

# Καρδιακή ανεπάρκεια και λοίμωξη COVID-19

Γιαμούζης Γρηγόριος, MD, PhD<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας,

<sup>2</sup>Καρδιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας,

<sup>3</sup>Πρόεδρος Ομάδας Εργασίας Καρδιακής Ανεπάρκειας της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας.

## Εισαγωγή

Η λοίμωξη COVID-19 από τον κορωνοϊό SARS-CoV-2 έχει αποκτήσει διαστάσεις πανδημίας και αναμφίβολα αποτελεί μείζον πρόβλημα για τα συστήματα υγείας παγκοσμίως. Καθώς οι γνώσεις μας για τη φυσική ιστορία της νόσου αυξάνονται μέρα με τη μέρα, διαπιστώνουμε ότι πολύ λίγα είναι γνωστά για τις ειδικές ομάδες υψηλού κινδύνου, όπως είναι οι ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο, και ειδικότερα οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ). Όπως είναι ευνόητο, οποιαδήποτε τέτοια πληροφορία αποκτά ειδική βαρύτητα, καθώς βοηθά τόσο προγνωστικά όσο και θεραπευτικά. Επιπρόσθετα, η καρδιακή συμμετοχή κατά τη λοίμωξη COVID-19, αντίθετα με ό,τι πιστευόταν αρχικά, είναι πολύ πιο συχνή. Έχουν περιγραφεί περιπτώσεις μυοκαρδιοπάθειας αλλά και μυοκαρδίτιδας σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς από COVID-19 και όλα τα δεδομένα καταδεικνύουν δυσμενέστερη πρόγνωση στις περιπτώσεις αυτές.

## 1. Επιδημιολογικά δεδομένα

Η στατιστική είναι αμείλικτη και συνεχώς μεταβαλλόμενη. Μέχρι και τις 21 Απριλίου 2020, έχουν καταγραφεί παγκοσμίως περισσότερα από 2.500.000 επιβεβαιωμένα κρούσματα της λοίμωξης COVID-19 σε 170 χώρες, με τραγικό απολογισμό περισσότερους από 170.000 θανάτους. Είναι ξεκάθαρο πως, παρόλα τα αυστηρά προληπτικά μέτρα, τα νούμερα αυτά θα αυξάνονται διαρκώς στο εγγύς μέλλον. Τα μέχρι στιγμής δεδομένα μαρτυρούν ότι, στην πλειονότητα των καταγεγραμμένων περιστατικών, η λοίμωξη διαδράμει σχετικά ήπια, σε κάποιους, όμως, προκαλεί σοβαρά συμπτώματα, που μπορεί να οδηγήσουν σε διασωλήνωση ή και στο θάνατο.<sup>1</sup> Οι περισσότερες επιδημιολογικές καταγραφές μαρτυρούν ότι οι προσβεβλημένοι συνάνθρωποί μας, που διατρέχουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο, είναι οι ηλικιωμένοι, με υποκείμενα χρόνια νοσήματα, όπως χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, ανοσοκαταστολή, χρόνια καρδιαγγειακή νόσο, αρτηριακή υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη.<sup>2 3</sup> Η ροπή των χρονίως πασχόντων προς βαρύτερη λοίμωξη του αναπνευστικού δεν είναι κάτι το πρωτόγνωρο και δεν αφορά μόνο τον ιό SARS-CoV-2. Είναι γνωστό από τις επιδημιολογικές μελέτες της εποχικής γρίπης, ότι οι ασθενείς με χρόνια στεφανιαία νόσο, καθώς και αυτοί με παράγοντες κινδύνου για αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσο, πολύ πιο συχνά από το γενικό πληθυσμό εκδηλώνουν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο κατά τη διάρκεια της αναπνευστικής λοίμωξης,<sup>4</sup> αποτέλεσμα της ανισορροπίας προσφοράς/ζήτησης του μυοκαρδιακού οξυγόνου και της περίσσειας κυκλοφορικών κυτταροκινών που μπορούν να οδηγήσουν σε αποσταθεροποίηση ή/και ρήξη αθηρωματικών πλακών. Ομοίως, οι ασθενείς με χρόνια ΚΑ είναι πολύ πιο πιθανό να εκδηλώσουν επεισόδιο απορρύθμισης της χρόνιας σταθερής κατάστασής τους και αιμοδυναμικής αστάθειας επί λοίμωξης με τον ιό της γρίπης -γι' αυτό εξάλλου είναι επιβεβλημένο από τις κατευθυντήριες οδηγίες να εμβολιάζονται ετησίως έναντι του εν λόγω ιού.<sup>5</sup> Είναι, επομένως, αναμενόμενο ότι οι ασθενείς με χρόνια ΚΑ, η οποία ούτως ή άλλως επιπολάζει στους ηλικιωμένους, είναι πιο ευάλωτοι στις επιθετικές φλεγμονώδεις διεργασίες που επιφέρει η λοίμωξη με τον κορωνοϊό SARS-CoV-2, και έχουν χειρότερη έκβαση σε σχέση με νεότερους ασθενείς χωρίς ΚΑ.

