

Robert Ryczek, Paweł Krześciński

Pacjenci kardiologiczni a COVID-19 – co lekarz rodzinny wiedzieć powinien

Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa

Adres do korespondencji: Robert Ryczek, Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Wojskowy Instytut Medyczny, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, tel.: +48 261 816 372, e-mail: rryczek@wim.mil.pl

Streszczenie

Pandemia COVID-19 (*coronavirus disease 2019*), choroby wywołanej przez nowego koronawirusa SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), stawia przed współczesną medycyną niespotykane dotychczas wyzwania. Placówki podstawowej opieki zdrowotnej i lekarze rodzinni stykają się z szeregiem problemów spowodowanych obecną sytuacją epidemiologiczną. Nie dotyczą one jedynie pacjentów z podejrzeniem bądź rozpoznaniem COVID-19. Również opieka nad innymi osobami, zwłaszcza obciążonymi schorzeniami przewlekłymi, wymagającymi regularnej kontroli, musi obecnie uwzględniać nowe zagrożenia i ograniczenia organizacyjne. Choć u większości zarażonych COVID-19 przebiega pod postacią łagodnej infekcji dróg oddechowych, to dla osób starszych i obciążonych dodatkowymi schorzeniami choroba ta może stanowić istotne zagrożenie dla zdrowia i życia. Obecność wcześniej rozpoznawanych chorób układu sercowo-naczyniowego wiąże się ze szczególnie złym rokowaniem u pacjentów z COVID-19. Celem pracy jest przedstawienie symptomatologii COVID-19 ze strony układu sercowo-naczyniowego, potencjalnego wpływu infekcji wirusem SARS-CoV-2 na laboratoryjne markery sercowe, omówienie wpływu schorzeń kardiologicznych na przebieg tej choroby oraz przedstawienie obecnego stanowiska ekspertów wobec kontrowersji dotyczących stosowania w okresie pandemii COVID-19 inhibitorów konwertazy angiotensyny i blokerów receptora dla angiotensyny. Chcemy również zwrócić uwagę czytelników na możliwości wykorzystania porad teledywidualnych w celu zapewnienia ciągłości opieki nad chorymi kardiologicznymi z zachowaniem bezpieczeństwa epidemiologicznego.

Słowa kluczowe: 2019-nCoV, układ sercowo-naczyniowy, COVID-19, SARS-CoV-2, telemedycyna, nadciśnienie tętnicze

WSTĘP

Szereż współczesnego, globalizującego się świata z pandemią nowego koronawirusa (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2) stawia przed nami niespotykane dotychczas wyzwania. Doświadczenia chińskie pokazują, że narzędzia epidemiologiczne mogą być skuteczne w walce z epidemią, niemniej szybko rosnąca liczba zainfekowanych w krajach Starego Świata zwiększa prawdopodobieństwo zetknięcia się z chorobą wywołaną przez SARS-CoV-2, zwaną COVID-19 (*coronavirus disease 2019*), każdego pracownika systemów opieki zdrowotnej. Według danych Europejskiego Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) do 24 marca 2020 roku stwierdzono 378 041 przypadków COVID-19 (w Unii Europejskiej 182 470), w tym 16 365 zgonów (w Unii Europejskiej 10 049)⁽¹⁾.

SYMPTOMATOLOGIA COVID-19 A OBJAWY ZE STRONY UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Manifestacja kliniczna infekcji wirusem SARS-CoV-2 to przede wszystkim zwiększona ciepłota ciała ($\geq 37,3^{\circ}\text{C}$), stwierdzana u 94% pacjentów hospitalizowanych, oraz typowe objawy ze strony układu oddechowego, takie jak kaszel (79%) i odkrztuszanie płwociny (23%)⁽²⁾. Pacjenci mogą się jednak zgłaszać do lekarza z powodu mniej swoistych objawów, w tym również wskazujących na chorobę układu sercowo-naczyniowego, takich jak kołatania serca czy ciężar w klatce piersiowej⁽³⁾. Spośród pacjentów przyjętych do szpitala z COVID-19 blisko 12% prezentowało objawy uszkodzenia mięśnia sercowego (definiowanego jako zwiększenie stężenia wysokoczułych troponin ponad normę, zmiany w elektrokardiogramie lub w badaniu echokardiograficznym)⁽⁴⁾. Większość takich pacjentów wymagała leczenia na oddziałach intensywnej terapii, a stwierdzenie zajęcia miokardium wiązało się ze zwiększeniem ryzyka zgonu⁽²⁾. Badania autopsyjne również potwierdzają uszkodzenie mięśnia sercowego w przebiegu infekcji SARS-CoV-2⁽⁵⁾.

