



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY



ČESKÁ SPOLEČNOST
KARDIOVASKULÁRNÍ
CHIRURGIE

ČESKÁ SPOLEČNOST KARDIOVASKULÁRNÍ CHIRURGIE
CZECH SOCIETY FOR CARDIOVASCULAR SURGERY

Ročník | Volume 62 • Supplementum 1 | Červen/June 2020

ISSN 0010-8650 (print), ISSN 1803-7712 (online)

Cor et Vasa

SUPPLEMENTUM 1 Special issue: COVID-19

COVID-19 z pohledu infektologa

Fakta a úvahy o pandemii COVID-19

Existuje specifická SARS-CoV-2 myokarditida?

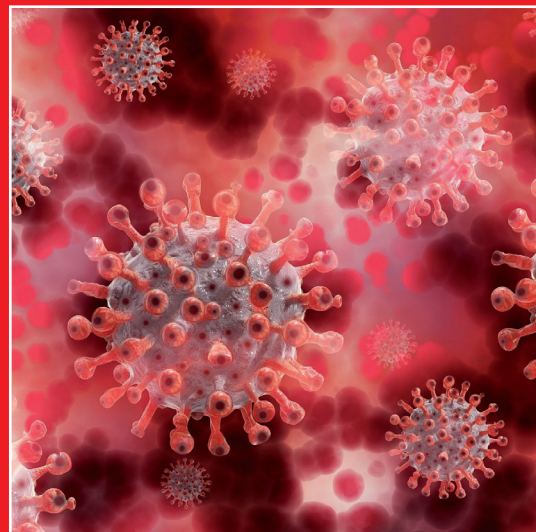
Onemocnění COVID-19 u chorob plicní cirkulace

Koagulopatie u nemocných s COVID-19

Léčba inhibitory ACE a blokátory receptoru
AT₁ pro angiotenzin II v době COVID-19

Provoz katetrizační laboratoře během
koronavirové pandemie

Early antithrombotic therapy and COVID-19



Cor et Vasa

SUPPLEMENTUM 1

Časopis České kardiologické společnosti a České společnosti kardiovaskulární chirurgie *Cor et Vasa* vychází šestkrát ročně a pokrývá všechny aspekty kardiologie, angiologie, kardiovaskulární chirurgie, kardiovaskulárního zobrazování, pediatrické kardiologie, hypertenze, kardiovaskulární prevence a některé z aspektů intervenční radiologie.

Obsahuje úvodníky, původní sdělení, přehledové články i krátká sdělení z klinické a experimentální kardiologie. Počínaje rokem 2012 jsou v *Cor et Vasa* publikovány také souhrny (5 000 slov) z doporučených postupů Evropské kardiologické společnosti, připravené předními českými odborníky.

Příloha *Cor et Vasa* Kardio přináší recenze knih, abstrakta z vybraných kongresů, zprávy z kongresů a konferencí, voleb a diskusí, polemiky, komentáře, informace z České kardiologické společnosti, České společnosti kardiovaskulární chirurgie a Evropské kardiologické společnosti i aktuální mezinárodní zprávy a témata.

Příspěvky jsou publikovány v češtině, slovenštině anebo v angličtině.

Časopis vychází ve dvou verzích se stejným obsahem: online a tištěné verzi. *Cor et Vasa* je dostupná v plném rozsahu také na webu ČKS.

Cor et Vasa je citována v databázích EMBASE, Scopus, ESC Search Engine a Emerging Sources Citation Index společnosti Thomson and Reuters.

Příspěvky do časopisů zpracované podle pokynů autorům zasílejte prosím prostřednictvím systému ACTAVIA – vstup do něj je na adrese: <http://actavia.e-corevasa.cz/>. Příspěvky do *Kardia* můžete zasílat také na adresu vedoucího redaktora nebo odpovědné redaktorky.

Žádný z materiálů publikovaných v časopise *Cor et Vasa* nesmí být jakkoli kopírován nebo rozmnožován za účelem dalšího šíření bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv. Pořizovat a rozesílat kopie obsahu tohoto časopisu nebo jeho částí je oprávněna pouze redakce.

Vydavatel neodpovídá za údaje a názory uvedené autory v jednotlivých příspěvcích ani za faktickou a jazykovou stránku inzercí.

Adresa pro korespondenci s vedoucím redaktorem časopisu *Cor et Vasa*

Prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc., FESC, FACC (vedoucí redaktor)
II. interní klinika kardiologie a angiologie,
1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice,
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2, Česká republika
E-mail: Aschermann@seznam.cz

Vydavatel

Česká kardiologická společnost, z. s.
Netroufalky 6b, 625 00 Brno

Předseda

Prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc., FESC, FCMA

Odpovědná redaktorka

Mgr. Klára Procházková
Tel.: +420 607 932 545
E-mail: ProchazkovaKlara@email.cz

Inzerce

Bc. Denisa Ebelová
Tel.: +420 725 777 880
E-mail: ebelova@kardio-cz.cz

Distribuce, předplatné

Časopis je dostupný zdarma online všem členům ČKS a ČSKVCH na webových stránkách společnosti (přihlášení cestou osobního účtu). Distribuce vydaných čísel bude zajištěna cestou mailingu všem členům společnosti.

Pro členy ČKS je roční předplatné tištěného časopisu 600 Kč, pro nečleny ČKS 1 000 Kč, v případě zájmu kontaktujte prosím paní Bc. Denisu Ebelovou: ebelova@kardio-cz.cz

Vydavatel neručí za kvalitu a účinnost jakéhokoli výrobku nebo služby nabízených v reklamě nebo jiném materiálu komerční povahy.

Pre-press

Studio Franklin Praha
E-mail: franklin@franklin.cz

Tisk

Tiskárna Knopp s.r.o.
Nové Město nad Metují

Cor et Vasa

SUPPLEMENT 1

Cor et Vasa, the journal of the Czech Society of Cardiology and Czech Society for Cardiovascular Surgery, publishes 6 times a year and covers all aspects cardiology, angiology, cardiovascular surgery, cardiovascular imaging, pediatric cardiology, hypertension, cardiovascular prevention and some aspects of interventional radiology.

It features editorial, original articles, review articles, as well as short communications from clinical and experimental cardiology. Beginning 2012, *Cor et Vasa* has also been publishing summaries (5 000 words) of the European Society of Cardiology guidelines, developed by leading Czech experts in the field.

Its supplement, *Cor et Vasa Kardio* offers book reviews, abstracts from elected congresses and conferences, elections and discussions, polemics, commentaries, information from the Czech Society of Cardiology, Czech Society of Cardiovascular Surgery and European Society of Cardiology as well as topical international news items.

Contributions appear in the Czech, Slovak or English language.

The journal publishes in two version with identical contents: online and printed versions. Fulltext *Cor et Vasa* is also available at the Czech Society of Cardiology website.

Cor et Vasa is indexed in the EMBASE, Scopus, ESC Search Engine databases and Emerging Sources Citation Index, the indexing database of Thomson Reuters.

Please submit your contributions formatted as per Instructions to Authors through the ACTAVIA editorial system to be entered at <http://actavia.e-coreetvasa.cz/>. Contributions to *Kardio* can also be submitted to Editor-in-Chief or Managing Editor.

None of the materials published in *Cor et Vasa* may be copied or reproduced in any form or by any means for the purpose of their dissemination without the written permission of the copyright holder. It is the sole responsibility of the Editorial Office to make and distribute copies of the content of this journal or parts thereof.

The Publisher cannot be hold responsible for data or opinions presented by authors in their individual contributions or the factual and linguistic aspects of advertising material.

Address for correspondence with the Editor-in-Chief of *Cor et Vasa*

Prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc., FESC, FACC (Editor-in-Chief)
2nd Department of Internal Medicine – Cardiology and Angiology
School of Medicine I, Charles University and General University Hospital
U Nemocnice 2, 128 08 Prague 2, Czech Republic
E-mail: Aschermann@seznam.cz

Published 6 times a year (+ supplement)

Permission E 18519 granted by the Ministry of Culture of the Czech Republic.

ISSN 0010-8650 (print), ISSN 1803-7712 (online)

© 2020, ČKS.

Publisher

Česká kardiologická společnost, z. s.
Netroufalky 6b, 625 00 Brno

President

Prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc., FESC, FCMA

Managing Editor

Mgr. Klára Procházková
Tel.: +420 607 932 545
E-mail: ProchazkovaKlara@email.cz

Advertising information

Bc. Denisa Ebelová
Tel.: +420 725 777 880
E-mail: ebelova@kardio-cz.cz

Distribution, subscription

The journal is available online free of charge to all members of the Czech Society of Cardiology and Czech Society for Cardiovascular Surgery on the societies' websites (log-in through your personal account).

Published issues will be distributed to all society members through regular mail.

The annual subscription rate of the printed journal for the Czech Society of Cardiology members is 600 CZK, for non-members 1,000 CZK; for further information, please contact Mrs Bc. Denisa Ebelová at ebelova@kardio-cz.cz.

The Publisher does not assume responsibility for the quality and efficacy of any product or service offered in advertisements or any other material of commercial nature.

Pre-press

Studio Franklin Praha
E-mail: franklin@franklin.cz

Print

Tiskárna Knopp s.r.o.
Nové Město nad Metují

Cor et Vasa

EDITOR-IN-CHIEF

Michael Aschermann, 2nd Department of Internal Medicine – Cardiology and Angiology, School of Medicine I, Charles University and General University Hospital, Prague, Czech Republic, e-mail: mascher@vfn.cz

DEPUTY EDITORS

Petr Widimský, Cardiocenter, Charles University Hospital “Royal Vineyards”, Prague, Czech Republic, e-mail: petr.widimsky@fnkv.cz

Jiří Vítovec, 1st Department of Internal Medicine – Cardioangiology, School of Medicine, Masaryk University and St. Anne’s University Hospital, Brno, Czech Republic, e-mail: jiri.vitovec@fnusa.cz

ASSOCIATE EDITORS

Jozef Bartunek, Aalst, Belgium
Vladimír Džavík, Toronto, Canada
Jan Filipovský, Plzeň, Czech Republic
Petr Kala, Brno, Czech Republic

Hana Rosolová, Plzeň, Czech Republic
Miloš Táborský, Olomouc, Czech Republic
Michal Tendera, Katowice, Poland
Josef Veselka, Prague, Czech Republic

SENIOR EDITORS (EMERITUS)

Jiří Widimský Sr., Prague, Czech Republic
Vladimír Staněk, Prague, Czech Republic

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Francisco Avilés , Madrid, Spain	Ivan Málek , Prague, Czech Republic
Andreas Baumbach , Bristol, UK	Marek Malík , London, UK
Jan Bělohávek , Prague, Czech Republic	Fina Mauri , Badalona, Spain
Marek Bělohávek , Scottsdale, Arizona, USA	Vojtěch Melenovský , Prague, Czech Republic
Marian Branny , Třinec, Czech Republic	Béla Merkely , Budapest, Hungary
Miroslav Brtko , Hradec Králové, Czech Republic	Davor Miličić , Zagreb, Croatia
Andrzej Budaj , Warsaw, Poland	Zuzana Mořovská , Prague, Czech Republic
Renata Cífková , Prague, Czech Republic	Petr Němec , Brno, Czech Republic
Marc Claeys , Edegem, Belgium	Petr Neužil , Prague, Czech Republic
Peter Clemmensen , Copenhagen, Denmark	Petros Nihoyanopoulos , London, UK
Robert Čihák , Prague, Czech Republic	Marko Noč , Ljubljana, Slovenia
Menko-Jan de Boer , Nijmegen, Netherlands	Bohuslav Ošťádal , Prague, Czech Republic
Raffaele De Caterina , Chieti, Italy	Burkert M. Pieske , Graz, Austria
Mark DeBelder , Middlesbrough, UK	Rudolf Poledne , Prague, Czech Republic
Dan Deleanu , Bucharest, Romania	Radek Pudil , Hradec Králové, Czech Republic
Germano Di Sciascio , Rome, Italy	Martin Riedel , Munich, Germany
Kenneth Dickstein , Stavanger, Norway	Richard Rokyta , Plzeň, Czech Republic
Maria Dorobanțu , Bucharest, Romania	Jana Rubáčková Popelová , Prague, Czech Republic
Andrejs Erglis , Riga, Latvia	Manel Sabaté , Barcelona, Spain
Cetin Erol , Ankara, Turkey	Vedat Sansoy , Istanbul, Turkey
Martin Fiala , Třinec, Czech Republic	Udo Sechtem , Stuttgart, Germany
Gerasimos Filippatos , Athens, Greece	Tomasz Siniński , Poznań, Poland
Anselm Gitt , Ludwigshafen, Germany	Hana Skalická , Prague, Czech Republic
Robert Giugliano , Boston, Massachusetts, USA	Zdeněk Slavík , London, UK
Eva Gonçalvesová , Bratislava, Slovakia	Otto Armin Smiseth , Oslo, Norway
Pavel Gregor , Prague, Czech Republic	Ewa Swahn , Linköping, Sweden
Vladimír Grigorov , Johannesburg, South Africa	† Milan Šamánek , Prague, Czech Republic
Cindy Grines , Detroit, Michigan, USA	Iveta Šimková , Bratislava, Slovakia
Juha Hartikainen , Kuopio, Finland	Jindřich Špinar , Brno, Czech Republic
Christian Hassager , Copenhagen, Denmark	Lenka Špinarová , Brno, Czech Republic
Jaromír Hradec , Prague, Czech Republic	Gabriel Tatu-Chițoiu , Bucharest, Romania
Kurt Huber , Vienna, Austria	Adam Torbicki , Otwock, Poland
Jan Janoušek , Prague, Czech Republic	František Toušek , České Budějovice, Czech Republic
Pavel Jansa , Prague, Czech Republic	Marco Tubaro , Rome, Italy
Sanjit Jolly , Hamilton, Canada	Jean-Luc Vachiery , Brussels, Belgium
Gabriel Kamenský , Bratislava, Slovakia	Frans van de Werf , Leuven, Belgium
Adnan Kastrati , Munich, Germany	Tomáš Vaněk , Prague, Czech Republic
Josef Kautzner , Prague, Czech Republic	Jolanta Vaskelyte , Kaunas, Lithuania
Peter Kearney , Cork, Ireland	George Vetrovec , Richmond, Virginia, USA
Miran Kenda , Ljubljana, Slovenia	Jan Vojáček , Hradec Králové, Czech Republic
Robert Gabor Kiss , Budapest, Hungary	Franz Weidinger , Vienna, Austria
Antoine Lafont , Paris, France	Stephen Wheatcroft , Leeds, UK
Basil Lewis , Haifa, Israel	Dan Wichterle , Prague, Czech Republic
Aleš Linhart , Prague, Czech Republic	Jiří Widimský Jr. , Prague, Czech Republic
Hana Linková , Prague, Czech Republic	Adam Witkowski , Warsaw, Poland
Felix Mahfoud , Homburg, Germany	Michael Želízko , Prague, Czech Republic

Obsah | Contents

Svazek | Volume 62

Supplementum 1

Úvodníky | Editorials

Speciální číslo Cor et Vasa věnované pandemii COVID-19

M. Aschermann 8

COVID-19 z pohledu infektologa

J. Beneš 9

Přehledové články | Review articles

Fakta a úvahy o pandemii COVID-19

P. Widimský 11

Existuje specifická SARS-CoV-2 myokarditida?

J. Krejčí 15

Onemocnění COVID-19 u chorob plicní cirkulace

P. Jansa, M. Aschermann 19

Koagulopatie provázející těžší formy koronavirové infekce (COVID-19) – incidence trombotických komplikací, jak jim předcházet a jak je léčit

D. Karetová, J. Bultas 22

Léčba inhibitory ACE a blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II v době pandemie COVID-19

J. Veselý 27

Provoz katetrizační laboratoře během koronavirové pandemie

I. Varvažovský, M. Mates, I. Bernat, M. Branny, P. Červinka, D. Horák, P. Kala,
P. Kmoníček, V. Kočka, T. Kovárník, L. Pešl, J. Štásek, M. Želízko. 34

Early antithrombotic therapy and COVID-19: a better clinical course?

