

Gerontocardiology: COVID-19

Gerontokardiológia: COVID-19

Dúbrava M¹, Jánošíová J¹, Koščálová A², Šuba J ml.¹

¹I. klinika geriatric LFUK a UN Bratislava, Slovenská republika

Dubrava M, Janosiova J, Koscalova A, Suba J jr. **Gerontocardiology: COVID-19.** Cardiology Lett. 2020;29 (5–6):293–302

Abstract. Since December 2019, the COVID-19 pandemic, caused by the “new virus” SARS-CoV-2, has changed the way the world runs. In the majority of cases, the course of the infection is asymptomatic or only mild symptoms are present: however it can also be serious and even lethal. Here, seniors are at special COVID-19 risk. The disease attacks mainly the respiratory system, but other systems, the cardiovascular system being one of them, are frequently affected as well. In this review, we offer one way of looking at what we know of the cardiovascular consequences of COVID-19 in seniors. Ref. 83, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: COVID-19 – cardiovascular system – myocard – arrhythmias – thrombosis – geriatrics – senior

Dúbrava M, Jánošíová J, Koščálová A, Šuba J ml. **Gerontokardiológia: COVID-19.** Cardiology Lett. 2020;29 (5–6):293–302

Abstrakt. Od decembra 2019 ochorenie COVID-19 spôsobené „novým vírusom“ SARS-CoV-2 zásadne zmenilo fungovanie sveta. Zväčša je síce asymptomatické alebo sprevádzané miernymi príznakmi, máva však aj ťažký priebeh s následnou letalitou. Osobitne riziková voči tejto infekcii sú seniori. COVID-19 sa dominantne prejavuje postihnutím respiračného systému, často sú však poškodené aj iné orgánové systémy, medzi nimi kardiovaskulárny. V tejto stati ponúkame jeden z možných pohľadov na to, čo vieme o kardiovaskulárnych prejavoch COVID-19 u seniorov. Lit. 83, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: COVID-19 – kardiovaskulárny systém – myokard – arytmie – trombóza – geriatrica – senior

1. Východiská

Ochorenie COVID-19 sa u seniorov prejavuje klinicky významne. Vzhľadom na orgánovú lokalizáciu patrí kardiovaskulárny (KV) systém (KVS) medzi frekventovane postihnuté sústavy. O tom máme aj v domácom písomníctve od začiatku pandémie súhrnné informácie (1). V jednej z najpostihnutejších európskych krajín – Španielsku – vydali ku KV manifestácii COVID-19 u seniorov veľmi rýchlo spoločné stanovisko národná kardiologická a geriatrická spoločnosť (2) a neskôr bol publikovaný analogický dokument v Taliansku (19 strán vlastného textu, z nich však väčšina „teoreticky – molekulárne“ zameraných) (3).

Poškodenie KVS zásadným spôsobom spolurozhoduje o prognóze (aj quoad vitam) pacienta. V tejto stati ponúkame jeden z možných pohľadov na to, čo doposiaľ o COVID-19 vieme v gerontokardiológii: v prvých dvoch častiach uvádzame krátku rekapituláciu základných poznatkov o COVID-19 fokusovaných na seniorov, ktoré sme podrobnejšie prezentovali nedávno (4), následne ju vsádzame do KV kontextu.

Keďže ide o „nové ochorenie“, dostupné klinické dáta k nemu sú zvyčajne získané z observačných a retrospektívnych štúdií, ktoré spravidla analyzovali hospitalizovaných pacientov, t. j. pacientov s ťažším alebo ťažkým priebehom ochorenia (preto, ak nie je v ďalšom texte explicitne uvedené inak, prezentované údaje sa vzťahujú práve k hospitalizovaným

Z ¹I. kliniky geriatric LFUK a UN Bratislava a ²Kliniky infektológie a geografickej medicíny UNB, LFUK a SZU Bratislava, Slovenská republika
Do redakcie došlo dňa 11. novembra 2020; prijaté dňa 25. novembra 2020

Adresa pre korešpondenciu: Doc. MUDr. Martin Dúbrava, CSc., I. klinika geriatric UNB a LFUK, Limbová 5, 833 05 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: martin.dubrava@fmed.uniba.sk

pacientom). Analogicky nie je dostatok vekovo špecifických klinických informácií o (KV) priebehu COVID-19 a o klinických situáciách v rámci väčších diagnostických skupín (typicky: uvedené sú dáta o „arytmiách“, už sa však neuvádza ich spektrum alebo sa prezentuje „KV ochorenie“ bez jeho špecifikácie). Ťažko si spomenúť, kedy naposledy boli lekári pri porovnateľne závažnej chorobe nútení konať s takou mizivou podporou medicíny dôkazov.

2. COVID-19 – základné fakty

COVID-19 sa objavil ako „nová choroba“ v decembri 2019 v čínskom meste Wu-chan (viac ako 11 miliónov obyvateľov) (5). Vyvolávajúci „nový vírus“ SARS-CoV-2 bol identifikovaný 3. januára 2020 (6). V Európe bol prvý pacient zrejme diagnostikovaný 20. februára 2020 v Taliansku (7). Na Slovensku bol prvý COVID-19 pacient (A. Č.) hospitalizovaný 5. marca 2020 na Klinike infektológie a geografickej medicíny UNB, LFUK a SZU Bratislava.

Infekcia SARS-CoV-2 vírusom sa šíri najmä aerosólom a mikrovapôčkami rozptýlenými infikovanou osobou pri rozprávaní, kašli, kýchaní a podobne, čo je potenciovane spevom, krikom, smiechom. Pamätne megaohniská na začiatku šírenia COVID-19 v Európe, ktoré vznikli pri futbalových zápasoch (Miláno, Lyon, Liverpool) alebo karnevalových veseliciach (Heinsberg), u nás napríklad na svadbách počas druhej COVID-19 vlny na Orave či severovýchode Slovenska. Molekulárne mechanizmy inkorporované do patogenézy COVID-19 závisia aj od veku (3, 8).

COVID-19 môže prebehnúť buď asymptomaticky (vtedy ide o nosiča vírusu, ktorý je potenciálne infekčný a epidemiologicky nebezpečný; odhaduje sa, že títo infikovaní tvoria 15 % SARS-CoV-2 pozitívnych) (9), alebo s nešpecifickými a nevýraznými príznakmi. Môže však mať aj ťažší alebo ťažký priebeh s vysokou horúčkou, výraznou slabosťou, myalgiami, dýchavicou, kašľom, stratou čuchu a chuti, menej často s hnačkou, vracaním, cefaleou a inými ťažkosťami. V takom prípade sú patologickým substrátom pľúca [typicky obojstranná intersticiálna pneumónia, spôsobujúca až syndróm akútnej dychovej tiesne (Acute Respiratory Distress Syndrome)], myokard, mozog, obličky a iné orgány, pričom dochádza k vystupňovanej trombogenéze. Jednou z príčin ťažšieho priebehu ochorenia je tzv. „cytokínová búrka“ – neprimerane silná reakcia imunitného systému na SARS-CoV-2 vírus (10), pri ktorej sa z tkanív do krvi rýchlo a v nadmerných množstvách vyplavujú prozápalové cytokíny [interleukín 1 a 6 (IL-1, IL-6), interferón (IF), tumor nekrotizujúci faktor α]. K výraznému klinickému zhoršeniu iníciaľne stabilizovaného stavu zvyčajne dochádza v druhom týždni ochorenia. Nateraz neexistuje algoritmus, ktorý by na začiatku COVID-19 umožňoval spoľahlivejšie predpovedať, do akej závažnosti sa ochorenie u konkrétneho pacienta

vyvinie. Predikčné modely sa však začínajú objavovať, a to špecificky aj pre seniorov (11, 12). Pri kontagiozite a počte SARS-CoV-2 infikovaných môžu absolútne počty ťažšie a ťažko COVID-19 chorých zahltiť systém poskytovania zdravotnej starostlivosti (ZS), a tým primárne nepriaznivé dôsledky choroby ďalej znásobovať.

