

COVID-19 in patients with pulmonary arterial hypertension. Analysis after the second pandemic wave in Slovakia.

COVID-19 u pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou. Analýza po druhej vlne pandémie na Slovensku

Gonçalvesová E¹, Šimovičová V¹, Kmeč P², Kafková B³, Záhorec M⁴, Luknár M¹ v mene pracovnej skupiny „PAH okrúhly stôl“

Gonçalvesová E, Šimovicová V, Kmeč P, Kafková B, Záhorec M, Luknár M on behalf of working group “PAH round table”. **COVID-19 in patients with pulmonary arterial hypertension. Analysis after the second pandemic wave in Slovakia.** Cardiology Lett. 2021;30(5–6):246–249

Abstract. *Background:* A pandemic caused by a new coronavirus particularly threatens the high risk groups of patients, including those with pulmonary arterial hypertension. We evaluated the occurrence of COVID-19 in the group of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH), course of disease, mortality and the attitude of patients to vaccination.

Data collection. During the period of two weeks before May 15th 2021 we collected, by analysis of documentation and telephone survey, data on adult patients managed from 01.03. 2020 to 15.05.2021 in 3 centers for PAH and the Children’s Cardiac Centre. Information on deceased patients was provided by medical staff from the particular PAH centre.

Results: Out of the total number of 168 adult patients (mean age of 54 ± 22 years, 121 females) 32 (19%) had COVID-19 infection during the first or second wave of the epidemic in Slovakia. During this time period 12 patients died and 1 one lung transplantation was performed. 3 of the 12 patients who died suffered from COVID-19 infection. Of the 32 patients infected 7 (21%) were hospitalized, 10 needed oxygen, one artificial ventilation, and 3 (9%) patients died. Only 74 (47.7%) were vaccinated to date of data collection, although the availability of vaccination for this group of patients was not limited.

Conclusion: Despite the fact that PAH is a severe lung and heart disease with a poor prognosis, the course of the disease and mortality were better than could be expected. Results are limited by low patient numbers, but 6% mortality in people with a mean age of 54 years may still be considered high. Vaccination is low despite good access to the vaccine and clear recommendations. Tab. 2, Ref. 15, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: pulmonary arterial hypertension – COVID-19 – frequency – mortality – vaccination

Gonçalvesová E, Šimovičová V, Kmeč P, Kafková B, Záhorec M, Luknár M v mene pracovnej skupiny „PAH okrúhly stôl“. **COVID-19 u pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou. Analýza po druhej vlne pandémie na Slovensku.** Cardiology Lett. 2021;30(5–6):246–249

Z ¹Kardiologickej kliniky LFUK a NÚSCH, a. s., Centrum pre liečbu PAH, Bratislava; ²Stredoslovenského ústavu srdcových a cievnych chorôb, a. s., Banská Bystrica; ³Východoslovenského ústavu srdcových a cievnych chorôb, a. s., Košice a ⁴Detského kardiocentra, NÚSCH, a. s., Bratislava, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 27. októbra 2021; prijaté dňa 10. novembra 2021
Adresa pre korešpondenciu: doc. MUDr. Eva Gonçalvesová, CSc., FESC, FHFA, prednostka, Kardiologická klinika LF UK a NÚSCH, a. s., Pod Krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava 37, Slovenská republika, e-mail: eva.goncalvesova@nusch.sk

Pracovná skupina „PAH okrúhly stôl“ / Working group “PAH round table”:

Doc. MUDr. Eva Gonçalvesová CSc., Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava; MUDr. Milan Luknár PhD., Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava; MUDr. Peter Lesný PhD., Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava; MUDr. Martin Záhorec, PhD., Detské kardiocentrum, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava; MUDr. Pavel Kmeč, Stredoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Banská Bystrica; MUDr. Zuzana Katrenčíková, Stredoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Banská Bystrica; MUDr. Juraj Podracký, Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Košice; MUDr. Bibiána Kafková, Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Košice; MUDr. Daniela Ondušová, Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Košice

Abstrakt. Úvod: Pandémia spôsobená novým koronavírusom ohrozuje najmä rizikové skupiny pacientov, medzi ktoré patria aj pacienti s pľúcnou artériovou hypertenziou. Hodnotili sme výskyt COVID-19 v skupine pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou (PAH), jeho priebeh a postoj pacientov k vakcinácii.