New evidences from real-life cases

M. Casale, E. Imbalzano, C. Morabito, M. G. De Fazio, P. Crea, M. Mezzetti,
P. Busacca, M. Correale, S. S. Signorelli, G. Dattilo 37

EUVASCOR[®]

atorvastatin / perindopril arginin



POLOVIČNÍ
OCHRANA
NESTAČÍ

TLAK A CHOLESTEROL POD KONTROLOU V JEDNÉ KAPSLI



EUVASCOR®

atorvastatin / perindopril arginin

Zkrácená informace o přípravku EUVASCOR 10 mg/5 mg, 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/10 mg:

Složení*: EUVASCOR 10 mg/5 mg, 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/10 mg tvrdé tobolky obsahují 10 mg atorvastatinu (ator)/5 mg perindoprilu arginine (per), 20 mg ator/5 mg per, 40 mg ator/5 mg per, 10 mg ator/10 mg per, 20 mg ator/10 mg per, 40 mg ator/10 mg per. Obsahuje sacharózu jako pomocnou látku. **Indikace*:** Euvascor je indikován v rámci léčby ke snížení kardiovaskulárního rizika jako substituční terapie s dospělých pacientů adekvátně kontrolovaných atorvastatinem a perindopilem podávanými současně ve stejné dávce, ale jako samostatné přípravky. **Dávkování a způsob podání*:** Obvyklá dávka je jedna tobolka denně ráno před jídlem. Euvascor není vhodný pro iniciační léčbu. Je-li nutná změna dávkování, titrace se má provádět s jednotlivými složkami. Během léčby přípravkem Euvascor má pacient pokračovat v běžné dietě snižující hladinu cholesterolu. Souběžné podávání s jinými léčivými přípravky: U pacientů, kteří současně užívají tipranavir, ritonavir, telaprevir nebo cyklosporin, nesmí dávka atorvastatinu překročit 10 mg/den. U pacientů, kteří současně užívají boceprevir, elbasvir/grazoprevir, nesmí dávka atorvastatinu překročit 20 mg/den. **** Starší pacienti a pacienti s poruchou funkce ledvin:** Lze podávat pacientům s clearance kreatininu ≥ 60 ml/min, není vhodný pro pacienty s clearance kreatininu < 60 ml/min, u těchto pacientů se doporučuje individuální titrace dávky s jednotlivými složkami. **Pacienti s poruchou funkce jater:** Přípravek má být podáván s opatrností a je kontraindikován u pacientů s jaterním onemocněním v aktivním stavu. **Pediatrická populace:** Použití u dětí a dospívajících do 18 let se nedoporučuje. **Kontraindikace*:** Hypersenzitivita na léčivé látky, nebo na jiné ACE inhibitory nebo statiny, nebo na kteroukoli pomocnou látku, onemocnění jater v aktivním stavu nebo neobjasněné přetrvávající zvýšení sérových aminotransferáz převyšující 3násobek horní hranice normálních hodnot, během těhotenství, kojení a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají vhodné antikoncepční prostředky (viz bod Těhotenství a kojení*), současné užívání s anti-viroty glekaprevir/pibrentasvir proti hepatitidě C**, anamnéza angioedému souvisejícího s předchozí terapií inhibitory ACE, hereditární nebo idiopatický angioneurotický edém, současné užívání s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz bod Interakce*), současné užívání se sakubitrilem/valsartanem (viz bod Zvláštní upozornění* a Interakce*), mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem (viz bod Interakce*), signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné funkční ledviny (viz bod Zvláštní upozornění*). **Upozornění*:** **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Vliv na játra: Vzhledem k obsahu atorvastatinu v přípravku Euvascor mají být pravidelně prováděny jaterní funkční testy. Pacientům, u kterých se objeví jakékoliv známky nebo příznaky jaterního poškození, mají být provedeny jaterní testy. Pacienti, u kterých se objeví zvýšení aminotransferáz, musí být sledováni až do doby, než se hodnoty opět normalizují. Pokud přetrvávají více než trojnásobně zvýšené hodnoty aminotransferáz nad horní hranici normálních hodnot, doporučuje se snížit dávku atorvastatinu pomocí jednotlivých složek nebo léčbu atorvastatinem ukončit. Pacientům, kteří konzumují velké množství alkoholu a/nebo mají v anamnéze jaterní onemocnění, je nutné podávat přípravek Euvascor s opatrností. **Vliv na kosterní svalstvo:** Jsou-li hladiny CK významně zvýšené ($> 5 \times$ ULN) oproti normálním hodnotám, léčba nemá být přerušena. Léčba má být přerušena, objeví-li se významné zvýšení hladiny CK ($> 10 \times$ ULN), nebo je-li diagnostikována, případně předpokládána rhabdomyolýza. **Souběžná léčba s jinými léčivými přípravky:** Riziko rhabdomyolýzy je zvýšené při současném podávání přípravku Euvascor s určitými léky, které mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci atorvastatinu, např. se silnými inhibitory CYP3A4 nebo transportních proteinů (např. cyklosporin, ketokonazol, tipranavir/ritonavir** atd.). Riziko myopatie může být rovněž zvýšeno současným užíváním gemfibrozilu a dalších derivátů kyseliny fibrové, anti-viroty C (boceprevir, elbasvir/grazoprevir)***, erythromycinu, niacinu nebo ezetimibu. Přípravek Euvascor se nesmí podávat současně se systémovou léčbou kyselinou fusidovou nebo během 7 dnů po ukončení léčby kyselinou fusidovou vzhledem k obsahu atorvastatinu. U pacientů, u kterých je systémové podání kyseliny fusidové považováno za nezbytné, se musí po dobu léčby kyselinou fusidovou přerušit léčba statinem. Během léčby nebo po léčbě některými statiny byly velmi vzácně hlášeny případy imunitní zprostředkované nekrotizující myopatie (IMNM). **Intersticiální plicní onemocnění:** Při podezření na vznik intersticiálního plicního onemocnění u pacienta musí být terapie přípravkem Euvascor přerušena. **Diabetes mellitus:** U diabetiků léčených perorálními antidiabetiky nebo inzulinem má být v průběhu prvních měsíců léčby pečlivě sledována glykemie. **Hypotenze:** monitorování tlaku krve, renálních funkcí, a draslíku je nutné u pacientů s vysokým rizikem symptomatické hypotenze (volumová deplece nebo závažná renin dependentní hypertenze) nebo se symptomatickým srdečním selháním (se současnou renální insuficiencí nebo bez ní) nebo s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulárními chorobami. Přechodná hypotenzní odpověď není kontraindikací pro podání dalších dávek, které mohou být obvykle užity bez obtíží, jakmile po doplnění objemu stoupne krevní tlak. **Stenóza aortální a mitrální chlopně:** Přípravek se má podávat s opatrností. **Transplantace ledvin:** Nejsou zkušnosti s podáváním přípravku pacientům po nedávno prodělané transplantaci ledvin. **Renovaskulární hypertenze:** Pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné funkční ledviny léčení inhibitory ACE, je zvýšené riziko závažné hypotenze a renálního selhání. Léčba diuretiky může být přispívající faktor. Ztráta renálních funkcí se může projevit pouze minimální změnou sérového kreatininu u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie. **Porucha funkce ledvin:** Monitorování hladiny kreatininu a draslíku, individuální titrace dávky s jednotlivými složkami u pacientů s clearance kreatininu < 60 ml/min, u pacientů se stenózou renální arterie bylo pozorováno zvýšení sérových koncentrací urey a kreatininu, u renovaskulární hypertenze je riziko závažné hypotenze a renální insuficience zvýšené. **U pacientů na hemodialýze:** U pacientů dialyzovaných pomocí vysoce propustných membrán byly zaznamenány anafylaktoidní reakce, má být zváženo použití jiných membrán. **Hypersenzitivita/angioedém:** Okamžité vysazení léčby a zahájení monitorování do úplného vymizení příznaků. Angioedém spojený s otokem hrtanu může být smrtelný. Současné užívání perindoprilu se sakubitrilem/valsartanem je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika vzniku angioedému. Podávání sakubitrilu/valsartanu nesmí být zahájeno do 36 hodin po užití poslední dávky perindoprilu. Pokud je léčba sakubitrilem/valsartanem ukončena, léčba perindopilem nesmí být zahájena do 36 hodin po podání poslední dávky sakubitrilu/valsartanu. Současné užívání jiných inhibitorů NEP (např. racekadotrilu) a inhibitorů ACE může také zvýšit riziko angioedému. Souběžné užívání mTOR inhibitorů: Zvýšení rizika angioedému. **Anafylaktoidní reakce během aferéz nízkodenzitních lipoproteinů (LDL):** Vzácný výskyt život ohrožujících anafylaktoidních reakcí, kterým lze předjet dočasným vysazením léčby před každou aferézou. **Anafylaktoidní reakce během deszenzibilizace:** Byly zaznamenány během deszenzibilizační léčby (např. jedem blanokřídých), reakcí je možné se vyhnout dočasným vysazením léčby, nicméně se znovu objevily po neúspěšné expozici. **Neutropenie/agranulocytóza/trombocytopenie/anémie:** Přípravek Euvascor má být používán s extrémní opatrností u pacientů s systémovým onemocněním pojiva (collagen vascular disease), u pacientů užívajících imunosupresivní léčbu, léčbu alopurinolem nebo prokainamidem, doporučuje se periodické monitorování počtu leukocytů a pacienti mají být poučeni, aby hlásili jakékoliv známky infekce (např. bolest v krku, horečku). **Rasa:** Perindopril může být méně účinný na snížení krevního tlaku a může vést k vyššímu výskytu angioedému u černošských pacientů ve srovnání s jinými rasami. **Kašel:** neproduktivní, ustupuje po ukončení léčby. **Operace/anestezie:** Léčba by měla být přerušena jeden den před výkonem. **Hyperkalemie:** Pravidelné monitorování sérových koncentrací draslíku u renální insuficience, zhoršené renální funkce, věku (> 70 let), diabetes mellitus, dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolické acidozy a u současného užívání diuretik šetrících draslík a draslíkových doplňků nebo náhrad soli s obsahem draslíku, nebo u pacientů užívajících jiné léčivé přípravky, které mohou způsobovat vzestup sérových koncentrací draslíku (např. heparin, kotrimoxazol). **Kombinace s lithiem:** Nedoporučuje se. **Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS):** Současné užívání ACE inhibitorů, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutní selhání ledvin). Duální blokáda RAAS se proto nedoporučuje. ACE inhibitory a blokátory receptorů pro angiotensin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií. **Primární hyperaldosteronismem:** Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle neodpovídají na antihypertenzní léčbu působící přes inhibici systému renin-angiotenzinu. Proto se užívání tohoto přípravku nedoporučuje. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktosy, malabsorpcí glukosy a galaktosy nebo nedostatkem sacharasy-isomaltasy by přípravek Euvascor neměli užívat. **Hladina sodíku:** Euvascor obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. **Interakce*:** **Kontraindikace:** Aliskiren, mimotělní léčba, sakubitril/valsartan, glekaprevir/pibrentasvir**. **Nedoporučované kombinace:** Silné inhibitory CYP3A4, inhibitory proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP), aliskiren (u jiných pacientů, než jsou diabetici a pacienti s poruchou funkce ledvin), kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), současná léčba ACE inhibitorem a blokátorem receptoru angiotenzinu, estramustin, lithium, draslík-šetrící diuretika (např. triamteren, amilorid, eplerenon, spironolakton), soli draslíku, grapefruit nebo grapefruitová šťáva. **Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost:** Induktory a středně silné inhibitory CYP3A4, digoxin, ezetimib, kyselina fusidová, gemfibrozil / deriváty kyseliny fibrové, inhibitory transportérů, warfarin, antidiabetika (inzuliny, perorální antidiabetika), baklofen, diuretika nešetrící draslík, racekadotril, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus), nesteroidní antilgostika (NSAID) (včetně kyseliny acetylsalicylové ≥ 3 g/den). **Kombinace vyžadující určitou opatrnost:** Kolchicin, kolestipol, perorální kontraceptiva, gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin), sympatomimetika, tricyclická antidepresiva/antipsychotika/anestetika, zlaté, antihypertenziva a vasodilatační. **Těhotenství a kojení*:** Přípravek Euvascor je kontraindikován během těhotenství, kojení a u žen plánujících těhotenství, které nepoužívají vhodné antikoncepční prostředky. **Fertilita* Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje*:** U některých pacientů se mohou vyskytnout individuální reakce související s nízkým krevním tlakem, zejména na začátku léčby. **Nežádoucí účinky*:** Časté: Nazofaryngitida, hypersenzitivita, hyperglykemie, závrať, bolest hlavy, dysgeuzie, parestezie, porucha zraku, tinitus, vertigo, hypotenze (a účinky spojené s hypotenzí), faryngolaryngeální bolest, epistaxe, kašel, dyspnoe, nauzea, zvracení, bolest horní a dolní části břicha, dyspepsie, průjem, zácpa, flatulence, vyrážka, pruritus, otok kloubů, bolest končetin, artralgie, svalové spazmy, myalgie, bolest zad, astenie, abnormální výsledky testů jaterních funkcí, zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi. **Méně časté:** Eozinofilie, hypoglykemie, hyponatremie, hyperkalemie reverzibilní při ukončení léčby, anorexie, insomnie, změny nálad, poruchy spánku, noční můry, somnolence, synkopa, hypestezie, amnezie, rozmazané vidění, tachykardie, palpitace, vaskulitida, bronchospasmus, sucho v ústech, pankreatitida, říhání, hepatitida cytolytická nebo cholestatická, kopřivka, hyperhidróza, alopecie, angioedém, pemfigoid, fotosenzitivní reakce, bolest šje, svalová slabost, renální selhání, erektilní dysfunkce, únava, bolest na hrudi, malátnost, periferní edém, pyrexie, zvýšená hladina urey a kreatininu v krvi, zvýšení tělesné hmotnosti, pozitivní nálezy leukocytů v moči, pád. **Vzácné:** Trombocytopenie, periferní neuropatie, cholelitiáza, zhoršení psoriázy, Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme, myopatie, myozitida, rhabdomyolýza, ruptura svalů**, tendinopatie (někdy komplikovaná rupturou), vzestup jaterních enzymů, zvýšená hladina bilirubinu v krvi. **Velmi vzácné:** Rinitida, leukopenie/neutropenie, agranulocytóza nebo pancytopenie, hemolytická anémie u pacientů s vrozeným deficitem G-6PDH, anafylaxe, stav zmatosti, cévní mozková příhoda možná sekundárně k nadměrné hypotenzi u vysoké rizikových pacientů, ztráta sluchu, infarkt myokardu, sekundárně k nadměrné hypotenzi u vysoké rizikových pacientů, angina pectoris, arytmie, eosinofilní pneumonie, jaterní selhání, lupus-like syndrom**, akutní renální selhání, gynekomastie, snížení hladiny hemoglobinu a snížení hematokritu. **Není známo:** Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie. U jiných inhibitorů ACE byly hlášeny případy SIADH (syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu). SIADH lze považovat za velmi vzácnou, ale možnou komplikaci spojenou s léčbou inhibitory ACE, včetně perindoprilu, Raynaudův fenomén**. **Předávkování*:** Farmakologické vlastnosti*: Atorvastatin je selektivní a kompetitivní inhibitorem HMG-CoA reduktázy. Perindopril je inhibitor angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE inhibitor), který konvertuje angiotensin I na vazokonstriktor angiotensin II. **Uchovávaní:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Velikost balení:** 30 nebo 90 (3 obaly na tvrdé tobolky po 30 tobolkách) tvrdých tobolek Euvascor 10 mg/5 mg, 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/10 mg. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie. **Registrační číslo:** Euvascor 10 mg/5 mg: 31/985/16-C, Euvascor 20 mg/5 mg: 31/986/16-C, Euvascor 40 mg/5 mg: 31/987/16-C, Euvascor 10 mg/10 mg: 31/988/16-C, Euvascor 20 mg/10 mg: 31/989/16-C, Euvascor 40 mg/10 mg: 31/990/16-C. **Datum poslední revize textu:** 1. 11. 2019. **Výdej:** Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Přípravky jsou k dispozici v lékárnách na lékařský předpis, od 10/2019. Přípravky jsou částečně hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni>. Další informace na adrese: Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel: 222 118 111, www.servier.cz

*pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku

**všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku

Servier s. r. o. Florentinum, Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1
tel.: +420 222 118 111, www.servier.cz



SEZNAM INZERENTŮ



Novartis s.r.o.

Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4

<https://www.muji.novartis.cz/uvod>



SERVIER s.r.o.

Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1

<https://www.kongresonline.cz/s/kardiorok>

Speciální číslo *Cor et Vasa* věnované pandemii COVID-19

(*Cor et Vasa* special issue focused on COVID-19 pandemic)

Michael Aschermann

II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

V posledních měsících probíhající pandemie vzbudila samozřejmě ohromnou pozornost na všech úrovních – od epidemiologie až po ekonomické expertizy. Vynořila se spousta „odborníků“ na infekční lékařství, na epidemiologické prognózy, pozitivní může naopak být to, že v odborné literatuře zaměřené na jednotlivé obory medicíny vycházelo a stále vychází mnoho výborných článků, většinou shrnujících poznatky z klinické praxe v průběhu koronavirové infekce. Vedení časopisu *Cor et Vasa* se proto rozhodlo připravit v co nejkratší době speciální číslo věnované různým aspektům COVID-19. Podařilo se dohoda s řadou kolegů, kteří shrnuli problematiku tohoto nového virového onemocnění – na prvním místě máme editorial od špičky oboru infekce, profesora Beneše, dále úvahu profesora Petra Wi-

dimského s fakty o pandemii, následují sdělení zaměřená na myokarditidu (doc. Krejčí), plicní cirkulaci (doc. Jansa, prof. Aschermann), na koagulopatie provázející těžší formy koronavirové infekce (doc. Karetová, prof. Bultas), na léčbu inhibitory ACE a blokátory AT₁ (MUDr. Veselý) a na provoz katetrizační laboratoře v době koronavirové infekce (MUDr. Varvařovský a spol.). Podařilo se získat i zajímavé sdělení z velmi těžce postižené Itálie (dr. Casale a spol.).

