

COVID-19 – editoriál prezidenta SKS

„Život je všetko čo máme. Život nemôže byť pomlčkou medzi dvoma dátumami. Obopína každú chvíľu tvojho bytia. Teraz. Život je všetko to, čo máš.“

Bruno Ferrero

Ruka v ruke s rastúcim počtom pacientov pozitívne testovaných na prítomnosť nového koronavírusu (SARS-CoV-2) stúpa aj panika nielen medzi laickým obyvateľstvom, ale aj medzi zdravotníckymi pracovníkmi. Celosvetovo, nielen na Slovensku. Nikto z nás, kardiológov, doteraz takejto výzve nečelil, no musíme sa pripraviť na kardiiovaskulárne dôsledky a/alebo sprievodné javy uvedenej infekcie, ktorú WHO deklarovala za pandémiu. Pri takom rozsahu ochorenia dramaticky postihujúceho celý zdravotný systém a každého zdravotníckeho aj nezdravotníckeho pracovníka v systéme poskytovania zdravotnej starostlivosti sme každý deň konfrontovaní s novými problémami – organizačnými i odbornými. Posledný mesiac sme zavalení rôznymi pokynmi z Úradu verejného zdravotníctva, hygienikov, Ministerstva zdravotníctva SR, ale aj celej vlády SR, ktorá svojim uznesením z 15. 3. 2020 vyhlásila v súvislosti s COVID-19 podľa čl. 5 ústavného zákona č. 227/2002 Z. z. *núdzový stav*.

Je typické, že v prostredí, kde sa začne šíriť strach sa súčasne vytvoria podmienky pre šírenie mýtov, poloprávd, dezinformácií alebo nesprávne interpretovaných teórií. Do boja s touto pandémiou sú a budú zapojení odborníci viacerých špecializácií a úlohou odborných spoločností bude poskytovať jasné a jednoznačné informácie svojim členom, kolegom z iných špecializácií, osobám podieľajúcim sa na krízovom riadení pandémie s rozhodovacími právomocami, ale aj pacientom. Tieto informácie musia byť jednoznačne podložené najaktuálnejšou medicínou založenou na dôkazoch, no vzhľadom na to, že ide o pomerne „mladé“ ochorenie, aj skúsenosti a dôkazy z oblasti diagnostiky a najmä liečby sa môžu v čase rýchlo dopĺňať či meniť.

Každý deň je verejnosť doslova bičovaná novými číslami: počet nových pozitívnych prípadov vo svete (v čase písania editoriálu takmer dva milióny), počet nových úmrtí na COVID-19 (k 13. 4. 2020 takmer 120 000), počet „novo nakazených“ v najkritickejších oblastiach, ako je aktuálne USA, v Európe stále dominuje Taliansko a Španielsko a podobne. Je potrebné si však aj v takejto situácii

zachovávať chladnú hlavu a neskĺznuť do mediálneho ošiaľu masívneho jednostranne a veľmi stroho prezentovaných údajov bez bližších, a často veľmi podstatných charakteristík. Dlhodobu aj na Slovensku doplácame na heterogénne vypisované listy o prehliadke mŕtveho, ktoré sú tiež častokrát predchádzané neobjektívnym zdravotným záznamom s diagnostickým súhrnom s prisúdením „nálepky“ ischemickej choroby srdca bez akéhokoľvek dôkazu ischemie za života pacienta. Preto niet divu, že mnohým pacientom pri náhlom úmrtí sa pripíše diagnóza infarkt myokardu a pri nízkej penetrácii pitvanosti v SR sa tejto diagnózy už nezabíja a diagnóza ostáva zaznamenaná v národných štatistikách. Som presvedčený, že obdobná situácia prevláda aktuálne aj vo svete. Mnohí (ak nie väčšina) pacienti, u ktorých sa laboratórne potvrdí pozitivita prítomnosti vírusu SARS-CoV-2 a ktorí zomrú, odchádzajú z tohto sveta s príčinnou diagnózou úmrtia COVID-19, bez ohľadu na prítomné základné a pridružené ochorenia, osobitne závažné, ktoré samy o sebe mohli viesť k úmrtiu aj bez infekcie novým koronavírusom, alebo tie, ktorých sprievodným javom je významne oslabený imunitný systém či už spontánne, alebo pod vplyvom liečby (iatrogénne). Inými slovami, pacienti zomierajú s koronavírusom, nie „na koronavírus“. Samozrejme si uvedomujem, že v oblastiach a štátoch, v ktorých sú hlásené troj- alebo štvorciferné čísla zomretých za deň ani nie je možné dosiahnuť vysokú mieru pitvanosti a k uvedeným diskrepanciám môže tiež prispievať skutočnosť, že sa v začiatkoch ani nedosiahol medzinárodný konsenzus v klasifikácii úmrtí (spočiatku kopíroval úzus využívaný pri predchádzajúcej infekcii SARS, teda pneumónia s pozitivitou SARS-CoV).