Pacienti a metódy: V období od 1. 5. 2021 do 15. 5. 2021 sme formou analýzy dokumentácie a telefonického prieskumu realizovali zber údajov o dospelých pacientoch sledovaných v troch Slovenských centrách pre PAH (BA, BB, KE) a u detí sledovaných v Detskom kardiocentre, NÚSCH, a. s. Informácie o zomrelých poskytli ošetrojúci lekári PAH centier.

Výsledky: Z celkového počtu 168 dospelých pacientov s priemerným vekom 54 ± 22 rokov, so zastúpením pohlaví M/Ž 47/121, ktorí boli sledovaní v období od 1. 3. 2020 do 15. 5. 2021, t. j. počas prvej alebo druhej vlny epidémie v SR prekonal ochorenie COVID-19 32 (19 %) pacientov. V danom období 12 pacientov zomrelo, jeden podstúpil transplantáciu pľúc. Traja zomreli v súvislosti s infekciou SARS-COV-2. Z pacientov infikovaných novým koronavírusom malo ľahký/ťažký priebeh 22/10 chorých, hospitalizovaných bolo 7 (21 %) pacientov, traja (9 %) pacienti zomreli. Očkovaných bolo k tomuto dátumu iba 74 (47,7 %) zo žijúcich pacientov, hoci dostupnosť očkovania pre túto skupinu chorých nebola limitovaná.

Záver: Napriek tomu, že PAH je ťažké, pľúca aj srdce postihujúce ochorenie so zlou prognózou bol priebeh ochorenia aj mortalita lepšia ako by sa mohlo očakávať. Závěry sú limitované malým počtom pacientov, avšak mortalitu 9 % u ľudí s priemerným vekom 54 rokov možno stále považovať za vysokú. Zaočkovanosť je napriek dobrému prístupu k vakcíne a jasným odporúčaniam nízka. Tab. 2, Lit. 15, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: pľúcna artériová hypertenzia – COVID-19 – priebeh – mortalita – vakcinácia

Celosvetová pandémia akútneho respiračného syndrómu spôsobeného novým koronavírusom SARS-CoV-2 zasiahla, priamo alebo nepriamo, všetky oblasti medicíny. Pre zdravotníkov starajúcich sa o špecifické skupiny pacientov vytvorila potrebu hľadania nových foriem manažmentu tak u infikovaných, ako aj neinfikovaných pacientov.

Podľa Svetovej zdravotníckej organizácie väčšina pacientov infikovaných novým koronavírusom má mierny až stredne závažný priebeh ochorenia a uzdravuje sa bez potreby špeciálnej terapie. Niektorí pacienti majú závažný priebeh. Ide najmä o starších pacientov a pacientov, ktorí majú prítomné rizikové faktory, ako sú kardiovaskulárne ochorenia, obezita, diabetes, chronické respiračné ochorenia alebo onkologické ochorenia (1). Mortalita u starších pacientov a pacientov s komorbiditami sa udáva v širokom rozmedzí 1 – 49 % (2, 3).

Cieľom práce bolo posúdiť výskyt COVID-19 v skupine pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou (PAH), priebeh ochorenia, stav vakcinácie a postoj pacientov k nej.

Metódy

V období od 1. 5. 2021 do 15. 5. 2021 sme formou telefonického prieskumu realizovali zber údajov o dospelých pacientoch sledovaných v troch Slovenských centrách pre PAH a u detí sledovaných v Detskom kardiocentre, NÚSCH, a. s. v období od 1. 3. 2020 do 15. 5. 2021. Štandardizované otázky boli zamerané na zisťovanie, či pacienti prekonal ochorenie COVID-19, s akým priebehom (podľa ich subjektívneho hodnotenia, ľahký alebo ťažký priebeh), ako bolo ochorenie diagnostikované a či majú ťažkosti po prekonaní (zhoršenie dyspnoe a únavy, kašeľ, bolesti kĺbov,

cefalea, nespavosť, nechutenstvo, strata čuchu a chuti, vypadávanie vlasov a iné). Tiež sme zisťovali stav očkovania, typ použitej vakcíny a názor pacientov na očkovanie. Údaje o úmrtiach boli zisťované a sprostredkované ošetrojúcimi lekármi príslušného PAH centra.

