ДРУЖЕСТВО НА КАРДИОЛОЗИТЕ В БЪЛГАРИЯ
Българска кардиология
том XXVIII, 2022, № 3
ОБЗОРИ
REVIEWS
doi: 10.3897/bgcardio.28.e79418

ФИЗИЧЕСКА АКТИВНОСТ И СЪРДЕЧНА РЕХАБИЛИТАЦИЯ ПРИ COVID-19 ПАЦИЕНТИ СЪС СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ УСЛОЖНЕНИЯ

Ж. Чернева[1], Р. Чернева[2]

[1]Кардиологична клиника, Медицински институт на МВР – София
[2]МБАЛББ "Св.София", МУ – София

PHYSICAL ACTIVITY AND CARDIAC REHABILITATION IN COVID-19 PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS

Zh. Cherneva[1], R. Cherneva[2]

[1]Medical Institute of the Ministry of Internal Affairs – Sofia
[2]Department of Pulmonary Diseases, MHATLD "Sv. Sofia", Medical university – Sofia

Резюме. Последните проучвания описват сърдечно-съдовите усложнения от of COVID-19. Механизмът на сърдечно-съдово засягане включва ангиотензин-конвертиращия ензим-(ACE2), с който, причиняващият - тежък остър респираторен синдром (severe acute respiratory syndrome-SARS), коронавирус-2 (coronavirus-2-CoV 2) се свързва и прониква в клетките. Съществуват и други механизми, които все още се изучават и предстоят да бъдат изяснени. Сърдечно-съдовите усложнения от COVID-19 включват сърдечна недостатъчност, кардиомиопатия, остър коронарен синдром, аритмия и венозен тромбоемболизъм. Този обзор има за цел да обобщи научните данни от публикации в PubMed, Scopus и Pedro и да покаже сърдечно-съдовите усложнения от COVID-19 инфекцията и ползата от физиотерапията при тези пациенти. Физическата активност е ключов елемент от физиотерапията и представлява важна част от сърдечната рехабилитация. Тя позволява важни промени в сърдечно-съдовата система – възстановяване на ендотелната функция и предотвратяване на тромбоемболичните усложнения. В заключение, благодарение на голямото разнообразие от програми за физически упражнения, както и мониторирането на пациентите, физическата активност е подходяща стратегия за лечението на различни по степен сърдечно-съдови усложнения при post-COVID синдром.

Ключови думи: рехабилитация, COVID-19, сърдечно-съдови усложнения

Адрес за кореспонденция: д-р Жейна Влаева Чернева, Кардиологична клиника, Медицински институт на МВР, бул. „Ген Скобелев" № 79, e-mail: jenicherneva@yahoo.com

Abstract. Recent data has revealed the cardiovascular complications of COVID-19 infection. The mechanism of cardiovascular impairments involves binding of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus-2 (CoV-2) to the protein angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), thus penetrating into the cells. There are other mechanisms, most of which are under research and will be explained. Cardiovascular complications of COVID-19 infection are heart failure, cardiomyopathy, acute coronary syndrome, arrhythmias, and venous thromboembolism. This article aims to collect scientific evidence by exploring PubMed, Scopus, and Pedro databases to show the cardiovascular complications of COVID-19 infection and the benefit of physiotherapy treatment for these patients. Exercise training is a powerful element in physiotherapy and an important part of cardiac rehabilitation. It contributes to significant changes of the cardiovascular system - recovery of endothelial dysfunction and prevention of thromboembolic complications. In conclusion, due to the wide variety of programs of exercise training, as well as patient monitoring, physical activity is appropriate strategy for the treatment of cardiovascular complications of various degrees in post-COVID patients.

Key words: rehabilitation, COVID-19 infection, cardiovascular complications

Address for correspondence: Zheyna Vlaeva Cherneva, MD, University Hospital of the Ministry of Internal Affairs, Sofia, 79, "Gen Skobelev Bvl., e-mail: jenicherneva@yahoo.com

Въведение

COVID-19 е инфекциозно заболяване, причинено от вируса на тежък остър респираторен дистрес синдром – коронавирус-2 (acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), довело до пандемия, разрушаваща световната здравна и икономическа система. Налице са много проучвания относно патогенезата, клиничната картина, превенцията и терапевтичните стратегии при тази инфекция [50]. COVID-19 включва системно възпаление и повишен оксидативен стрес, свързани с тежестта на симптомите на заболяването [48].

Системното възпаление може да персистира дълго време след острата фаза, повече от 4 седмици – "long COVID" [29]. Физическата активност, когато е правилно назначена и мониторирана при всеки пациент, преустановява това възпалително състояние и позволява възстановяване на антиоксидантната защита.

Съществуват различни хипотези относно механизмите на сърдечно-съдовата увреда, като най-значимите са свързани с трансмембранния протеин – ангиотензин-конвертиращия ензим 2 (ACE2), към който SARS-CoV-2 се свързва и прониква в клетката чрез ендоцитоза [51]. След транслацията на вируса, следва транскрипция – синтез на вирусни белтъци в резултат на взаимодействието на вирусната РНК с апарата на Голджи и ендоплазмения ретикулум, с последваща екзоцитоза [44].

ACE2 рецепторът, който SARS-CoV-2 използва, е екпресиран в много органи и системи – белодробната, сърдечно-съдовата, ендотела, бъбреците и червата [10]. Веднъж проникнал, вирусът води до множество увреди, свързани с инхибирането на протективни механизми, активирани чрез ACE2 [25]. Физиологично ACE2 е контрарегулатор на ренин–ангиотензин–алдостероновата система, трансформиращ ангиотензин II (Ang II) в ангиотензин 1-7 (Ang 1-7). Свързването на последния със специфичен Mas рецептор, води до понижаване на артериалното налягане чрез вазодилатация и увеличаване на диурезата. Освен това, Ang 1-7 имат протективна роля по отношение на ендотела, като увеличават продукцията на азотен окис (NO), намаляват съдовото възпаление [14] и увеличават стабилността на атеросклеротичните плаки. От друга страна, инхибирането на ACE2, води до нарастване на нивото на ангиотензин II, свързан с хипертензивни и прооксидантни ефекти [12]. Противоречиви са данните относно ACE2 рецептора. Според скорошни проучвания ролята на разтворимата форма на ACE2 рецептора е протективна спрямо коронавируса. Преобладаването на тежки форми на заболяването COVID-19 при пациенти със сърдечно-съдови

Introduction

COVID-19 is an infection disease, caused by acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), that reached pandemia, devastating global health system and economy. There are many studies regarding the pathogenesis, clinical manifestation, prevention and therapeutic strategies of the infection [50]. COVID-19 includes systemic inflammation, increased oxidative stress, depending on the severity of the sypmtoms of the disease [48].