WPLYW SCHORZEŃ KARDIOLOGICZNYCH NA PRZEBIEG COVID-19

Szereg badań pokazuje, że oprócz ostrego uszkodzenia serca w wyniku kardiopopowej aktywności wirusa dodatkowym czynnikiem gorszego rokowania w COVID-19 jest obecność wcześniej rozpoznanych chorób układu sercowo-naczyniowego. U osób hospitalizowanych z powodu zakażenia COVID-19 wcześniej rozpoznana choroba wieńcowa zwiększa ryzyko zgonu 21-krotnie, a nadciśnienie tętnicze i cukrzyca – 3-krotnie. Schorzenia te znamienne częściej występują u pacjentów z COVID-19 w porównaniu z populacją ogólną. Większa śmiertelność w tej grupie wiąże się nie tylko z ostrą niewydolnością oddechową, ale również z wystąpieniem powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego,

wśród których należy wyróżnić: nasilenie objawów niewydolności serca i arytmii, częstsze występowanie zawału serca oraz zwiększone zagrożenie nagłym zatrzymaniem krążenia (do 3%)⁽⁶⁾. Powyższe dane wskazują, że pacjenci kardiologiczni są szczególnie narażeni na ryzyko ciężkiego przebiegu klinicznego infekcji SARS-CoV-2 oraz zgonu w przebiegu tej choroby. Ponieważ według aktualnej wiedzy nie ma skutecznego leczenia przyczynowego COVID-19, a prace nad szczepionką dopiero trwają, jedynym sposobem redukcji ryzyka zachorowania jest poddanie się w okresie pandemii rygorystycznemu reżimowi zaleceń epidemiologicznych. Szczególnie osoby starsze i obciążone chorobami układu sercowo-naczyniowego powinny w tym czasie unikać wychodzenia z domu, starać się ograniczyć do minimum kontakt z ludźmi z otoczenia oraz nie przebywać w miejscach publicznych gromadzących większe skupiska ludzi.

LABORATORYJNE MARKERY SERCOWE A COVID-19

Podwyższone stężenie troponiny w przebiegu COVID-19 może być markerem zajęcia układu sercowo-naczyniowego i tym samym czynnikiem ryzyka cięższego przebiegu klinicznego infekcji koronawirusem. Metaanaliza czterech badań obserwacyjnych pokazuje, że zwiększenie stężenia wysokoczułej troponiny ponad normę występuje u pacjentów z cięższym przebiegiem klinicznym COVID-19, wymagających pobytu na oddziale intensywnej terapii, a także jest związane z większą śmiertelnością. Stwierdzenie zwiększającego się stężenia troponiny w czasie hospitalizacji pozwala przewidzieć niekorzystny wynik leczenia choroby⁽⁷⁾. Podwyższone stężenie D-dimerów jest, obok podeszłego wieku, jednym z silniejszych czynników ryzyka niekorzystnego rokowania u pacjentów hospitalizowanych z COVID-19. Stwierdzenie przy przyjęciu do szpitala stężenia D-dimerów przekraczającego 1 $\mu\text{g/ml}$ zwiększa ryzyko zgonu aż 20-krotnie⁽⁶⁾.

STOSOWANIE ACEI/ARB A RYZYKO COVID-19 – KONTROWERSJE

Enzym konwertujący angiotensynę 2 (*angiotensin converting enzyme 2*, ACE2) jest związany z błoną komórkową różnych komórek, między innymi pęcherzyków płucnych. Enzym ten odgrywa ważną rolę w funkcjonowaniu układu krążenia, ale również w rozwoju nadciśnienia tętniczego i cukrzycy. Z drugiej strony wiadomo, że ACE2 stanowi punkt uchwytu dla działania koronawirusów (zarówno w epidemii z 2002/2003 roku wywołanej przez SARS-CoV, jak i obecnej wywołanej przez SARS-CoV-2). SARS-CoV-2 rozwija się głównie w śródbłonku pęcherzyków płucnych, co tłumaczy wystąpienie objawów ze strony układu oddechowego. Sekrecja ACE2 jest większa u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi w porównaniu ze zdrową populacją, co może odpowiadać za cięższy przebieg COVID-19 w tej grupie. Za zwiększenie sekrecji ACE2 odpowiada również blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (*renin-angiotensin-aldosterone*