Podobne ako exponenciálne (v niektorých oblastiach dokonca faktoriálne) narastá počet infikovaných osôb novým koronavírusom, tak sa množia aj odborné články s uvedenou problematikou. Len v databáze PubMed pri zadaní hesla COVID-19 jestvuje k dnešnému dňu 3 814 odkazov. Dovolím si preto len niekoľko myšlienok, týkajúcich sa kardiiovaskulárnych prejavov, respektíve dôsledkov ochorenia COVID-19.

Vo všeobecnosti môžeme očakávať, že po prekonaní infekcie budeme konfrontovaní s dôsledkami priamymi aj nepriamymi, akútnymi i emergentnými. Rátať však treba aj s kardiovaskulárnymi následkami subakútnymi a neskôr pravdepodobne aj chronickými. Aj napriek tomu, že postupne pribúdajú optimistické správy o počte „vyliečených“ pacientov, väčšinou sa obmedzujú na negatívne laboratórne mikrobiologické vyšetrenia, nič nehovoria o „zachovanom/prekonanom“ stave kardiovaskulárneho systému, ako je to napríklad v prípade respiračného systému, kde už sú dostupné informácie u niektorých pacientov o redukcii funkčného pľúcneho parenchýmu na úkor fibrózy aj u predtým zdravých jedincov.

Súčasne prebiehajúca pandémie zasiahla do všetkých oblastí poskytovania zdravotnej starostlivosti, akútnu kardiológiu nevynímajúc. Museli sa prispôbiť organizačno-technické, personálne, materiálne, ale aj samotné diagnosticko-terapeutické postupy. Aj výbor SKS sa rozhodol pre vypracovanie odborného usmernenia pre manažment emergentných kardiologických stavov u pacientov s podozrením, alebo potvrdenou infekciou COVID-19, ktorý nájdete v tomto čísle Cardiology Letters.

Organizačné a preventívne opatrenia majú za následok *odsúvanie/presúvanie diagnostických a terapeutických postupov* pri stavoch, ktoré považujeme za elektívne a tiež preventívnych prehliadok. To pravdepodobne neostane bez konsekvencií, teoreticky môže dôjsť k vzostupu ochorení (úmrtí?) v nasledujúcom období, no na druhej strane pozorujeme pokles návštev „chronických vyhľadávčov zdravotnej starostlivosti“ alebo návštevníkov urgentných príjmov v nočných hodinách s „niekoľko dní/týždňov trvajúcimi problémami“, ktorí využívajú benevolentný systém u nás a teda sme pravdepodobne aj svedkami určitých „zázračných vyliečení“. Teraz však vážne, čo je dôležité z kardiologického hľadiska, podľa posledných údajov ESC klesol významne vo väčšine európskych kardiocentier počet výkonov, predĺžilo sa *oneskorenie riešenia pacientov s akútnymi koronárnymi syndrómami*, znížil sa počet kardiokirurgických operácií. Len ťažko by sme našli iné zdôvodnenie uvedeného javu ako strach z vyhľadania zdravotnej starostlivosti pri príznakoch akútneho koronárneho syndrómu, ktoré sa z časti prekrývajú s príznakmi COVID-19, osobitne ak je populácia zo všetkých médií masívne inštruovaná zostať doma. *To môže viesť k významnému nárastu odvrátených úmrtí a morbidít*. Vzhľadom na len pomalý nárast pozitívnych pacientov v SR a len veľmi malý počet s ťažkým priebehom vyžadujúcim si intenzívnu starostlivosť vrátane umelej pľúcnej ventilácie (k dnešnému dňu aktuálne päť pacientov na ventilačnej podpore) na

rozdiel od iných štátov, kde už došlo k „saturácii“ intenzívnych lôžok, sa to podľa nepublikovaných údajov ešte nepremietlo do nárastu počtu zomrelých. To však neznamená, že pri exponenciálnom raste SARS-CoV-2 pozitívnych pacientov a plnej obsadenosti intenzívnych lôžok k uvedenému javu nedôjde. A fakt, že údaje o pacientoch denne zomierajúcich na kardiovaskulárne ochorenia nie sú prezentované v médiách neznamená, že sa nevyskytujú a že sa v súčasnosti nezdôrazňuje, že akútne koronárne syndrómy sú rovnako emergentnou situáciou ako COVID-19. **Na rozdiel od liečby ochorenia spôsobeného novým koronavírusom vieme akútne koronárne syndrómy manažovať rýchlo a efektívne.**