Výsledky

Celkovo sme získali informácie o všetkých v danom období sledovaných 168 dospelých a 23 detí zo štyroch centier PAH v SR. Informácie sa zbierali k 15. máju 2021, čo bol koniec druhej vlny pandémie v SR. Priemerný vek v dospeljej skupine bol 54 ± 22 rokov, so zastúpením pohlaví M/Ž 47/121 pacientov. Ochorenie COVID-19 do tohto obdobia prekonal 32 (19 %) dospelých pacientov s PAH (**Tabuľka 1**). Asymptomatický priebeh, teda pacienta s pozitívnym diagnostickým testom: antigénový test/vyšetrenie protilátok zo séra/ PCR test – bez symptómov ochorenia, sme nezaznamenali. Podľa subjektívneho hodnotenia pacientov malo ľahký priebeh 21 pacientov (65,1 %). Ako ťažký označilo priebeh choroby

Tabuľka 1 Základné charakteristiky sledovanej kohorty pacientov s PAH k 15. 5. 2021 (koniec 2. vlny SK)

Celkový počet pacientov	168
Vek (roky $\pm$ SD)	54 ± 22
Pohlavie (M/Ž)	47/121
Infekcia COVID-19 n (%)	32 (19)
Očkovaní n (%)	74 (47,7)
Plánuje sa očkovať n (%)	54 (34,8)

10 pacientov (34,9 %). Hospitalizáciu vyžadovalo 7 z nich (21 %). Oxygenoterapiu, či už v domácom prostredí alebo v nemocnici dostávali 10 (29 %). Podporu umelou pľúcnou ventiláciou mal jeden pacient (3 %). Úmrtie bolo zaznamenané u troch pacientov (9 %). Pretrvávajúce ťažkosti (pozri metódy) po prekonaní ochorenia malo 17 chorých (58 %) (**Tabuľka 2**).

Diagnóza infekcie COVID-19 bola stanovená PCR alebo Ag testom u 27 pacientoch. Pozitívne sérologické vyšetrenie na protilátky proti novému koronavírusu bolo u troch pacientov. Dvaja pacienti neboli diagnostikovaní žiadnym z uvedených testov a boli považovaní za infikovaných vzhľadom na rovnaké ťažkosti u ich pozitívne testovaných príbuzných žijúcich v spoločnej domácnosti.

Zaočkovaných bolo k 15. 5. 2021 74 (47,7 %) pacientov s PAH. Vzhľadom na typ vakcíny dominuje použitie mRNA vakcíny u 66 (89,2 %). Zaočkovať sa plánuje 54 (34,8 %) pacientov, 25 (16 %) dospelých pacientov očkovanie úplne odmieta. Zaujímavá je informácia, že všetci pacienti, ktorí ochorenie COVID-19 prekonali a k 15. 5. 2021 zaočkovaní neboli, sa očkovať chcú.

Z 23 detských pacientov s PAH prekonali ochorenie štyria (17,4 %). Všetci mali ľahký priebeh a boli bez nových ťažkostí po prekonaní ochorenia. Diagnostika bola realizovaná PCR testom u jedného pacienta, traja boli symptomatickí pri prebiehajúcej potvrdennej infekcii u rodičov. K 15. 5. 2021 bol zaočkovaný jeden (4,3 %). V budúcnosti sa vakcinácia zvažuje u 14 (60,9 %) pacientov (podľa vyjadrenia ich zákonných zástupcov).

Diskusia

Plúcna hypertenzia je patologický stav, ktorý sa môže vyskytnúť v kontexte početných kardiovaskulárnych a respiračných chorôb a vždy signalizuje horšiu prognózu (4, 5). Pacienti s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi alebo kardiovaskulárnym ochorením majú vyššie riziko vzniku závažných foriem COVID-19 s vyššou úmrtnosťou (6). Plúcna artériová hypertenzia je zriedkavá progresívna obliteratívna vaskulopatia, ktorá má za následok prekapilárnu pľúcnu

hypertenziu a v konečnom dôsledku vedie k zlyhaniu pravej komory a smrti.

Dostupných údajov o pacientoch s PAH a COVID-19 nie je veľa. V našom súbore ochorenie COVID-19 malo ku koncu druhej vlny pandémie 19 % dospelých a 17,4 % detských pacientov. K tomuto dátumu bolo na Slovensku (7) PCR testom potvrdených 387 523 prípadov, t. j. asi 7 % obyvateľov. Hrubá mortalita sa pohybovala okolo 3 %. V Českej republike, ktorú považujeme z epidemiologického hľadiska za porovnateľnú, bolo k tomuto dátumu 1 636 638 prekonaných alebo aktívnych prípadov a 30 150 mŕtvych v súvislosti s COVID-19. Ochorenie k tomuto dátumu malo takto potvrdené asi 15 % obyvateľstva (8). Na základe toho možno konštatovať, že výskyt COVID-19 bol u PAH pacientov u nás vyšší ako v bežnej populácii. Dá sa tiež predpokladať, že títo chorí boli v dodržiavaní preventívnych opatrení vzhľadom na charakter ich ochorenia dôslednejší ako bežná populácia. Pre porovnanie v Španielsku počas prvej vlny malo ochorenie COVID-19 len 10 z 350 sledovaných a v USA počas prvej vlny hlásilo 32 PAH centier len 19 prípadov (6). Príčina týchto rozdielnych pozorovaní je nejasná. Vyšší výskyt COVID-19 u PAH pacientov u nás môže byť spôsobený nedôsledným dodržiavaním protiepidemických opatrení, čo môže byť výsledok nielen podcenenia zo strany pacienta, ale aj dôsledok nepriaznivých sociálnych pomerov a nemožnosti efektívnej izolácie. Napriek snahe o redukciu návštev zdravotníckych zariadení nebolo vzhľadom na charakter ochorenia a zložité preskripčné pravidlá špecifickej liečby PAH na Slovensku možné osobné návštevy úplne eliminovať.