Vážení čtenáři, věřím, že soubor článků na téma COVID-19 vás zaujme i v době, kdy dochází k jasně pozitivnímu ukončování neblahého stavu, koronavirus zde jistě zůstává s námi i nadále a můžeme jen doufat, že jeho další působení bude co nejdříve ovlivňováno proti němu vyvinutou vakcínou.

COVID-19 z pohledu infektologa

(COVID-19 from the infectologist's point of view)

Jiří Beneš

Klinika infekčních nemocí, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Nemocnice Na Bulovce, Praha

Nabídku napsat úvodník k monotematickému číslu časopisu *Cor et Vasa* jsem přijal s rozpaky. Vnímám kardiologii jako nejvíce propracovaný a nejexaktnější ze všech oborů vnitřního lékařství. Kardiologové jsou zvyklí uvažovat způsobem, který bych nazval technický, tj. s přesnými čísly a přísnou logikou, která se opírá o zásady medicíny založené na důkazech (EBM). Představuji si proto, že celý průběh současné pandemie vyvolané SARS-CoV-2 je pro takto myslící lékaře obtížně pochopitelný a znepokojující. Odborné časopisy jsou plné klinických studií a komentářů o nové nemoci, ale výsledky těchto studií i názory expertů se až neuvěřitelným způsobem rozcházejí. Jak je to možné?

Podle mého názoru je celý obor infekčního lékařství v porovnání s kardiologií zaostalý. Příčinu tohoto stavu je možné hledat v extrémní komplexnosti problematiky, kterou se infektologie zabývá. Zatímco kardiologie pracuje s jediným orgánem, k pochopení infektologických souvislostí je nutné znát poměry v postižených orgánech (kdekoli v těle), vlastnosti mikroba, který nemoc vyvolává, a také charakteristiky imunitní odpovědi organismu. Je těžké se ve spleť vztahů vyznat. Druhým důvodem nynější zaostalosti je nadměrný optimismus vrcholných zdravotnických představitelů i politiků, kteří na základě úspěchů antibiotické léčby a očkovacích programů dospěli v druhé polovině minulého století k názoru, že problematika infekčních chorob je již víceméně vyřešena a není potřeba věnovat nadále čas a energii jejímu dalšímu rozvoji a kultivaci.

První závadou, kterou současná pandemie odhalila, je nedokonalá terminologie a chybějící pojmový aparát. Vezměme si jen pojem „infekce“. Toto slovo se běžně používá v různých významech:

- okamžik nebo proces, kdy mikrob proniká do lidského organismu (kdy se organismus infikoval);
- celé období, kdy mikrob a imunitní systém spolu interagují, tj. po celou dobu perzistence mikroba v organismu;
- nemoc, čili období, kdy se objevují rozpoznatelné klinické příznaky;
- období nakažlivosti (tj. doba, kdy je člověk infekční).

Pozor, tento nedostatek se netýká jen češtiny, i v jiných jazycích je terminologie nepřesná nebo neustálená. Z tohoto příkladu je patrné, jak snadno mohou vznikat neshody v popisu dějů nebo jejich interpretaci. Odborník pochopí správný význam z kontextu, pro laika nebo novináře však může tato nejasnost představovat zdroj omylů.

Hlavní problém COVID-19 nicméně spočívá v závislosti průběhu nemoci na infekční dávce. Při nízké infekční dávce vyvolává SARS-CoV-2 jen banální infekci horních dýchacích cest, klinicky nerozlišitelnou od infekcí jinými respiračními viry. Jelikož se tyto infekce odehrávají jen na úrovni sliznice, nemusejí být aktivovány mechanismy specifické imunity. Pokud se vůbec začnou tvořit protilátky, tedy to nejspíše budou protilátky třídy IgA, jejichž koncentrace v krvi mají zcela jinou dynamiku než běžně vyšetřované protilátky třídy IgM a IgG. IgA jsou v séru přítomny relativně krátkou dobu, rychle jsou transportovány na povrch sliznic a zde zajišťují ochranu po dobu několika měsíců.

Naproti tomu při velké infekční dávce (důležitá je nejen koncentrace infekčních partikulí ve vdechovaném vzduchu, ale i doba expozice) se virus dostane do plic, kde může způsobit intersticiální pneumonii. V těchto případech bude imunitní odpověď odpovídat obrazu celkové infekce, čili bude zahrnovat produkci protilátek IgM a IgG. Imunitní odpověď tohoto typu zaručí dlouhodobou ochranu před eventuální další infekcí, řádově roky, někdy dokonce celoživotně.

Mírné průběhy infekce původně zcela unikaly pozornosti zdravotníků. Ještě v průběhu března 2020 informovaly největší odborné autority (Světová zdravotnická organizace [WHO]; americká Center for Disease Control and Prevention [CDC]; European Centre for Disease Prevention and Control [ECDC]), že hlavními příznaky COVID-19 jsou horečka nad 38 °C, kašel a dušnost. To znamená, že jmenované organizace v této době uznávaly jen těžký průběh nemoci a mírnou formu opomíjely. Tato situace byla způsobena tím, že v zemích, kde pandemie začínala (Čína,

Itálie), lidé nebyli zvyklí chodit k lékaři s banálními problémy, a ani místní praktičtí lékaři nejsou zvyklí hlásit zvýšený výskyt banálních infekcí orgánům veřejného zdravotnictví (Public Health Offices, obdoba našich hygienických stanic). Tak došlo na počátku k velkému zkreslení epidemiologických i klinických dat.

Další problém se týká diagnostiky. Pro sběr dat se využívá buď přímý průkaz viru pomocí detekce virové RNA (testy na bázi polymerázové řetězcové reakce, PCR), nebo se používají sérologické testy vyšetřující hodnotu specifických protilátek v krvi.

Přímá detekce viru se provádí výtěrem z nosohltanu. Odběr vyžaduje určitou zkušenost a správné vybavení (speciální dakronové nosní tampony); nesprávně provedený výtěr může způsobit falešnou negativitu výsledku. Avšak i při správné technice odběru mohou vznikat nesnáze s hodnocením nálezu. Pozitivita PCR vyšetření znamená průkaz virové RNA v nosohltanu, nic více a nic méně. Virus přitom může být plně funkční, čili infekční, ale test může být pozitivní i v případech, kdy viriony jsou již nefunkční nebo rozpadlé. Označení „COVID-pozitivní pacient“, které se často a přitom nesprávně používá, tedy neznamená, že dotyčný člověk je nutně nakažlivý.

Negativní PCR vyšetření dokládá, že vyšetřovaná osoba v době odběru nemá virus v nosohltanu. Tento nálezy nevylučuje možnost virové infekce v oblasti plic a nelze ji také chápat jako „průkaz bezinfekčnosti“ na dobu delší než 24–48 hodin. Je přece možné, že vyšetřovaná osoba je právě v inkubační době a nemoc u ní propukne během následujících dní.

Sérologické testy mají také četná úskalí. Tyto testy detekují přítomnost specifických protilátek, jejich pozitivitu lze tedy v případě COVID-19 očekávat až po 10–14 dnech trvání nemoci, tj. za 2–4 týdny po kontaktu s nákazou. Nelze je tedy využít pro časnou diagnostiku. Další otázkou je, jaký typ protilátek daný test zjišťuje. Většina testů je konstruována na měření protilátek IgM a IgG, což je vhodné pro diagnostiku celkových infekcí. Pomocí těchto testů je možné prokázat probíhající nebo proběhlou pneumonii, ale ne nazofaryngitidu, která má charakter slizniční infekce. Slizniční infekce přitom vždy představují častější variantu interakce mezi virem a organismem. Standardními sérologickými testy proto není možné měřit proměnnost populace koronavirem. Nelze takto získat validní data o tom, kolik procent obyvatel se s infekcí již setkala, ani kolik z nich si vytvořilo imunitu.

Posledním problémem, o němž se chci zmínit, je otázka vztahu mezi infekcí COVID-19 a vykazovanou smrtností. Velká infekční dávka spolu s dalšími stresujícími vlivy (velké fyzické vypětí, nevyspání apod.) může nepochybně

způsobit smrt i lidí dosud zcela zdravých, což dokazuje příklad exponovaných zdravotníků v různých zemích. Na druhé straně mnoho nemocných umírá v důsledku svých komorbidit anebo nedostatečných funkčních rezerv, a koronavirová infekce působí jen jako pověstná poslední kapka, kterou nádoba přeteče, nebo dokonce i jako náhodná koincidence. Mezi oběma těmito krajními možnostmi existuje plynulá škála mezistupňů, nelze stanovit přirozenou hranici. Vykazování úmrtnosti na COVID-19 tedy může být zavádějící, protože v různých zemích se uplatňují různá pravidla. Spolehlivé údaje o nebezpečnosti koronaviru je možné určit jen porovnáním počtu všech úmrtí v době epidemie s počtem úmrtí za stejně dlouhý časový úsek v jiných měsících či letech. Potřebné údaje nejsou v době psaní tohoto textu k dispozici.

Pro úplnost ještě dodávám, že zjištěná smrtnost (letalita) koronavirových infekcí se liší v různých zemích nebo různých regionech nikoli proto, že by tam působily různé klony viru, a nejen kvůli rozdílným způsobům vykazování, ale především podle toho, do jaké míry se nákaza v jednotlivých zemích mohla akumulovat až do obrazu explozivní epidemie. Vysoká smrtnost koronavirových infekcí, kterou udávají některé statistiky, je totiž důsledkem nezvládnutých epidemiologických opatření, není to primární vlastnost viru.

Je zřejmé, že celá problematika je velmi složitá. Pro správnou interpretaci výsledků různých studií proto doporučuji věnovat velkou pozornost výběru pacientů i způsobu průkazu etiologie. Bez toho není možné výsledkům správně porozumět.

Předpokládám, že i když současná epidemie již brzy skončí, její původce už v naší populaci zůstane a připojí se k řadě jiných virů, které v zimním období vyvolávají respirační infekce. Všem čtenářům *Cor et Vasa* proto přeji hodně zdraví!

Komentář autora k aktuálním poznatkům o COVID-19 je podrobněji rozveden ve dvou článcích, které byly uveřejněny na webu lidovky.cz:

- Beneš J, Machala L. Velký manuál ke koronaviru od expertů z Bulovky: co víme, proč zůstat doma a jak se ochránit. 18. 3. 2020. Zdroj: https://www.lidovky.cz/relax/veda/velky-manual-ke-koronaviru-od-expertu-z-bulovky-co-vime-proc-jsme-v-karantene-a-jak-se-ochranit.A200317_155409_In_domov_ele
- Beneš J, Machala L. Jak jsme daleko s poznáním koronaviru? 7. 5. 2020. Zdroj: https://www.lidovky.cz/relax/zdravi/velky-manual-expertu-z-bulovky-jak-jsme-daleko-s-poznanim-koronaviru.A200507_123603_In-zdravi_ele

Fakta a úvahy o pandemii COVID-19

(Facts and thoughts on COVID-19 pandemic)

Petr Widimský

Kardiocentrum, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 11. 5. 2020

Přijat: 12. 5. 2020

Dostupný online: 25. 5. 2020

Klíčová slova:

COVID-19

Epidemie

Kardiovaskulární onemocnění

Keywords:

Cardiovascular disease

COVID-19

Epidemic

SOUHRN

Nemoc COVID-19 zaskočila mnoho států včetně jejich zdravotnických systémů. Překvapivě velké jsou rozdíly v počtu případů i počtu úmrtí mezi různými státy, a to i po přepočítání na počet obyvatel (např. nejvíce postižený stát New York je na tom 36krát hůře než nejméně postižená Česká republika). Nepřímé dopady této pandemie se projeví i v péči o pacienty s kardiovaskulárními chorobami. Několik léků zkoušených u COVID-19 zatím nepřineslo přesvědčivé výsledky.

© 2020, ČKS.

ABSTRACT

COVID-19 disease surprised many countries and found their health care services unprepared for such acute pandemic. The large differences in case load and death rates between different states remain even after per capita calculation (e.g. New York State has 36x more COVID-19 deaths than the Czech Republic). This new pandemic will have indirect effects also on practice of cardiovascular medicine. Several drugs for COVID-19 treatment are currently tested in clinical trials, but so far none of them was shown to be really effective, disease modifying.

Úvod

Generace dnešních padesáti- až sedmdesátiletých občanů v Česku i v naprosté většině evropských zemí měla velké štěstí, protože nezažili nikdy válku, hlad ani závažnou pandemii. O to víc nás (patřím do této generace) zaskočila aktuální pandemie koronaviru SARS-CoV-2 (nemoc zvaná trochu podivným jménem COVID-19). Už po dvou měsících trvání této pandemie v Evropě je jasné, že zasáhne do životů Evropanů tak zásadně, jak se to od 2. světové

války nestalo. Zcela jistě dojde k velkému propadu ekonomiky, ke skokovému nárůstu nezaměstnanosti, lidé se budou bát cestovat, a tím budou několik let živořit celá odvětví závislá na turistice atd. Zpočátku se zdálo, že se pandemie přežene za několik týdnů či měsíců, ale Čína ani po téměř půl roce od začátku tamní epidemie není „za vodou“, takže se zdá pravděpodobnější, že nějaké formy omezení našich životů (např. nošení roušek, zákazy velkých hromadných akcí) budou trvat nejméně rok, možná i několik let.

Adresa pro korespondenci: Prof. MUDr. Petr Widimský, DrSc., FESC, FACC, Kardiocentrum, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Šrobárova 50, 100 34 Praha 10, e-mail: petr.widimsky@lf3.cuni.cz

DOI: 10.33678/cor.2020.044

Různí lidé (bez ohledu na typ a úroveň vzdělání) reagují na pandemii velmi rozdílně. Na jednom konci spektra je deprese a psychické zhroucení, na druhém konci je přirovnávání k rýmě či chřipce, zlehčování až furiantství. Oboje je špatně. Jak dopadne počáteční zlehčování vedoucím politiky, je bohužel vidět na Velké Británii a Spojených státech amerických. A deprese či rezignace je ještě horší varianta. Jak z toho ven? Přiznat si realitu (je hodně zlá, ale zvládnutelná) a pečlivě zvážit časové varianty řešení dilematu mortalita vs. ekonomika. Zejména ekonomická rozhodování musejí přestat s úvahami typu „v létě už bude po všem“. Nebude. Po všem bude, až se nejméně dvě třetiny populace s virem setkají nebo až bude celosvětově dostupná levná vakcína. Nic z toho nebude dříve než za jeden až dva roky. Je nutné, aby společnost po tu dobu fungovala co nejbližší normálu s minimalizací rizik.

Implikace pro kardiovaskulární choroby

Jak se to vše projeví ve výskytu kardiovaskulárních chorob a v úrovni péče o tyto nemocné? Samozřejmě je ještě brzy na přesné prognózy. Několik věcí se však rýsuje již nyní:

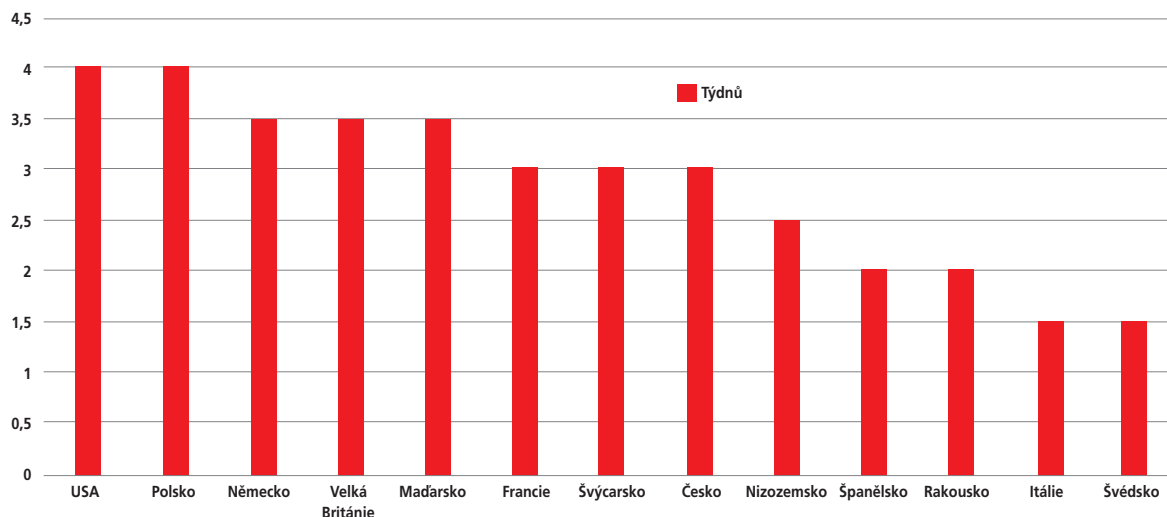
- Výrazný pokles finančních prostředků kvůli sníženému výběru daní.
- Relativní zvýšení alokace prostředků uvnitř zdravotnictví směrem k infekčním chorobám a/nebo resuscitačním jednotkám.
- Nutnost vybudování zcela nového nárazníkového systému pro další (budoucí, jiné, možná i horší) pandemie.
- Obrovský tlak na úsporná opatření ve zdravotnictví.
- Změna chování pacientů (obava z nákazy v nemocnici).
- Rušení kongresů a jiných odborných setkání, resp. jejich změna na distanční formy vzdělávání (e-learning).