Slovenské údaje o priebehu ochorenia ešte oficializované neboli. V najbližšom zahraničí [v Českej republike (ČR)] bolo od začiatku pandémie do 20. septembra 2020 viac ako 75 % infikovaných hodnotených ako bezpríznakových alebo s miernym priebehom a menej ako 4 % infikovaných vyžadovali hospitalizáciu (13). Ťažký priebeh (definovaný ako ťažká pneumónia) sa spočiatku v Číne popisoval u 16 % pacientov (14). Neskôr tento podiel klesal a napríklad v septembri 2020 bol v ČR uzavretý v 0,8 % (oproti 4,3 % v marci a apríli (13).

3. COVID-19 u seniorov – základné fakty

Klinické príznaky COVID-19 neboli doteraz rozsiahlejšie analyzované podľa veku. Odôvodnene však možno očakávať, že aj v prípade tejto choroby bude platiť všeobecná geriatrická zákonitosť o atypickom, mikrosymptomatickom (typicky: infekcie u seniorov zvyčajne prebiehajú s menej výrazným zvýšením teploty než v mladšom veku) a oligosymptomatickom priebehu ochorenia v senu. To môže o. i. viesť k oneskorenému stanoveniu diagnózy, čo v tomto prípade môže znamenať nielen zhoršenie prognózy pre daného pacienta, ale naisto zvyšuje epidemiologické riziko šírenia ochorenia na rodinných príslušníkoch, spolubývajúcich, ošetrovateľský a zdravotnícky personál.

Na Slovensku (SR) k 1. októbru 2020 predstavovali 65-roční a starší pacienti 11,1 % spomedzi pacientov, ktorí boli od začiatku pandémie pozitívne testovaní na SARS-CoV-2 vírus (15), podobne v ČR to v období 1. – 20. septembra 2020 bolo 9,2 % spomedzi 24 672 diagnostikovaných (13). V Európe (16) išlo o viac ako dvojnásobok seniorov – 23,1 %. Prítomnosť SARS-CoV-2 bola v SR u 65-ročných a starších potvrdená v 0,13 % (u 0- až 19-ročných takisto v 0,13 %, u 20- až 64-ročných v 0,24 %; vlastný prepočet podľa stavu obyvateľstva k 31. decembru 2019) (17). Tieto čísla o vekovo špecifickej incidencii na Slovensku teda nevyznačujú seniorov ako najrizikovejšiu skupinu. Podstatne nižší záchyt SARS-CoV-2 u seniorov v SR oproti Európe môže súvisieť s včasnými a rozsiahlymi protiepidemickými opatreniami, ktoré SR pri prvej vlne COVID-19 prijala, a ktoré slovenskí seniori vzhľadom na svoju historickú skúsenosť so štátnymi autoritami zrejme dodržiavali disciplinovanejšie než „priemerný európsky senior“, s nižším počtom sociálnych kontaktov seniorov na Slovensku, vysokým zastúpením obyvateľstva v rurálnych oblastiach a nízkym podielom seniorov žijúcich v domovoch sociálnych služieb (4).

Dôležitá je však nielen frekvencia ochorenia, ale aj jeho závažnosť. Vo všeobecnosti literatúra uvádza, že seniori majú

vzhľadom na ich fyziologickú imunosenescenciu (18) a zvyčajnú polymorbiditu ťažší priebeh COVID-19 než mladší ľudia. Za rizikové preexistujúce ochorenia sa považujú najmä obezita, cukrovka, artériová hypertenzia, chronické respiračné ochorenia a ochorenia s imunosupresívnym efektom (19). Osobitne rizikovou skupinu medzi seniormi tvoria tí, čo žijú v domovoch sociálnej starostlivosti a analogických inštitúciách (DSS) (20, 21). Je exaktne preukázané, že excesívna mortalita seniorov počas obdobia COVID-19 je podstatne vyššia, ak žili v DSS (22). Príčinou je viac vyjadrená polymorbidita a krehkosť obyvateľov DSS, alebo epidemiologické riziká takýchto domicilov (prenos infekcie medzi klientmi, z personálu na klientov). Ďalšou zreteľne rizikovejšou skupinou sú seniori (v porovnaní so seniorkami) (23). Informácie, ktoré by situáciu dokumentovali na Slovensku [o vekovo špecifickú SARS-CoV-2 pozitívite, COVID-19 morbidite (t. j. o symptomatických pacientoch)], hospitalizovanosti, ventilovanosti či letalite nateraz nie sú v SR verejne prístupné.

Medzi prvými pacientmi v Číne bol priemerný vek zosnulých 70 rokov a 96 % zomretých bolo starších ako 50 rokov (24). V USA „Centers for Disease Control and Prevention“ ukázali, že vekom prudko stúpala hospitalizovanosť COVID-19 pacientov (prakticky lineárne z 0,1 u 5- až 17-ročných na 17,2 na stotisíc 85-ročných a starších) (25), analogické informácie boli publikované z Číny (hospitalizáciu vyžadovalo 1,1 % infikovaných vo veku 20 až 29 rokov, s priebežným nárastom vekom na 18,4 % u 80-ročných a starších pacientov) (26). Aktuálna prehľadová práca (27) (pracujúca s údajmi z 33 selektovaných štúdií) zistila exponenciálny vzťah medzi vekom a COVID-19 letalitou (vo veku 55 – 65 – 75 – 85 – 90 a viac rokov bola 0,4 – 1,3 – 4,2 – 14 – viac ako 25 % z pacientov s manifestnou COVID-19), pričom letalita bola podstatne vyššia ako letalita spôsobená sezónne chrípkou (čo potvrdzuje aktuálny prehľad Eurostatu (28): v máji až júni 2020 tvorilo 161 000 úmrtí 70-ročných a starších 96 % zo 168 000 dodatočných úmrtí, t. j. úmrtí prevyšujúcich priemernú mortalitu, v rokoch 2016 – 2019). Potvrdili sa tak iníciaľne zistenia o vzťahu veku a COVID-19 letality (26). Priame porovnanie COVID-19 letality medzi krajinami je limitované rôznymi spôsobmi, ako sa v jednotlivých štátoch úmrtie pripisuje na vrub COVID-19 (hoci štandardizačný nástroj WHO je k dispozícii (29); na Slovensku sa za zosnulých na COVID-19 do októbra 2020 považovali len tí, u ktorých bola ako bezprostredná príčina smrti sekčne overená SARS-CoV-2 pneumónia).

Komplexný pohľad na závažnosť priebehu COVID-19 u seniorov ponúkajú napríklad informácie z ČR (13) (za obdobie 1. – 20. september 2020, keď tam bolo dovedna diagnostikovaných 24 672 SARS-CoV-2 pozitívnych ľudí): hoci 65-roční a starší tvorili „len“ 9,2 % spomedzi osôb s potvrdeným SARS-CoV-2, medzi hospitalizovanými tvorili 62,2 %, medzi pacientmi s ťažkým priebehom ich bolo 75,1 % a medzi zomretými dokonca 93,8 %. Vysokú rizikovosť seniorov s COVID-19 potvrdzujú aj údaje z Číny: medzi seniormi bolo 33 % ťažko alebo kriticky

chorých, 35,4 % si vyžadovalo umiestnenie na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS), 31,6 % malo respiračné zlyhanie a ich pobyt v nemocnici bol dlhý – medián 21 dní, čo bolo podstatne a signifikantne viac ako v mladších vekových skupinách (30).