### 1.1. Καρδιακή συμμετοχή κατά τη λοίμωξη με SARS-CoV-2

Αν και οι συχνότερες κλινικές εκδηλώσεις της λοίμωξης COVID-19 αφορούν στο αναπνευστικό, σε ορισμένους ασθενείς προεξάρχουν τα συμπτώματα από το καρδιαγγειακό σύστημα. Συνήθως οι ασθενείς αυτοί έχουν σοβαρό υποκείμενο καρδιολογικό πρόβλημα, η δε καρδιολογική βλάβη κατά

τη διάρκεια της λοίμωξης μπορεί να είναι αναντίστοιχα μεγαλύτερη από την πνευμονολογική και να εκδηλώνεται είτε ως οξύ στεφανιαίο σύνδρομο είτε ως οξεία μυο-περικαρδίτιδα είτε ως οξεία ανεπάρκεια αντλίας επί προϋπάρχουσας ή μη ΚΑ.<sup>2</sup> Συνήθως, οι ασθενείς αυτοί διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για παρατεταμένη νοσηλεία, επείγουσα διασωλήνωση ή/και θάνατο. Μέχρι και σήμερα, τα επιδημιολογικά δεδομένα για την καρδιακή συμμετοχή με τη μορφή της μυοκαρδιοπάθειας κατά τη λοίμωξη με τον ιό SARS-CoV-2 είναι λιγοστά. Η έλλειψη υπερηχοκαρδιογραφικών δεδομένων στις περισσότερες μελέτες καθιστά δύσκολη την εκτίμηση του επιπολασμού της μυοκαρδιοπάθειας στην ομάδα των ασθενών αυτών.

Η πρώτη καταγραφή αφορούσε πολύ μικρό δείγμα 21 αμερικανών ασθενών με βαριά λοίμωξη, όπου το 30% είχε σαφείς ενδείξεις de novo μυοκαρδιοπάθειας, οριζόμενης ως υπερηχοκαρδιογραφικής έκπτωσης της συνολικής συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας σε συνδυασμό με ένα από τα παρακάτω: α) παθολογικά αυξημένους καρδιακούς βιοδείκτες, β) ελάττωση του ScVO<sub>2</sub>, ή γ) σημειολογία καρδιογενούς καταπληξίας.<sup>6</sup> Μεγαλύτερες μελέτες από την Κίνα αναφέρουν ότι ένα ποσοστό 20-30% των βαρέως πασχόντων ασθενών έχουν αυξημένες τιμές τροπονίνης,<sup>7, 8</sup> και ότι η καρδιογενής καταπληξία ευθύνεται για ένα ποσοστό 7-30% της θνητότητας των ασθενών αυτών.<sup>9</sup> Το σίγουρο είναι πως η επίπτωση της καρδιακής συμμετοχής μετά από λοίμωξη με τον ιό SARS-CoV-2 εμφανίζει έντονες γεωγραφικές διακυμάνσεις και θα χρειαστεί λεπτομερής καταγραφή για να απαντηθούν βαθύτερα επιδημιολογικά, παθοφυσιολογικά ή/και τυχόν γενετικά ερωτήματα.