Systemic inflammation could persist long after the acute phase, for more than four weeks, described as "long COVID" syndrome [29]. Physical activity that is correctly prescribed and monitored in every patient, interrupts this inflammatory status and allows the recovery of the antioxidant defenses.

There are different hypothesis regarding the mechanisms of damage of the cardiovascular system and the most important are associated with the transmembranic proteins – angiotensinogen converting enzyme 2 (ACE2), that SARS-CoV-2 binds with, and enters the cell via endocytosis [51]. After the virus enters into the cell, transcription follows (the synthesis of viral proteins as a result of the interaction of the viral RNA with the Golgi apparatus), resulting in exocytosis [44].

The receptor of ACE2, which SARS-CoV-2 uses, is expressed in many organs and systems – pulmonary, cardio-vascular, endothelium, kidneys and intestinal tissue [10]. Once the virus penetrates the cells, it leads to many damages, associated with the inhibition of protective mechanisms, activated by ACE2 [25]. Physiologically, ACE2 is a contra-regulator of the renin-angiotensin-aldosterone system, transforming angiotensin II (Ang II) in angiotensin 1-7 (Ang 1-7). The binding of the last with specific Mas receptor, results in reducing arterial pressure through vasodilation and increase of the diuresis. In addition, angiotensin (Ang) 1-7 has protective role for the endothelium by increasing the production of nitric mono-oxide (NO), reducing vascular inflammation [14] and increasing the stability of the atherosclerotic plaques. On the other hand, the inhibition of ACE2, causes an increase of the level of angiotensin II, associated with hypertensive and prooxidant effects [12]. There is a controversial data, regarding the ACE2 receptor. According to recent studies, soluble type of the ACE2 receptor, is protective against coronavirus. The prevalence of the severe COVID-19 disease in

усложнения подчертава ролята на ACE2 и употребата на ACE инхибиторите и ангиотензин-рецепторните блокери (ARBs) при тези пациенти [26].

Други механизми, свързани с миокардната увреда, са: 1) цитокиновата буря в резултат на небалансиран отговор на тип 1 и 2 Т-хелпери [34]; 2) нарушеното отношение между нужда и доставка на кислород за миокарда поради повишените нужди от системната инфекция, съпроводена с белодробна хипоксия и оксидативен стрес [3]; 3) дестабилизация на атеросклеротичните плаки [31].

Целта на настоящия обзор е да покаже сърдечно-съдовите усложнения при пациентите с COVID-19 и потенциалните стратегии за тяхната рехабилитация. Обзорът е базиран на публикации в реферирани списания от PubMed, Scopus и Pedro, като целта му е да опише сърдечно-съдовите усложнения при COVID-19 инфекцията и да определи физиотерапията като част от комплексното лечение при тези пациенти. Ключови думи при литературния подбор в PubMed, Scopus, Pedro са: „коронавирус", „COVID-19", „тежък остър респираторен дистрес синдром/SARS", „средно-източен респираторен синдром/MERS", „сърдечна рехабилитация", „сърдечно-съдови усложнения", „физическа активност", „сърдечна телерехабилтация", „физиотерапия". Ограничен е броят на намерените публикации, свързани с рехабилитацията на сърдечно-съдовите усложнения при COVID-19.

Сърдечно-съдови усложнения

Редица проучвания показват, че сърдечната увреда е важна клинична проява на COVID-19 инфекцията. Острото сърдечно засягане е определено като повишение на нивата на тропонина над 99-ия персентил от горната граница на нормата, или новопоявили се електрокардиографски и ехокардиографски отклонения [45].

При COVID-19 хоспитализирани болни сърдечното засягане е между 7-28%. Този процент зависи от използваната дефиниция за миокардна увреда и тежестта на отделните случаи. Сърдечното засягане е свързано с по-неблагоприятна прогноза, по-голяма честота на прием в интензивните отделения и по-висока смъртност. Описани са случаи на ранно сърдечно увреждане при липса на белодробна симптоматика [19]. Повишените стойности на тропонина корелират с по-висока нива на смъртност. Разясняването на механизмите на сърдечното засягане при COVID-19 е необходимо с оглед прилагането на оптимални рехабилитационни протоколи.

subjects with cardiovascular complications, underlines the role of ACE2 and the use of ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers (ARBs) in these group of patients [26].

Other mechanisms that are associated with myocardial injury are: 1) cytokine storm as a result of an unbalanced response of type 1 and type 2 T-helpers [34]; 2) impaired relationship between demand and supply of oxygen of myocardium as a result of increased demands of the systemic infection, accompanied by hypoxia and oxidative stress [3]; 3) destabilization of atherosclerothic plaques [31].

The aim of this review is to show the cardiovascular complications of COVID-19 patients and the potential strategies of their rehabilitation. This review is based on publications in indexed journals in PubMed, Scopus and Pedro, as its aim is to describe the cardiovascular complications in COVID-19 infection and to define physiotherapy as a part of the complex treatment in this group of patients. The key words in the literature search in PubMed, Scopus, Pedro were: „coronavirus", 'COVID-19', 'severe acute respiratory distress syndrome/SARS', „middle-east respiratory syndrome/MERS', cardiac rehabilitation, „cardiovascular complications", „physical activity", "cardiac tele-rehabilitation", physiotherapy". There are limited publications regarding rehabilitation of cardiovascular complications in COVID-19 patients.

Cardiovascular complications

Many studies show that cardiac injury is an important clinical manifestation of COVID-19 infection. Acute cardiac injury is defined as an increase of the levels of troponin more than 99th percentile of the upper limit of normal range; or new-onset of electrocardiographic or echocardiographic impairments [45].

In COVID-19 hospitalised patients cardiac injury is detected between 7-28%. This percentage depends on the definition used for myocardial damage. Cardiac injury is associated with worse outcomes, higher intensive care unit admission and death. There are case reports of early cardiac injury without respiratory sympthoms [19]. The increased levels of troponin correlate with higher levels of mortality. Understanding the mechanisms of COVID-19 cardiac injury is necessary to implement optimal rehabilitation protocols.