Fakta podle statistik WHO

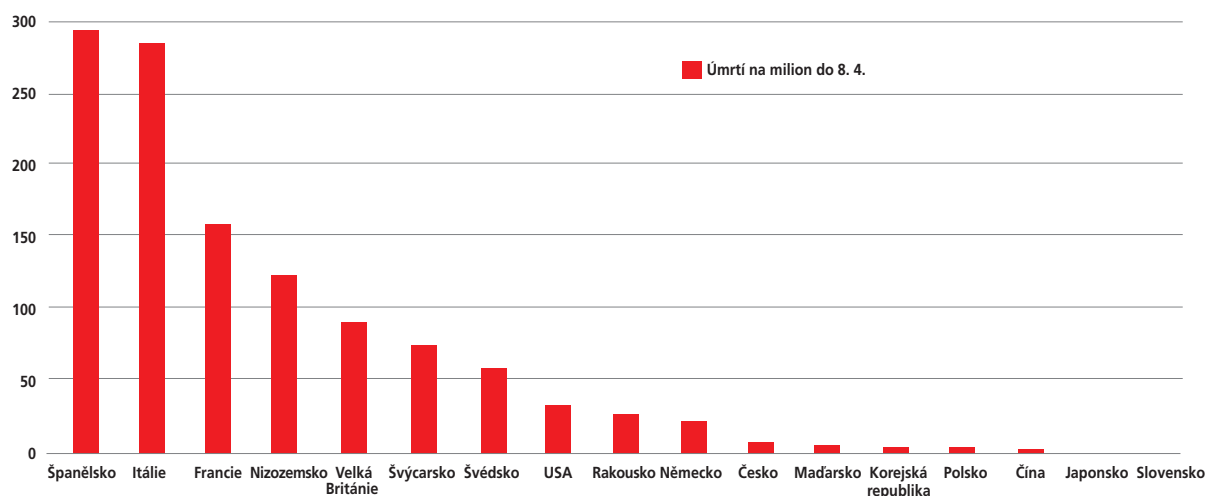
Jaká jsou aktuální fakta ke dni 8. dubna 2020? Je nadějně a povzbudivé, že zatím nemocnice v ČR nepraskají ve švech pod náporom pacientů s COVID-19. Data vypovídají nadějně a zřejmě bude nutno část opatření uvolnit kvůli rozjezdu ekonomiky. To může zatím příznivý vývoj zhoršit. Před přehnaným optimismem varuje obrázek 1. Čas od prvního úmrtí v daném státě do doby, kdy úmrtnost na COVID-19 překročila počet jednoho úmrtí na jeden milion obyvatel a den v ČR činil přibližně 17 dnů. To je přibližně stejně rychlý (či pomalý) začátek jako ve Francii, Velké Británii či Nizozemsku, kde se úmrtnost začala rychle zvyšovat právě až po této době. Až v květnu tedy bude možno objektivněji posoudit, zda dokážeme v ČR plochou křivku udržet dole, nebo nám také vyletí nahoru jako v uvedených státech.

Je velmi překvapivé vidět obrovské rozdíly v počtech zemřelých po přepočtu na počet obyvatel dokonce i uvnitř států – v USA je situace nejhorší ve státě New York na východě a ve státě Washington na západě, jinde je situace o dost klidnější. Na počátku dubna zemřelo denně na COVID-19 ve státě New York 36 osob na 1 milion obyvatel, v Itálii nebo Španělsku 15 lidí a v ČR jen 1 člověk. Čím to je, že stát New York s 21 miliony obyvatel na 141 300 km² rozlohy (tj. s hustotou osídlení jen o málo vyšší než v ČR) je na tom 36krát hůře než Česko?

Sleduji pravidelně denní zprávy Světové zdravotnické organizace (WHO) (<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>). Česko v přepočtu úmrtí na COVID-19 na milion obyvatel patří ZATÍM mezi nejlepší státy v EU. Za to zcela jistě patří díky úplně všem: disciplinovaným občanům, úžasné solidaritě, obětavým zdravotníkům i dobrovolníkům z řad studentů medicíny, ale i včas přijatým a velmi racionálním



Obr. 1 – Srovnání délky období od prvního úmrtí na COVID-19 do doby, kdy úmrtnost překročila počet jednoho úmrtí denně na jeden milion obyvatel. (Čím kratší doba, tím nebezpečnější nárůst.)



Obr. 2 – Počet všech úmrtí ke dni 8. 4. 2020 přepočtený na počet obyvatel daného státu

opatření vlády. Některá data jsem si blíže zanalyzoval a dovoluji si je prezentovat na obrázcích 2 a 3.

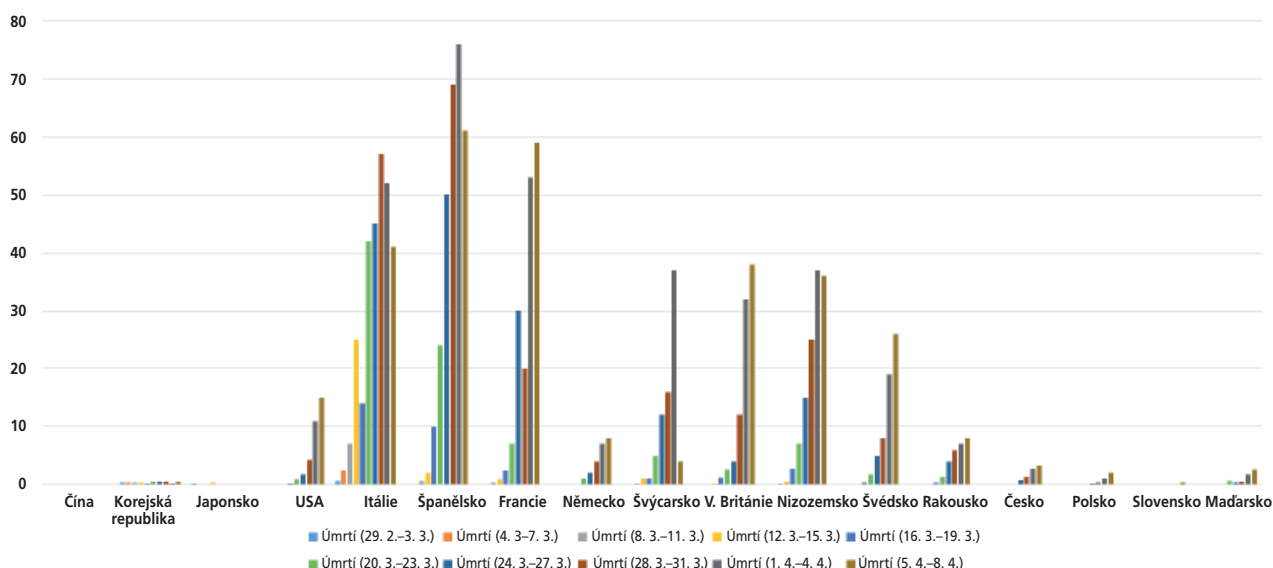
Na obrázku 2 je patrné, že po přepočtu na populaci daného státu je dnes nejhůře postiženou zemí již nikoli Itálie, ale Španělsko. USA jako celek na tom nejsou zdaleka špatně, ale pokud by se počítal jen stát New York, tak by v tomto grafu výrazně předstihl i Španělsko...

Ještě zajímavější a více informativní je obrázek 3. Ukazuje vývoj nových úmrtí na COVID-19 rozdělený do čtyřdenních period. Pokud tedy v ČR za čtyřdenní periodu nově zemře 42–43 osob, odpovídá to úmrtnosti jedna osoba na milion za den. Ve Španělsku v nejhorší periodě tento počet činil 19 osob na milion za den. To, co je však z grafu jasně patrné, je fakt, že s výjimkou Itálie a možná už i Španělska všechny ostatní státy (včetně ČR) jsou stále ve vzestupné fázi této křivky, byť se velmi liší strmostí nárůstu.

Možnosti léčby

Zatím bohužel neexistuje účinná léčba ani vakcína proti koronaviru SARS-CoV-2. Dovolím si zde uvést data z několika málo publikovaných studií.

Lopinavir-ritonavir. Malá randomizovaná studie v Číně¹ zařadila 199 pacientů s laboratorně potvrzenou infekcí SARS-CoV-2 do dvou skupin: (A) skupiny užívající lopinavir-ritonavir, (B) skupiny se standardní péčí. Léčba lopinavirem-ritonavirem nevedla ke zkrácení délky léčby (trend byl spíše opačný). Mortalita po 28 dnech dosahovala 19,2 % vs. 25,0 %; 95% interval spolehlivosti (CI) –17,3 až +5,7. Procenta pacientů s detekovatelnou virovou RNA v různých fázích léčby se nelišila. Lopinavir-ritonavir byl spojen s vyšším výskytem nežádoucích účinků na gastrointestinální trakt a u 14 % pacientů musela být léčba předčasně ukončena pro nežádoucí účinky.



Obr. 3 – Vývoj nově zjištěných úmrtí na COVID-19 v čase – přepočet na populaci daného státu

Remdesivir. Tento lék, vyzkoušený již na léčbu eboly, se jeví jako nadějnější než lopinavir-ritonavir. Nicméně ani první zveřejněná klinická data² nesvědčí pro zázračný efekt, jaký od něj média či politici očekávají. S konečným zhodnocením je samozřejmě nutno vyčkat výsledků randomizovaných studií (očekávány v květnu). Výše zmíněná observační studie nesplňuje obvyklá kritéria pro zařazení pacientů – nejedná se ani o randomizovanou studii, ani o prospektivní registr na konsektivních pacientech. Pacienti (n = 53, medián věku 64 let, 75 % mužů) z mnoha zemí (tj. malé počty v každé zemi) měli vstupní saturaci kyslíkem pod 94 %, 57 % nemocných bylo na umělé plicní ventilaci, 8 % bylo i na mimotělním oběhu. Výskyt jiných onemocnění (hypertenze, diabetes, hyperlipidemie, asthma bronchiale) byl srovnatelný s výskytem ve věkové obdobné populaci. Lze tedy říci, že léčba byla indikována u spíše relativně zdravých pacientů s lepší perspektivou vyléčení. Po 9–15 dnech od prvních příznaků COVID-19 podstoupili desetidenní léčbu i.v. remdesivirem mezi 25. lednem a 7. březnem 2020. Celkem 47 % pacientů bylo propuštěno do domácího léčení a u dalších 21 % došlo ke zlepšení stavu, ale v době analýzy bylo ještě hospitalizováno. Úmrtnost celkově byla 13 %, z toho 18 % u ventilovaných a 5 % u těch, kteří nepotřebovali ventilaci. Vzhledem k charakteristice souboru nelze z této studie činit zatím žádné závěry, byť vypadá nadějněji než lopinavir-ritonavir.

Favipiravir (Avigan®). Tento lék s potenciálním širším účinkem na viry RNA se vyrábí v Japonsku pod názvem Avigan® již řadu let. Byl zkoušen u chřipky, u eboly a dalších onemocnění s variabilními výsledky. V současné době je mu v médiích věnována velká pozornost (<https://www.theguardian.com/world/2020/mar/18/japanese-flu-drug-clearly-effective-in-treating-coronavirus-says-china>, https://www.idnes.cz/zpravy/domaci/sukl-leky-koronavirus-covid-19-zdravotnictvi-lek-adam-vojtech-irena-storova-favipiravir.A200409_091358_domaci_linv), ale jakákoli publikovaná data zcela chybějí. V PubMedu není dostupná ani jediná publikace s použitím tohoto léku k léčbě pacientů s COVID-19.

Chlorochin fosfát. Tento lék se zdá být efektivní v omezení replikace viru SARS-CoV-2 *in vitro*. V Číně do-

poručují podávání chlorochin fosfátu dvakrát denně 500 mg po dobu deseti dnů u pacientů s koronavirovou pneumonií při absenci kontraindikací tohoto léku.³ I zde je však nutno vyčkat na výsledky randomizovaných studií. Méně informací je k dispozici o hydroxychlorochin sulfátu (Plaquenil®), je možné, že jeho účinek je obdobný. Někdy v médiích zmiňovanou práci francouzských autorů⁴ však považují za metodicky velmi špatnou a nelze z ní dělat absolutně žádné závěry.

Pasivní imunizace plazmou pacientů, kteří se uzdravili z COVID-19. Tato možnost se jeví jako zajímavá, zejména proto, že by tento způsob léčby mohl být rychle dostupný.⁵

Prohlášení autora o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Financování

Žádné.

Prohlášení autora o etických aspektech publikace

Článek byl napsán v souladu s etickými standardy.

Literatura

1. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized With Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:1787–1799.
2. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 10]. *N Engl J Med* 2020;NEJMoa2007016. doi: 10.1056/NEJMoa2007016.
3. Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020;43:185–188.
4. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial [published online ahead of print, 2020 Mar 20]. *Int J Antimicrob Agents* 2020;105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
5. Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma [published online ahead of print, 2020 Mar 27]. *JAMA* 2020;323:1582–1589.

Existuje specifická SARS-CoV-2 myokarditida?

(Specific SARS-CoV-2 myocarditis – does it exist?)

Jan Krejčí

I. interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 12. 5. 2020

Přijat: 12. 5. 2020

Dostupný online: 25. 5. 2020

Klíčová slova:

Akutní myokardiální postižení

COVID-19

Myokarditida

Septická kardiomyopatie

SOUHRN

Pandemie onemocnění COVID-19 přinesla řadu otázek, které dosud nemají jasnou odpověď. Jednou z nich je také etiologie akutního myokardiálního poškození, které se může manifestovat pouze elevací troponinu, ale může být spojeno i s rozvojem dysfunkce levé komory srdeční doprovázené příznaky srdečního selhání. Bylo popsáno, že nemocní s přítomností myokardiálního postižení mají horší prognózu než nemocní, u nichž jsou hodnoty troponinu normální. Není jasné, zda jde o příčinu špatné prognózy či důsledek těžkého průběhu onemocnění. Není také objasněno, co je podkladem tohoto stavu. Jednou z možností je vznik myokarditidy, alternativním vysvětlením může být poškození srdečního svalu cytokinovou bouří, podobně jako tomu je u tzv. septické kardiomyopatie. V tomto článku jsou stručně analyzována některá dosud publikovaná kazuistická sdělení a na jejich základě se autor nepřiklání k závěru, že by poškození myokardu bylo způsobeno specifickou myokarditidou indukovanou SARS-CoV-2.

© 2020, ČKS.

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic has raised a number of questions that do not have yet a clear answer. One of them is also the etiology of acute myocardial injury, which may be manifested only by troponin level elevation, but sometimes may be associated with the development of left ventricular dysfunction accompanied by symptoms of heart failure. Patients with myocardial injury have been reported to have a worse prognosis than patients with normal troponin levels. It is not clear whether this is the cause of a poor prognosis or the result of a severe course of the disease. It is also not clear what is the etiology of this condition. One of the possibilities is the development of myocarditis, an alternative explanation may be that myocardial damage is caused by a cytokine storm, similar to the so-called septic cardiomyopathy. In this article, some published case reports are briefly analyzed and based on them, the author does not assume that myocardial damage would be caused by specific SARS-CoV-2-induced myocarditis.