## 1.2. Πρόγνωση

Αν και επί της παρούσης απουσιάζουν λεπτομερή υπερηχοκαρδιογραφικά δεδομένα από τις μελέτες των ασθενών με καρδιακή συμμετοχή, είναι βέβαιο ότι οι ασθενείς με λοίμωξη COVID-19 και αυξημένους καρδιακούς βιοδείκτες νέκρωσης (τροπονίνες) ή/και τάσης (νατριουρητικά πεπτίδια) έχουν χειρότερη πρόγνωση.<sup>7, 8</sup> Πιο συγκεκριμένα, στην περίπτωση αυξημένων επιπέδων τροπονίνης η θνητότητα προσεγγίζει το 40% απουσία γνωστής καρδιοπάθειας, ενώ εκτοξεύεται στο 70% για ασθενείς με προϋπάρχουσα σοβαρή ΚΑ.<sup>7</sup> Αντιθέτως, νοσηλεύόμενοι COVID-19 ασθενείς με αρνητική τροπονίνη παρουσιάζουν πολύ μικρότερη θνητότητα (κυμαίνεται από 5% έως 13%), ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή μη προϋπάρχουσας καρδιαγγειακής νόσου. Τελικά, οι μισοί ασθενείς που καταλήγουν από COVID-19 έχουν αυξημένα επίπεδα καρδιακών βιοδεικτών στον ορό του αίματός τους.<sup>9</sup> Οι μηχανισμοί που οδηγούν σε αύξηση των επιπέδων της τροπονίνης σχετίζονται με απευθείας ισχαιμία/νέκρωση μυοκυττάρων από τον ιό, εκσεσημασμένη φλεγμονώδη απάντηση των μυοκυττάρων στο ιικό φορτίο, υπόταση ή/και ισχαιμία. Τέλος, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι ενδείξεις καρδιακής συμμετοχής σπανιότατα υπάρχουν απουσία σημαντικής πνευμονικής νόσου, γεγονός που υποδηλώνει ότι η αμιγής καρδιακή συμμετοχή μετά τη λοίμωξη COVID-19 είναι εξαιρετικά σπάνια.

## 2. Παθοφυσιολογία

Στις αρχές της πανδημίας, είδαν το φως της δημοσιότητας αναφορές που συσχέτιζαν την αρτηριακή υπέρταση με αυξημένη θνητότητα από COVID-19 και πιθανολογούσαν συσχέτιση της χρήσης αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACEI) ή αναστολέων των υποδοχέων AT<sub>1</sub> της αγγειοτενσίνης-II (ARBs) με αυξημένο κίνδυνο προσβολής ή/και βαρύτητας της νόσου. Παρά το ότι ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών που νοσηλεύτηκαν με COVID-19 είχαν ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης, δεν υπάρχουν στοιχεία ότι οι υπερτασικοί ασθενείς, και ιδιαίτερα αυτοί που λαμβάνουν ACEI ή ARBs, διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο σοβαρής οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας σε περίπτωση μόλυνσης από τον ιό SARS-CoV-2. Το ίδιο ακριβώς φαίνεται να ισχύει και για τους ασθενείς με χρόνια ΚΑ που νοσούν από COVID-19. Είναι αυτονόητο ότι η κατανόηση της παθοφυσιολογίας και των μηχανισμών πρόκλησης μυοκαρδιακής βλάβης από τον ιό SARS-CoV-2 είναι εξόχως σημαντική για την έγκαιρη και αποτελεσματική αντιμετώπιση των ασθενών με ΚΑ και την ελάττωση της νοσηρότητας και της θνητότητας.