Сърдечна недостатъчност и миокардит

Сърдечната недостатъчност и миокардната дисфункция се среща при 10-52% от хоспитализираните пациенти с COVID-19. Този процент силно нараства при наличие на съпътстващи сърдечно-съдови заболявания. Не е изяснено дали сърдечната недостатъчност е резултат на екзацербация на предшестваща левокамерна систолна дисфункция или новопоявила се кардиомиопатия (в резултат на миокардит или стрес-кардиомиопатия) [39]. Същото се отнася и по отношение на систолна дисфункция и кардиогенен шок. Дясната сърдечна недостатъчност и пулмоналната хипертония са свързани с тежко засягане на белодробния паренхим или остър респираторен дистрес синдром (acute respiratory distress syndrome – ARDS) [15]. Миокардитът е описан при около 8-12% от хоспитализираните COVID-19 пациенти [50]. Наличието на остро миокардно засягане е прогностичен маркер за неблагоприятен клиничен изход [3]. Механизмите на миокардна увреда включват вирусен миокардит, установен при аутопсия с наличие на вирусна РНК в миокардните клетки, и системно възпаление [15]. Поради невъзможността от провеждане на сърдечно-съдов ядрено-магнитен резонанс, често е трудно да се различи миокардит от стрес-индуцирана кардиомиопатия или миокардно засягане в резултат на цитокинова буря. При пациенти с COVID-19 е описана и стрес-индуцираната takotsubo кардиомиопатия, която се характеризира с левокамерна хипокинезия в средните или средно-апикалните сегменти. COVID-19 инфекцията може да доведе до повишено освобождаване на възпалителни цитокини с последващо подстро потискане на миокардната функция. Цитокиновата буря при пациентите с COVID-19 е медиирана предимно от TNF-alpha и плазмените нива на интерлевкини чрез невронална сфингомиелиназа, която блокира NO и бета-адренергичната сигнализация [30].

Остър коронарен синдром

При пациентите с COVID-19 миокарден инфаркт тип 1, дължащ се на руптура на атеросклеротична плака с последващо формиране на тромб, корелира с циркулиращите цитокини, системното възпаление, редуцираната експресия на ACE2, повишените нива на ангиотензин II [30]. Възможен е и миокарден инфаркт тип 2 в резултат на намалена перфузия и хипоксия, свързана с нарушеното отношение между нуждата и доставката на кислород за миокардните клетки. При пациентите с COVID-19 миокардната увреда се наблюдава между 4,2 и 25% в резултат на дисеминирана вътресъдова коагулация (disseminated intravascular coagulation – DIC) [42]. Това се свързва с мултиорганна недостатъч-

Heart failure and myocarditis

Heart failure and myocardial dysfunction occur in 10-52% of the hospitalized COVID-19 patients. This percentage dramatically increases when there are cardiovascular comorbidities. It is elusive whether heart failure is a result of exacerbation of previous left ventricular systolic dysfunction or new-onset cardiomyopathy (as a result of myocarditis or stress induced cardiomyopathy) [39]. The same regards systolic dysfunction and cardiogenic shock. Right heart failure and pulmonary hypertension are associated with severe impairment of the lung parenchyma or acute respiratory distress syndrome – ARDS [15]. Myocarditis is described in 8–12% of hospitalised COVID-19 patients [50]. The presence of acute myocardial damage is a prognostic marker for worse clinical outcome [3]. The mechanism for myocardial damage includes viral myocarditis, diagnosed by autopsy, by the presence of viral RNA within myocardial cells and systemic inflammation [15]. As cardiovascular magnetic resonance (CMR) is not ubiquitously available, it is often difficult to distinguish myocarditis from stress-induced cardiomyopathy or myocardial damage, as a result of cytokine storm. In COVID-19 patients stress-induced Takotsubo cardiomyopathy is described by hypokinesia in middle and apical left ventricular segments. COVID-19 infection could lead to increased release of inflammatory cytokines with a subsequent subacute depression of the myocardial function. Cytokine storm in COVID-19 patients is mediated by TNF-alpha and interleukin plasma levels through neural sphingomyelinase, which blocks NO and beta-adrenergic signalling [30].

Acute coronary syndrome

In COVID-19 patients myocardial infarction type 1 that is caused by the rupture of atherosclerotic plaque and the formation of thrombi, correlates with the circulating cytokines, systemic inflammation, reduced expression of ACE2, increased levels of angiotensin II [30]. Myocardial infarction type 2, is also possible, as a result of hypoxia due to inadequate balance between demand and supply of oxygen by the myocardial cells. In COVID-19 patients myocardial damage, caused by disseminated intravascular coagulation (DIC), was found between 4.2% and 25% [42]. This is associated with multiorgan dysfunction, as a result of reduced perfusion with subsequent bleeding. The thrombosis of

ност и намалена перфузия с последващо кървене. Тромбозирането на коронарните артерии в резултат на DIC води до локална некроза на миокарда и вероятна тежка сърдечна дисфункция [6].

Аритмии

Между 7,3 и 44% от пациентите с COVID-19, хоспитализирани в интензивните отделения, страдат от аритмия [46]. Предсърдното мъждене (пристъпно или персистиращо) е най-честата аритмия при тях, особено в острата фаза на заболяването. Пациентите с предшестващо предсърдно мъждене са с влошен контрол на камерната честота. Камерна тахикардия, или трептене е налице при 5.9% от 187 болни [45]. Високата честота на аритмията е резултат на хипоксията, метаболитни, невро-хормонални или възпалителни нарушения. Наличието на новопоявила се малигнена тахикардия, свързана с повишени нива на тропонина, може да е проява на подлежащ миокардит [16].

Венозен тромбоемболизъм

Проучвания показват, че пациентите с COVID-19 са с повишен риск от венозен тромбоемболизъм и белодробна емболия. Повишените нива на D-димер са важен коагулационен маркер за това. Критериите за ДИК са описани при 71.4% от починалите пациенти [8]. Освен инфекцията, удължеият болничен престой също предразполага към тромбоемболични усложнения. При 25% от пациентите с COVID-19 е установена дълбока веноза тромбоза при изследване чрез съдов доплер [49].

Сърдечна рехабилитация след COVID-19

Физическа активност в подострата фаза

Както в болнични, така и в домашни условия е необходимо разделяне на физическата активност на три нива на усилие (ниско, умерено и високо), в зависимост от състоянието на пациента. За пълната оценка на първоначалното състояние се изисква 6-минутен тест с ходене (6-minute walking test – 6MWT) [21], както и набор от тестове с краткотрайни физически натоварвания (тестове за запазване на равновесие, оценка на скоростта на походката, тестове за изправяне и сядане), както и установяване на нарушения на основните и инструменталните активности в ежедневието (basic activities of daily living – ADL, instrumental activities of daily living – IADL) [13]. Включващите параметри, които трябва да бъдат проследени по време на физическото натоварване са: 1) сатурацията да е над 92-93% по време на цялото натоварване; 2) сърдечната честота не бива да се покачва повече от 20 удара за минута по време на леки физически усилия (трябва да се прецени тера-

coronary arteries as a result of DIC, leads to local necrosis of the myocardium and possible severe cardiac dysfunction [6].

Arrhythmias

Between 7.3% to 44% of COVID-19 patients, hospitalized in intensive care units, suffer arrhythmias [46]. Atrial fibrillation (paraxosysmal or persistent) is the most common arrhythmia in COVID-19 patients, especially in the acute phase of the disease. Patients with persistent atrial fibrillation are with impaired control of ventricular frequency. Ventricular tachycardia or flutter is found in 5.9% of 187 patients [45]. The high prevalence of arrythmia is a result of hypoxia, metabolic, neuro-hormonal or inflammatory impairments. The new onset of malignant tachycardia, associated with increased levels of troponin, may be a manifestation of underlying myocarditis [16].