Keywords:

Acute myocardial injury

COVID-19

Myocarditis

Septic cardiomyopathy

Adresa pro korespondenci: Doc. MUDr. Jan Krejčí, Ph.D., I. interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Pekařská 53, 656 91 Brno, e-mail: jan.krejci@fnusa.cz

DOI: 10.33678/cor.2020.042

Úvod

Myokarditidou rozumíme zánět srdečního svalu, který se může manifestovat řadou odlišných klinických obrazů. Za nejtypičtější bývají pokládány příznaky srdečního selhání, jež bývají doprovázeny poruchou funkce srdečního svalu; dalšími manifestacemi jsou bolesti na hrudi, které mohou imitovat akutní koronární syndrom, a také arytmiické příznaky jako palpitace, závratě či synkopy.¹ Myokarditidy jsou nehomogenní skupinou onemocnění s řadou různých etiologických příčin – ty mohou být infekční povahy (virové, méně často bakteriální nebo protozoální infekty), ale také neinfekční (např. myokarditidy doprovázející autoimunitní onemocnění nebo hypersenzitivita na některé noxy včetně řady farmak).²

V roce 2013 bylo publikováno odborné stanovisko Pracovní skupiny pro onemocnění myokardu a perikardu Evropské kardiologické společnosti (ESC), které bylo zaměřeno právě na problematiku myokarditid. Obsahuje mimo jiné diagnostický algoritmus vycházející z klinického obrazu a neinvazivních diagnostických metod, na jehož podkladě je možné vyslovit klinické suspicium na myokarditidu. Současně zdůrazňuje roli invazivní diagnostiky založené na endomyokardiální biopsii (EMB), protože pro stanovení definitivní diagnózy je nezbytný histologický (či lépe současně imunohistochemický) průkaz zánětlivých změn v srdečním svalu s jasně definovanými kvantitativními kritérii. Nedílnou a klíčovou součástí hodnocení biopsických vzorků je také pátrání po potenciálním infekčním agens v myokardu (což jsou v našich končinách zpravidla viry), nejčastěji metodou polymerázové řetězové reakce (PCR).^{1,3}

COVID-19 a poškození myokardu

Na konci roku 2019 se v Číně objevila epidemie respiračních viróz s velmi komplikovaným průběhem způsobená novým koronavirem nazvaným SARS-CoV-2, která se v relativně krátké době přenesla i do Evropy a také na další světadíly, a byla tak klasifikována jako pandemie. Nemocní s kardiiovaskulárními onemocněními byli, podobně jako u jiných virových epidemií, často těmi, u nichž mělo onemocnění závažný, či dokonce fatální průběh. Když se objevily první publikace čínských autorů, ukázalo se, že přibližně 20–30 % nemocných s onemocněním COVID-19 mělo elevované hodnoty troponinu, čímž byla naplněna kritéria akutního myokardiálního poškození. Bylo také pozorováno, že tito nemocní měli horší prognózu než ti, u nichž zůstaly hodnoty troponinu v normálním rozmezí.^{4,5} Rozběhla se vlna spekulací, zda je poškození myokardu příčinou závažného průběhu nemoci nebo zda je naopak myokardiální poškození důsledkem těžce probíhajícího onemocnění.⁶

Jak bylo uvedeno výše, virové infekce jsou nejčastější příčinou vzniku myokarditid. Logicky se tedy objevila otázka, zda nemocní s COVID-19 spojenou s elevací troponinu či případně dysfunkcí levé komory (LK) srdeční nemají myokarditidu specificky vyvolanou infekcí SARS-CoV-2?

Pojďme se krátce podívat na několik ilustrativních kazuistických sdělení, která naznačují možnou spojitost zá-

nětlivého poškození myokardu u nemocných s COVID-19, a současně ukazují některé nejasnosti či diagnostické rozpaky.

Kazuistiky

1. Sedmatřicetiletý muž z Číny přijatý pro bolesti na hrudi a dušnost, současně trpěl průjmy, došlo k rozvoji šokového stavu, na CT hrudníku byly zjevné infiltrace v plicním parenchymu, dilatace srdce a pleurální výpotky. Elevace úseku ST na EKG, CT koronarografie vyloučila poškození koronárních tepen. Laboratorně výrazná elevace troponinu, MB-fraction kreatinkinázy (CK-MB) i N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP). Echokardiograficky byla potvrzena dilatovaná a dysfunkční LK s ejekční frakcí (EF) 27 %. Pomocí PCR z nosohltanu byl prokázán SARS-CoV-2. Po týdnu došlo k úpravě rozměrů i funkce LK, poklesu hodnot biomarkerů. Případ byl uzavřen jako fulminantní myokarditida s plicní infekcí a kardiogenním šokem.⁷ Je ale skutečně tento závěr tak jednoznačný? Nebyla provedena magnetická rezonance srdce, chybí biopsický průkaz myokarditidy, stejně jako průkaz přítomnosti SARS-CoV-2 v myokardu.
2. Jednadvacetiletá žena z Jižní Koreje byla hospitalizována pro teploty, kašel, dušnost a průjem. Pomocí PCR při výtěru z nosohltanu byla prokázána pozitivita pro SARS-CoV-2. Došlo k elevacím troponinu a NT-proBNP. Na RTG je patrná konsolidace v plicním parenchymu a kardiomegalie, echokardiograficky byla potvrzena systolická dysfunkce LK s EF 29 %. Bylo provedeno CT hrudníku s typickým obrazem opacit charakteru mléčného skla v obou plicích. CT koronarografie ukázala normální nález na větších tepnách, magnetická rezonance (MR) se známky edému myokardu a rozsáhlá ložiska pozdního sycení gadoliniem. MR obraz je tedy kompatibilní s možnou myokarditidou.⁸ Nicméně pro stanovení definitivní diagnózy nám chybí histologický/imunohistochemický průkaz myokarditidy a také průkaz přítomnosti SARS-CoV-2 v myokardu.
3. Třiašedesátiletý muž byl přijat pro febrilie, kašel s expektorací, dušnost a oprese na hrudi. Pozitivní PCR nález na SARS-CoV-2. Při přijetí hypoxie, hyperkapnie, závažná respirační acidóza s pH 7,049, známky hepatorenálního selhávání. RTG obraz byl typický pro virovou pneumonii. Došlo k elevacím troponinu, myoglobinu a NT-proBNP. Echokardiograficky byla potvrzena dilatace LK se systolickou dysfunkcí – EF 32 %. I když byla zahájena intenzivní léčba včetně přístrojové léčby, došlo k postupné progresi plicního poškození, vzestupu interleukinu 6 (IL-6), bylo nutné zavést extrakorporální membránovou oxygenaci (ECMO). Nález je hodnocen jako fulminantní myokarditida, přestože nebyla provedena MR, chybí biopsický průkaz myokarditidy, chybí průkaz přítomnosti SARS-CoV-2 v myokardu. Během několika dnů byl patrný pokles NT-proBNP, troponinu T (TnT), IL-6 a normalizace funkce LK. Nicméně později dochází k superinfekci, na niž nakonec nemocný umírá. Sekční nález není k dispozici.⁹ Šlo skutečně o koronavirovou fulminantní myokarditidu?

4. Padesátiletý muž přijat s teplotou, zimnicí, kašlem, slabostí a dušností s cestovatelskou anamnézou návštěvy Wu-chanu. Na RTG byly patrné známky oboustranné pneumonie, potvrzena pozitivita na SARS-CoV-2. Po 12 dnech léčby dochází k progresi RTG nálezu i dušnosti, nemocný odmítl umělou plicní ventilaci (UPV). Došlo k poklesu saturace kyslíkem na 60 %, oběhové zástavě, byla zahájena kardiopulmonální resuscitace, intubace, UPV, stav se přesto nedaří stabilizovat a nemocný umírá. Sekční nález potvrdil přítomnost závažného plicního postižení (syndrom akutní dechové tísně, ARDS) s mononukleárními zánětlivými infiltráty v intersticiu plic. Na rozdíl od výše zmíněných prací máme histologický nález z myokardu – v něm byly nalezeny pouze ojedinělé mononukleární zánětlivé buňky bez poškození myocytů.¹⁰ Zánětlivé změny byly hodnoceny jako mírné, kvantitativní bioptická kritéria pro průkaz myokarditidy tedy nebyla naplněna a rovněž chybí průkaz přítomnosti SARS-CoV-2 v myokardu.
5. Na závěr jedna kazuistika z nejpostiženější evropské země – z Itálie: 69letý muž přijatý s příznaky virózy s dechovou tísní, hypotenzí a kardiogenním šokem s EF LK 25 %. Stav vyžadoval urgentní zavedení UPV a ECMO, laboratorně byla prokázána leukocytóza, elevace TnT a C-reaktivního proteinu (CRP). Byla provedena EMB, která zachytila opět jen mírné zánětlivé změny v myokardu. Pomocí elektronové mikroskopie byly ve vzorcích z EMB detekovány virové partikule odpovídající koronaviru. Ty však nebyly zachyceny ani v myocytech či endoteliích, jak tomu bývá u dosud popsaných modelů myokarditidy, ale v makrofázích, které se dle autorů mohly do intersticia myokardu dostat v průběhu virové fáze onemocnění nebo také migrovat z plic. Po pěti dnech došlo k úpravě funkce LK a pacient mohl být zbaven přístrojové podpory oběhu, nicméně později zemřel na bakteriální superinfekci.¹¹ Přestože v tomto případě máme k dispozici bioptický nález, jeho interpretace není jednoznačná – kvantitativní kritéria myokarditidy nebyla naplněna a v myocytech či endoteliích nebyl SARS-CoV-2 nalezen.

Diskuse

Možnými mechanismy myokardiálního poškození u virových infekcí včetně infekce SARS-CoV-2 se zabývá přehledový článek Madjida a spol. Konstatuje, že virové infekce mohou vést k rozvoji či prohloubení ischemie myokardu, obvykle spíše nepřímými mechanismy, ale existuje samozřejmě i možnost destabilizace aterosklerotických plátů a indukce prokoagulačních mechanismů vedoucí k makrovaskulárnímu postižení (doklady pro tento mechanismus v případě infekce SARS-CoV-2 ovšem žádné nemáme). Dále mohou virové infekty vést k exacerbaci srdečního selhání či jeho akutní dekompenzaci, a to jak přímým postižením myokardu při virové myokarditidě, tak nepřímo v důsledku nadprodukce kardiodepresorických mediátorů zánětu, což je typická situace při tzv. cytokinové bouři, k níž při závažném průběhu COVID-19 dochází. To by vysvětlovalo i asociaci špatné prognózy s přítomností myokardiálního poškození. V neposlední řadě poškození myokardu spolu se zvýšenou adrenergní stimulací může

zvyšovat riziko rozvoje arytmiických příhod.¹² Analýza 21 nemocných ze Spojených států, kteří byli hospitalizováni se závažným průběhem COVID-19 (vyžadovali v 71 % UPV pro ARDS, 67 % z nich zemřelo, 24 % zůstávalo na UPV a jen necelých 10 % bylo propuštěno z nemocnice do domácí péče) ukázala, že u třetiny z nich se rozvinula systolická dysfunkce levé komory srdeční.¹³

Je dlouho známo, že existuje nosologická jednotka nazývaná „kardiomyopatie kriticky nemocných“ či „sepsí indukovaná kardiomyopatie“, kde je dominující příčinou dysfunkce levé komory excesivní nadprodukce zánětlivých cytokinů a endotoxinů s kardiodepresorickým účinkem.^{14,15} U ní je popisováno, že po odeznění kritické fáze onemocnění může v horizontu jednoho až dvou týdnů dojít k normalizaci funkce levé komory.¹⁶ Problémem pro neinvazivní diferenciální diagnostiku s přímým poškozením myokardu virem, tedy s klasickou virovou myokarditidou, je skutečnost, že obraz na MR v případě septické kardiomyopatie je prakticky identický jako u myokarditidy.^{17,18}

Protože zatím nejsou k dispozici data o přímém poškození myokardu novým koronavirem, lze se přiklonit právě k této patofyziologické cestě alterace systolické funkce LK při závažném průběhu COVID-19. Jak bylo konstatováno v úvodu, myokarditida může být vyvolána celou řadou infekčních i neinfekčních podnětů, a lze ji tedy pokládat za relativně nespecifickou reakci na toxický inzult. Tímto inzultem může být i cytokinová bouře doprovázející kritické stavy, tak jak tomu bylo ve výše popsaných kazuistických sděleních.¹⁹ Nicméně etiologie sepsí indukované kardiomyopatie není specificky vázána na infekci SARS-CoV-2, nýbrž může být spojena s jakoukoliv infekcí, či dokonce i s šokovým stavem indukovaným podnětem neinfekční povahy. To naznačuje, že poškození myokardu u COVID-19 je skutečně spíše než příčinou špatné prognózy těchto nemocných jejím doprovodným jevem, často v rámci multiorgánového poškození doprovázejícího vážný průběh choroby u kriticky nemocných jedinců.

Závěr

Současná data nepodporují teorii přímého poškození myokardu SARS-CoV-2, tedy přítomnost specifické myokarditidy asociované se SARS-CoV-2. Jako pravděpodobnější příčina myokardiálního postižení se jeví spíše toxický a kardiodepresorický vliv mediátorů zánětu, které jsou excesivně elevovány v rámci cytokinové bouře doprovázející závažný průběh onemocnění COVID-19. Je ale nutno mít na paměti velmi omezenou evidenci, ze které naše aktuální názory vycházejí, a podpořit úsilí o definici standardizovaného algoritmu pro diferenciální diagnostiku poškození myokardu v průběhu COVID-19, včetně aplikace doporučených pravidel pro diagnostiku myokarditid. Jen získání skutečně podložených dat o mechanismech myokardiálního poškození spojeného s infekcí SARS-CoV-2 může omezit prostor pro spekulace a především pomoci adekvátní léčbě těchto stavů.

Prohlášení autora o možném střetu zájmů

Autor prohlašuje, že nemá konflikt zájmů v souvislosti s obsahem tohoto článku.

Financování

Tato práce vznikla za podpory specifického vysokoškolského výzkumu Masarykovy univerzity MUNI/A/1393/2019, kterou poskytl MŠMT.

Prohlášení autora o etických aspektech publikace

Vzhledem k charakteru článku (přehledový článek) nebylo při jeho tvorbě riziko etických kontroverzí.

Literatura

1. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34:2636–2648.
2. Trachtenberg BH, Hare JM. Inflammatory Cardiomyopathic Syndromes. *Circ Res* 2017;121:803–818.
3. Krejčí J, Poloczková H. Zánětlivá onemocnění myokardu. *Vnitř Lék* 2019;65:636–642.
4. 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 Mar 25;e200950. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950. [Epub ahead of print]
5. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020 Mar 27;e201017. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017. [Epub ahead of print]
6. Li JW, Han TW, Woodward M, et al. The impact of 2019 novel coronavirus on heart injury: A Systematic review and Meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Apr 16]. *Prog Cardiovasc Dis* 2020 Apr 16. pii: S0033-0620(20)30080-3. doi: 10.1016/j.pcad.2020.04.008.
7. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J* 2020 Mar 16. pii: ehaa190. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa190. [Epub ahead of print]
8. Kim IC, Kim JY, Kim HA, Han S. COVID-19-related myocarditis in a 21-year-old female patient. *Eur Heart J* 2020 Apr 13. pii: ehaa288. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa288. [Epub ahead of print]
9. Zeng JH, Liu YX, Yuan J, et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. *Infection* 2020 Apr 10. doi: 10.1007/s15010-020-01424-5. [Epub ahead of print]
10. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;8:420–422.
11. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail* 2020 Apr 10. doi: 10.1002/ehfj.1828. [Epub ahead of print]
12. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol* 2020 Mar 27. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1286. [Epub ahead of print]
13. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA* 2020 Mar 19. doi: 10.1001/jama.2020.4326. [Epub ahead of print]
14. Chockalingam A, Mehra A, Dorairajan S, Dellsperger KC. Acute left ventricular dysfunction in the critically ill. *Chest* 2010;138:198–207.
15. Lin H, Wang W, Lee M, et al. Current Status of Septic Cardiomyopathy: Basic Science and Clinical Progress. *Front Pharmacol* 2020;11:210. eCollection 2020.
16. Sato R, Nasu M. A review of sepsis-induced cardiomyopathy. *J Intensive Care* 2015;3:48. eCollection 2015.
17. Vasques-Nóvoa F, Angélico-Gonçalves A, Bettencourt N, et al. Myocardial Edema and Remodeling: A Link Between Acute Myocarditis and Septic Cardiomyopathy? *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1497–1498.
18. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:3158–3176.
19. Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz* 2020;45:230–232.

Onemocnění COVID-19 u chorob plicní cirkulace

(COVID-19 in disorders of pulmonary circulation)

Pavel Jansa, Michael Aschermann

II. interní klinika kardiologie a angiologie, Centrum pro plicní hypertenzi, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 11. 5. 2020

Přijat: 12. 5. 2020

Dostupný online: 26. 5. 2020

Klíčová slova:

COVID-19

Chronická tromboembolická

plicní hypertenze

Koronavirus SARS-CoV-2

Plicní arteriální hypertenze

SOUHRN

Onemocnění COVID-19 způsobené koronavirem SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) má četné souvislosti s kardiovaskulárním systémem, plicní cirkulaci nevyjímaje. Současné poznání je limitováno především nedostatkem kvalitních dat.

Několik souborů ukazuje na ne příliš vysoký výskyt onemocnění COVID-19 v populaci pacientů s plicní arteriální hypertenzí (PAH). Jedním z možných vysvětlení tohoto fenoménu mohou být vazodilatační, antiremodelační a antiagregační účinky specifické léčby používané v terapii tohoto onemocnění.

Onemocnění COVID-19 některým mechanismem zvyšuje zřejmě výskyt tromboembolických příhod, které navíc mohou zůstat nepoznány zejména u pacientů, kde součástí diagnostického algoritmu není výpočetní tomografie (CT) s podáním kontrastní látky. Vztah onemocnění COVID-19 k rozvoji chronické tromboembolické plicní hypertenze (CTEPH) není zatím možné posuzovat, neboť její diagnóza vyžaduje nejméně tříměsíční antikoagulační léčbu po předchozí plicní embolii a z tohoto hlediska je doba od vypuknutí pandemie onemocnění COVID-19 ve většině zemí zatím krátká.

© 2020, ČKS.