### 2.1. Η σχέση του ιού SARS-CoV-2 με την αμινοπεπτιδάση ACE2

Η λοίμωξη COVID-19 πυροδοτείται από τη σύνδεση της κεφαλής του ιού SARS-CoV-2 με το μετατρεπτικό της αγγειοτενσίνης ένζυμο-2 (ACE2), μια αμινοπεπτιδάση προσδεμένη στη μεμβράνη διαφόρων κυττάρων, η οποία εκφράζεται σε αφθονία στους πνεύμονες και στην καρδιά. Το ACE2 παίζει κυρίαρχο ρόλο στο καρδιαγγειακό και στο ανοσοποιητικό σύστημα. Αφενός ενέχεται στη φυσιολογική καρδιακή λειτουργία αφετέρου στην ανάπτυξη αρτηριακής υπέρτασης και σακχαρώδους διαβήτη. Το ένζυμο αυτό, έχει επίσημα αναγνωριστεί ως ο διαμεσολαβητής υποδοχέας για τη δράση διαφόρων κορωνοϊών, όπως ο αρχικός SARS-CoV και ο τωρινός SARS-CoV-2.<sup>10</sup> Ο ιός πολιορκεί κυρίως τα κυψελιδικά επιθηλιακά κύτταρα, προκαλώντας συμπτώματα από το αναπνευστικό. Τα συμπτώματα αυτά φαίνεται να εκδηλώνονται πιο έντονα σε ασθενείς με προϋπάρχοντα καρδιολογικά προβλήματα, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ΚΑ, γεγονός που μπορεί να συνδέεται με υπερέκφραση του ενζύμου ACE2 στους ασθενείς αυτούς. Το γεγονός αυτό, οδήγησε σε σκεπτικισμό σχετικά με τη συνέχιση της αγωγής χρόνιας ΚΑ με αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης στους ασθενείς με ΚΑ και λοίμωξη COVID-19. Στη συνέχεια φάνηκε ότι η θεραπεία με ACEI ή με ARBs πρέπει να συνεχίζεται κανονικά, καθώς το όφελος από τη συνέχιση της θεραπείας είναι μάλλον μεγαλύτερο από τον κίνδυνο επιμόλυνσης από SARS-CoV-2. Τα υπάρχοντα δεδομένα, επομένως, δεν υποστηρίζουν ούτε υπεροχή ούτε υστέρηση των ACEI ή των ARBs -επομένως και του συνδυασμού σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης- σε ασθενείς με COVID-19 και η χρήση τους θα πρέπει να εξατομικεύεται, λαμβάνοντας υπόψη τις αντίστοιχες κατευθυντήριες οδηγίες.

## 2.2. Μηχανισμοί δράσης

Ο τρόπος με τον οποίο ο ιός SARS-CoV-2 ενέχεται στην επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας φαίνεται να διαμεσολαβείται με τρεις διακριτούς μηχανισμούς δράσης:

**1. Υπέρμετρη αντίδραση συστηματικής φλεγμονής,** σχετιζόμενη με την όψιμη φάση της λοίμωξης COVID-19. Ο όγκος των εκλυόμενων κυτταροκινών κατά τη φάση αυτή μπορεί να καταστείλει τη μυοκαρδιακή συσταλτικότητα και να οδηγήσει σε κλινικά έκδηλη μυοκαρδιοπάθεια ή σε απορρυθμισμένη προϋπάρχουσα ΚΑ. Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό από άλλες φλεγμονώδεις καταστάσεις όπως η σήψη, όπου η αθρόα έκλυση ιστικού παράγοντα νέκρωσης TNFα και ιντερλευκίνης IL-1β/β ασκούν άμεση κατασταλτική δράση στη μυοκαρδιακή ίνα.<sup>11</sup>

**2. Απευθείας προσβολή του μυοκαρδίου από τον SARS-CoV-2,** με αποτέλεσμα την οξεία ανοσολογική απάντηση και την εμφάνιση μυοκαρδίτιδας. Αν και τα μέχρι σήμερα δεδομένα είναι σχετικά λίγα για την επίπτωση και τους μηχανισμούς πρόκλησης μυοκαρδίτιδας, εντούτοις φαίνεται ότι η μυοκαρδιακή έκφραση του SARS-CoV-2 υποδοχέα ACE2 οδηγεί σε μυοκαρδιακή συμμετοχή κατά τη λοίμωξη,<sup>12</sup> γεγονός που απεικονιστικά αποτυπώνεται στα ΗΚΓικά ευρήματα ασθενών και ανιχνεύεται πρώιμα με μαγνητική τομογραφία καρδιάς.<sup>13</sup>

**3. Μικροαγγειοπάθεια διαμεσολαβούμενη από τον υποδοχέα ACE2,** με αποτέλεσμα την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την ιστική ισχαιμία, οδηγώντας σε αυξημένη επίπτωση κοιλιακής δυσλειτουργία και αρρυθμιογένεσης.

## 3. Διάγνωση μυοκαρδιοπάθειας κατά τη λοίμωξη COVID-19

Δεν υπάρχουν συγκεκριμένες οδηγίες για την εκτίμηση πιθανής μυοκαρδιοπάθειας σε ασθενείς με λοίμωξη COVID-19. Με δεδομένο τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού στο ιατρικό προσωπικό και την απουσία τεκμηριωμένης θεραπευτικής προσέγγισης σε περίπτωση θετικής διάγνωσης, οι αποφάσεις για περαιτέρω διαγνωστικές εξετάσεις θα πρέπει να σταθμίζουν αυστηρά το όφελος σε σχέση με τον κίνδυνο.