Venous Thromboembolism

Many studies show that COVID-19 patients are with increased risk of venous thromboembolism and pulmonary embolism. The increased levels of D-dimer are an important coagulation marker. Criteria for DIC are described in 71.4% of the dead patients [8]. Besides the infection, the prolonged hospital stay also predisposes to thromboembolic complications. In 25% of COVID-19 patients deep venous thrombosis is diagnosed by doppler-sonography [49].

Cardiac rehabilitation after COVID-19

Exercise Training in the Post-Acute Phase

In both hospital and home settings it is necessary to divide physical activity in three levels (low, middle, high), according to the status of the patient. For the full evaluation of the patients a 6-minute walking test (6MWT) [21] and a number of short physical performance battery (SPPB) are required. These functional tests provide the identification of existing impairments in basic activities and instrumental activities of daily living (ADL and IADL) [13]. Inclusion criteria, that should be evaluated during physical activity are: 1) saturation more than 92-93% during the whole test; 2) heart rate should not increase more than 20 beats per minute during mild intensity exercise (therapy should be carefully considered, especially beta-blockers, that reduce the physiological increase of heart rate during exer-

пията на пациента, особено ако е на бета-блокерите, които намаляват физиологичното увеличаване на честотата по време на натоварване; 3) систолното артериално налягане трябва да бъде ≥ 90 mm Hg и ≤ 180 mm Hg; 4) симптом – диспнеята не трябва да надвишава 4 точки по скалата на Borg, а умората не бива да над 11-12 т. по скалата за степента на умора (rate of perceived exertion – RPE) [11].

Целта на физиотерапията при сърдечно-съдовите усложнения при COVID-19 е да се стимулира системният антиоксидантен отговор, като се модулира възпалителното състояние в резултат на инфекцията, и да се преустанови ендотелната увреда. Това може да се постигне чрез следните типове упражнения:

1) аеробни упражнения за издръжливост: необходими са дълги, минимум 20 min по протокол, субмаксимално натоварване (при което се достига 40-60% от максималния сърдечен резерв – heart rate reserve – HRR)). Натоварването може да е увеличено до 80%, взависимост от състоянието на пациента [11]. Честотатата на упражненията е от 3 до 5 пъти седмично. Установено е, че редовната умерена към интензивна аеробна физическа активност увеличава ендотелзависимата вазодилатация при пациенти с нарушена ендотелна функция, като повишава бионаличността на азотен оксид (NO) [40]. Тези ефекти се дължат на активирането на системни антиоксидантни механизми, както и на противовъзпалителната защита, която намалява артериалната ригидност, чрез ендотело-зависимата вазодилатация, свързана с NO, както и с дозозависими хипотензивни ефекти, определени от степента и продължителността на натоварване [7].

2) тренировка с интервали: редуване на периоди на тренировка с периоди на почивка с различна степен на интензитет. Тя се препоръчва като първа стъпка при COVID-19 пациенти и се толерира добре с интензитет 2-3 METs, 3-5 пъти седмично. Според някои проучвания, този тип физическа активност е равнозначна, даже по-добра по отношение на сърдечно-съдовите промени и ендотелната функция, в сравнение с продължителните натоварвания [20]. По отношение на сърдечно-съдовите ползи е показана тренировка с редуване от интервали с висок интензитет на натоварване (hight intensity interval training – HIIT). Тя позволява редуване на интензивни анаеробни упражнения с периоди на възстановяване с по-леки по интензитет аеробни упражнения. Това редуване подобрява ендотелната функция, като при пациенти с post COVID-19, поради развитието на умора и задух, упражненията с висок интензитет може да бъдат изпълнени 2-3 пъти седмично, само след първоначална внимателна оценка в подострата фаза.

cise); 3) systolic arterial pressure should be more than ≥ 90 mm Hg and ≤180 mm Hg; 4) symptoms – dyspnea should not increase more than 4 scores, using Borg scale, and fatigue no more than 11-12 scores, using rate of perceived exertion (RPE) [11].

The major aim of cardiovascular physiotherapy after COVID-19 is to stimulate the systemic anti-oxidant response and to stop the endothelial damage. This is mainly accomplished by modulation of the systemic inflammation, caused by the infection. The cardiovascular physiotherapy is performed by the following exercises:

1) aerobic endurance exercises: these exercises are prolonged with a minimum duration of 20 minutes, following a protocol. They are usually based on a sub-maximal load (only 40-60% of the heart rate reserve-HRR is achieved). The exercise may go on, reaching 80% of the HRR if the patient is fit enough to continue [11]. Exercises should be performed at least three-to-five times per week. It is established that the regular moderate-to-intensive aerobic physical activity increases endothelial-dependent vasodilatation among patients with impaired endothelial function, by increasing NO bioavailability [40]. All these effects are due to the activation of the systemic anti-oxidant and anti-inflammatory pathways, which alleviate the arterial rigidity, by NO-endothelial-dependent vasodilatation, and therefore potentiate hypotensive effects, depending on the duration of the physical exercise [7].

2) interval-training: the interval training includes alternating periods of physical activity with variable intensity and periods of rest. This is the first step of training that is recommended in COVID-19 patients and is well tolerated with an average intensity 2–3 METs, 3-5 times per week. According to recent studies, regarding the cardiovascular system and the endothelial function, this type of physical activity is equal or even better than the prolonged training [20]. The cardiovascular system may also take benefit form high intensity interval training (HIIT). This type of physical activity gives the patient the opportunity to perform intensive anaerobic exercises and to take periods of rest, by executing less intensive aerobic exercises among them. The alteration of intensities improves endothelial function. In post COVID-19 patients this type of training may only be performed 2-3 times per week, after cautious medical examination, as often fatigue and dyspnea emerge.

3) тренировка за устойчивост: анаеробно натоварване, свързано с натоварване с тежест отвън или от тежестта на самото тяло. Използва се предимно при лечение по скоро на саркопения [27] отколкото на сърдечно-съдови заболявания. Различават се два типа тренировка: за устойчивост, в която се включват специфични групи мускули и такава, при които участва цялото тяло, което е свързано с хипотензивна реакция. Като част от програмата за рехабилитация при пациенти с post-COVID, упражненията за устойчивост трябва да се изпълняват с умерен интензитет 8-12 пъти максимално с честота 2-3 пъти седмично. Въпреки това, интензитетът и честотата на този тип тренировка, подобно на тренировката с висок интензитет с интервали, трябва да бъде съобразена с хемодинамиката на пациента. От страна на сърдечно-съдовата система, този тип упражнения са свързани с покачване на артериалното налягане и сърдечната честота. При опити с хипертензивни мишки, е установено подобряване на ендотелната функция чрез увеличване нивото на NO, заедно с намаляване на системното възпаление, въпреки че тези резултати са по-малки в сравнение с продължителното натоварване [1].