Zlovestne pre geriatriciu i etiku pôsobí informácia zo súboru 1 321 francúzskych COVID-19 pacientov, že pri letalite stúpajúcej vekom (< 65-roční: 8 %, 65- až 80-roční: 21 %, > 80 rokov: 38 %) s ním klesala hospitalizovanosť na JIS (31). Európska spoločnosť geriatrickej medicíny už 12. marca 2020 konštatovala, že ani pri pandémie COVID-19 nemá byť kritériom prístupu k špecializovanej nemocničnej starostlivosti, teda ani liečby na jednotkách intenzívnej starostlivosti, chronologický vek (32).

4. COVID-19 a preexistujúce kardiovaskulárne ochorenia u seniorov

Už u prvých pacientov s COVID-19, ktorí boli pre jej závažnejší priebeh hospitalizovaní vo Wu-chane (3. január – 16. marec 2020), sa potvrdili zákonité očakávania vyplývajúce zo všeobecných poznatkov o vekovo špecifickom výskyte chorôb, že 60-roční a starší pacienti budú mať podstatne a signifikantne častejšie kľúčové preexistujúce KV ochorenia ako mladší (33): artériovú hypertenziu (AH) mali v 51,5 % a koronárnu chorobu srdca (CAD) v 16,3 %. Okrem nich mali frekventovane aj ďalšie s KVS úzko interferujúce choroby – cukrovku (DM) v 16,9 % alebo prekonanú cievnu mozgovú príhodu (CMP) v 6,8 %. Tento rámec potvrdzovali aj analýzy neskoršej seniorskej pacientúry (34), respektíve chorých v iných štátoch. Robustná metaanalýza (35) (zahŕňajúca 8 497 pacientov z 26 štúdií) potom zhrnula, že riziko mortality pri COVID-19 je signifikantne zvýšené, a to pri KV ochorení bez koronárnej choroby srdca (CAD) 2,03-krát, pri KV ochorení s CAD 1,96-krát, pri CAD 1,9-krát, pri AH 1,73-krát, pri cerebrovaskulárnom ochorení 1,76-krát a pri DM 1,59-krát. To neprekvapuje, ak si uvedomíme všeobecnú zákonitosť geriatrickej, že preexistujúce ochorenia vytvárajú homeostenózu homeostázy, a tak redukujú kompenzačné schopnosti organizmu. Veľmi inštruktívnym je v tomto smere pojem „smrteľné kvarteto“ – vysoký vek, srdcové zlyhanie (SZ), pľúcne ochorenie a COVID-19 (36). Z patofyziologického hľadiska je mimoriadne zaujímavé zistenie, že u 5 457 seniorov (priemerný vek 75 rokov) bola zistená vyššia hladina sérového angiotenzín konvertujúceho enzýmu 2 (ACE2), ak mali DM alebo boli obézni (ale nižšia bola u mužov než u žien) (37).

5. COVID-19 a poškodenia kardiovaskulárneho systému seniorov

COVID-19 sa u seniorov rozvíja pri KV zmenách, ktoré súvisia so starnutím, a spravidla aj pri vyššie zmienených KV ochoreniach. Neprekvapuje to preto, že aj pre KV ochore-

nia komplikujúce priebeh COVID-19 platí, že už u prvých pacientov s COVID-19, ktorí boli pre jej závažnejší priebeh hospitalizovaní, sa potvrdilo, že 60-roční a starší pacienti mali podstatne a okrem arytmií signifikantne častejšie komplikujúce KV situácie: akútne poškodenie myokardu v 21,6 % (diagnostikované, ak hladina troponínu I bola $> 0,04$ ng/ml; pritom u pacientov s preexistujúcim KV ochorením to bolo v 31,5 %, čo bolo významne viac ako u pacientov bez neho, u ktorých k tomuto poškodeniu došlo v 7,8 %), srdcové zlyhanie [diagnostikované vekovo modifikovanou hladinou aminotermínu pro mozgového nátriuretického peptidu (NTproBNP)] v 14,5 %, arytmia (nová alebo zhoršená) v 23,1 % (33). U 75-ročných a starších bola frekvencia týchto komplikácií ešte výraznejšia: akútne poškodenie myokardu sa vyskytlo v 47,3 % (u pacientov s preexistujúcim KV ochorením to bolo v 52,9 %, čo bolo signifikantne viac ako u pacientov bez neho, u ktorých k tomuto poškodeniu došlo v 28,6 %) a srdcové zlyhanie v 21,4 %; iste je povšimnutiahodné, že arytmia sa u starších seniorov vyskytla zriedkavejšie ako u mladších (60- až 74-ročných) – 18,7 vs. 25,0 %. Akútne poškodenie myokardu a srdcové zlyhanie boli navyše výrazne asociované s letalitou [pomer šancí (OR) multivariačne 3,7 a 4,8]. Analogické zistenia priniesli aj nasledujúce skúmania, a to aj v iných krajinách (38).

Patologicko-anatomické koreláty uvedených KV ochorení pri COVID-19 v tkanivách KVS predstavujú ložiská lymfocytárneho zápalu (najmä T CD4+), infiltrácia inými zápalovými bunkami (najmä makrofágmi), akútna nekróza myocytov, apoptotické telieska, vírusové inklúzie v endoteli, fibrínové tromby v kapilárach a malých cievach (39).

Chceme poukázať aj na praktickú stránku manažmentu seniora s ochorením KVS v čase COVID-19 pandémie. V KV centrách nebola pred vypuknutím pandémie zrejme situácia s personálom natoľko napnutá ako v „rajónnych nemocniciach“, a to začínajúc od sanitárov, ktorí sú potrební na zabezpečenie transportu seniorov na vyšetrenia v areáli nemocnice (nemusi hneď ísť o MR, začnime transportom na „banálny“ RTG hrudníka alebo na echokardiografické vyšetrenie). Môžeme mať zlé tušenie, že v čase pandémie sa dostupnosť vyšetrení aj pre hospitalizovaného seniora (bez zreteľa na to, či má alebo nemá COVID-19) zhorší už len z takéhoto „prízemného dôvodu“, ku ktorému sa pripočítava znížená kapacita vyšetrovacích zložiek (pre redukciu ich vlastného personálu, časové okná potrebné na dezinfekciu, ...). Bez potrebných vyšetrení však môže byť napríklad preklad seniora na vyššie KV pracovisko buď nereálny, alebo otázný, ale oneskoriť sa môže aj menej sofistikovaná liečba. Pritom práve jej včasný začiatok významne spolurozhoduje o tom, či sa podarí zvrátiť priebeh závažnejšieho COVID-19.

5.1. COVID-19 a poškodenie myokardu

K poškodeniu myokardu pri COVID-19 dochádza viacerými mechanizmami (musíme predpokladať, že v realnej praxi sa

vždy do istej miery prelínajú): hypoxémiou myokardu [pri respiračným obmedzením navodenej hypoxémii krvi, hypotenzii, tachyarytmiách; ak by bol vzostup troponinémie sprevádzaný aj korešpondujúcimi elektrokardiografickými (EKG) zmenami, respektíve symptomatickou, išlo by o infarkt myokardu (IM) druhého typu], (mikro)trombami (pri endotelovej dysfunkcii a koagulopatii; ak by bol vzostup troponinémie sprevádzaný aj korešpondujúcimi EKG zmenami, respektíve symptomatickou a bol by preukázaný koronárny trombus, išlo by o IM prvého typu), myokarditídou (skutočná vírusová myokarditída sa zrejme pri COVID-19 vyskytuje zriedkavejšie, ako sa pôvodne očakávalo; replikácia SARS-CoV-2 v myocytoch zatiaľ nie je potvrdená), do úvahy prichádza aj stresová kardiomyopatia pri ťažkom priebehu COVID-19.