Nás ako kardiológov zaujíma postihnutie kardiovaskulárneho aparátu pri COVID-19. Z doteraz publikovaných údajov vyplýva, že asi u 20 % postihnutých pacientov možno detegovať „akútne poškodenie srdca“, predovšetkým na podklade vzostupu srdcových biomarkerov, vysoko špecifických troponínov. Takýto nález sa môže spájať so zvýšenou mortalitou (1, 2). Existuje niekoľko *hypotéz mechanizmov poškodenia srdca* pri infekcii novým koronavírusom a z toho rezultujúcich fenotypov: od obrazu Tako-tsubo alebo stresovej kardiomyopatie vo všeobecnosti spôsobenej adrenergickou stimuláciou a cytokínovou búrkou, cez tachyarytmie, akútny infarkt myokardu typ 1 potencovaný paralelnou koagulopatiou alebo typ 2 indukovaný generalizovanou hypoxiou alebo hypotenziou, vírusová myokarditída mediovaná vstupom nového koronavírusu do buniek myokardu cez ACE-2 až po koronárnu mikrovaskulárnu ischémiu s multifaktoriálnou etiológiou s nepochybnou účasťou už spomínanej cytokínovej búrky. Dnes už máme aj prvé dôkazy o potvrdení prítomnosti SARS-CoV-2 priamo v myokarde, konkrétne v makrofágoch nachádzajúcich sa v myokarde identifikovaných zo vzoriek biopsie myokardu pod svetelným a elektrónovým mikroskopom (3). Tavazzi et al. uvažujú o priamom náleze vírusových partikul v myokarde pri klinicky prebiehajúcom obraze kardiogénneho šoku a akútneho poškodenia myokardu ako možnom dôsledku virémie alebo „vycestovania“ makrofágov s časticami vírusu do myokardu z pľúc. Skúsenosti z Číny poukazujú na multiorgánové postihnutie spôsobené mikrotrombami a mikroembolmi pri endotelovej dysfunkcii a cytokínovej búrke, ktoré okrem hypoxie spôsobenej postihnutím pľúcneho tkaniva prispievajú ku generalizovanej hypoxii jednotlivých orgánov.

Ako som už spomínal vyššie, prostredie v ktorom dominuje strach, vytvára živnú pôdu aj pre dezinformácie alebo nesprávne interpretované teórie a iné „zaručené

informácie“. Vzhľadom na množiace sa (a predovšetkým prostredníctvom sociálnych sietí sa šíriace) informácie o škodlivosti ACE inhibítorov a/alebo blokátorov receptora angiotenzínu II (sartanov) a potrebu ich okamžitej zmeny za iné skupiny liekov mi na tomto mieste dovoľte aspoň stručne (bez obmedzenia sa na podrobné objasnenie patofyziológie a jednotlivé teórie, ktoré nájdete aj v predkladanom čísle Cardiology Letters) uviesť, že v súčasnosti neexistujú relevantné klinické dôkazy medzi užívaním oboch skupín liekov a zvýšeným rizikom COVID-19. V súlade so závermi ostatných významných kardiologických spoločností aj SKS vydala stanovisko (presné znenie nájdete na webovej stránke SKS www.sks.sk), ktoré vychádza zo skutočnosti, že samotná obava z infekcie SARS-CoV-2 alebo jeho závažnejšieho priebehu by v súčasnosti nemala byť dôvodom na náhradu liečby ACE inhibítorom/a alebo sartanom u stabilných pacientov inou skupinou liekov. Vysadenie týchto liekov v aktuálnej pandemickej situácii považujeme v súlade so všetkými relevantnými medzinárodnými odbornými spoločnosťami za nesprávne pre reálnu hrozbu destabilizácie klinického stavu pacientov, vrátane zvýšeného rizika závažných kardiovaskulárnych príhod (akútne srdcové zlyhávanie, akútne koronárne syndrómy, NCMP a iné). K týmto situáciám môže navyše dôjsť v čase výrazne obmedzenej dostupnosti štandardnej zdravotnej starostlivosti.

Na záver len niekoľko skutočností, čo o novej pandémie spôsobenej vírusom SARS-CoV-2 vieme a čo nie.

Čo o COVID-19 vieme

- Obmedzenie kontaktov medzi ľuďmi v čo najväčšej možnej miere a dodržiavanie dostatočnej vzdialenosti medzi osobami v spoločnosti (social distancing) funguje.
- Prínosné je aj adekvátne umývanie rúk mydlom alebo dezinfekčnými prostriedkami.