V literatúre sa osobitosti vo výskyte a priebehu COVID-19 u pacientov s PAH dávajú do súvislosti so zmenami v systéme regulovanom ACE2, ktorý sa pozoroval u týchto chorých. Napriek nedostatočným údajom o úlohe ACE2 v komplikáciách spojených s COVID-19 sa predpokladá, že ACE2 má ochranné účinky na pľúcnu formu ochorenia nielen svojimi protizápalovými a antiremodelačnými vlastnosťami, ale najmä tým, že vykazuje antiagregačnú aktivitu, ktorá je dôležitá pre prežitie hospitalizovaných pacientov s COVID-19 (9). Údaje o aktivite a expresii ACE2 pri PAH sú protichodné alebo zdanlivo protichodné. Na jednej strane sa konštatujú nižšie koncentrácie solubilného ACE2 a jeho aktivity v sére u chorých s PAH (6, 10), na druhej strane v tkanive zvieracích modelov aj v tkanive odobratého pri transplantácii pľúc sa našla vyššia expresia ACE2 vyjadrená zvýšenou koncentráciou príslušnej mRNA (11, 12). Zvýšená prítomnosť ACE2 receptorov v tkanive pľúc u chorých s PAH by mohla byť vysvetlením zvýšenej citlivosti na vznik infekcie, ale súčasne sa môže podieľať na miernejšom priebehu choroby COVID-19 u pacientov s PAH.

Priebeh ochorenia a mortalita boli prekvapivo priaznivé. Iba 21 % pacientov vyžadovalo hospitalizáciu a traja (9 %) ochoreniu podľahli. Údaje v literatúre sa rôznia, ale aj iní autori zaznamenali relatívne priaznivý priebeh choroby

Tabuľka 2 Dospelí pacienti s COVID-19 a PAH

	N (%)
Celkový počet pacientov s PAH a COVID-19	32 (20)
Ľahký priebeh	22 (7,7)
Ťažký priebeh	10 (32,3)
Hospitalizácia	7 (21)
Úmrtie	3 (9)
Oxygenoterapia	10 (29)
UPV	1 (3,1)
Postkovidové symptómy	17 (58)

UPV – umelá pľúcná ventilácia

COVID-19 u pacientov s PAH (6, 13). V publikácii z USA z veľkého centra pre PAH sa udáva mortalita na COVID-19 u pacientov s PAH 36,4 %. Ako dôležitý prvok sa ukazuje miesto manažmentu pacienta. Pacienti hospitalizovaní v Centre pre PAH sa všetci zotavili. Dobrým prediktorom mortality je skóre REVEAL (Registry To Evaluate Early And Long-term PAH Disease Management). 71 % pacientov s vysokým rizikom – REVEAL skóre nad 9 alebo so stredným rizikom – skóre 7 a 8 zomrelo, pacienti s nízkym skóre 6 a menej sa z ochorenia COVID-19 zotavili (14). Nedávne širšie prieskumy udávajú mortalitu pacientov s PAH 8 %, čo je podobné ako v našom prípade a nižšie ako by sa v porovnaní s inými rizikovými skupinami pacientov očakávalo (14). Diskutuje sa o viacerých hypotézach, ktoré by pomohli ozrejmiť priaznivý priebeh ochorenia COVID-19 u pacientov s PAH. Chronický zápalový stav implikovaný v patobiológii pľúcnej vaskulárnej remodelácie pľúcnych ciev pri PAH, ako aj zmenená expresia ACE2 (transmembránový receptor vírusu SARS-CoV-2) pri PAH môže prispieť k zníženiu cytokínovej búrky a zníženiu vstupu vírusu u pacientov s PAH (10). Sildenafil preukázal protizápalový a protektívny účinok na endotel, čo môže byť prínosom pre pacientov s COVID-19 (15). Tiež antikoagulačná liečba u pacientov s PAH indikovaná kvôli protrombotickým komorbiditám poskytuje ochranu pred tromboembolizmom, ktorý je častý pri COVID-19 (6). Nejasný do budúcnosti ostáva význam prezistencie postkovidových ťažkostí, ktoré malo až 58 % pacientov.