Elevácia troponínov u hospitalizovaných COVID-19 nie je vôbec zriedkavá – pozorovala sa v rozpätí 19,7 – 27,8 % (40, 41). Frekvencia poškodenia myokardu výrazne vzrastá vekom (napríklad spomedzi 1 000 pacientov to u mladších ako 60 rokov bolo v 4 %, u 60- až 74-ročných v 12,5 % a u 75-ročných a starších v 31 %) (42). Pritom je výrazne prognosticky nepriaznivá – zreteľná je jej asociácia o. i. s malígnymi arytmiami a letalitou (43).

5.2. COVID-19 a arytmie

COVID-19 prináša viacero abnormalít, ktoré sú inkorporované v patogenéze arytmií: hypoxiu myokardu, poruchy vnútorného prostredia, neurohumorálne zmeny spojené s inflamačným stresom atď. Preto je asociácia COVID-19 so zvýšenou incidenciou arytmií očakávateľná. Aritmie skutočne patria medzi najčastejšie KV komplikácie COVID-19 (vyskytli sa v 7,4 – 16,7 %) (44, 45), špecificky u seniorov ($n = 339$, priemerný vek 71 rokov) boli zachytené v 10,4 % (bez sínusovej tachykardie), pričom to bolo podstatne častejšie u zosnulých než žijúcich (20,6 vs 8,1 %, $p < 0,001$) (34). Incidencia arytmií pri COVID-19 rastie s jeho klinickou závažnosťou a vekom pacientov (46).

Zdá sa, že najčastejšou arytmiou de-novo vzniknutou počas COVID-19 je fibrilácia predsiení (AF; napríklad u 390 COVID-19 pacientov v Izraeli AF tvorila 80 % novovzniknutých porúch rytmu) (46). Z praktického hľadiska je jednou z rozhodujúcich situácií súbeh AF, tromboprophylaxie (ktorá je u seniorov apriórne indikovaná častejšie ako v mladšom veku) a hemokoagulačnej nerovnováhy, ktorú COVID-19 typicky navodzuje – všeobecné odporúčania meritórnych spoločností nateraz nie sú k dispozícii, preto sa pri indikovaní antikoagulácie zatiaľ budeme prikláňať k individuálnemu posudzovaniu jej rizík u COVID-19 seniora. Pozornosť si zaslúži zistenie, že amiodarón in vitro inhibuje šírenie SARS-CoV-2 (47). Osobitne opatrní musíme byť pri liečbe antiarytmikami predlžujúcimi QT interval, pretože toto riziko sa môže kombinovať s liečbou samého COVID-19, o ktorej hovoríme v časti 5.6.

5.3. COVID-19 a zlyhanie srdca

Zákonným dôsledkom poznania, že SARS-CoV-2 často spôsobuje poškodenie myokardu, a že prozápalové cytokíny sú negatívne inotropné, je vysoká frekvencia SZ pri COVID-19 (niektoré údaje o nej sme prezentovali v časti 5). U seniorov je odlišenie dýchavice kardiogénnej a respiračnej komplikované aj preexistujúcim chronickým SZ (napríklad vo veľkej španielskej štúdii (48) ho malo 4,9 % priemerne 62-ročných COVID-19 pacientov). To sa navyše spája s razantným zvýšením mortality, ak sa k nemu pridá COVID-19 (napríklad u pacientov priemerného veku 79 rokov so SZ, ktoré vyžadovalo hospitalizáciu, bolo zvýšenie ich nemocničnej mortality 4,7-násobné a dosiahlo 50 %) (49). Akútne SZ bolo u 3 080 COVID-19 pacientov počas jarnej vlny pandémie v Madride zaznamenané v 2,5 % (48), dramaticky sa však týkalo najmä seniorov (priemerný vek pacientov s/bez akútneho SZ bol 78,6/61,8 rokov, $p < 0,001$, pomer šancí pre každých 5 rokov veku 1,28).

Srdcové zlyhanie je definované ako syndróm (50) a nemožno ho redukovat' na „laboratórnu hodnotu“ (zvýšenie NTproBNP). K tomu pri COVID-19, keď je nevyhnutné dodržiavať protiepidemické opatrenia, zvädza komplikovaná logistika pri vyšetrovaní pacienta. Obmedzené sú už zvyčajné elementárne diagnostické procedúry (začnúc od auskultácie pľúc lekármi v celotelových overaloch s kapucňou, končiac transportom pacienta na RTG hrudníka alebo pojazdného RTG prístroja a laboranta k lôžku pacienta). Výraznú pomoc pre diferenciálnu diagnostiku dýchavice pri SZ a pri COVID pneumónii, osobitne u zvyčajne zle transportovateľných a horšie spolupracujúcich seniorov, ponúka jednoduchá ultrasonografia hrudníka realizovaná pri lôžku pacienta „v ruke držaným ultrazvukovým prístrojom“ (51), a to s podstatne menším epidemiologickým rizikom pre personál, ako iné alternatívy.

5.4. COVID-19 a tromboembolizmus

Fibrinolytická kapacita je u seniorov nižšia ako u ľudí v produktívnom veku (52). SARS-CoV-2 poškodzuje bunky, tie uvoľňujú zápalové molekuly, ktoré aktivujú koagulačný systém. Vstupom do endotelových buniek vírus indukuje endotelitídu. Nevyregulovaná imunitná odpoveď organizmu na infekciu ďalej podporuje endotelovú dysfunkciu a vedie k zmene mikrovaskulárnej permeability. Medzi časté abnormality patrí zvýšenie produkcie aktivátora plazminogénu, oslabenie fibrinolytickej kapacity, zvýšenie koncentrácie fibrinogénu a faktora VIII, predĺženie protrombínového a parciálneho trombotoplastínového času (53). Stav môže vyústiť do spotrebovania antitrombínu a diseminovanej intravaskulárnej koagulácie. Pri COVID-19 frekventovane vznikajú početné mikrotromby a tromby vo väčších artériách i vénach. Výsledkom je akcentácia poruchy perfúzie tkanív a tromboembolické príhody (TE) (54). Zrkadlom prokoagulačného stavu pri COVID-19 sú časté nálezy zreteľne zvýšenej koncentrácie D-dimérie a fibrindegradačných produktov.

Riziko trombózy pri COVID-19 zápale zvyšuje, podobne ako v iných situáciách u seniorov, jeho kombinácia s inými rizikami: typicky ide o imobilitu a dehydratáciu (či už preexistujúce alebo COVID-19 vyvolané) a chronickú vénovú chorobu, ktoré sa u seniorov vyskytujú veľmi často [napríklad v slovenských podmienkach bolo pred érou COVID-19 spomedzi hospitalizovaných 65-ročných a starších pacientov imobilných 23,7 %, pričom vo veku 90 rokov to bolo až 44,4 % (55), a dehydratovaných 21 % (56)].