Čo o COVID-19 nevieme

- Začnem s tým, že s istotou nevieme, u akej časti slovenskej populácie je v súčasnosti nový koronavírus rozšírený. Dôvodov je viacero, medzi iným bezpríznakové nosičstvo, asymptomatický priebeh infekcie, stav a spôsob testovania, aktuálne časové okno v akom bol konkrétny obyvateľ testovaný (so zreteľom na známy fakt infekčnosti pacienta v inkubačnom období) a podobne.
- Aká je skutočná spoľahlivosť testov na prítomnosť, respektíve prekonanú expozíciu vírusom SARS-CoV-2?

- Aké sú skutočne rizikové charakteristiky a komorbidity náchylnosti a závažnejšieho priebehu infekcie okrem veku v multivariálnych analýzach? Univariačne a deskriptívne vieme o pacientoch s ťažším priebehom infekcie v prítomnosti kardiovaskulárnych ochorení vo všeobecnosti, pri diabete, astme, u fajčiarov. V najväčšej doteraz publikovanej čínskej štúdií (4), v ktorej bolo zahrnutých 44 672 potvrdených prípadov, z preexistujúcich komorbidít, ktoré sa spájali s vysokou mierou smrtnosti boli kardiovaskulárne ochorenia (10,5 %), diabetes (7,3 %) a hypertenzia (6,0 %). Ako je to napríklad s obezitou?
- Pacienti s COVID-19 s respiračným zlyhaním pod obrazom syndrómu akútnej respiračnej tiesne (ARDS) pravdepodobne nepredstavujú homogénnu skupinu pacientov, keďže u časti z nich sa prejavuje „atypický“ obraz ARDS, imponujúci skôr ako poškodenie pľúc pri výškovej chorobe. Keď sa u týchto pacientov použije na ventiláciu „štandardný“ protokol s vysokým pozitívnym koncovým respiračným tlakom (PEEP – positive end-expiratory pressure), môže dôjsť ešte k väčšiemu poškodeniu pľúc. V tomto prípade niektorí autori (5) odporúčajú zvážiť najnižší možný PEEP a protokol „jemnej“ ventilácie s cieľom získať čas s minimálnym dodatočným poškodením. Gatinoni et al. uvažujú o existencii dvoch primárnych fenotypov, ktoré označuje ako „L“ a „H“. Typ L charakterizuje nízka elastancia, nízky ventiláčno-perfúzný pomer, nízka hmotnosť pľúc a nízka možnosť rekrutmentu, a naopak, typ H charakterizuje vysoká elastancia, vysoký pravo-ľavý skrat, vysoká hmotnosť pľúc a vysoká možnosť rekrutmentu. Preto by bolo vhodné hneď na začiatku identifikovať fenotyp a liečbu riadiť skôr podľa patofyziologického podkladu a kliniky ako podľa „štandardného“ protokolu vypracovaného pre ARDS.
- Ako je optimálna stratifikácia pacientov s dostatočnou mierou senzitivity a špecifity schopná predvídať závažný priebeh infekcie a akú konkrétnu kombináciu klinických ukazovateľov a humorálnych parametrov by takáto schéma mala obsahovať? V súčasnosti ku biomarkerom s negatívnym klinickým dopadom patria okrem iných: lymfopénia, vzostup D-dimérov, zvýšené hladiny troponínov, natriuretických peptidov, feritínu, LDH a interleukínu-6.
- Aké dlhodobé orgánové následky zanechá napadnutie organizmu SARS-CoV-2, predovšetkým na/v pľúcach, srdci, ale aj v mozgu?
- Aká je úloha a ako dlhodobo budú pretrvávajúť neutralizujúce protilátky? Doteraz publikované práce svedčia o veľmi variabilných hladinách u predtým jasne SARS-CoV-2 pozitívnych pacientoch a dokonca aj o nedetekovateľných hladinách u niektorých

pacientov. Okrem iných hypotéz to naznačuje, že v boji s infekciou sa u ľudí do imunitných reakcií zapája aj bunková imunita, T-bunky a možno aj cytokíny.

