирани при появата им да потърсят незабавно медицинска помощ.

– В случай на персистираща симптоматична брадикардия поради AV или SA блок всички лекарства, причиняващи брадикардия, трябва да бъдат спрени; да се прилагат изопреналин и атропин; трябва да се има предвид имплантацията на временен електрокардиостимулатор и след възстановяване от инфекцията COVID-19, необходимостта от поставяне на траен електрокардиостимулатор трябва да бъде преоценена.

Антиагреганти/антикоагуланти и COVID-19

Както рибавиринът, така и лопинавирът/ритонавирът имат потенциала да оказват влияние върху дозирането на антикоагулантите.

Рибавиринът има различни ефекти върху дозирането на варфарина, а лопинавирът/ритонавирът може да изисква намаление на дозата или избягване на лекарствени препарати, които се метаболитизират чрез CYP3A като ривароксабан и апиксабан. Лопинавирът/ритонавирът могат да повлияят и на активността на P2Y₁₂ инхибиторите чрез потискане на CYP3A4, което води до намалени серумни концентрации на активните метаболити на клопидогрел и празугрел и повишени серумни концентрации на тикагрелор. Като се имат предвид повишените серумни нива на тикагрелор при прием на такива медикаменти, в Съединените щати и Канада се препоръчва да не се употребяват едновременно с тикагрелор поради прекомерния риск от кървене. Обратно, има доказателства, че клопидогрел може би не винаги осигурява достатъчно инхибиране на тромбоцитите при едновременно прилагане с лопинавир/ритонавир, докато в случая с празугрел това не е било така). Ако е необходимо инхибиране на P2Y₁₂ по време на лечение с лопинавир/ри-

тонавир, може да се използва празугрел; но ако е противопоказан (т.е. ако има анамнеза за мозъчен инсулт или за транзиторна исхемична атака (ТИА), за нисък индекс на телесна маса, или за активно патологично кървене), може да се обмисли подход, насочван чрез тестване (напр. с P2Y12 тромбоцитни функционални тестове) с редуващи се антитромбоцитни агенти.

ЛЕЧЕНИЕ НА COVID-19

До момента се използват няколко медикамента с потенциален антивирусен ефект в лечебната стратегия срещу SARS-CoV-2.

- **Chloroquine** – широко използван като антималярийно средство, при лечението на ревматологични заболявания като *системен лупус еритематозус* и *ревматоиден артрит*. Установено, че инхибира растежа на SARS-CoV-2 in vitro [48]. При лечение с хлорохин може да се използват всички видове антикоагуланти, но с повишено внимание.

- **Hydroxychloroquine** – е аналог на хлорохин с по-малка стомашна непоносимост, но и по-малко лекарствени взаимодействия. In vitro е установено, че е по-мошен от хлорохина при инхибиране на SARS-CoV-2. Основен проблем при лечението с антималярийните медикаменти е удължаване на QTc-интервала. По време на инфекция с COVID-19, свързаният с QT риск може да се усили от едновременно употреба и на други лекарства, удължаващи QTc и/или електролитен дисбаланс (хипокалиемия, хипомагниемия и/или хипокалциемия).

- **Протезен инхибитор lopinavir/ritonavir** – от години се използват като компоненти в лечението съответно на хепатит С и HIV. Скорошно рандомизирано проучване предполага, че при хоспитализирани пациенти с тежка форма на COVID-19 комбинираната терапия с лопинавир/ритонавир не предоставя допълнителна полза в лечението.