### 3.1. Αιματολογικές εξετάσεις.

Αυξημένα επίπεδα τροπονίνης και νατριουρητικών πεπτιδίων ταυτοποιούν ασθενείς υψηλού κινδύνου για οξεία αναπνευστική δυσχέρεια, διασωλήνωση και θάνατο.<sup>14</sup> Οι βιοδείκτες αυτοί ανιχνεύουν και τους ασθενείς που βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο για σοβαρή μυοκαρδιοπάθεια και καρδιογενή καταπληξία, καθώς οι επιπλοκές αυτές είναι σχεδόν αδύνατο να συμβούν απουσία αυξημένων βιοδεικτών. Επιπρόσθετα, αυξημένες τιμές CRP, φερριτίνης, D-dimer, IL-6, και LDH

καταδεικνύουν υπερβολική συστηματική φλεγμονώδη απάντηση στον ιό SARS-CoV-2 και η παρουσία τους επίσης σχετίζεται με δυσμενή πρόγνωση.<sup>9, 14</sup>

### **3.2. Ηλεκτροκαρδιογράφημα.**

Κατά τη λοίμωξη COVID-19 μπορεί να παρατηρηθούν τα ακόλουθα ΗΚΓ ευρήματα: διάχυτες ανασπάσεις του διαστήματος ST ως επί μωπερικαρδίτιδας, μη-ειδικές διαταραχές επαναπόλωσης, χαμηλά δυναμικά στις απαγωγές των άκρων και αρκετές έκτακτες κοιλιακές συστολές.<sup>15</sup> Σπανιότερα, η πρώτη εκδήλωση της λοίμωξης μπορεί να είναι οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST (STEMI), απουσία σημαντικής στένωσης επικαρδιακού αγγείου στον γενόμενο στεφανιογραφικό έλεγχο, πιθανώς λόγω μυοκαρδίτιδας από υψηλό ιικό φορτίο.<sup>16</sup> Σίγουρα το πλήρες φάσμα των ΗΚΓ αλλοιώσεων επί COVID-19 δεν έχει πλήρως περιγραφεί. Είναι λογικό, πάντως, να ζητείται ΗΚΓ σε ασθενείς με αύξηση τροπονίνης, θωρακικό άλγος, αρρυθμία, αλλοιώσεις του διαστήματος ST στην τηλεμετρία ή νεοεμφανισθείσα αιμοδυναμική αστάθεια.

### **3.3. Ηχωκαρδιογραφία.**

Είναι απαραίτητη για την εκτίμηση της δομής και της λειτουργικότητας της αριστερής και της δεξιάς κοιλίας, την ύπαρξη τμηματικών διαταραχών πάχυνσης και κινητικότητας, καθώς, επίσης, και για την αναίμακτη εκτίμηση χρήσιμων αιμοδυναμικών παραμέτρων. Σε κάθε περίπτωση, είναι σημαντικό να ελαχιστοποιείται ο χρόνος έκθεσης του προσωπικού στον ιό SARS-CoV-2, έτσι ώστε να αμβλύνεται και ο κίνδυνος διασποράς της νόσου. Εκτενείς οδηγίες για τη διενέργεια υπερηχοκαρδιογραφήματος έχει προσφάτως εκδώσει η Ομάδα Εργασίας Υπερήχων της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας. Η απόφαση καθορίζεται κυρίως από την αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς. Επί αιμοδυναμικής αστάθειας, η κατάδειξη νέας έκπτωσης της συσταλτικότητας καθώς και παρουσίας μυοκαρδιακού οιδήματος μπορεί να οδηγήσει στην απόφαση έναρξης ινότροπης αγωγής, μηχανικής υποστήριξης ή επιθετικότερης φαρμακευτικής αγωγής με υπό διερεύνηση αντιφλεγμονώδεις ή αντι-ιικές θεραπείες. Στην παρούσα φάση, ο ρόλος της διοισοφαγείου ηχωκαρδιογραφίας, όπως και της μαγνητικής τομογραφίας καρδιάς (cMRI), είναι πολύ περιορισμένος, λόγω του μεγαλύτερου κινδύνου αερογενούς διασποράς του ιού.