Treba pripomenúť, že exaktná diagnostika trombózy a tromboembolizmu je u COVID-19 pacientov mimoriadne sťažnená (pre nedostupnosť potrebných vyšetrení pri nedostatku personálu alebo limitovaných možnostiach pacienta na ne transportovať), preto musíme reálne rátať s ich zreteľným poddiagnostikovaním. U holandských COVID-19 pacientov (57) s priemerným vekom 64 rokov, s ťažkým klinickým priebehom – pneumóniou, ktorí boli hospitalizovaní na JIS a dostávali trombotrofylaxiu minimálne v štandardných dávkach, pričom 9 % bolo antikoagulovaných už pri prijatí, bola incidencia trombotických udalostí [akútna pľúcna embólia, hlboká žilová trombóza (HŽT), ischemická CMP, IM, systémová embolizácia] 31 % (vénové v 27 % a artériové v 4 %; najčastejšie sa vyskytla pľúcna embólia – v 13,6 % pacientov), hoci špecifické vyšetrenia na ne boli realizované len pri klinickom podozrení; vek bol nezávislý prediktor trombotických komplikácií (pomer rizika 1,05 za každý rok). Spomedzi 81 pacientov s priemerným vekom 60 rokov s ťažkým priebehom COVID-19, ktorí boli hospitalizovaní na JIS, sa HŽT potvrdila v 25 %, pričom ňou postihnutí pacienti boli starší než pacienti bez HŽT – priemerne mali 68 rokov (58). Aktuálne medzinárodné odporúčania hovoria o trombotrofylaxii LMWH pre všetkých hospitalizovaných COVID-19 pacientov, ak nemajú kontraindikácie (aktívne krvácanie alebo $Tr < 25 \times 10^9/l$) (59).

COVID-19 môže kvôli rozlade hemoragickej kaskády, trombocytopénii a hypofibrinogénii vyskytujúcej sa pri ťažkom priebehu spôsobovať nielen dominujúce trombotické, ale aj krvácavé komplikácie. Toto riziko sa môže výraznejšie prejavíť u pacientov na preexistujúcej antiagregačnej či antikoagulačnej liečbe. Tých je medzi seniormi množstvo – užívajú ich pre také frekventované klinické situácie, ako srdcový či mozgový infarkt, fibrilácia predsiení, po intervenčných procedúrach atď. Dospelá nie je dostatok dôkazov na to, aby sa takáto liečba prerušovala či redukovala paušálne. Teraz sa posudzuje individuálne podľa rizika krvácania. Odlišná môže byť situácia pri „novoindikovanej KV liečbe“, t. j. liečbe, ktorá by bez COVID-19 bola metódou voľby, ale pri COVID-19 môže byť vďaka koagulopatii či trombocytopénii absolútne alebo relatívne kontraindikovaná – typicky ide o trombolýzu (54). Na druhej strane sa už trombolýza použila v „off-label“ režime u COVID-19 pacientov (vrátane 75-ročného) s respiračným zlyhaním, ktoré pri COVID-19 vzniká zrejme najmä pre oklúziu pľúcnych ciev mikrotrombami (60).

Iným praktickým zadaním je rozhodnutie o tom, pre akú antikoaguláciu sa v prípade jej indikovania (z akýchkoľvek dôvodov) rozhodneme. Pri jestvujúcom nedostatku tvrdých dát by sme mali brať do úvahy aj elementárne prevádzkové podmienky: non-vitamín K orálne antikoagulanty (NOAK) potrebujú v porovnaní s heparínmi „menej servisu okolo pacienta“, čo môže byť pri rozhodovaní veľmi dôležitým faktorom vzhľadom na všeobecnú núdzu o zdravotnícky personál. Navyše istá malá talianska štúdia preukázala, že seniori užívajúci NOAK pred vznikom COVID-19 mali významne nižšiu mortalitu ako tí, ktorí NOAK neužívali (pomerné riziko 0,38, $p = 0,01$; 70 pacientov s priemerným vekom 79 rokov) (61).

5.5. COVID-19 a renín-angiotenzín-aldosterónový systém

Od roku 2003 je známe, že ACE2, ktorý je lokalizovaný v bunkovej membráne (najmä vo faryngu, dýchacích cestách, ale aj v pneumocytoch typu 2, kardiomyocytoch, lymfocytoch, hladkých svaloch ciev a zažívacieho traktu, pečeni, obličkách, neurónoch a inde) (62), je receptorom pre vstup koronavírusov do bunky (63). Aktuálne sa to špecificky potvrdilo aj pre SARS-CoV-2 (64) (a vieme už i to, že vstup do bunky mediuje aj neuropilín-1) (65). Koronavírus sa na ACE2 nadväzuje svojím hrotovým proteínom. Fyziologicky ACE2 konvertuje angiotenzín II (proinfračný a prooxidačnosťosťosť) na angiotenzín-(1-7) (antiinfračný a redukujúci oxidačný stres) a angiotenzín I na angiotenzín-(1-9). ACE2 je síce do veľkej miery podobný angiotenzín konvertujúcemu enzýmu (ACE), ale ACE inhibítory (ACEI) ho neblokujú. Po nadviazaní vírusu na ACE2 receptor a jeho internalizovaní dochádza k „downregulovaní“ tohto receptora, čo sa považuje za obrannú reakciu organizmu, obmedzujúcu ďalší intracelulárny prienik vírusu (9). Tým sa však zároveň redukuje fyziologická degradácia „škodlivého“ angiotenzínu 2 a tvorba „ochranného“ angiotenzínu -(1-7). Enzýmy (disintegrín a metaloproteináza 17) označované ako ADAM17 uvoľňujú ACE2 z membrány do extracelulárnej tekutiny, kde sa potom nachádza ako solubilný ACE2. Ten už samozrejme nedokáže sprostredkovať vstup vírusu do bunky, naopak, udržuje ho v extracelulárnej tekutine. Angiotenzínový receptor 1 zvyšuje aktivitu ADAM17, a tým zvyšuje množstvo solubilného ACE2. To zamedzuje blokátory angiotenzínových receptorov (ARB, sartany).

Pri liečbe ACEI a sartanmi sú hladiny ACE2 zvýšené. Rýchlo po objavení sa COVID-19 sa v odbornej verejnosti a následne medzi obyvateľstvom začal šíriť teoretický predpoklad, že inhibícia liekmi ovplyvňujúcimi renín-angiotenzín-aldosterónový systém (RAAS), t. j. ACE inhibítormi, sartanmi a neprilyzínom s ARB (ARNI), môže up-reguláciou ACE2 zvyšovať pravdepodobnosť COVID-19. Znamenalo by to „druhá katastrofa“, lebo prenasťavovanie množstva (v SR asi milión) (66) pacientov, dominantne seniorov, liečených týmito liekmi pre závažné ochorenia (AH a SZ) na inú medikáciu v čase pandémie obmedzenej dostupnosti štandardnej ZS by určite prinieslo

prudký vzostup morbidít a mortality. Našťastie sa uvedený teoretický predpoklad doteraz nepotvrdil (67) a dnes existujú podrobné prehľady o úlohe RAAS v patogenéze COVID-19 (68). Slovenskí odborníci zaujali už v ranom štádiu „ACEI paniky“ (24. a 27. marca 2020) jasný a trpezlivý postoj (66, 69), ktorý bol plne v súlade s európskym stanoviskom (70). Tieto závery špecificky pre seniorov neskôr potvrdila napríklad francúzska štúdia pacientov s priemerným vekom 86 rokov, v ktorej sa dokonca zistilo, že pacienti, ktorí boli predtým, ako ochoreli na COVID-19, liečení ACEI alebo ARB, mali nižšiu mortalitu (71).

5.6. COVID-19, jeho liečba a kardiovaskulárne ochorenia

Doposiaľ nemáme k dispozícii účinnú špecifickú liečbu COVID-19. V reálnej klinickej praxi sa používajú rôzne liečivá, či už s plným schválením príslušných autorít alebo bez neho – v závislosti od štandardne overenej účinnosti, a to teritoriálne rozdielne. Tieto liečivá majú aj KV nežiaduce účinky (NÚ). Môžu sa prejavovať akútne alebo pri dlhodobšej medikácii (ktorá je pri liečbe závažnejšie prebiehajúceho COVID-19 skôr pravidlom).