Dnes je už tiež zrejmé, že *nový koronavírus sa len tak skoro úplne nestratí*. Nejaký čas tu s nami (respektíve vďaka nám) ešte pobudne. Niektorí používajú vetné spojenie, že sa „budeme musieť s ním naučiť žiť“. Už teraz nás však naučil mnohé veci. Mnohých ľudí naučil základným hygienickým návykom, ľudia si pravidelne začali umývať ruky, naučili sa ako by mali správne kýchať a kašľať a podobne. Ale snáď ich naučil aj oveľa dôležitejšie veci, a to vážiť si život a možno i ľudí, ktorí sa o ich životy starajú, teda i Vás, všetkých zdravotníckych pracovníkov, ktorý tieto riadky čítate. *Pandémia COVID-19 je zároveň obdobím, kedy sa s úctou a očakávaniami vzhliada k vede a novým vedeckým objavom*, o vstupe vírusu do ľudských buniek (napríklad nielen všeobecne propagovaný vstup cez ACE-2, ale aj iné alternatívne cesty, skúmanie možného terapeutického ovplyvnenia trňového glykoproteínu CD 147 a podobne), mechanizme poškodenia jednotlivých orgánov (priamo dôsledok virémie či cytokínovej búrky?, poškodenie endotelu pri virémii s tvorbou mikrotrombov v terminálnych častiach cievneho riečiska? generalizovaná hypoxémia?), hľadajú sa rôzne terapeutické riešenia (k dnešnému dňu neexistuje žiadna špecifická cieľená liečba proti SARS-CoV-2, intenzívne sa pracuje na vývine vakcín, dokonca aj v SR). Žiadne iné opatrenia, akokoľvek drastické a silové, neporazia expozíciu vírusom tak efektívne, ako závery nových vedeckých poznatkov z oblasti medicínskeho/biomedicínskeho výskumu.

Sme svedkami prísnych každodenných opatrení nariadených vládou SR, ktoré majú za cieľ minimalizovať negatívne dopady na verejné zdravie, no zároveň si vypýtajú daň v podobe negatívnych dopadov na ekonomiku krajiny. Ale nezabúdajme, že *socioekonomický status obyvateľov má merateľný a významný dopad aj na kardiovaskulárne zdravie* (6). Týka sa to predovšetkým ľudí s nízkym socioekonomickým statusom, ktorý je komplexný a definovaný psychosociálnymi, behaviorálnymi a environmentálnymi faktormi a obmedzeným prístupom k starostlivosti a zdravým jedlám. Vládne opatrenia by preto nemali mať za cieľ úplne eradikovať vírus v čo najkratšom čase za cenu nepredstaviteľných ekonomických dôsledkov nielen pre krajinu ako takú, ale najmä pre jednotlivcov a rodiny, ktoré už pred príchodom nového koronavírusu žili na hranici „udržateľnosti“, osobitne ak sa ich bytostne dotknú opatrenia nútiace zamestnávateľov redukovať počty svojich zamestnancov. Je potrebné aj v tomto prípade hľadať „zlatú strednú cestu“. Nechcem byť pesimistom

ani zlým prorokom, no podľa môjho názoru ešte nešlo o najväčšiu pandémiu, s ktorou sme sa stretli. Dúfam však, že skúsenosti získané v tomto boji nás posilnia a budeme na ňu viac pripravení. Mentálne aj materiálne. A vlastne z každej stránky.

Čitateľom aj všetkým členom SKS prajem, aby uvedený čas počas pandémie, okrem samozrejme napĺňania svojho poslania a povinností pri starostlivosti o zdravie pacientov počas „pracovnej fázy“, využili v tej druhej, „zálohovej“ fáze na zmysluplné činnosti, ku ktorým sa „roky nevedeli dostať“ a ak bude jednou z tých činností aj napísanie manuskriptu do nášho časopisu Cardiology Letters, veľmi ma to poteší a nám všetkým prajem skorý návrat k „normálnemu“ životu v plnom zdraví.

Peter Hlivák
prezident SKS

14. apríl 2020

Literatúra

- Huang C, Wang Y, Li X, 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.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020 Feb 7. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585> [Epub ahead of print].
- Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliato M, Sciutti F, Bottazzi A, Sepe PA, Resasco T, Camporotondo R, Bruno R, Baldanti F, Paolucci S, Pelenghi S, Iotti GA, Mojoli F, Arbustini E. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail*. 2020 Apr 10. doi: 10.1002/ehf.1828. [Epub ahead of print]
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. Published online February 24, 2020. doi:10.1001/jama.2020.2648
- Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. Covid-19 Does Not Lead to a „Typical“ Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Mar 30. doi: 10.1164/rccm.202003-0817LE. [Epub ahead of print]
- Schultz WM, Kelli HM, Lisko JC, Varghese T, Shen J, Sandesara P, Quyyumi AA, Taylor HA, Gulati M, Harold JG, Mieres JH, Ferdinand KC, Mensah GA, Sperling LS. Socioeconomic Status and Cardiovascular Outcomes: Challenges and Interventions. *Circulation*. 2018 May 15;137(20):2166–2178. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029652. Review.