ABSTRACT

The coronavirus disease of 2019 (COVID-19) caused by coronavirus SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) has number of cardiovascular implications, including pulmonary circulation disorders. The lack of the evidence limits the current understanding of the disease. Several publications demonstrate not so high prevalence of COVID-19 in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH). One of the possible explanations of this phenomenon could be vasodilatation, anti-remodelling, and anti-aggregation effect of specific therapy used in PAH.

There are several ways in which the COVID-19 disease may increase the incidence of thromboembolic events which can stay unrecognized if CT angiography is not used in the diagnostic algorithm. The association between COVID-19 and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) development is not able to be assessed at that time because the CTEPH diagnosis is established after at least 3 months of anticoagulation therapy since the previous pulmonary embolism and therefore the time since the pandemic COVID-19 began is too short in majority of countries.

Keywords:

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Koronavirus SARS-CoV-2

COVID-19

Pulmonary arterial hypertension

Adresa pro korespondenci: Doc. MUDr. Pavel Jansa, Ph.D., II. interní klinika kardiologie a angiologie, Centrum pro plicní hypertenzi, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, U Nemocnice 2, 128 02 Praha 2, e-mail: pavel.jansa@vfn.cz

DOI: 10.33678/cor.2020.043

Úvod

Onemocnění označované jako COVID-19 je způsobeno novým typem koronaviru SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2). Světová zdravotnická organizace prohlásila 11. 3. 2020 šíření tohoto koronaviru za pandemii (hromadný výskyt infekčního onemocnění velkého rozsahu zasahující více kontinentů).

Onemocnění COVID-19 má četné souvislosti s kardiovaskulárním systémem. Pacienti s preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním jsou ve zvýšeném riziku jeho komplikací v důsledku onemocnění COVID-19. Pacienti bez preexistujícího kardiovaskulárního onemocnění, stejně jako pacienti s již přítomným kardiovaskulárním onemocněním, jsou vystaveni riziku kardiovaskulárních komplikací v souvislosti s infekcí koronavirem SARS-CoV-2.

Informace o specifických aspektech infekce koronavirem SARS-CoV-2 u pacientů s onemocněními plicní cirkulace jsou zatím relativně kuse. Soustředí se zejména na plicní arteriální hypertenzi (PAH) a akutní plicní embolii, která se může komplikovat chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí (CTEPH).

Onemocnění COVID-19 a plicní arteriální hypertenze

PAH je onemocnění malých plicních cév charakterizované jejich progresivní remodelací, rozvojem prekapilární plicní hypertenze a pravostranného srdečního selhání. Klíčovým pilířem v léčbě PAH je farmakoterapie. U malé části nemocných s onemocněním diagnostikovaným v časném stadiu se uplatňuje vazodilatační léčba blokátory kalciových kanálů. U většiny pacientů s pokročilejším onemocněním je indikována léčba vazodilátátory s antiremodelačním potenciálem (antagonisté receptorů pro endothelin, inhibitory fosfodiesterázy 5 a stimulátory solubilní guanylát cyklázy, prostanoidy a agonisté prostacyklinových receptorů), nejčastěji v kombinacích schématech.¹

Dotazníkové šetření mezi 120 pacienty s plicní hypertenzí (nejčastější byla PAH asociována s vrozenou srdeční vadou – 79 nemocných, a idiopatická PAH – 25 nemocných) v čínské Wu-chanu ukázalo, že onemocnění COVID-19 klinicky manifestně prodělal jeden nemocný (0,8 %), dva pacienti (1,7 %) byli hospitalizováni pro srdeční selhání.² Celkem 100 pacientů však udávalo potíže s dostupností léčby a 29 nemocných léčbu z tohoto důvodu přerušilo.

Ke konci března 2020 shromáždilo 32 amerických center specializovaných na léčbu plicní hypertenze data o nemocných s plicní hypertenzí, u nichž proběhlo onemocnění COVID-19.³ Ze všech 32 center bylo celkem uváděno 13 případů, z nichž šest bylo léčeno ambulantně a sedm pacientů bylo hospitalizováno. Tři nemocní vyžadovali intubaci a jeden zemřel.

Jednoduchým vysvětlením tohoto nízkého výskytu může být pečlivě dodržovaná izolace při domácí karanténě ve srovnání s ostatní populací. Existuje rovněž spekulativní představa vysvětlující nízký výskyt katastrofického průběhu onemocnění COVID-19 u nemocných s PAH, která odkazuje na roli remodelace malých plicních cév. Ta je důsledkem poruchy funkce cévního endotelu a je charak-

teristická pro pacienty s PAH. Dysfunkční a abnormálně reagující endotel může být pak u pacientů s PAH příčinou méně pravděpodobného rozvoje cytokinové bouře.

Spekuluje se rovněž o významu specifické léčby PAH, která ovlivňuje tři signální cesty: endothelinovou, oxidu dusnatého (NO) a prostacyklinovou. Antagonisté receptorů pro endothelin, zejména selektivní antagonisté receptoru A, mohou bránit plicnímu poškození podobně jako sartany inhibicí účinku angiotenzinu II. Pozitivní vliv antagonistů receptorů pro endothelin na tlumení zánětlivé reakce související s působením endothelinu je znám z modelů akutní pankreatitidy. Rovněž účinky prostanoidů, případně agonistů prostacyklinových receptorů, a léků ovlivňujících signální cestu NO (inhibitory fosfodiesterázy 5 a stimulátory solubilní guanylát cyklázy) mohou ovlivněním funkce endotelu v oblasti plicní mikrocirkulace (vazodilatačním, antiagregačním a antiremodelačním působením) při infekci virem SARS-CoV-2 představovat protektivní faktor.

Onemocnění COVID-19, akutní plicní embolie a chronická tromboembolická plicní hypertenze

Chronické kardiovaskulární komplikace následující po akutní fázi onemocnění COVID-19 mohou postihnout i plicní cirkulaci. Vedle rozvoje chronických strukturálních změn plicního parenchymu provázaných chronickou hypoxickou plicní vazokonstrikcí a hypoxickou plicní hypertenzí může mít onemocnění COVID-19 vztah i k rozvoji CTEPH. Ta představuje chronickou komplikaci akutní plicní embolie, kdy perzistující organizované trombotické obstrukce plicních cév a současně periferní cévní remodelace při anomální angiogenezi, porušené fibrinolýze a endoteliální dysfunkci vedou k prekapilární plicní hypertenzi, tlakovému zatížení pravé komory srdeční a posléze k pravostrannému srdečnímu selhání a případnému úmrtí. Akutní tromboembolická příhoda hraje zřejmě úlohu spouštěče v rozvoji CTEPH.

Onemocnění COVID-19 má vztah k trombotickým příhodám několikerym mechanismem. Jednak při těžkém průběhu onemocnění roste riziko tromboembolických příhod v důsledku imobilizace, hypoxemie, umělé plicní ventilace, rozvoje diseminované intravaskulární koagulace (DIC) a cytokinové bouře. Navíc může správnou diagnostiku a léčbu tromboembolických příhod u onemocnění COVID-19 ovlivnit i modifikovaná dostupnost zdravotní péče a karanténní opatření.

Existuje několik prací, které dokumentují vysoký výskyt žilního tromboembolismu u nemocných s těžkým průběhem onemocnění COVID-19. Čínští autoři uvádějí soubor 81 pacientů hospitalizovaných na jednotce intenzivní péče s onemocněním COVID-19, z nichž 20 mělo příhodu žilního tromboembolismu.⁴ U 184 pacientů se závažným průběhem COVID-19 hospitalizovaných ve třech univerzitních centrech v Nizozemsku byl výskyt žilního tromboembolismu ve 31 % i přes systematickou profylaxi.⁵ Také proto je u všech nemocných hospitalizovaných s onemocněním COVID-19 doporučena prevence žilního tromboembolismu pomocí nízkomolekulárního heparinu.⁶ U nemocných s vysokým rizikem tromboembolické

příhody (např. pacienti s aktivním nádorovým onemocněním a zvýšenou koncentrací D-dimerů nad dvojnásobek normálních hodnot) a nízkým rizikem krvácení se doporučuje prodloužení antitrombotické profylaxe až na několik týdnů po propuštění.

Nelze vyloučit, že i významná část pacientů s onemocněním COVID-19 a plicní embolií může unikat správné diagnóze. Současná doporučení pro užití výpočetní tomografie v diagnostice, určení závažnosti a monitorování plicního postižení u COVID-19 indikují CT bez použití kontrastní látky.⁷ U pacientů s náhlým klinickým zhoršením, nevysvětlitelným zhoršením dušnosti a s bolestí na hrudi by však měla být vždy zvážena CT angiografie k vyloučení plicní embolie jako příčiny zhoršení.

Existuje evidence o pozitivní korelaci mezi koncentrací D-dimerů při přijetí k hospitalizaci a hospitalizační mortalitou.^{8,9} To vede k úvahám, zda za zhoršeným průběhem onemocnění COVID-19 u nemocných s vysokou koncentrací D-dimerů není plicní embolie a zda by neměla být v těchto případech rutinně indikována CT angiografie.

Při léčbě žilního tromboembolismu u nemocných s COVID-19 je nutno vzít v úvahu potenciální lékové interakce mezi léky podávanými při léčbě onemocnění COVID-19 a antitrombotickou léčbou. Proteázové inhibitory lopinavir a ritonavir indukci CYP2C9 ovlivňují účinnost některých perorálních antikoagulancií, neměly by být podávány současně s edoxabanem a rivaroxabanem. Chlorochin, který má dlouhý biologický poločas (dva týdny), může snižovat plazmatickou koncentraci přímých perorálních antikoagulancií. Významné lékové interakce mezi parentálními antikoagulancií a léky používanými u onemocnění COVID-19 nejsou nyní známy.

Vzhledem k tomu, že první případy onemocnění COVID-19 byly hlášeny z Číny na sklonku roku 2019 a z ostatních zemí až později, nejsou v tuto chvíli pochopitelně žádné konkrétní informace o dopadu zřejmě zvýšeného výskytu akutní plicní embolie u pacientů s COVID-19 na výskyt CTEPH, neboť tato chronická komplikace akutní plicní embolie je diagnostikována po minimálně tříměsíční antikoagulační léčbě.

Závěr

Je mimo jakoukoli pochybnost, že naše současné poznání vztahu onemocnění COVID-19 k onemocněním plicní cirkulace je limitováno nedostatkem velmi kvalitních dat. Jejich získání vyžaduje koordinaci a kooperaci nejen mezi zdravotnickými profesionály, ale i mezi zdravotní-

ky a patientskými podpůrnými organizacemi a rodinami nemocných. Evropská referenční síť (European Reference Network) zaměřená na problematiku plicní hypertenze tak v současnosti shromažďuje data o výskytu a průběhu onemocnění COVID-19 mezi nemocnými s plicní hypertenzí v jednotlivých evropských zemích.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Financování

Žádné.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Článek byl napsán v souladu s etickými standardy.

Literatura

1. Galie 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). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015;46:903–975.
2. Zhou H, Zhang G, Deng X, et al. Understanding the current status of patients with pulmonary hypertension during COVID-19 outbreak: a small scale national survey from China. *Pulmonary Circulation* 2020. doi: 10.1177/2045894020924566.
3. Horn EM, Chakinala M, Oudiz R, et al. Could pulmonary arterial hypertension (PAH) patients be at a lower risk from severe COVID-19? *Pulmonary Circulation* 2020;10:1–2.
4. Cui S, Chen S, Li X, et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;00:1–4. doi: 10.1177/2045894020922799.
5. 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 Apr 10. pii: S0049-3848(20)30120-1. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
6. 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.
7. ACR recommendations for the use of chest radiography and computed tomography (CT) for suspected COVID-19 infection, <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection>. Navštíveno: 16. 3. 2020.
8. Zhou F, Yu T, Du T, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054–1062.
9. Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18:844–847.

Koagulopatie provázející těžší formy koronavirové infekce (COVID-19) – incidence trombotických komplikací, jak jim předcházet a jak je léčit

(Coagulopathy accompanying severe forms of coronavirus infection (COVID-19) – incidence of thrombotic complications, how to prevent and treat them)

Debora Karetová^a, Jan Bultas^b

^a II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

^b Farmakologický ústav, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 12. 5. 2020

Přijat: 19. 5. 2020

Dostupný online: 27. 5. 2020

Klíčová slova:

COVID-19

D-dimery

LMWH

SARS-CoV-2

Tromboembolická nemoc

Trombóza

SOUHRN

Koronavirová infekce COVID-19 má řadu klinických manifestací, těžší průběh bývá provázen hyperkoagulačním stavem a poškozením endotelu, s následně vyšším rizikem žilních trombotických a tromboembolických komplikací (TEN). Tyto komplikace významně zvyšují riziko úmrtí. Žilní tromboembolická nemoc při COVID-19 je přítomna u čtvrtiny až třetiny hospitalizovaných osob. Naopak trombotické příhody v tepenném řečišti (infarkt myokardu, ischemické cévní mozkové příhody či periferní trombózy) se objevují asi u 5 % nemocných s těžším průběhem. V etiopatogenezi TEN se účastní jak vlastní zánět, tj. uvolnění řady prokoagulačně působících reaktantů akutní fáze (např. C-reaktivního proteinu, fibrinogenu) a aktivace trombocytů, tak poškození endoteliální výstelky při virové infekci, invazivních cévních přístupech a současně oblenění krevního toku při pobytu na lůžku. V etiopatogenezi infarktu myokardu či ischemických mozkových příhod spojených s infekcí virem SARS-CoV-2 se pravděpodobně dominantně uplatní poškození endotelu a hlubších vrstev stěny tepny. O významu trombotických komplikací pro průběh a prognózu koronavirové infekce svědčí i velký negativně prognostický význam přítomnosti degradačních produktů fibrinu, zejména D-dimerů. Zjištění, že trombotické komplikace jsou u nemocných se závažnějším průběhem COVID-19 časté a že se zásadním způsobem podílejí na zhoršené prognóze, vede k zařazení antikoagulační léčby (konkrétně nízkomolekulárních heparinů, LMWH) mezi základní léčebné přístupy. U hospitalizovaných nemocných bez průkazu TEN volíme vyšší profylaktické dávky LMWH, při podezření na TEN či při potvrzení diagnózy je indikována plná léčebná dávka dle hmotností. U nemocných s lehčím průběhem infekce v ambulantní léčbě je antikoagulační profylaxe indikována jen při anamnéze již prodělané TEN či při celkově vyšším riziku trombózy (hormonální léčba, obezita, kouření, chronická žilní nemoc apod.). Dobrá hydratace, udržování žilní perfuze cvičením a bandáží, spolu s co nejkratší dobou imobility, je pravidlem u všech nemocných, zejména však u starších nemocných.

© 2020, ČKS.

ABSTRACT

COVID-19 coronavirus infection has a number of clinical manifestations. More serious course is accompanied by hypercoagulation status and endothelial damage, with a higher risk of venous thrombotic and thromboembolic complications (VTE). These complications significantly increase the risk of death. The incidence of VTE at COVID-19 differs in subpopulations, could be present in a quarter to a third of hospitalized patients. Conversely, thrombotic events in the arterial bed (myocardial infarction, ischemic stroke or peripheral embolism) occur in about 5% of patients with a serious course. In the pathogenesis of thromboembolic disease many factors are involved – inflammation, i.e. release of a number of prothrombotic acute phase reactants (e.g. C-reactive protein, fibrinogen) and platelet activation, as well as damage of the endothelial lining usual in viral infection and inserted catheters, along with slowing flow during bed rest. In the pathogenesis of myocardial infarction or ischemic strokes associated with SARS-CoV-2 infection, damage of the endothelium and the deeper layers of the artery wall is likely to be dominantly affected. The importance of thrombotic complications on the course and prognosis of coronavirus infection is also evidenced by the large negative significance of the presence of fibrin degradation products, especially D-dimers.

Adresa pro korespondenci: Doc. MUDr. Debora Karetová, CSc., II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, U Nemocnice 2, 128 02 Praha 2, e-mail: Debora.Karetova@vfn.cz

DOI: 10.33678/cor.2020.045

Keywords:

COVID-19

D-dimers

LMWH

SARS-CoV-2

Thrombosis

Venous thromboembolic events

The finding that thrombotic complications are common and are involved in impaired prognosis in more complicated patients with COVID-19 logically leads to the inclusion of anticoagulant treatment (specifically with low molecular weight heparins, LMWH) among the basic treatment approaches. In patients without thromboembolic disease evidence, we choose higher prophylactic doses, when suspected VTE or when confirming the diagnosis, a full therapeutic dose of LMWH according to weight is indicated. In patients with outpatient treatment anticoagulant prophylaxis is indicated only with a history of thromboembolic disease or in conditions associated with a higher risk of thrombosis (hormonal treatment, obesity, smoking, chronic venous disease, etc.). Good hydration, maintaining venous perfusion with exercise, and bandages, along with the restriction of immobility, is the rule in all patients, especially the sick elderly.