system, RAAS) za pomocą często stosowanych leków hamujących enzym konwertujący angiotensynę pierwszą (*angiotensin converting enzyme inhibitors, ACE-I*) oraz blokerów receptora dla angiotensyny (*angiotensin receptor blockers, ARB*)⁽⁸⁾. Powoduje to uzasadnione obawy przed „uwrażliwieniem” tkanki płucnej na działanie SARS-CoV-2 poprzez stosowanie tych leków i tym samym narażenie na cięższy przebieg kliniczny COVID-19⁽³⁾. Obawy te pośrednio może uzasadniać obserwacja, że pacjenci wymagający pobytu na oddziałach intensywnej terapii mieli wyższe ciśnienie tętnicze krwi w porównaniu z tymi na oddziałach ogólnych⁽²⁾. Nie ma jednak dowodów naukowych na powiązanie aktywności ACE2 i śmiertelności w przebiegu COVID-19. W cytowanych powyżej pracach chińskich autorów^(2,4,6) nie podano, jak wielu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym było leczonych lekami blokującymi RAAS. Tym samym nie można wnioskować o potencjalnym związku pomiędzy stosowaniem blokady RAAS a wynikami leczenia COVID-19. Samo stosowanie tych leków z reguły dotyczy populacji starszej, z większą liczbą schorzeń dodatkowych, czyli z założenia populacji obciążonej wyższą śmiertelnością. Badania eksperymentalne na modelach zwierzęcych są niejednoznaczne. Należy zauważyć, że w jednym z nich testowano z powodzeniem tezę przeciwną, że podawanie ARB chroni przed uszkodzeniem płuca myszy⁽⁹⁾. Ostatecznie na bazie aktualnej wiedzy należy przyjąć, że mechanizmy wiążące aktywność ACE2 z inwazyjnością SARS-CoV-2 są jeszcze słabo poznane⁽¹⁰⁾. Z drugiej strony istnieje szereg mocnych dowodów naukowych pokazujących korzystny wpływ na rokowanie leków blokujących RAAS w niewydolności serca, nadciśnieniu tętniczym oraz świeżym zawałe serca. Dlatego Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne⁽¹¹⁾ oraz Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego⁽¹²⁾ jednoznacznie i zdecydowanie odradzają odstawianie leków wpływających na układ RAAS z powodu zagrożenia zakażeniem bądź zakażenia SARS-CoV-2. W razie obaw zgłaszanych przez pacjenta w związku z informacjami zamieszczanymi w ogólnodostępnych materiałach czy w internecie należy przedstawić mu przewagę dobrze udokumentowanych korzyści ze stosowania tych leków nad wątpliwościami dotyczącymi ich potencjalnie szkodliwego działania, które jak dotąd mają nadal wyłącznie spekulacyjny charakter i wymagają naukowego potwierdzenia. Należy również wytłumaczyć pacjentowi, że w populacji chorych kardiologicznych ryzyko wystąpienia powikłań jest zdecydowanie wyższe, a powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego, takie jak nasilenie objawów niewydolności serca, leczymy, stosując leki hamujące aktywność RAAS. Wydaje się, że w razie nasilonych obaw ze strony pacjenta w ostateczności można rozważyć na czas pandemii zmianę leczenia jedynie w przypadku nadciśnienia tętniczego, jeżeli zmiana schematu leczenia daje nadzieję na utrzymanie właściwej kontroli ciśnienia po odstawieniu ACE-I/ARB. Zdecydowanie zaś powinno się odradzać takie postępowanie u chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory czy objawami niewydolności serca. Niewątpliwie kolejne tygodnie przyniosą nowe obserwacje, opinie i wnioski w tym budzącym szereg kontrowersji temacie.

WYKORZYSTANIE TELEMEDYCZYNY W OKRESIE PANDEMII COVID-19

Nie należy zapominać, że pacjenci kardiologiczni wymagają regularnej opieki medycznej, zarówno lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, jak i specjalistów. W okresie pandemii COVID-19, aby nie narażać pacjenta na ekspozycję SARS-CoV-2 poprzez wizyty w przychodni lekarskiej, leczenie można w wielu przypadkach kontynuować z wykorzystaniem teleporady. Narodowy Fundusz Zdrowia dopuszcza taką formę realizacji świadczenia porad ambulatoryjnych u pacjentów kontynuujących opiekę w danej poradni specjalistycznej, zgodnie z ustalonym planem opieki i stanem klinicznym pacjenta. Eksperti Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego zdecydowanie zalecają wykorzystanie telemedycyny w okresie pandemii COVID-19, przedstawiając swoje stanowisko w komunikacie⁽¹³⁾ dostępnym na stronie Sekcji Elektrokardiologii Nieinwazyjnej i Telemedycyny (<https://senit.pl/node/184>). Autorzy opracowania zachęcają do zapoznania z tym stanowiskiem i wskazówkami dotyczącymi realizacji tego typu świadczeń. W obliczu tak niespodziewanych wyzwań dla systemu opieki zdrowotnej należy spodziewać się szybkiego rozwoju telemedycyny, która umożliwi wdrażanie nowych modeli opieki nad chorymi kardiologicznymi. Jedną z takich koncepcji jest obecnie pilotażowo wdrażana w programie AMULET, współfinansowanym przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju w ramach programu STRATEGMED przez konsorcjum, którego liderem jest Wojskowy Instytut Medyczny⁽¹⁴⁾.