### **3.4. Δεξιός καρδιακός καθετηριασμός.**

Δίνει σημαντικές πληροφορίες για την αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς και για τις πιέσεις ενσφίνωσης. Παρότι οι πληροφορίες αυτές μπορούν να καθοδηγήσουν τη θεραπευτική αντιμετώπιση του ασταθούς ασθενούς (έναρξη ινότροπης αγωγής, μηχανική υποστήριξη, κ.λ.π.), εντούτοις ενέχουν τον σοβαρό κίνδυνο μετάδοσης του ιού στο ιατρικό και παραϊατρικό προσωπικό. Για το λόγο αυτό, ο κλινική χρησιμότητα του δεξιού καρδιακού καθετηριασμού είναι αρκετά περιορισμένη. Ο ρόλος του περιορίζεται στις λιγοστές εκείνες περιπτώσεις που η εμπειρική ινότροπη/αγγειοδραστική αγωγή και η μηχανική υποστήριξη έχουν αποτύχει και η διενέργεια καθετηριασμού θα βοηθούσε στην επιλογή φλεβο-φλεβικής (VV) έναντι φλεβο-αρτηριακής (VA) εξωσωματικής μηχανικής οξυγόνωσης (ECMO).<sup>15</sup> Στις περισσότερες περιπτώσεις, ο δεξιός καθετηριασμός μπορεί να υποκατασταθεί από τη συνεχή καταγραφή (monitoring): α) της μέσης αρτηριακής πίεσης (MAP) από μία μόνιμη αρτηριακή γραμμή, β) της κεντρικής φλεβικής πίεσης (CVP), μέσω ενός καθετήρα κεντρικής πίεσης, και γ) του κεντρικού μικτού κορεσμού οξυγόνου (SvO<sub>2</sub> saturation).

### **3.5. Ενδομυοκαρδιακή βιοψία.**

Αν και οι πληροφορίες που μας δίνει η ενδομυοκαρδιακή βιοψία στην περίπτωση υποψίας μυοκαρδίτιδας επί COVID-19 είναι πολύ σημαντικές, εντούτοις η χρησιμότητά της αμφισβητείται από τους περισσότερους ερευνητές, ειδικά αν δεν οδηγεί σε αλλαγή της θεραπευτικής επιλογής.

## 4. Αντιμετώπιση μυοκαρδιοπάθειας από COVID-19

### 4.1. Φαρμακευτική υποστηρικτική αγωγή

Ο ακρογωνιαίος λίθος της αντιμετώπισης σοβαρής λοίμωξης COVID-19 με καρδιακή συμμετοχή είναι η υποστηρικτική αγωγή. Προς το παρόν, οι οδηγίες για την αντιμετώπιση της επερχόμενης καρδιογενούς καταπληξίας από τον ιό δεν διαφέρουν από αυτές για την αντιμετώπιση της φλεγμονώδους ή της μικτής καταπληξίας. Μερικές γενικές αρχές συνοψίζονται στα εξής:

1. Αποφυγή επιθετικής χορήγησης υγρών (στόχος CVP μεταξύ 6-8 mmHg).
2. Υψηλότερο προφορτίο (CVP μεταξύ 12-15 mmHg) μπορεί να απαιτείται σε περιπτώσεις σοβαρής δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας ή παρουσία υψηλών θετικών τελοεκπνευστικών πιέσεων (PEEP). Στην περίπτωση αυτή, η δραστική CVP μπορεί να υπολογιστεί μετά από την αφαίρεση της τελοεκπνευστικής πίεσης (effective CVP = CVP - PEEP).
3. Στόχος μέσης αρτηριακής πίεσης (MAP) μεταξύ 60-65 mmHg.
4. Επί εμφάνισης υπότασης να προτιμάται η έναρξη έγχυσης νορεπινεφρίνης.
5. Επί υπότασης με καρδιακή συμμετοχή να γίνεται έναρξη έγχυσης δοβουταμίνης.
6. Επί εμμένουσας υπότασης να συγχρηγορείται επινεφρίνη ή βαζοπρεσίνη.
7. Επί ανθεκτικής αγγειοπληξίας, να γίνεται σκέψη χορήγησης αγγειοτενσίνης-II.