Въпреки ниската честота на инциденти при сърдечна рехабилитация при post-COVID пациенти, е необходимо да се съобразяват следните показатели [47]: 1) сатурация; 2) сърдечна честота 120 уд./min; 3) систолно артериално налягане > 180 mm Hg; 4) температура > 37.2° C; 5) белодробна симптоматика или умора, които се появяват по време на натоварване и не намаляват при почивка; 6) симптоми като замайване, тежка кашлица, гръдна тежест, изпотяване, нестабилност, главоболие, сърцебиене, неясно зрение. Тези параметри трябва да бъдат оценявани с 6-минутен тест при предвартелната оценка за включване в програмата за физиотерапия.

Физическата активност е ключов елемент от физиотерпията, особено за сърдечно-съдовата система и нейната функция, възстановява ендотелната дисфункция, която е причина за много патологични промени. Налице са данни за клиничното значение на сърдечната рехабилитация за ендотела и миокарда при остър миокарден инфаркт, аорто-коронарен байпас (АКБ), перкутанна коронарна интервенция (ПКИ), сърдечна трансплантация, клапно протезиране при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност (ХСН). При пациенти с коронарна артериална болест (КАБ) е установено, че след 4-седмично физическо натоварване вазоконстрикцията на епикардните артерии намалява с 54% и увеличава средния кръвоток с 78% [17]. Belardinelli et al. [4] доказват, че физическата активност при пациенти със сърдечна недостатъчност с давност над 10 години, подобрява качеството на живот и

3) resistance training: anaerobic training, that uses an external resistance; or the body-weight itself is taken as a resistance. The method is mostly applied in case of sarcopenia rather than cardiovascular comorbidities [27]. Two types of training are distinguished: endurance training when a specific group of muscles are involved; or training in which the whole body is involved and hypotensive reactions are encountered. In rehabilitation of post-COVID patients endurance training should be performed with moderate intensity in up to 8-12 series, 2-3 times per week. Similarly, to high intensity interval training, the intensity and frequency of endurance training, should be based on the haemodynamic characteristics of the patient. The endurance exercises are associated with a surge in arterial blood pressure and pulse rate. In hypertensive mice an improvement of endothelial function, due to NO elevation and suppression of systemic inflammation may be observed. This is, however, significantly lower than in endurance training [1].

Although during the cardiovascular rehabilitation of post-COVID patients, the rate of incidents is rare, the following functional parameters should be observed [47]: 1) saturation; 2) heart rate 120b/min; 3) systolic arterial pressure >180 mm Hg; 4) temperature > 37.2 ◦C; 5) respiratory symptoms or fatigue that occur during physical activity and do not disappear at rest; 6) dizziness, persistent cough, chest tightness, sweating, instability, tachycardia, blurred vision. The risk of encountering such parameters should be preliminary assessed, before joining the physiotherapy programme, by performing the 6-minute walking test.

Physical activity is a significant element of physiotherapy, especially for the cardiovascular system and its function. It recovers the endothelial dysfunction, which is the reason for many pathologies. There is data regarding the clinical role of cardiac rehabilitation for both endothelium and myocardium in acute myocardial infarction, coronary artery bypass graft surgery (CABG), percutaneous coronary intervention (PCI), heart transplantation, heart valve surgery and in patients with chronic heart failure (CHF). In patients with coronary arterial disease (CAD) it is reported that 4-weeks of exercise training attenuated arterial vasoconstriction in epicardial conduit vessels by 54% and increased average flow velocity by 78% [17]. Belardinelli et al, [4], showed that physical activity in patients with heart failure more than 10 years, improves

предотвратява големите сърдечно-съдови събития, включително хоспитализации и сърдечната смъртност. Ades et al. [2] изтъкват следните клинични ползи от сърдечна рехабилитация: 1) първичен клиничен изход, 2) интермедиерен клиничен изход, 3) качество на живот, като оценяват подобряването на различни нива – сърдечно-съдово, метаболитно, скелетно-мускулно и психологично.

Благодарение на голямото разнообразие от рехабилитационни програми с различен интензитет, продължителност, скорост на изпълнение, както и разнообразието от упражнения, физическото натоварване е водещо при post-COVID различните по тежест нарушения на сърдечно-съдовата система.

Степен на физическо натоварване и странични ефекти

Физическата активност е биологично лекарство, поради което неговата „доза“ – степен на натоварване, определя ползата или вредата в зависимост от големината на стимула. Неговият праг може да бъде повлиян от демографски характеристики като възраст, пол, етнос, първични сърдечно-съдови рискови фактори. Преди да се започне рехабилитация, е необходимо да се следват Европейските кардиологични препоръки, според които физическата активност е отхвърлена след миокардит или кардиомиопатия в рамките на 6 месеца. Някои проучвания показват, че честото и продължителното спортуване може да предизвика ремоделиране на сърцето и големите съдове, обемно натоварване на предсърдията и дясната камера с преходно намаляване на фракцията на изтласкване и коронарна калцификация [32]. При кавказката раса е установено, че увеличаването на физическите упражнения с три пъти в сравнение с препоръчените, за повече от 25 години, може да доведе до субклинична атеросклероза. В проучване при спортисти, участвали в маратони поне веднъж годишно в продължение на 25 години, е налице повишаване на калцификацията на артериите, като това се асоциира с придружаващите сърдечно-съдови рискови фактори, а не с броя на маратоните или годините на тренировки [37]. Други две проучвания относно връзката между нивото на физическо натоварване и коронарната калцификация показват, че спортистите имат повече атеросклеротични плаки в сравнение с хората със заседнал начин на живот. Въпреки това те имат по-голяма стабилност на плаките и по-добър профил на сърдечно-съдови рискови фактори.

В заключение, връзката между физическата активност и по-голямата преживяемост е доказана, като степента на натоварване се определя от възрастта, пола и профила на сърдечно-съдовите рискови фактори. Известно е, че вирусът се свър-

the quality of life and prevents major cardiovascular events, including hospitalisations and cardiac death. Ades et al. [2] demonstrated the clinical benefits of cardiac rehabilitation: (1) primary clinical outcomes, (2) intermediate clinical outcomes, (3) quality-of-life, evaluating improvement at different levels: cardiovascular, metabolic, skeletal-muscle and psychologic.

Due to the wide variety of rehabilitation programs with different intensity, duration, speed of performance, as well as, the different types of exercises, physical activity is important for the treatment of post-COVID cardiovascular complications of various degrees.