Chlorochín a hydroxychlorochín (o. i. zrejme zabráňujú endocytóze vírusu po jeho nadviazaní na receptor): predlžujú QT interval, čo u seniorov neraz interferuje s QT predlžujúcimi liekmi, ktoré užívali už pred vznikom COVID-19, respektíve s preexistujúcou alebo počas COVID-19 vzniknutou hypokaliémiou (napríklad v našich podmienkach sme ukázali, že s hypokaliémiou je na hospitalizáciu prijímaných 8,3 % seniorov s fibriláciou predsiení) (72), ale aj neraz opomínanou a podceňovanou hypomagnéziémiou; QTc > 500 ms sa popisuje v 10 – 25 % chinínovými preparátmi liečených COVID-19 pacientov (73). Chlorochín a hydroxychlorochín môžu zriedkavo spôsobovať ramienkové a AV blokády.

Remdesivir (inhibítor vírusovej RNA polymerázy): počas jeho infúzneho podávania môže nastať hypotenzia, celkovo bol v štúdiu, ktorá viedla k jeho registrácii v USA, dobre tolerovaný.

Favipiravir (inhibítor vírusovej RNA polymerázy): diskutuje sa o tom, či predlžuje QT interval, zatiaľ to však potvrdené nebolo, inak sa KV NÚ pri ňom nepopisujú (74).

Lopinavir/ritonavir (inhibítory vírusových proteáz): môžu predlžovať intervaly QT a PQ a viesť k hyperlipoproteínémii.

Oseltamivir (inhibítor vírusových neuraminidáz, skúšaný na začiatku pandémie): s liekom sú pomerne rozsiahle skúsenosti z liečby chrípky, pri ktorých sa nepreukázali významnejšie KV NÚ.

Ribavirin (syntetický analóg nukleozidu): pomerne často môže spôsobovať tachykardiu či edémy, menej často SZ, ischémiu myokardu a perikarditídu.

Interferóny (najmä α , β ; sú kľúčovým prvkom vrodenej antivírusovej imunity): môžu vyvolávať perikarditídu, tachykardiu, zvyšovať TK, zriedkavo im je pripisovaná ischémiácia myokardu, SZ, periférna ischémiá a pokles TK (KV NÚ sa zrejme častejšie vyskytujú pri α IF).

Dexametazón (imunosupresívum): liečba steroidmi má mnoho NÚ, medzi nimi sú aj také, ktoré sa vzťahujú ku KVS: hyperglykémia, retencia tekutín a zvýšenie krvného tlaku, hypokaliémia (predisponujúca k arytmiám), hypercholesterolémia, vznik trombov.

Tocilizumab, sarilumab (monoklonálne protilátky – protizápalovo pôsobiace inhibítory receptora IL-6): nemajú závažnejšie KV NÚ.

Rekonvalescentná plazma (s protilátkami): ako podanie akejkoľvek inej plazmy môže spôsobiť cirkulačné preťaženie (pri 427 transfúziách 215-tim COVID-19 pacientom s priemerným vekom 63 rokov sa vyskytlo v 1,2 %) (75), inak nie sú popisované KV NÚ.

Antitrombotická a antikoagulačná liečba: v kardiologickej komunite má dobre známe riziká.

Antibiotiká [proti bakteriálnej superinfekcii; (ATB)]: pri COVID-19 sa používajú všetky skupiny ATB, z ich KV NÚ uvedme, že napríklad azitromycín, ale aj iné makrolidy, predlžujú QT interval. Aj v prípade týchto ATB platí upozornenie na kombináciu rizík predĺženia QT intervalu – napríklad pri liečbe azitromycínom a hydroxychlorochínom sa vysoko rizikové predĺženie QT intervalu (nad 500 ms) u 251 COVID-19 pacientov s priemerným vekom 64 rokov vyskytlo až v 23 % (76).

5.7. COVID-19, kardiovaskulárne ochorenia a psychosomatika

Seniori nie sú identickí, život so svojím vekom prežívajú rôzne. Nemalá časť z nich sa „venue obávám o svoje zdravie“ dostatočne intenzívne aj bez pandémie. Tá však z rôznych dôvodov (strach nielen o seba, ale aj o deti, vnúčatá, priateľov, strach z nedostupnosti zvyčajnej ZS, problematického zásobovania, absencie podpory v chorobe od rodinných príslušníkov, ...) zvyšuje uvedomovanú, ale aj neuvedomovanú psychogénnu tenziu. Vplyv psychosociálnych faktorov na KV ochorenia je dostatočne preukázaný, ich podrobnejší popis presahuje rámec tejto state.

5.8. COVID-19 a kolaterálne kardiovaskulárne škody

Neblahý vplyv COVID-19 na ním priamo nespôsobenú celkovú i kardiovaskulárnu úmrtnosť je už dobre zdokumentovaný (77, 78, 79). Seniori sú už v „mierových časoch“ limitovaní v prístupe k ZS, a to z viacerých dôvodov (poruchy mobility, neschopnosť elektronickej komunikácie, kognitívna dysfunkcia a z nej vyplývajúca redukovaná schopnosť uvedomiť si závažnosť KV stavu, objednať sa na vyšetrenie, „postrážiť si termín vyšetrenia“ atď.). Všetky logistické obmedzenia sa v čase pandémie znásobili. Multiplikačný efekt pridáva dezinformačná scéna – môžeme odôvodnene predpokladať, že seniori sú ňou podsúvané informácie schopní selektovať ešte horšie ako populácia produktívneho veku. Telemedicina

je síce mocná a časti seniorov dostupná (80), ale súhrnne starším občanom nemohla vykompenzovať popísané úskalia, ktoré pandémie vyzdvihla do cesty štandardnej ZS. Tento nepriaznivý efekt, odsúvania pravidelných ambulantných kontrol u všeobecných lekárov, geriatrov, internistov a kardiológov, ale aj elektívnych kardiologických výkonov, bude perzistovať aj po upokojení pandémie a musíme očakávať vzostup odvrátiteľných úmrtí.

5.9. COVID-19 a neskoré kardiovaskulárne následky

Čo teraz len odôvodnene predpokladáme (81), ale komplexnejšie ešte špecifikované nie je, sú dlhodobé KV následky COVID-19, najmä fibrotizácia myokardu, arytmie, remodelácia a srdcové zlyhanie (82, 83). Denne štátnymi orgánmi a následne masmédiami zverejňované informácie o COVID-19 vyliečených sú čistým klamstvom – každý kto chce vedieť, dnes už dobre vie, že takto sú vykazovaní tí, ktorí sa stali (alebo predpokladáme o nich, že sa stali) COVID-19 negatívnymi, a nie tí, ktorých zdravie sa ad integrum vrátilo do pôvodného stavu pred infikovaním sa. Mnohí z nich budú predstavovať iste nie zanedbateľne malú „dodatočnú, novú“ pacientúru, ktorej bude treba poskytovať adekvátnu ZS, vrátane špecializovanej kardiologickej a geriatrickej.

6. Záver

COVID-19 je ochorenie závažné svojím epidemiologickým potenciálom, multisystémovou prezentáciou, akútnou letalitou a neskorými následkami. Osobitne nebezpečná je pre seniorov, zvyčajne trpiacich nie jedným, ale viacerými chronickými ochoreniami. U seniorov sa SARS-CoV-2 infekcia zvyčajne rozvíja v teréne preexistujúcich KV ochorení a sama viaceré z nich nezriedka vyvoláva. Údajov o KV morbidite seniora s COVID-19 je málo a prakticky žiadne nie sú z prospektívnych, nieto ešte z randomizovaných dvojito zaslepených štúdií. V túto chvíľu je klinický manažment seniora s COVID-19 a KV ochoreniami vystužený observačnými štúdiami, nie vždy úplne štandardne spracovanými. Preto musí byť táto starostlivosť nateraz založená nielen na dostupných špecifických poznatkoch, ale aj na racionálnej aplikácii skúseností s poskytovaním ZS seniorom s KV ochoreniami, ktoré sme nadobudli na základe medicíny dôkazov jestvujúcej pred pandemiou. To nám môže znova priniesť unikátny zážitok z umenia medicíny.