Úvod

Nový koronavirus (SARS-CoV-2) byl identifikován na konci roku 2019 a choroba jím způsobená pojmenována COVID-19 (coronavirus disease). Jde o systémovou infekci s velmi diferencovanou klinickou manifestací: od asymptomatických forem přes mírné nebo středně těžké projevy (s „chřipkovými příznaky“ v podobě horečky, kašle a myalgií) po těžké plicní infiltrace, akutní respirační syndromy a možný vznik sepse. Popisovány jsou i zcela atypické příznaky, a sice postižení čichu, chuti nebo dyspeptické či kožní projevy. Těžší formy postihující primárně plicní parenchym vykazují obvykle abnormality laboratorní a vzhledem k vlivu na krvetvorbu a hemostázu lze u nich předpokládat vyšší riziko vzniku trombózy (tabulka 1). Lymfopenie je zásadním laboratorním nálezem, její závažnost má i prognostický potenciál. Kromě absolutního počtu lymfocytů je důležitý poměr k počtu neutrofilů či trombocytů. Zánětlivé markery (reaktanty akutní fáze), charakterizované především koncentracemi C-reaktivního proteinu (CRP), fibrinogenu a interleukinů (zejména IL-6), spolu s prokalcitoninem a feritinem, mohou též pomoci při určení závažnosti stavu. Dalším znakem závažnějšího průběhu nemoci je přítomnost hyperkoagulačního stavu, jeho laboratorním odrazem jsou vyšší koncentrace D-dimerů. Přítomnost aktivované hemostázy dostala již i specifické označení: **koagulopatie asociovaná s COVID-19 (CAC)**. Podobně jako při koronavirové infekci je známo, že řada jiných infekčních, resp. obecně řečeno zánětlivých nemocí působí vzestup D-dimerů.

Prevalence žilní tromboembolie u nemocných s COVID-19

Jednu z prvních zpráv o incidenci trombotických příhod u kriticky nemocných pacientů s COVID-19, léčených na jednotkách intenzivní péče, podali čínští autoři přímo z Wu-chanu. Retrospektivně vyhodnotili u 81 těžkých pacientů (průměrného věku 60 roků) koagulační parametry a provedli duplexní ultrasonografii končetin ke zjištění žilní trombózy v oblasti dolních končetin a CT hrudníku ke zjištění plicní embolie. Z daného souboru měla téměř polovina další závažná přidružená onemocnění, jako jsou diabetes mellitus, hypertenze či aterosklerotická příhoda v anamnéze. U plné čtvrtiny nemocných, zpravidla vyššího věku, byla doložena přítomnost tromboembolické nemoci (TEN), u téměř poloviny z nich pak měla choroba letální průběh. Ze sledovaných ukazatelů koagulačního stavu nepřekvapují vysoké koncentrace D-dimerů.¹

Incidenci všech trombotických komplikací (symptomatické plicní embolie, hluboké žilní trombózy, ischemické cévní mozkové příhody, infarktu myokardu a systémové periferní embolizace) zkoumali nizozemští autoři u 184 nemocných hospitalizovaných na jednotkách intenzivní péče. Všem těmto nemocným byla podávána farmakologická tromboprotekce. Kumulativní incidence všech tromboembolických příhod činila 31 %, dominantní byla tromboembolická žilní nemoc, konkrétně šlo o CT verifikovanou plicní embolii či ultrasonograficky potvrzenou žilní trombózou (ve 27 %

Tabulka 1 – Rizika vzniku trombózy a laboratorní abnormality ve vztahu k poruchám hemostázy u nemocných s COVID-19

RIZIKOVÉ FAKTORY	LABORATORNÍ ABNORMALITY	KLINICKÉ PROJEVY HYPERKOAGULACE
- Akutní onemocnění s upoutáním na lůžko - Horečka, dehydratace - Plicní insuficience - Sepse - Zhoršení oběhové stability - Poškození jaterní funkce + Případně další individuální faktory vzniku trombózy: obezita, varixy, hereditární trombofilie, jiná autoimunitní onemocnění, případně aktuální léčba (chemoterapie, hormonální léčba apod.)	↑ D-dimery, FDP nebo ↓ trombocyty ↓ lymfocyty ↓ TFPI ↑ cytokiny (zejména IL-6) ↑ protrombinový čas a aPTT (většinou mírně prodloužené)	Tromboembolická nemoc (TEN), dominantně akutní plicní embolie Infarkt myokardu Trombotická cévní mozková příhoda Tromboembolie systémová Diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC) – vzácně

aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas; FDP – fibrin-degradační produkty; IL-6 – interleukin 6; TFPI – inhibitor cesty tkáňového faktoru.

z celkového počtu vyšetřených nemocných). Zbýlá 4 procenta byla na vrub trombotických příhod v tepeném řečišti. Věk a koagulopatie (definovaná spontánním prodloužením protrombinového času nad 3 sekundy nebo aktivovaným parciálním tromboplastinovým časem nad 5 sekund) byly nezávislými prediktory trombotických komplikací.²

Celkově lze i na podkladě dalších zpráv shrnout, že **tromboembolické příhody se vyskytují asi u třetiny všech hospitalizovaných pro COVID-19** (v publikovaném rozmezí 20–43 %), přičemž **dominující manifestací je tromboembolická nemoc, zejména plicní embolie**.

Patofyziologie vzniku trombózy u COVID-19

Klasická trias vzniku trombózy dle Virchowa zahrnuje stázu, hyperkoagulační stav a endoteliální poškození, přičemž většina pacientů s COVID-19 vykazuje kombinaci těchto faktorů. Systémová zánětlivá odpověď organismu (SIRS) způsobuje nerovnováhu v prokoagulačních a antikoagulačních mechanismech hemostázy.

Zahrnuty jsou mnohočetné patofyziologické mechanismy: endoteliální dysfunkce přímou invazí viru SARS-CoV-2 do endotelií, cytokinovým poškozením a intravaskulárně zavedenými (často mnohočetnými) katétry. Aktivaci koagulace dokládá vzestup koncentrace von Willebrandova faktoru, fibrinogenu, aktivace tkáňového faktoru, vzestup koagulačního faktoru VIII. Do hry dále vstupují trombocyty, aktivované rozpoznáním antigenů, které interagují s leukocyty. Tato reakce je výsledkem snahy po odstranění patogenu aktivací leukocytů, paralelní aktivace trombocytů však vede k tvorbě trombů. Vznikající zánětlivé cytokiny (IL-6, IL-8 a TNF α) při extenzivní tkáňové distribuci koronaviru akcelerují apoptózu buněk v plicích, játrech, ledvinách a dalších tkáních, čímž významně aktivují koagulaci v rámci syndromu mnohočetné orgánové dysfunkce. Výsledkem je **generalizovaná vaskulitida malých cév s extenzivní mikrotrombotizací**.

Imobilizace, běžná u těchto nemocných na jednotkách intenzivní péče, působí samostatným obleněním žilního návratu. Sepse obecně (nejen u koronavirové infekce) může těmito mechanismy vést až k **syndromu diseminované intravaskulární koagulace** (DIC). Nicméně u většiny nemocných s COVID-19 jde o klinickou komplikaci ve formě trombózy, a ne o krvácení – které je typické pro dekompenzovaný syndrom diseminované intravaskulární koagulace. Koagulační změny se v porovnání s DIC částečně liší – vysoká koncentrace fibrinogenu a koagulačního faktoru VIII nesvědčí pro „konsumpci“, nebývá též výrazná trombocytopenie.³

Abnormality laboratorních parametrů u COVID-19

U hospitalizovaných nemocných s vysokými, obvykle sledovanými markery zánětu (CRP, feritin, prokalcitonin) bylo následně vysoké riziko jak respirační insuficience, tak sepse. Tyto formy nemoci jsou také ve velké míře provázeny abnormalitami koagulačních parametrů.

Rutině by u všech hospitalizovaných nemocných s infekcí SARS-CoV-2 měly být provedeny tyto testy: **kompletní krevní obraz, protrombinový (PT) a aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), fibrinogen a D-dimery**.

Obvyklými laboratorními nálezy u hospitalizovaných s COVID-19 jsou zejména lymfocytopenie a zvýšené koncentrace D-dimerů, dále elevace fibrinogenu a možnost prolongace protrombinového času a aPTT. Elevace D-dimerů je odrazem aktivované koagulační kaskády a hyperfibrinolýzy. Sledování D-dimerů u nemocných s COVID-19, které jsou zvýšeny u přibližně 40 % pacientů, je využitelné jak pro signál vyššího rizika trombózy, tak pro predikci celkově vážnějšího průběhu. Ve studii 199 COVID-19 nemocných byla hodnota D-dimerů nad 1 mg/ml spojena s vyšším rizikem úmrtí, spolu s věkem a hodnotou skóre SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) se jednalo o nejvýznamnější prognostický ukazatel.⁴ Zhoršení prognózy bylo pozorováno nejen při vyšší koncentraci D-dimerů, resp. fibrin-degradačních produktů (FDP), ale zásadní význam mělo také prodloužení protrombinového času či aktivovaného parciálního tromboplastinového času.^{4,5} Prodloužení již signalizovalo riziko diseminované intravaskulární koagulace.

Shrme-li, pak **u těžších nemocných s COVID-19 je stanovení D-dimerů, fibrinogenu, protrombinového času a aktivovaného parciálního tromboplastinového času přínosné nejen při odhadu prognózy, ale zejména při rozhodování o léčebné strategii**. Naopak je shoda, že **u ambulantně léčených nemocných s lehčím průběhem onemocnění není nutno testy s cílem zjištění koagulačního stavu provádět**.

Antikoagulační léčba nemocných s COVID-19

Koagulopatie, zpravidla hyperkoagulační stav, se vyskytla u většiny nemocných, kteří na koronavirovou infekci následně zemřeli. Dosud je nejasné, zda hlavním vyvolávajícím faktorem je „zánět“ (iniciálně virový s následnou bakteriální superinfekcí), zda se jedná o následek autoimunitního poškození cévní stěny, a nevíme, jak významnou úlohu má imobilizace nebo zda dominují specifická přídatná rizika samotné choroby. Podíl může mít též charakteristika nemocných postižených významněji koronavirovou infekcí, tj. přítomnost obézních, kuřáků, případně nemocných s „klasickými“ riziky trombózy (hereditární trombofilie, pozitivní rodinná anamnéza apod.).

Uvažujeme-li o indikaci antikoagulační léčby, máme data 449 čínských pacientů se závažným průběhem (prokázány vysoké koncentrace D-dimerů a zjištěna sepsí indukovaná koagulopatie). Nemocní s takto doloženou aktivací hemostázy, kteří byli léčeni nízkomolekulárním heparinem, měli mortalitu nižší než neléčení nemocní.⁷ Při přítomnosti SIC (sepsis-induced coagulopathy) se skóre ≥ 4 byla 28denní mortalita významně nižší (40 % vs. 64 %, $p = 0,029$), při hodnotě D-dimerů nad šestinásobek horní meze fyziologických hodnot byl rozdíl opět vysoce významný (33 % vs. 52 %, $p = 0,017$).

S užitím perorálních antikoagulancií (zejména xabanů či dabigatranu) v tromboprofylaxi v rámci COVID-19 zkušenosti nejsou.

Tabulka 2 – Souhrn doporučení antitrombotické léčby v rámci COVID-19

Ambulantní nemocní s lehčím průběhem	Nefarmakologická tromboprofylaxe s důrazem na mobilizaci
	Individuální zvážení antikoagulační léčby při vysokém riziku tromboembolické nemoci a nízkém riziku krvácení, preferenčně volba LMWH
	Nemocné léčené antikoagulantii doporučeno ponechat na stávající léčbě, převedení z antagonistů vitamínu K na DOAC či LMWH jen při nemožnosti stabilizace INR v optimálních hodnotách
Hospitalizovaní nemocní s těžším průběhem (bez DIC)	Stratifikace rizika TEN a rizika krvácení
	Profylaktické dávky antikoagulantů (zejm. LMWH), v kombinaci s nefarmakologickou tromboprofylaxí
	Intermediální až terapeutické dávky LMWH u selektovaných, kriticky nemocných
	Při kontraindikaci farmakoprofylaxe zvážení indikace intermitentní pneumatické komprese
	Sledování koagulace (D-dimery aj.)
	Duplexní USG žil dolních končetin jen při zvýšení D-dimerů
	Farmakologická tromboprofylaxe i po dimisi, do doby plné rekonvalescence

DIC – diseminovaná intravaskulární koagulace; DOAC – přímá perorální antikoagulantia; LMWH – nízkomolekulární hepariny; USG – ultrasonografie. Upraveno podle ⁹.

U většiny nemocných s COVID-19, jejichž soubory byly v posledních týdnech podrobeny analýze, jsou podávány **nízkomolekulární hepariny**. Problémem je, jak vysoké dávky v tromboprofylaxi podávat. Zdá se, že zejména **u nemocných v intenzivní péči je nutno přistoupit k podávání středně vysokých až terapeutických profylaktických dávek. Je-li vysloveno podezření na přítomnost trombotické příhody, je indikována plná léčebná dávka.** Dávku LMWH dále upravujeme dle hmotnosti, závažnosti stavu, vyhodnocení přidružených rizik vzniku trombózy a také dle výše rizika krvácení.

Zejména u závažnějších stavů je namístě i stanovení koncentrace antitrombinu a pravidelná monitorace koagulačních parametrů: protrombinového času, D-dimerů, fibrinogenu, hodnoty trombocytů – k včasnému zachycení rozvíjející se koagulopatie. U nemocných na jednotkách intenzivní péče s vysokým vzestupem hodnoty D-dimerů a počínajícími známkami orgánové dysfunkce je nutno vždy zvážit přechod na vyšší dávky nízkomolekulárního heparinu. Ty preferovat, je-li riziko krvácení nízké a není-li vyjádřena trombocytopenie.

U nemocných prodávajících nemoc v ambulantním režimu, tj. zpravidla při lehčím průběhu, výši rizika žilní tromboembolie bohužel neznáme. Nicméně i zde bychom měli podle míry přidružených rizik jistou tromboprofylaxi doporučit – od zvýšené hydratace, intermitentních cviků končetinami na lůžku, kompresivní bandáže a omezení doby imobilizace až po tromboprofylaxi pomocí LMWH u jednoznačně rizikových nemocných (tabulka 2). Toto riziko je dáno anamnézou prodělané žilní trombózy nebo plicní embolie, přítomností obezity, chronické žilní nemoci v podobě varixů nebo potrombotického syndromu, chronickou srdeční nebo respirační insuficiencí, hormonální léčbou či některou z hereditárních nebo získaných forem trombofilie.

komplikovat venózní nebo méně často i arteriální trombóza. Každá těžší infekce, koronavirovou pneumonii, nebo dokonce sepsi nevyjímaje, vede totiž k aktivaci koagulačního systému. Hyperkoagulační stav je výsledkem komplexního působení zánětu, přítomné hypoxie, imobilizace a intervenčních postupů.

Z předložených dat plyne, že riziko žilní trombózy a plicní embolie u hospitalizovaných nemocných s COVID-19 je výrazně zvýšeno a že je namístě řádná farmakologická tromboprofylaxe podáváním preventivních dávek nízkomolekulárního heparinu (LMWH) u hospitalizovaných bez nutnosti pobytu na jednotkách intenzivní péče, středně vysokých dávek v případě dalších rizik na straně nemocného, až po podání léčebných dávek buď v případě průkazu tromboembolické příhody, nebo u nemocných extrémně rizikových, tj. na umělé plicní ventilaci nebo na systému extrakorporální membránové oxygenace (ECMO). V takových případech je nutná při užití LMWH i monitorace anti-Xa aktivity.

Také u nemocných s lehčím průběhem onemocnění, ambulantních je tromboprofylaxe indikována. Tu realizujeme zpravidla nefarmakologicky, zejména dostatečně rychlou mobilizací, hydratací. Nezapomínejme, že každá choroba spojená s více než třídním pobytem na lůžku je stran rizika tromboembolické nemoci vysoce rizikovým stavem.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Financování

Žádné.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Článek byl napsán v souladu s etickými standardy.