PODSUMOWANIE

Aktualna pandemia zakażenia koronawirusem jest dla współczesnego świata wyzwaniem pełnym niewiadomych, między innymi z uwagi na nieznaną naturę nowego wirusa. Jednak dostępne opisy serii pacjentów dostarczają dowodów, że dla pacjentów kardiologicznych to problem szczególny. Pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi cechuje cięższy przebieg kliniczny COVID-19 i wyższa śmiertelność. Za tę niekorzystną statystykę odpowiada bezpośrednio uszkodzenie serca przez wirus, ale przede wszystkim zaostrzenie objawów przewlekłych schorzeń na skutek infekcji. Doniesienia dotyczące COVID-19 są świeże, dotyczą przede wszystkim populacji chińskiej. W dalszym ciągu oczekuje się na jednolite dane dotyczące przebiegu COVID-19 w populacji europejskiej. Nie mamy wiedzy dotyczącej również konsekwencji odległych ze strony układu sercowo-naczyniowego. Nie znamy odpowiedzi na pytanie, czy ozdrowieńcy mogą doznać trwałego uszkodzenia mięśnia sercowego – w takiej sytuacji wymagana byłaby dalsza obserwacja pacjenta i kontrola kardiologiczna, między innymi wykonanie kontrolnego badania echo serca. Jedynym pewnym zaleceniem, które możemy dzisiaj adresować do tej populacji chorych, jest ściśle przestrzeganie zaleceń epidemiologicznych dotyczących izolacji od skupisk ludzi. W zakresie terapii blokerami układu RAAS, lekami poprawiającymi rokowanie w wielu schorzeniach kardiologicznych, wskazana jest daleko idąca wstrzeźliwość w podejmowaniu

decyzji o ich odstawieniu i rozpatrywanie przypadku każdego pacjenta indywidualnie, z uwzględnieniem najbardziej aktualnych dowodów i stanowisk, zgodnych z ideą medycyny opartej na faktach (*evidence based medicine*, EBM).

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Źródło finansowania

Praca powstała w ramach realizacji projektu naukowego „Nowy model opieki medycznej z wykorzystaniem nowoczesnych metod nieinwazyjnej oceny klinicznej i telemedycyny u chorych z niewydolnością serca – AMULET”, współfinansowanego przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju w ramach programu „Profilaktyka i leczenie chorób cywilizacyjnych” – STRATEGMED III (STRATEGMED3/305274/8/NCBR/2017; wartość projektu: 13 089 791,00 zł; wartość dofinansowania: 12 727 160,00 zł).

Piśmiennictwo

1. European Centre for Disease Prevention and Control: COVID-19. Situation update worldwide, as of 24 March 2020. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>.
2. Huang C, Wang Y, Li X et al.: Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506.
3. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY et al.: COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020. DOI: 10.1038/s41569-020-0360-5.
4. Yang X, Yu Y, Xu J et al.: Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020. pii: S2213-2600(20)30079-5. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
5. Yao XH, Li TY, He ZC et al.: [A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2020; 49: E009. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193.
6. Zhou F, Yu T, Du R et al.: Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020. pii: S0140-6736(20)30566-3. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
7. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F: Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2020. pii: S0033-0620(20)30055-4. DOI: 10.1016/j.pcad.2020.03.001.
8. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC et al.: Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation* 2005; 111: 2605–2610.
9. Imai Y, Kuba K, Rao S et al.: Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 2005; 436: 112–116.
10. Kuster GM, Pfister O, Burkard T et al.: SARS-CoV2: should inhibitors of the renin–angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur Heart J* 2020. pii: ehaa235. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa235.
11. de Simone G: Position statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers. Available from: [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).
12. European Society of Hypertension: ESH Update on COVID-19. Available from: <https://www.eshonline.org/spotlights/esh-statement-on-covid-19/>.
13. Komunikat Sekcji Elektrokardiologii Nieinwazyjnej i Telemedycyny oraz Komisji Informatyki i Telemedycyny PTK z dnia 13 marca 2020: Możliwość i zasadność wykorzystania telemedycyny w realizacji porad kardiologicznych. Available from: <https://senit.pl/node/184>.
14. <https://amulet.wim.mil.pl>.