Literatúra

1. Hlívak P. COVID-19 – editoriál prezidenta SKS. *Cardiology Lett* 2020;29:69–72.
2. Bonanad C, García-Blas S, Tarazona-Santabalbina FJ, et al. Coronavirus: the geriatric emergency of 2020. Joint document of

- the Section on Geriatric Cardiology of the Spanish Society of Cardiology and the Spanish Society of Geriatrics and Gerontology. *Rev Esp Cardiol* 2020;73:569–576.
3. Moccia F, Gerbino A, Lionetti V, et al. COVID-19-associated cardiovascular morbidity in older adults: a position paper from the Italian Society of Cardiovascular Researches. *Geroscience* 2020;42:1021–1049.
4. Dúbrava M, Celec P, Pastorek M, et al. COVID-19, NET a GER. *Geriatrics* 2020;26: v tlači.
5. Report of clustering pneumonia of unknown etiology in Wuhan City. Wuhan Municipal Health Commission, 2019. <http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989>.
6. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727–733.
7. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020;323:1574–1581.
8. Inde Z, Yapp C, Joshi GN, et al. Age-dependent regulation of SARS-CoV-2 cell entry genes and cell death programs correlates with COVID-19 disease severity. *bioRxiv* [Preprint] 2020;2020.09.13.276923.
9. Su YB, Kuo MJ, Lin TY, et al. Cardiovascular manifestation and treatment in COVID-19. *J Chin Med Assoc* 2020 Aug; 83:704–709.
10. Delcuve GP, Lakowski TM, Su RC, et al. SARS-CoV-2 multifaceted interaction with human host. Part I: What we have learnt and done so far, and the still unknown realities. *IUBMB Life* 2020. doi: 10.1002/iub.2380. Epub ahead of print.
11. Liu J, Tao L, Gao Z, et al. Development and validation of a prediction model for early identification of critically ill elderly COVID-19 patients. *Aging (Albany NY)* 2020; doi: 10.18632/aging.103716. Epub ahead of print.
12. Mendes A, Serratrice C, Herrmann FR, et al. Predictors of in-hospital mortality in older patients with COVID-19: The COVIDAge Study. *J Am Med Dir Assoc* 2020; published online ahead of print doi:10.1016/j.jamda.2020.09.014.
13. Dušek L. Datová a informační základna pro management pandemie COVID-19. Shrnutí současné epidemiologické situace dle dostupných dat. 71. schůze Výboru pro zdravotnictví Parlamentu České republiky – Poslanecká sněmovna, 23.9.2020. <https://www.psp.cz/sqw/hp.sqw?k=3206&ido=1316&td=22&cu=71>
14. Liang WH, Guan WJ, Li CC, et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalised patients with COVID-19 treated in Hubei (epicentre) and outside Hubei (non-epicentre): a nationwide analysis of China. *Eur Respir J* 2020;55:2000562.
15. <https://covid-19.nczisk.sk/sk>
16. <https://qap.ecdc.europa.eu/public/extensions/COVID-19/COVID-19.html#enhanced-surveillance-tab>
17. <http://statdat.statistics.sk/>
18. Chovancová Z. Imunosenescence – západ slunce nad imunitním systémem. *Vnitř Lék* 2020;66:353–358.
19. Palmieri L, Vanacore N, Donfrancesco C, et al. Clinical characteristics of hospitalized individuals dying with COVID-19 by age group in Italy. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2020;75:1796–1800.
20. Sepulveda ER, Stall NM, Sinha SK. A comparison of covid-19 mortality rates among long-term care residents in 12 oecd countries. *J Am Med Dir Assoc* 2020; published online ahead of print doi:10.1016/j.jamda.2020.08.039.
21. Stern C, Klein DB. Stockholm city's elderly care and Covid19: Interview with Barbro Karlsson. *Society* 2020;Jul 19(1-12).
22. Ciminelli G, Garcia-Mandicó S. COVID-19 in Italy: An Analysis of Death Registry Data. *J Public Health (Oxf)* 2020; fdaa165. Epub ahead of print.
23. Bonafé M, Prattichizzo F, Giuliani A, et al. Inflamm-aging: Why older men are the most susceptible to SARS-CoV-2 complicated outcomes. *Cytokine Growth Factor Rev* 2020;53:33–37.
24. Xie J, Tong Z, Guan X, et al. Clinical characteristics of patients who died of coronavirus disease 2019 in China. *JAMA Netw Open* 2020;3:e205619.
25. Garg S, Kim L, Whitaker M, et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 – COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:458–464.
26. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis* 2020;20:669–677.
27. Levin AT, Hanage WP, Owusu-Boaitey N, et al. Assessing the Age Specificity of Infection Fatality Rates for COVID-19: Systematic Review, Meta-Analysis, and Public Policy Implications. *MedRxiv* preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.23.20160895>
28. Eurostat. Weekly deaths statistics – March to June 2020. Almost 170 000 additional deaths in the EU. A peak in late March – early April. *Newsrelease* 2020; 155. <https://ec.europa.eu/eurostat/documents/2995521/11438257/3-19102020-BP-EN.pdf/cc763e0b-38c3-f99f-1f9c-81fa5f3d3850>.
29. WHO. Interanational guidelines for certification and classification (coding) of COVID-19 as cause of death. <https://www.who.int/classifications/icd/COVID-19/en/>.
30. Luo H, Liu S, Wang Y, et al. Age differences in clinical features and outcomes in patients with COVID-19, Jiangsu, China: a retrospective, multicentre cohort study. *BMJ Open* 2020;10:e039887.
31. Boëlle PY, Delory T, Maynadier X, et al. Trajectories of Hospitalization in COVID-19 Patients: An Observational Study in France. *J Clin Med* 2020;9:E3148.
32. Benetos A, Martin F, Sieber C, et al. Statement of the EuGMS Executive Board on the COVID-19 epidemic. <https://www.eugms.org/news/read/article/489.html>.
33. Wei C, Liu Y, Liu Y, et al. Clinical characteristics and manifestations in older patients with COVID-19. *BMC Geriatr* 2020;20:395.
34. Wang L, He W, Yu X, et al. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infect* 2020;8:639–645.
35. Moula AI, Micali LR, Matteucci F, et al. Quantification of death risk in relation to sex, pre-existing cardiovascular diseases and risk factors in COVID-19 patients: Let's take stock and see where we are. *J Clin Med* 2020;9:E2685.
36. Calcaterra G, Bassareo PP, Barilla F, et al. The deadly quartet (Covid-19, old age, lung disease, and heart failure) explain why coronavirus-related mortality in northern Italy was so high. *Curr Cardiol Rev* 2020; epub ahead of print: doi: 10.2174/1573403X16666200731162614.