Stav očkovania v skupine obyvateľov považovanej za vysokorizikovú je nedostatočný (47 %). Takmer 20 % pacientov odmieta očkovanie, 30 % udáva, že sa plánuje dať zaočkovať. Ide však o skupinu, ktorá skôr očkovanie odmieta, pretože dostupnosť vakcíny vysokorizikovým skupinám pacientov bola dobrá a pozitívne odporúčania pre očkovanie centrami PAH jasne formulované. Tento stav odráža všeobecný prístup k očkovaniu v SR a možno ho interpretovať ako výraz nedôvery v zdravotný systém ako taký.

Lahký priebeh ochorenia COVID-19 u detí s PAH môže byť tiež prekvapením, malý počet prípadov však neumožňuje robiť závery. Ako veľké pozitívum vnímame ochotu rodičov dať deti očkovať v prípade dostupnosti vakcíny.

Záver

Pľúcna artériová hypertenzia je závažné ochorenie so zlou prognózou. COVID-19 u týchto pacientov prináša problémy v manažmente a môže byť spojený s ťažším priebehom a zvýšenou úmrtnosťou. Napriek očakávaniam a vyššiemu výskytu COVID-19 u pacientov s PAH v SR sme pozorovali nízku potrebu hospitalizácií a relatívne nízky počet úmrtí v skupine pacientov s takýmto závažným ochorením. Na druhej strane mortalitu 9 % u ľudí s priemerným vekom 54 rokov možno stále považovať za vysokú. Existuje viacero hypotéz, ktoré

sa snažia objasniť pomerne priaznivý priebeh infekcie COVID-19 u pacientov s PAH, čo si vyžaduje ďalšie skúmanie. Stav vakcinácie nie je uspokojivý a zaostáva za predpokladmi akceptácie vakcinácie pacientmi so závažným chronickým kardiovaskulárnym ochorením.

Literatúra

1. <https://www.who.int/health-topics/coronavirus>
2. 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;323:1239-1242.
3. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020;323:1775-1776.
4. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Respir J*. 2015;46:903-975.
5. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2004;351:1425-1436.
6. Nuche J, Segura de la Cal T, Guarch CJL, et al. Effect of Coronavirus Disease 2019 in Pulmonary Circulation. The Particular Scenario of Precapillary Pulmonary Hypertension. *Diagnostic (Basel)*. 2020;10:548.
7. <https://korona.gov.sk/koronavirus-na-slovensku-v-cislach>
8. <https://onemocneni-aktualne.mzcr.cz/covid-19>
9. Recombinant Human Angiotensin-converting Enzyme 2 (rhACE2) as a Treatment for Patients With COVID-19. In <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04287686>.
10. Zhang F, Chen A, Pan Y, et al. Research Progress on Pulmonary Arterial Hypertension and the Role of the Angiotensin Converting Enzyme 2-Angiotensin-(1-7)-Mas Axis in Pulmonary Arterial Hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021;Jan 4:1-8.
11. Pérez-Vizcaino F. Lung ACE2 and ADAM17 in pulmonary arterial hypertension: Implications for COVID-19? *J Heart Lung Transplant*. 2020;39:1167-1169.
12. Malikova E, Galkova K, Vavrinec P, et al. Local and systemic renin-angiotensin system participates in cardiopulmonary-renal interactions in monocrotaline-induced pulmonary hypertension in the rat. *Mol Cell Biochem* 2016;418:147-157.
13. Sulica R, Cefali F, Motschwiller C, et al. COVID-19 in Pulmonary Artery Hypertension (PAH) Patients: Observations from a Large PAH Center in New York City. *Diagnostic (Basel)*. 2021;11:128.
14. Segura de la Cal T, Nuche J, Jiménez López-Guarch C. COVID-19 Experience and Pulmonary Arterial Hypertension: Do Earlier Theses and New Data Still Match? *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18:1080-1081.
15. Isidori AM, Giannetta E, Pofi R, et al. Targeting the NO-cGMP-PDE5 pathway in COVID-19 infection. *Andrology*. 2021;9:33-38.