- **Remdesivir** – ефикасен срещу зооносни и епидемични SARS- и MERS-коронавирус. В момента се провеждат няколко рандомизирани контролирани проучвания при настоящата епидемия SARS-CoV-2. Проучванията in vitro предполагат по-добра ефективност на Remdesivir в сравнение с лопинавир/ритонавир [49]. Предимство на Remdesivir е, че не са описани значителни лекарствени взаимодействия и няма ефект върху QTc. Към 1 май 2020 г. **FDA одобри официално приложението на ремдесивир в лечението на COVID-19.**

- **Azithromycin** – в отделни случаи е свързан с удължаване на QTc главно при индивиди с допълнителни рискови фактори. Асоциацията на хлорохин и азитромицин показва приемлив профил на безопасност. Ето защо до момента това е най-използ-

ваната в световен мащаб комбинация за лечение. При креатининов клирънс под 30 ml/min дабигатран е необходимо да се избягва. Азитромицин не трябва да се комбинира с варфарин и хепарин.

QTc-интервал и антивирусни медикаменти при COVID-19

Удължаването на QTc от някои лекарства теоретично може да доведе до полиморфна КТ. Стъпките за намаляване на риска от КТ, предизвикана от медикаментите, са следните:

1. Идентифициране на рисковите фактори, свързани с удължаването на QTc:

- Некоригиреми рискови фактори: вродени LQTS, женски пол, възраст > 65 години, структурна сърдечна болест (ОКС, некомпенсирана СН, хипертрофична кардиомиопатия), бъбречно увреждане, увреждане на черния дроб.

- Коригиреми рискови фактори: хипокалциемия, хипокалиемия, хипомагниемия, едновременно употреба на QTc-удължаващи лекарства и брадикардия.

- Необходимо е провеждане на ЕКГ запис преди началото на лечението. Пациентите с изходен QTc ≥ 500 ms са изложени на риск от развитие на КТ или внезапна сърдечна смърт (ВСС).

- По време на лечението трябва да се проведе ЕКГ. Ако пациентът има QTc ≥ 500 ms или показва Δ QTc ≥ 60 ms, трябва да се обмисли преминаването към лекарство с по-нисък риск от удължаване на QTc или намаляване на прилаганата доза.

Каквото и лечение да се подбере трябва да се има предвид, че то е на база на малки проучвания. Много от антивирусни лекарства могат да причинят сърдечна недостатъчност, аритмия или други сърдечно-съдови нарушения. Следователно по време на лечението на COVID-19, особено с употребата на антивирусни средства рискът от сърдечна токсичност трябва да се следи отблизо.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В XXI век сме изправени пред предизвикателството да се борим не само срещу един вирус, а да се преборим с това, че трябва да бъдем социално дистанцирани във време, в което хората са по-социални от всякога. Борбата е в това да сме единни във време, в което няма единомислие. Време, в което разполагаме с цял „арсенал“ от медикаменти, но се оказваме неподготвени и започнахме да „стреляме във въздуха“ ... за „глътка въздух и надежда“. Към момента лечението на пациенти с COVID-19 трябва да бъде мониторирано особено поради факта, че някои от антивирусните медикаменти могат да доведат до токсично увреждане на миокарда, удължа-

ване на QTc-интервала с изява на ритъмно-проводни нарушения в хода на тежката инфекция. Към 01 май 2020 г. FDA одобри официално приложението на Remdesivir за лечение на COVID-19. Допълнителното увреждане миокарда при подлежащо ССЗ в хода на инфекция с COVID-19 влошава прогнозата на пациентите. Препоръчва се продължаване на лечението с ACE инхибиторите и ARB на база наличните до момента доказателства и липса на такива за тяхната вреда.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография

1. Lu H, Stratton CW, Tang Y. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in wuhan China: the mystery and the miracle. *J. Med. Virol.* (2020), p. 25678
2. World Health Organization. WHO Director-General's Remarks at the Media Briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020
3. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* (2020), 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
4. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an Overview of Their Replication and Pathogenesis. (2015), pp. 1-23
5. 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*. March 5, 2020. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
6. Tikellis C, Thomas MC. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Is a Key Modulator of the Renin Angiotensin System in Health and Disease. *Int J Pept.* 2012;2012:256294-256294
7. Centers for Disease Control and Prevention. 2019 Novel Coronavirus (2020)
8. C. Rothe, M. Schunk, P. Sothmann, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N. Engl. J. Med.* (2020)
9. Q. Li, X. Guan, P. Wu, et al. Early transmission dynamics in wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N. Engl. J. Med.* (2020)
10. N. Chen, M. Zhou, X. Dong, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* (2020), 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
11. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). February 28, 2020.
12. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* March 3, 2020. doi: 10.1007/s00134-020-05985-9.
13. Wu Z et McGoon 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*. Feb 24, 2020
14. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* March 12, 2020. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017. [epub ahead of print].
15. Alhogbani, T. Acute myocarditis associated with novel Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann. Saudi Med.* 36, 78–80 (2016).
16. Wang, D. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*
17. Wong, C. K. et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin. Exp. Immunol.* 136, 95–103 (2004).
18. Wu, Q. et al. Altered lipid metabolism in recovered SARS patients twelve years after infection. *Sci. Rep.* 7, 9110 (2017).
19. Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005;436:112-116.
20. Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med.* 2005;11:875-879
21. Sakabe, M., Yoshioka, R. et Fujiki, A. Sick sinus syndrome induced by interferon and ribavirin therapy in a patient with chronic hepatitis C. *J. Cardiol. Cases* 8, 173–175 (2013).
22. Cui S, Chen S, Li X, et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. n/a(n/a).
23. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(4):844-7
24. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research*. 2020 [updated 2020/04/10/].
25. Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, de Almeida Monteiro RA, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*; [20 April, 2020].
26. <https://coronavirus.bg/arcgis/apps/opsdashboard/index.html#/ecacd239ee7e4fba956f7948f586af93>
27. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 1 April, 2020
28. Wölfel R, Corman VM, Guggemos, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020/04/01.
29. Lavezzo E, Franchin E, Ciavarella C, et al. Suppression of COVID-19 outbreak in the municipality of Vo, Italy. *medRxiv*. 2020. 2020.04.17.20053157].
30. Cai J, Xu J, Lin D, et al. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clinical Infectious Diseases*. 2020
31. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. 2020.
32. 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. *The Lancet*. 9 March, 2020.
33. Peng L, Liu J, Xu W, et al. 2019 Novel Coronavirus can be detected in urine, blood, anal swabs and oropharyngeal swabs samples. *medRxiv*. 2020:2020.02.21.20026179
34. Colavita F, Lapa D, Carletti F, et al. SARS-CoV-2 Isolation From Ocular Secretions of a Patient With COVID-19 in Italy With Prolonged Viral RNA Detection. *Annals of Internal Medicine*. 2020.
35. Xu K, Chen Y, Yuan J, et al. Factors associated with prolonged viral RNA shedding in patients with COVID-19. *Clinical Infectious Diseases*, ciaa351. 2020.
36. Wu Z, McGoon 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.
37. Istituto Superiore di Sanità (ISS). Integrated surveillance of COVID-19 in Italy: (Ordinanza n. 640 del 27/02/2020). [21 April, 2020].
38. Characteristics of Health Care Personnel with COVID-19 – United States, February 12–April 9, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:477–481.
39. Min L, Peng H, Huiguo L, et al. Clinical characteristics of 30 medical workers infected with new coronavirus pneumonia. *Chin J Tuberc Respir Dis.* (2020;43:Epub ahead of print.).

40. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020 Mar 16.
41. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12-April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Apr 10;69(14):422-6. [23 April, 2020].
42. See KC, Liew SM, Ng DCE, et al. COVID-19: Four Paediatric Cases in Malaysia. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020 2020/04/15/.
43. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020.
44. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. Group ESCSD. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37(3):267-315.
45. Zeng J, Huang J, Pan L. How to balance acute myocardial infarction and COVID-19: the protocols from Sichuan Provincial People's Hospital. *Intensive Care Medicine* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05993-9>
46. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic
47. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH)
48. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*
49. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nature Communications* 2020;11(1):222.