37. Emilsson V, Gudmundsson EF, Aspelund T, et al. ACE2 levels are altered in comorbidities linked to severe outcome in COVID-19. medRxiv 2020; [Preprint] 2020.06.04.20122044.
38. Napoli C, Tritto I, Benincasa G, et al. Cardiovascular involvement during COVID-19 and clinical implications in elderly patients. A review. *Ann Med Surg (Lond)* 2020;57236–243.
39. Deshmukh V, Motwani R, Kumar A, et al. Histopathological observations in COVID-19: a systematic review. *J Clin Pathol* 2020; jclinpath-2020-206995.
40. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020;5:802–810.
41. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:811–818.
42. Zhao M, Wang M, Zhang J, et al. Comparison of clinical characteristics and outcomes of patients with coronavirus disease 2019 at different ages. *Aging (Albany NY)* 2020; 12:10070–10086.
43. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:811–818.
44. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med* 2020;382:2372–2374.
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. Rav-Acha M, Orlev A, Itzhaki I, et al. Cardiac arrhythmias among hospitalized Coronavirus 2019 (COVID-19) patients: prevalence, characterization, and clinical algorithm to classify arrhythmic risk. *Int J Clin Pract* 2020; epub ahead of print: e13788.
47. Stadler K, Ha HR, Ciminale V, et al. Amiodarone alters late endosomes and inhibits SARS coronavirus infection at a post-endosomal level. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008;39:142–149.
48. Rey JR, Caro-Codón J, Rosillo SO, et al. Heart failure in COVID-19 patients: prevalence, incidence and prognostic implications. *Eur J Heart Fail* 2020; Epub ahead of print: 10.1002/ehf.1990. doi: 10.1002/ehf.1990.
49. Chatrath N, Kaza N, Pabari PA, et al. The effect of concomitant COVID-19 infection on outcomes in patients hospitalized with heart failure. *ESC Heart Fail* 2020; epub ahead of print: 10.1002/ehf2.13059.
50. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129–2200.
51. Hacquin A, Putot S, Barben J, et al. Bedside chest ultrasound to distinguish heart failure from pneumonia-related dyspnoea in older COVID-19 patients. *ESC Heart Fail* 2020; epub ahead of print: doi: 10.1002 / ehf2.13017.
52. Napoli C, Cacciatore F, Bonaduce D, et al. Efficacy of thrombolysis in younger and older adult patients suffering their first acute q-wave myocardial infarction. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:343–348.
53. Pinney SP, Giustino G, Halperin JL, et al. Coronavirus historical perspective, disease mechanisms, and clinical outcomes. *JACC Focus Seminar. J Am Coll Cardiol* 2020;76:1999–2010.
54. Tal S, Spectre G, Kornowski R, et al. Venous thromboembolism complicated with covid-19: what do we know so far? *Acta Haematol* 2020;143:417–424.
55. Dúbrava M, Németh F, Drobná T, et al. Vekovo špecifická prevalencia imobility u hospitalizovaných seniorov (Údaje zo štúdie SAFIS). *Geriatrics* 2019;25:13–16.
56. Dúbrava M, Jánošíková J. Dehydratácia u hospitalizovaných seniorov. *Geriatrics* 2014;20:103–107.
57. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020;191:145–147.
58. Cui S, Chen S, Li X, et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020 Jun;18:1421–1424.
59. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:1023–1026.
60. Wang J, Hajizadeh N, Moore EE, et al. Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): A case series. *J Thromb Haemost* 2020;18:1752–1755.
61. Rossi R, Coppi F, Talarico M, et al. Protective role of chronic treatment with direct oral anticoagulants in elderly patients affected by interstitial pneumonia in COVID-19 era. *Eur J Intern Med* 2020; 7:158–160.
62. Liu PP, Blet A, Smyth D, et al. The science underlying COVID-19: Implications for the cardiovascular system. *Circulation* 2020;142:68–78.
63. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426(6965):450–454.
64. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor [published ahead of print]. *Cell* 2020. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
65. Daly JL, Simonetti B, Klein K, et al. Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. *Science* 2020; 10.1126/science. abd3072.
66. Hatala R. Otvorený list hlavného odborníka MZ SR pre kardiológiu MUDr. I. Bukovskému, PhD. <https://www.sks.sk/news/otvoreny-list-hlavneho-odbornika-mz-sr-pre-kardiologiu-mudr-i-bukovskemu-phd>.
67. Danser AHJ, Epstein M, Batlle D. Renin-angiotensin system blockers and the COVID-19 pandemic: at present there is no evidence to abandon renin-angiotensin system blockers. *Hypertension* 2020;75:1382–1385.
68. Czick M, Shapter C, Shapter R. COVID's Razor: RAS imbalance, the common denominator across disparate, unexpected aspects of COVID-19. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2020;13:3169–3192.
69. Gonçalvesová E, Hlivák P, Hatala R. Stanovisko Slovenskej kardiologickej spoločnosti, Národného ústavu srdcových a cievnych chorôb a. s. a hlavného odborníka MZ SR pre kardiológiu k užívaniu antagonistov renín-angiotenzín-aldosterónového systému (ACE inhibítorov, blokátorov receptora angiotenzínu

- II – sartanov, ARNI) v čase pandémie ochorenia COVID-19. <https://www.sks.sk/news/stanovisko-sks-hlavneho-odbornika-mz-sr-pre-kardiologiu-k-uzivaniu-acei-arb-arni>.
70. De Simone G. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. 13.3.2020. [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang).
 71. Genet B, Vidal JS, Cohen A, et al. COVID-19 in-hospital mortality and use of renin-angiotensin system blockers in geriatrics patients. *J Am Med Dir Assoc* 2020; published online ahead of print, doi:10.1016/j.jamda.2020.09.004.
 72. Dúbrava M, Németh F, Drobná T, et al. Kaliémia u seniorov s fibriláciou predsiení. (Údaje zo štúdie SAFIS.). *Geriatria* 2018;24:43–50.
 73. Cipriani A, Zorzi A, Ceccato D, et al. Arrhythmic profile and 24-hour QT interval variability in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *Int J Cardiol* 2020;316:280–284.
 74. Agrawal U, Raju R, Udawadia ZF. Favipiravir: A new and emerging antiviral option in COVID-19. *Med J Armed Forces India* 2020;76:370–376.
 75. Nguyen FT, van den Akker T, Lally K, et al. Transfusion Reactions Associated with COVID-19 Convalescent Plasma Therapy for SARS-CoV-2. *Transfusion* 2020; Epub ahead of print: doi: 10.1111/trf.16177.
 76. Chorin E, Wadhvani L, Magnani S, et al. QT interval prolongation and torsade de pointes in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine/azithromycin. *Heart Rhythm* 2020;17:1425–1433.
 77. Bollmann A, Hohenstein S, König S, et al. In-hospital mortality in heart failure in Germany during the Covid-19 pandemic. *ESC Heart Fail*. 2020; epub ahead of print: doi: 10.1002/ehf2.13011.
 78. Cannatà A, Bromage DI, Rind IA, et al. Temporal trends in decompensated heart failure and outcomes during COVID-19: a multisite report from heart failure referral centres in London. *Eur J Heart Fail* 2020; epub ahead of print: 10.1002/ejhf.1986.
 79. Kontis V, Bennett JE, Rashid T, et al. Magnitude, demographics and dynamics of the effect of the first wave of the COVID-19 pandemic on all-cause mortality in 21 industrialized countries. *Nature medicine* 2020. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1112-0>.
 80. Dúbrava M, Bořucký J, Šuba J ml. Telemedicína pre seniorov roku 2020. *Geriatria* 2020;2: v tlači.
 81. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020; Epub ahead of print: e203557.
 82. Unudurthi SD, Luthra P, Bose RJC, et al. Cardiac inflammation in COVID-19: Lessons from heart failure. *Life Sci* 2020;260:118482.
 83. Yancy CW, Fonarow GC. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and the heart-is heart failure the next chapter? *JAMA Cardiol* 2020; Epub ahead of print: doi: 10.1001/jamacardio.2020.3575.