Dose of physical activity and adverse effects

Physical activity is a biological drug and its “dose” – degree of load, defines the usefulness or the harm, depending on the size of the stimulus. Its threshold could be influenced by demographic characteristics like age, gender, ethnicity, primary cardiovascular risk factors. Before starting rehabilitation, it is necessary to follow the guidelines of the European Society of Cardiology, that suggest avoiding physical activity six months after myocarditis or cardiomyopathies. Some studies show that frequent sport for a long period can lead to remodeling of the heart and large vessels, volumetric overload of the atria and right ventricle with a transient decrease of the ejection fraction and coronary calcification [32]. In Caucasian race it is confirmed that increasing physical activity thrice-fold than recommended, for more than 25 years, could lead to subclinical atherosclerosis. In a study of marathon runners that have taken participation at least once per year for a total period of 25 years, an increased calcification of the arteries is detected. However, this is associated with the presence of cardiovascular risk factors, not with the number of marathons or the years of training [37]. Two other investigations about the relationship between physical activity and coronary calcification, show that trained subjects have more atherosclerotic plaques in comparison to those with sedentary life. However, training people have better stability of atherosclerotic plaques and better profile of cardiovascular risk factors.

In conclusion, the link between physical activity and better survival is confirmed by the combination of the right dose of exercise, determined by age, gender and the profile of cardiovascular risk factors.

зава с ACE2-рецепторите и навлиза в клетките, като води до системно възпаление, мултиорганни нарушения, включително и сърдечно-съдовата система, свързано с миокардно засягане, миокардит, остър миокарден инфаркт, сърдечна недостатъчност, аритмия и венозна тромбемболия. Като се имат предвид дългосрочните ефекти на рехабилитацията и физическата активност при пациенти със сърдечно-съдови заболявания [9], може да предположим, че сърдечната рехабилитация може да намали усложненията и смъртността при пациенти с COVID-19 и сърдечно-съдови заболявания. Дългосрочните ползи на физическата активност при сърдечно болните са пропорционални на седмичното и продължителното натоварване [18].

Белодробна рехабилитация

Физическата активност при COVID-19 пациенти е почти винаги свързана с респираторни проблеми в различна степен. Провеждането на белодробна рехабилитация намалява задуха, тревожността и депресията, подобрява функцията и качеството на живот. За постигането на тези цели при пацинти с COVID-19 е важно да се следват съвременните препоръки за белодробна рехабилитация [43]. При тежкоболни с прогресивно влошаване, ранното започване на белодробната рехабилитация не е препоръчително, за да се избегнат усложненията и прогресирането на инфекцията. След прегледа на пациентите, оценявайки когнитивната, сърдечно-съдовата, белодробната и мускулно-скелетната функция, трябва да се прецени необходимостта от белодробна рехабилитация при всеки един. Нейните основни цели са: 1) подобряване на вентилацията в основите на белия дроб чрез упражненния, увеличаващи размера на гръдния кош. Това се постига чрез бавни и дълбоки вдишвания, достигайки инспираторния резервен обем, последван от нормално издишване до остатъчния функционален капацитет [24]. Препоръчват се от четири до пет повторения, за да се избегне хиперинфлацията. Целта на този тип упражнения е да се активира вентилацията на колатералите, да се подобри разпределението на вдишания въздух, да се подобри поемането на въздух въпреки секретите, да се намали резистентността на дихателните пътища; 2) упражнения за изчистване на дихателните пътища: те осигуряват положително експираторно налягане, което е показано при стабилни пациенти след прекарана инфекция, особено тези с предшестваща хронична обструктивна белодробна болест. Положителното експираторно налягане при пациентите с остър респираторен дистрес синдром трябва да се избягва, защото може да увеличи белодробния дистрес [23]. За изчиства-

It is known that the virus binds to ACE2-receptors and enters the cells, causing systemic inflammation, multiorgan impairments, including the cardiovascular system – acute myocardial damage, myocarditis, acute myocardial infarction, heart failure, arrhythmias and venous thromboembolism. Regarding the long-term benefits of rehabilitation and physical exercises in patients with cardiovascular diseases [9], it is suggested that cardiac rehabilitation could decrease the complications and the mortality in patients with COVID-19 and cardiovascular diseases. The long-term benefits of physical activity in these patients are proportionally to the weekly exercise time and chronic training [18].

Respiratory rehabilitation

Physical activity in COVID-19 patients is almost always associated with respiratory impairments of various degrees. The performance of pulmonary rehabilitation reduces the dyspnea, anxiety and depression, improves the function and the quality of life. For achieving these aims in COVID-19 patients, it is important to follow the contemporary guidelines for pulmonary rehabilitation [43]. In critically ill patients with progressive deterioration, early respiratory rehabilitation is not recommended, so that the complications and progression of the disease are excluded. After examination and evaluation of cognitive, cardio-vascular, pulmonary and musculo-skeletal function, the necessity of pulmonary rehabilitation should be assessed in every patient. Its main aims are: 1) improvement of the ventilation of the bases of the lung by exercises, expanding the chest. This is achieved by slow and deep inspirations, reaching the volume of respiratory reserve, followed by forceful expiration up to the residual functional capacity [24]. Four-to-five repetitions are recommended, so that hyperinflation is avoided. The goal of this type of exercise is to activate the ventilation of the collaterals, to improve the distribution of the inspired air deeply in the lungs, regardless of the secretions. All these manouvres reduce the stiffness of the airways; 2) exercises for cleaning the airways: they produce positive expiratory pressure, which is indicated for stable patients in post-acute phase of the disease, especially in those with chronic obstructive pulmonary disease. The positive expiratory pressure in patients with acute respiratory distress syndrome should be avoided because it can increase the respiratory distress [23]. For clearance of the air-

не на белодробните пътища е необходимо да се подобри ефективността на кашлицата, като се използват апарати за откашляне, без да се уморяват пациентите или да се предизвика задух, болка или гръдна опресия. Белодробната рехабилитация при пациенти с инфекциозно заболяване с висока заболяемост, като COVID-19, трябва да се съобрази с потенциалната опасност от образуването на аерозоли и заразяване на физиотерапевтите, които я провеждат [36]. Ето защо е препоръчително използването на лични предпазни средства.