### 4.2. Μηχανική υποστήριξη/Εξωσωματική οξυγόνωση (ECMO)

Πολλές παράμετροι πρέπει να συνυπολογιστούν πριν τη λήψη της απόφασης για τοποθέτηση ασθενούς COVID-19 στη μηχανική υποστήριξη ή στην εξωσωματική οξυγόνωση με συσκευή ECMO. Καθώς οι συσκευές αυτές είναι δυσεύρετες, θα πρέπει να φυλάσσονται μόνο για τους ασθενείς εκείνους, που παρά τη σοβαρότητα της λοίμωξης, διατηρούν υψηλές πιθανότητες ανάρρωσης (π.χ. νεότεροι ασθενείς χωρίς συνοσηρότητες). Η πλειονότητα των υποψήφιων για υποστήριξη με ECMO ασθενών, παρουσιάζουν ανθεκτική υποξυγοναιμία και αναπνευστική αλκάλωση, παρά την εξειδικευμένη αναπνευστική υποστήριξη. Για τους ασθενείς αυτούς, η πλέον κατάλληλη υποστήριξη παρέχεται με την φλεβο-φλεβική (V-V) συσκευή ECMO διαμέσου της έσω σφαγιτίδας φλέβας. Παρόλα αυτά, για τους ασθενείς με προϋπάρχουσα σοβαρή ΚΑ ή με νεοεμφανισθείσα σοβαρή μυοκαρδιοπάθεια ή μυοκαρδίτιδα και επικείμενη καρδιογενή καταπληξία, η ενδεικνυόμενη υποστήριξη προσφέρεται μάλλον με την αρτηριο-φλεβική (A-V) συσκευή ECMO. Η απόφαση μπορεί να ληφθεί με βάση τις αιμοδυναμικές παραμέτρους από αναίμακτες ή αιματηρές τεχνικές, όπως αναφέρθηκε παραπάνω. Φαίνεται ότι η τελευταία τεχνική (A-V ECMO), είναι η καλύτερη δυνατή τεχνική υποστήριξης για τους ασθενείς COVID-19 που παρουσιάζουν μικτή καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια, η δε χρήση της μπορεί να διαρκέσει από λίγες μέρες μέχρι και εβδομάδες.<sup>15</sup> Τέλος, καθώς η πλειονότητα των ασθενών COVID-19 με σοβαρή ΚΑ παρουσιάζουν εκσεσημασμένη υποξυγοναιμία, η χρήση άλλων συσκευών μηχανικής υποστήριξης, όπως ενδοαρτικής αντλίας (IABP), TandemHeart ή Impella, είναι χαμηλής αποτελεσματικότητας. Σε κάθε περίπτωση, χρειαζόμαστε πολύ περισσότερα δεδομένα σχετικά με τη χρήση συσκευών μηχανικής υποστήριξης στους ασθενείς με COVID-19 και μυοκαρδιακή συμμετοχή, για να μπορέσουμε να σχηματίσουμε ολοκληρωμένες οδηγίες για τη χρήση τους.

### 4.3. Αντικές / αντιφλεγμονώδεις θεραπείες

Η μυοκαρδιοπάθεια από COVID-19 συνήθως παρατηρείται κατά τη φάση της υπερ-φλεγμονώδους απάντησης στη λοίμωξη και καθοδηγείται άμεσα ή έμμεσα από το μέγεθος της ανοσολογικής απάντησης του ξενιστή στον ιό SARS-CoV-2. Θεραπευτικές επιλογές βρίσκονται υπό μελέτη και, μεταξύ άλλων, περιλαμβάνουν το συνδυασμό υδροξυ-χλωροκίνης και αζιθρομυκίνης, αντιφλεγμονώδη τύπου κολχικίνης, ενδοφλέβια στεροειδή, ανοσοσφαιρίνες, tocilizumab, anakinra, αντι-ικά τύπου remdesivir, lopinavir και ritonavir, καθώς επίσης και τη χορήγηση ετερο-αντισωμάτων από ασθενείς που ανέρρωσαν. Δοθείσης της υψηλής θνητότητας των COVID-19 ασθενών με καρδιακή συμμετοχή, είναι λογικό να δοκιμάζονται τέτοιου είδους θεραπείες σε εκείνους τους ασθενείς που νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας και επιδεινώνονται, παρά την υποστηρικτική θεραπεία.<sup>14, 17</sup> Όπως και με τις συσκευές μηχανικής υποστήριξης, έτσι και με τις υπό δοκιμή αντικές/αντιφλεγμονώδεις θεραπείες, χρειαζόμαστε πολύ περισσότερα δεδομένα για την ασφάλεια

και την αποτελεσματικότητά τους στους ασθενείς με COVID-19 και μυοκαρδιακή συμμετοχή, για να μπορέσουμε να σχηματίσουμε ολοκληρωμένες οδηγίες για τη χρήση τους.