Физически упражнения в домовете чрез телерехабилитация

Предвид рестрикциите, свързани с намаляване на разпространението на COVID-19 инфекцията, е затруднено провеждането на рехабилитация при пост-COVID пациентите. Когато не е възможно провеждане на рехабилитация чрез директен контакт с пациента, телерехабилитацията е алтернативна стратегия. Тя включва използването на видео обаждания или други добре структурирани платформи. При сърдечната рехабилитация, телерехабилитацията се прилага при голям брой пациенти, като е доказала своята ефективност и полза [5]. Тя е безопасна и ефективна при пациенти със сърдечно-съдово заболяване или след сърдечна хирургия [38]. Въпреки това мониторирането на сатурацията и артериалното налягане са необходими, както и електрокардиографията, особено при комплексно лечение на пациентите. Нужно е прилагането на скалата на Borg за диспнея и степен на умора [41] с оценка на виталните показатели. Сърдечната рехабилитация е основно базирана на физически упражнения за издръжливост, провеждани на интервали или използването на велоергометър или бягаща пътека. Интезитетът на натоварване се определя при всеки пациент, индивидулано, в зависмост от първоначалната оценка или хемодинамичните параметри, определени от разстояние чрез уреди като оксиметър, телеметрия или чрез оценка на симптоми по скалата на Borg за задуха или степента на умора [33]. Физическите упражнения включват различни стратегии, обучение на пациента, психологическа подкрепа и хранене. При пост-COVID пациенти е подходяща хибридната форма на терапия, като телерехабилитацията се редува с периодична оценка на живо, така че да се оптимизира на лечението [38].

Недостатъци

Налице са ограничен брой проучвания относно рехабилитацията и проследяването на COVID пациенти.

ways, it is necessary to improve the effectiveness of cough, using cough machines, in order to avoid tiring of the patients or preventing dyspnea, chest pain or chest tightness. Pulmonary rehabilitation in patients with infection with highly transmissible infectious diseases, like COVID-19, should be considered with the potential danger for the formation of aerosols and is contagious for physiotherapists, that perform it [36]. That is why personal protective equipment is recommended.

Exercise training in home conditions by telerehabilitation

Taking in consideration the restrictions of the pandemia, associated with the prevention of spreading COVID-19 infection, the rehabilitation of post-COVID patients is hindered. When direct communication with the patient is not possible, telerehabilitation is an alternative strategy. It includes video calls or other well-structured platforms. Telerehabilitation is performed in many patients with cardiac rehabilitation and has shown its effectiveness and significance [5]. It is safe and effective in many patients with cardiovascular diseases and after cardiac surgery [38]. However, monitoring of saturation and blood pressure, as well as electrocardiography, are required. It is necessary to apply the Borg scale for dyspnea and the rate of perceived exertion (RPE) alongside with the evaluation of vital signs [41]. The cardiac rehabilitation is mainly based on physical exercise for endurance, executed in an interval mode, or with the use of a cycle-egrometer or treadmill. The intensity of the load is defined in every patient individually, depending on the initial evaluation or the hemodynamic parameters, defined remotely by oximetry, telemetry or the Borg scale for dyspnea and RPE [33]. Physical exercises include different strategies, education of the patients, psychological support and nutrition. In post-COVID patients a hybrid approach of therapy is suitable, as telerehabilitation is combined with periodical assessment in-presence, so that to optimize the treatment [38].

Limitations

There is a small number of studies, regarding the rehabilitation and the follow-up of COVID-19 patients.

Заключение

Малко са данните относно рехабилитацията при сърдечно-съдовите усложнения при COVID-19 инфекцията. Ендотелната дисфункция, венозният белодробен и мозъчен емболизъм са най-честите от тях, включително и при млади пациенти. Основна цел на този обзор е да покаже сърдечно-съдовите усложнения при COVID-19 пациентите и потенциалните стратегии за тяхната рехабилитация. Необходим е мултидисциплинарен подход, който включва диета, физическа активност, психологическа подкрепа за коригиране на сърдечно-съдовите рискови фактори [28]. Физическата активност намалява ендотелната дисфункция, която е налице при остър миокарден инфаркт, сърдечна недостатъчност, миокардит и подобрява клиничния изход при COVID-19 [22]. При всеки пациент се изисква пълна оценка на симптомите, физическия капацитет, функцията и възможните нарушения [11]. В зависимост от първоначалната оценка на клиничния и сърдечно-съдовия рисков профил, е необходимо изготвяне на индивидуална програма за физическа активност. Тя е биологичното лекарство, което трябва да бъде предписано в необходимата доза при всеки пациент [35]. Физическата активност може да бъде модулирана по интензитет, честота и скорост на изпълнение, за да се адаптира под формата на оптимална програма при тази нова група пациенти с COVID-19.

Не е деклариран конфликт на интереси

Conclusion

There is an insufficient data, regarding rehabilitation of cardiovascular complications in COVID-19 infection. Endothelial dysfunction, venous pulmonary and cerebral thromboembolism have been recorded in many patients, including also young subjects. The main purpose of this review is to show the cardiovascular complications of COVID-19 patients and the possible strategies for their rehabilitation. A multi-disciplinary approach is necessary, which includes diet, physical activity, psychological support for correction of cardiovascular risk factors [28]. Physical activity reduces endothelial dysfunction, which is present in myocardial infarction, heart failure, myocarditis, which improves the clinical outcome in COVID-19 patients [22]. A full evaluation of symptoms, physical capacity, function and possible impairments is required in every patient [11]. Depending on the initial assessment of patients' clinical and cardiovascular risk profile, an individual program for physical activity should be prepared. Physical exercise is a biological drug, that should be prescribed in the right dose for every patient [35]. It can be modulated by intensity, frequency, speed of execution, so that it can easily be adapted as an optimal program for performance in COVID-19 patients.

No conflict of interest was declared

Библиография

1. Abd El-Kader SM, Al-Shreef FM, Al-Jiffri OH. Impact of aerobic exercise versus resisted exercise on endothelial activation markers and inflammatory cytokines among elderly. Afr. Health Sci. 2019, 19, 2874-2880.

2. Ades PA, Green NM, Coello CE. Effects of exercise and cardiac rehabilitation on cardiovascular outcomes. Cardiol. Clin. 2003, 21, 435-448.

3. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. Diabetes Metab. Syndr. 2020, 14, 247-250.

4. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, et al. A. 10-year exercise training in chronic heart failure: A randomized controlled trial. J. Am. Coll. Cardiol. 2012, 60, 1521-1528. [CrossRef]

5. Blair J, Corrigall H, Angus N, et al. S. Home versus hospital-based cardiac rehabilitation: A systematic review. Rural Remote Health 2011, 11, 1532.

6. Bonow RO, Fonarow GC, O'Gara PT, et al. Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality. JAMA Cardiol. 2020.

7. Brito LC, Queiroz AC, Forjaz CL. Influence of population and exercise protocol characteristics on hemodynamic determinants of post-aerobic exercise hypotension. Braz. J. Med. Biol. Res. 2014, 47, 626-636.

8. Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: A potential novel etiology of fulminant myocarditis. Herz 2020, 45, 230-232.

9. Chen CH, Chen YJ, Tu HP, et al. Benefits of exercise training and the correlation between aerobic capacity and functional outcomes and quality of life in elderly patients with coronary artery disease. Kaohsiung J. Med. Sci. 2014, 30, 521-530.

10. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. Kidney Int. 2020, 97, 829-838.

11. Chinese Association of Rehabilitation Medicine; Respiratory Rehabilitation Committee of Chinese Association of Rehabilitation Medicine; Cardiopulmonary Rehabilitation Group of Chinese Society of Physical Medicine; Rehabilitation. Recommendations for respiratory rehabilitation of coronavirus disease 2019 in adult. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 2020, 43, 308-314.

12. Ciaglia E, Vecchione C, Puca AA. COVID-19 Infection and Circulating ACE2 Levels: Protective Role in Women and Children. Front. Pediatr. 2020, 8, 206.

13. Cui S, Chen S, Li X, et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. J. Thromb. Haemost. 2020, 18, 1421-1424.

14. Dong B, Zhang C, Feng J, et al. Overexpression of ACE2 enhances plaque stability in a rabbit model of atherosclerosis. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2008, 28, 1270-1276.

15. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. J. Am. Coll. Cardiol. 2020, 75, 2352-2371.

16. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. Mil. Med. Res. 2020, 7, 11.

17. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. N. Engl. J. Med. 2000, 342, 454-460. [CrossRef]

18. Hammill BG, Curtis LH, Schulman KA, et al. Relationship between cardiac rehabilitation and long-term risks of death and myocardial infarction among elderly Medicare beneficiaries. Circulation 2010, 121, 63-70.

19. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. 2020, 5, 819-824. [CrossRef] [PubMed

20. Jones H, Taylor CE, Lewis NC, et al. Post-exercise blood pressure reduction is greater following intermittent than continuous exercise and is influenced less by diurnal variation. Chronobiol. Int. 2009, 26, 293-306.

21. Kamiya K, Hamazaki N, Matsue Y, et al. Gait speed has comparable prognostic capability to six-minute walk distance in older patients with cardiovascular disease. Eur. J. Prev. Cardiol. 2018, 25, 212-219. [CrossRef]

22. Lanza GA, Golino M, Villano A, et al. Cardiac Rehabilitation and Endothelial Function. J. Clin. Med. 2020, 9, 2487.

23. Lazzeri M, Lanza A, Bellini R, et al. Respiratory physiotherapy in patients with COVID-19 infection in acute setting: A Position Paper of the Italian Association of Respiratory Physiotherapists (ARIR). Monaldi. Arch. Chest. Dis. 2020, 90. [CrossRef]

24. Lewis LK, Williams MT, Olds, TS. The active cycle of breathing technique: A systematic review and meta-analysis. Respir. Med. 2012, 106, 155-172.

25. Li B., Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. Clin. Res. Cardiol. 2020, 109, 531-538.

26. Lopes RD, Macedo AVS, de Barros ESPGM, et al. Effect of Discontinuing vs Continuing Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on Days Alive and Out of the Hospital in Patients Admitted With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2021, 325, 254-264.

27. Lopez P, Pinto RS, Radaelli R, et al. Benefits of resistance training in physically frail elderly: A systematic review. Aging Clin. Exp. Res. 2018, 30, 889-899.

28. Luisi ML, Biffi B, Gheri CF, et al. Efficacy of a nutritional education program to improve diet in patients attending a cardiac rehabilitation program: Outcomes of a one-year follow-up. Intern. Emerg. Med. 2015, 10, 671-676.

29. Manson JJ, Crooks C, Naja M, et al. COVID-19-associated hyperinflammation and escalation of patient care: A retrospective longitudinal cohort study. Lancet Rheumatol. 2020, 2, e594-e602.

30. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. Across Speciality Collaboration U.K. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet 2020, 395, 1033-1034.

31. Mogensen TH. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. Clin. Microbiol. Rev. 2009, 22, 240-273.

32. O'Keefe JH, Patil HR, Lavie CJ, et al. Potential adverse cardiovascular effects from excessive endurance exercise. Mayo Clin. Proc. 2012, 87, 587-595.

33. Piotrowicz E, Piepoli MF, Jaarsma T, et al. Telerehabilitation in heart failure patients: The evidence and the pitfalls. Int. J. Cardiol. 2016, 220, 408-413. [CrossRef]

34. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. Clin. Infect. Dis. 2020, 71, 762-768.

35. Radak Z, Chung H, Koltai E, et al. Exercise, oxidative stress and hormesis. Ageing Res. Rev. 2008, 7, 34–42.

36. Respiratory Care Committee of Chinese Thoracic Society. Expert consensus on preventing nosocomial transmission during respiratory care for critically ill patients infected by 2019 novel coronavirus pneumonia. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 2020, 43, 288-296.

37. Roberts WO, Schwartz RS, Garberich RF, et al. Fifty Men, 3510 Marathons, Cardiac Risk Factors, and Coronary Artery Calcium Scores. Med. Sci. Sports Exerc. 2017, 49, 2369-2373.

38. Scalvini S, Zanelli E, Comini L, et al. Home-based exercise rehabilitation with telemedicine following cardiac surgery. J. Telemed. Telecare 2009, 15, 297-301. [CrossRef]

39. Shah RM, Shah M, Shah S, et al. Takotsubo Syndrome and COVID-19: Associations and Implications. Curr. Probl. Cardiol. 2021, 46, 100763.

40. Smith SC, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: Endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. Circulation 2006, 113, 2363-2372.

41. Sumner J, Harrison A, Doherty P. The effectiveness of modern cardiac rehabilitation: A systematic review of recent observational studies in non-attenders versus attenders. PLoS ONE 2017, 12, e0177658. [CrossRef]

42. Tersalvi G, Vicenzi M, Calabretta D, et al. Elevated Troponin in Patients With Coronavirus Disease 2019: Possible Mechanisms. J. Card. Fail 2020, 26, 470-475.

43. Vitacca M, Carone M, Clini EM, et al. Joint Statement on the Role of Respiratory Rehabilitation in the COVID-19 Crisis: The Italian Position Paper. Respiration 2020, 99, 493-499. [CrossRef]

44. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, et al. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. Cell 2020, 181, 281-292.e286.

45. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020, 323, 1061-1069.

46. Wang YD, Zhang SP, Wei QZ, et al. COVID-19 complicated with DIC: 2 cases report and literatures review. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi 2020, 41, 245-247.

47. Yang LL, Yang T. Pulmonary rehabilitation for patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Chronic Dis. Transl. Med. 2020, 6, 79-86.

48. Zeng Z, Yu H, Chen H, et al. Longitudinal changes of inflammatory parameters and their correlation with disease severity and outcomes in patients with COVID-19 from Wuhan, China. Crit. Care 2020, 24, 525.

49. Zhang L, Yan X, Fan Q, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. J. Thromb. Haemost. 2020, 18, 1324-1329.

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

51. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature 2020, 579, 270-273.