### **Σύνοψη - Συμπεράσματα**

- Η καρδιακή συμμετοχή είναι συχνή κατά τη λοίμωξη COVID-19.
- Η de novo μυοκαρδιοπάθεια μπορεί να είναι απότοκος μυοκαρδίτιδας, εκσεσημασμένης συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης ή/και ενδοθηλιακής /μικροαγγειακής δυσλειτουργίας.
- Η καρδιακή συμμετοχή κατά κανόνα επιβαρύνει την πρόγνωση της λοίμωξης COVID-19.
- Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιακή ανεπάρκεια είναι ιδιαίτερος ευάλωτοι σε επιπλοκές της λοίμωξης και παρουσιάζουν υψηλότερα ποσοστά θνητότητας.
- Καρδιακές απεικονιστικές τεχνικές ή εργαστηριακές εξετάσεις μπορεί να βοηθήσουν στη διάγνωση καρδιακής συμμετοχής σε επιλεγμένους ασθενείς, αλλά δεν έχει αποδειχθεί ότι αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγή της θεραπευτικής προσέγγισης προς όφελος του ασθενούς.
- Η ενδεικνυόμενη από τις κατευθυντήριες οδηγίες φαρμακευτική αγωγή της χρόνιας ΚΑ πρέπει απαραίτητως να συνεχίζεται στους αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς, απουσία αντενδείξεων.
- Πειραματικές μελέτες με τη χρήση αντικών και αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, καθώς επίσης και ετερο-αντισωμάτων από ασθενείς που ανέρρωσαν, βρίσκονται σε εξέλιξη και σε πολλά κέντρα ήδη χρησιμοποιούνται ως μέρος θεραπευτικών πρωτοκόλλων για την αντιμετώπιση της λοίμωξης COVID-19, παρουσία ή απουσία καρδιακής συμμετοχής.

## Βιβλιογραφία

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (covid-19) outbreak in china: Summary of a report of 72314 cases from the chinese center for disease control and prevention. *Jama*. 2020
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in wuhan, china. *Lancet*. 2020;395:497-506
3. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in wuhan, china: A descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507-513
4. Madjid M, Miller CC, Zarubaev VV, Marinich IG, Kiselev OI, Lobzin YV, Filippov AE, Casscells SW, 3rd. Influenza epidemics and acute respiratory disease activity are associated with a surge in autopsy-confirmed coronary heart disease death: Results from 8 years of autopsies in 34,892 subjects. *European heart journal*. 2007;28:1205-1210
5. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, Group ESCSD. 2016 esc guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the european society of cardiology (esc) developed with the special contribution of the heart failure association (hfa) of the esc. *European heart journal*. 2016;37:2129-2200
6. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, Lee M. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with covid-19 in washington state. *Jama*. 2020
7. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, Wang H, Wan J, Wang X, Lu Z. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (covid-19). *JAMA Cardiol*. 2020
8. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, Gong W, Liu X, Liang J, Zhao Q, Huang H, Yang B, Huang C. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with covid-19 in wuhan, china. *JAMA Cardiol*. 2020
9. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to covid-19 based on an analysis of data of 150 patients from wuhan, china. *Intensive care medicine*. 2020
10. Turner AJ, Hiscox JA, Hooper NM. Ace2: From vasopeptidase to sars virus receptor. *Trends in pharmacological sciences*. 2004;25:291-294
11. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, Durand JB, Bies RD, Young JB, Mann DL. Tumor necrosis factor-alpha and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation*. 1996;93:704-711
12. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM, Butany J. Sars-coronavirus modulation of myocardial ace2 expression and inflammation in patients with sars. *European journal of clinical investigation*. 2009;39:618-625

13. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, Cani DS, Cerini M, Farina D, Gavazzi E, Maroldi R, Adamo M, Ammirati E, Sinagra G, Lombardi CM, Metra M. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (covid-19). *JAMA Cardiol.* 2020
14. Akhmerov A, Marban E. Covid-19 and the heart. *Circulation research.* 2020
15. Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, Topkara VK, Clerkin KJ, Horn E, Rabbani L, Brodie D, Jain SS, Kirtane A, Masoumi A, Takeda K, Kumaraiah D, Burkhoff D, Leon M, Schwartz A, Uriel N, Sayer G. The variety of cardiovascular presentations of covid-19. *Circulation.* 2020
16. 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
17. Li H, Zhou Y, Zhang M, Wang H, Zhao Q, Liu J. Updated approaches against sars-cov-2. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2020