Literatura

1. Cui S, Chen S, Li X, et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost 2020 Apr 9. doi: 10.1111/jth.14830.

Závěr

Z hlediska patofyziologie této nemoci není až tak překvapivé, že při aktivaci hemokoagulace může průběh nemoci

2. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research* 2020, Apr 10. pii: S0049-3848(20)30120-1. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
3. Subramaniam S, Scharrer I. Procoagulant activity during viral infections. *Front Biosci Landmark Ed* 2018;23:1060–1081.
4. 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;395:1054–1062.
5. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708–1720.
6. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18:844–847.
7. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020;18:1094–1099.
8. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J* 2020, Mar 18. pii: ehaa231. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa231.
9. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *JACC* 2020, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>

Léčba inhibitory ACE a blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II v době pandemie COVID-19

(Treatment with ACE inhibitors and AT₁-blockers during the COVID-19 pandemic)

Jiří Veselý^{a,b}

^a Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

^b EDUMED s.r.o., Náchod

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 19. 5. 2020

Přijat: 19. 5. 2020

Dostupný online: 28. 5. 2020

Klíčová slova:

ACE2

Blokátory AT₁ pro angiotenzin II

COVID-19

Inhibitory ACE

SOUHRN

V souvislosti s pandemicky probíhajícím onemocněním COVID-19 neunikla většině odborné veřejnosti informace o zjištění, že původce onemocnění SARS-CoV-2 využívá při průniku do buněk protein angiotenzin konvertující enzym 2, který hraje významnou roli v systému renin-angiotenzin-aldosteron. Tato skutečnost společně se zjištěním, že se onemocnění COVID-19 častěji vyskytuje u diabetiků, hypertoniků a pacientů s kardiovaskulárním onemocněním, vedla k formulování hypotézy o potenciálním nepříznivém vlivu inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) a blokátorů receptoru AT₁ pro angiotenzin II na riziko vzniku onemocnění COVID-19 a na jeho průběh. Následovala rychlá reakce řady odborných společností, které zdůrazňují jasně potvrzené přínosy této léčby a absenci vědeckých i klinických důkazů, které by opravňovaly jejich vysazování či nenasazování v kontextu onemocnění COVID-19. V průběhu posledních dvou měsíců byla publikována řada observačních studií, které konzistentně potvrzují, že uvedená léčba riziko vzniku onemocnění COVID-19 ani riziko jeho závažnějšího průběhu nezvyšuje a některé z nich naznačují, že by tato rizika mohla i snižovat.

© 2020, ČKS.

SUMMARY

In the context of an ongoing pandemic of the COVID-19, most experts have noticed that the SARS-CoV-2 enters cells through the angiotensin-converting enzyme 2 protein, which plays an important role in the renin-angiotensin-aldosterone system. This, together with the finding that the COVID-19 disease is more common in patients with diabetes, high blood pressure, or cardiovascular disease, has led to the hypothesis of a potential adverse effect of ACE inhibitors and AT₁-blockers on the risk of COVID-19 and its course. This was followed by a rapid response from a number of professional societies, emphasizing the clearly confirmed benefits of this treatment and the lack of scientific and clinical evidence do not justify discontinuation or avoidance of these drugs in the context of COVID-19. Over the last two months, several observational studies have consistently confirmed that this treatment does not increase the risk of developing COVID-19 or its more severe course, and some suggest that it may reduce these risks.

Keywords:

ACE2

ACE inhibitors

AT₁-blockers

COVID-19

Adresa pro korespondenci: MUDr. Jiří Veselý, EDUMED s.r.o., Mlýnská 189, 547 01 Náchod, e-mail: vesely.edumed@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2020.047

V průběhu pandemie COVID-19 v roce 2020 onemocnělo od počátku ledna do poloviny května více než 4,5 milionu lidí a nemoci podlehl více než 300 000 z nich.¹ Onemocnění způsobuje nový betakoronavirus SARS-CoV-2. V patobiologii koronavirových infekcí obecně a rovněž i infekce SARS-CoV-2 hraje klíčovou roli receptor angiotenzin konvertujícího enzymu 2 (ACE2), který je exprimován na buňkách plic, srdce i cév.²⁻⁴ ACE2 je multifunkční protein, jehož primární fyziologická role je enzymatická. Jeho název vychází stejně jako u známějšího angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) ze schopnosti štěpit angiotenzin I, nicméně mezi oběma enzymy existují značné rozdíly.⁵ Jejich struktura je identická pouze ve 40 %, přičemž oba enzymy se liší svými aktivními místy a aktivitu ACE2 nelze blokovat inhibitory ACE. Zatímco ACE je dipeptidyl karboxypeptidáza, která odštěpuje ze svých substrátů dipeptid, ACE2 je převážně membránově vázaná monokarboxypeptidáza, která odštěpuje jedinou aminokyselinu. Dekapeptid angiotenzin I tak konvertuje na angiotenzin (1–9) a angiotenzin II na angiotenzin (1–7) (viz obr. 1), uplatňuje se však i v hydrolytickém štěpení apelinu, opioidů a kininů. Na rozdíl od angiotenzinu II jsou tyto dva vazodilatační a antiproliferační působící peptidy součástí tzv. ochranné větve systému renin-angiotenzin-aldosteron.^{6,7} Z animálních studií je známo, že podávání blokátorů receptoru AT₁ pro angiotenzin II (blokátorů AT₁) zvyšuje expresi mRNA pro ACE2 i expresi membránově vázaného ACE2 v srdci i ledvinách, u lidí pak jejich podávání vedlo ke zvýšení plazmatické koncentrace minoritní solubilní složky ACE2; podávání inhibitorů ACE oproti tomu k jednoznačné up-regulaci tvorby ACE2 nevedlo.^{5,8}

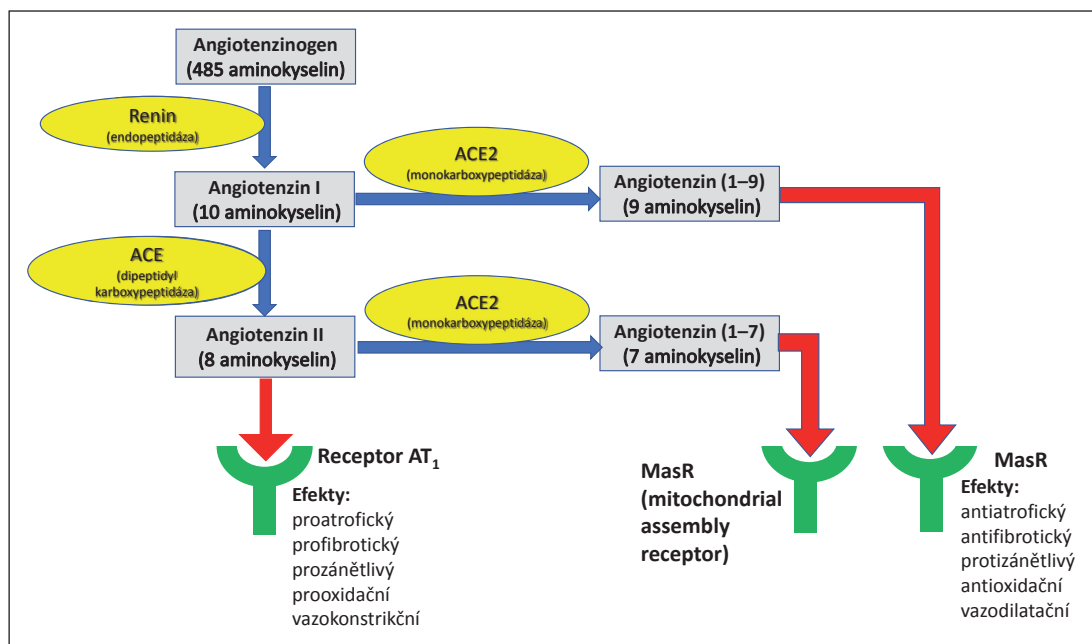
Březen 2020 – málo podložená hypotéza o nepříznivém vlivu inhibitorů ACE a blokátorů receptoru AT₁ pro angiotenzin II

Jedenáctého března 2020 byla v Lancet Respiratory Medicine publikována práce Fanga a spol., kteří si všimají vyšší-

ho výskytu onemocnění COVID-19 se závažným průběhem u hypertoniků a diabetiků, přičemž podstatná část těchto pacientů byla léčena inhibitory ACE.⁹ Fang na základě těchto skutečností postuluje hypotézu o zvýšeném riziku rozvoje těžkých a fatálních průběhů onemocnění COVID-19 u pacientů užívajících inhibitory ACE a blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II, které v animálních modelech vedly ke zvýšení exprese ACE2. Zároveň uvádí, že nejsou dostupná data o zvýšení exprese ACE2 při léčbě blokátory kalciových kanálů, které doporučuje jako vhodnou alternativu pro léčbu hypertoniků, diabetiků a pacientů se srdečním onemocněním, u nichž je zvýšené riziko onemocnění COVID-19.¹⁰ Uvedená hypotéza se rychle rozšířila nejen mezi odbornou veřejností a uvedla část pacientů i poskytovatelů zdravotní péče v nejistotu a znepokojení.¹¹

Reakce odborných společností

Fangova práce a ohlasy na ni vedly k velice rychlé odpovědi odborných společností. Jednou z prvních reakcí bylo 13. března 2020 vydání pozičního dokumentu Rady pro hypertenzi Evropské kardiologické společnosti (ESC Council on Hypertension).¹² Rada konstatuje nedostatek evidence svědčící pro rizika podávání inhibitorů ACE a blokátorů receptoru AT₁ pro angiotenzin II v kontextu pandemie COVID-19 a z důvodu absence klinických a vědeckých důkazů podporujících přerušení této antihypertenzní léčby a doporučuje v ní pokračovat. Naopak tento dokument dále uvádí na základě studií na zvířatech, že tato medikace by mohla u pacientů s onemocněním COVID-19 bránit závažným plicním komplikacím. 17. března 2020 American Heart Association (AHA), Heart Failure Society of America (HFSA) a American College of Cardiology (ACC) publikovaly společný dokument, ve kterém doporučují pokračovat v léčbě inhibitory ACE nebo blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II u všech pacientů, u kterých byla tato léčba zahájena v indikaci srdeční selhání, arteriální hypertenze nebo ischemická choroba srdeční.¹³



Obr. 1 – Význam ACE a ACE2 v systému renin-angiotenzin-aldosteron

Autoři dokumentu s vědomím zvýšeného rizika vážných komplikací onemocnění COVID-19 u pacientů s kardiovaskulárními onemocněními konstatují, že v době tvorby dokumentu neexistují žádné důkazy o nutnosti přerušení léčby inhibitory ACE či blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II ani u pacientů s prokázaným onemocněním COVID-19 a doporučují při zvažování úpravy léčby postupovat individuálně se zohledněním nejnovějších poznatků.

Zároveň vyzývají k dalšímu výzkumu v této oblasti, protože se dotýká milionu pacientů s kardiovaskulárními onemocněními na celém světě, kteří mohou onemocnět COVID-19. Své stanovisko opakovaně publikovala i European Society of Hypertension (ESH), v jejímž posledním dokumentu z 15. dubna 2020 jsou doporučení pro léčbu inhibitory ACE a blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II podrobně rozpracována. U hypertoniků v riziku infekce COVID-19 a u stabilních pacientů s prokázaným onemocněním je doporučováno postupovat podle obecných doporučení ESC/ESH pro léčbu arteriální hypertenze z roku 2018. Pouze u pacientů s těžkými symptomy onemocnění, sepsí nebo hemodynamickou nestabilitou by mělo být o pokračování nebo přerušení léčby blokátory systému renin-angiotenzin i dalšími antihypertenzivy rozhodnuto případ od případu s ohledem na současná doporučení.¹⁴ S postojem ESH a Rady pro hypertenzi ESC se ztotožňuje i International Society of Hypertension (ISH), nicméně i zde autoři připouštějí, že ve světle nových dat může v budoucnosti dojít k modifikaci doporučení ve snaze snížit riziko nárazy či zlepšit průběh onemocnění COVID-19.¹⁵

Březen a duben 2020 – první klinické studie

V průběhu března a dubna 2020 byly publikovány první retrospektivní studie hodnotící vliv inhibitorů ACE a blokátorů receptoru AT₁ pro angiotenzin II na onemocnění COVID-19. V první z nich Meng a spolupracovníci srovnávali vliv léčby inhibitory ACE a blokátory AT₁ s léčbou ostatními antihypertenzivy.¹⁶ Těžší průběh onemocnění byl pozorován u 12/25 pacientů (48 %) neužívajících inhibitory ACE a blokátory AT₁ a u 4/17 pacientů (23,5 %) léčených těmito léky, nicméně absolutní počty pacientů v obou skupinách neumožňují vyvozovat významnější závěry.

Následně Liu a spolupracovníci zahrnuli data z výše uvedené studie do rozsáhlejší metaanalýzy 511 nemocných, kteří byli s onemocněním COVID-19 hospitalizováni ve třech čínských nemocnicích v období od prosince 2019 do února 2020.¹⁷ Studie hodnotila vliv předchozího užívání pěti jednotlivých tříd antihypertenziv (inhibitorů ACE, blokátorů AT₁, beta-blokátorů, blokátorů kalciových kanálů a thiazidových diuretik) na závažnost onemocnění COVID-19 u 78 hospitalizovaných hypertoniků. V celém souboru nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi uživateli jednotlivých tříd antihypertenziv a neléčenými hypertoniky, nicméně v podskupině 74 pacientů starších 65 let bylo patrné signifikantnější riziko těžšího průběhu u léčených blokátory AT₁ v porovnání s neléčenými pacienty (OR = 0,343; 95% CI 0,128–0,916; $p = 0,025$).

Další studie publikovaná Zhangem a spolupracovníky byla zaměřena na zhodnocení vlivu inhibitorů ACE a blokátorů AT₁ užívaných v průběhu hospitalizace pro one-

mocnění COVID-19 na jeho mortalitu.¹⁸ Analyzována byla data hypertoniků, kteří byli v období od 31. prosince 2019 do 20. února 2020 pro toto onemocnění přijati do devíti čínských nemocnic. Do studie bylo zařazeno 1 128 pacientů, z nichž 188 užívalo v průběhu hospitalizace inhibitory ACE nebo blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II. Celková mortalita ve skupině léčených těmito léky byla 3,7 % a ve skupině neužívajících uvedenou medikaci 9,8 % ($p = 0,01$). Nižší mortalita byla ve skupině užívajících inhibitory ACE a blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II oproti neužívajícím prokázána i po adjustaci (HR 0,37; 95% CI 0,15–0,89; $p = 0,03$). Lepší prognózu měli pacienti užívající tyto léky i v porovnání s pacienty užívajícími jiná antihypertenziva (adjustované HR pro celkovou mortalitu 0,30; 95% CI 0,12–0,70; $p = 0,01$).

Oproti tomu Li a spol. u hypertoniků hospitalizovaných v Central Hospital ve Wu-chanu pozitivní ani negativní vliv léčby inhibitory ACE a blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II na průběh onemocnění COVID-19 neprokázali.¹⁹ Jejich studie hodnotila závažnost onemocnění u hypertoniků přijatých do této nemocnice pro uvedené onemocnění od 15. ledna do 15. března 2020. Z 1 178 hospitalizovaných pacientů trpělo hypertenzí 362 (30,7 %). U hypertoniků byl zjištěn častěji těžší průběh onemocnění COVID-19 a měli i vyšší hospitalizační mortalitu (21,3 % vs. 6,5 %; $p < 0,001$), ale také byli oproti ostatním pacientům starší a měli vyšší prevalenci dalších chronických onemocnění. 115 z celkového počtu hypertoniků (31,8 %) užívalo před přijetím k hospitalizaci inhibitory ACE nebo blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II, přičemž užívání této léčby se nelišilo mezi pacienty s těžším a lehčím průběhem onemocnění ani mezi pacienty zemřelými při hospitalizaci a přeživšími (viz tabulku 1).

Bean a spol. hodnotili vliv léčby inhibitory ACE u 205 pacientů hospitalizovaných pro onemocnění COVID-19 v březnu 2020 ve dvou londýnských nemocnicích a zjistili, že tato léčba i po adjustaci na vliv věku, pohlaví a komorbidit významně redukuje riziko těžkého či fatálního průběhu onemocnění v průběhu prvních sedmi dnů po přijetí (OR 0,29; 95% CI 0,10–0,75; $p < 0,01$).²⁰

Květen 2020 – publikace rozsáhlejší evidence

V květnu 2020 byla publikována práce Mehry a spol. hodnotící vliv komorbidit a léčby na mortalitu onemocnění COVID-19.²¹ Autoři analyzovali data pacientů hospitalizovaných ve 169 nemocnicích na třech kontinentech, kteří byli přijati k hospitalizaci pro toto onemocnění od 20. prosince 2019 do 15. března 2020 a kteří do 28. března 2020 v nemocnici zemřeli nebo byli propuštěni. Celkem bylo hodnoceno 8 910 pacientů, z toho 64,6 % v Evropě, 18,2 % v Asii a 17,2 % v Severní Americe. Z uvedeného souboru v nemocnici zemřelo 515 (5,8 %) pacientů, přičemž vyšší hospitalizační mortalita byla nezávisle asociována s věkem nad 65 let (10,0 % vs. 4,9 % u pacientů ve věku ≤ 65 let; OR 1,93; 95% CI 1,60–2,41), s přítomností ICHS (10,2 % vs. 5,2 %; OR 2,70; 95% CI 2,08–3,51), srdečního selhání (15,3 % vs. 5,6 %; OR 2,48; 95% CI 1,62–3,79), srdeční arytmie (11,5 % vs. 5,6 %; OR 1,95; 95% CI 1,33–2,86), CHOPN (14,2 % vs. 5,6 %; OR 2,96; 95% CI 2,00–4,40). Vyšší riziko úmrtí bylo pozorováno rovněž

Tabulka 1 – Zastoupení předchozí léčby inhibitory ACE a blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II u nemocných s COVID-19 dle průběhu onemocnění ve studii provedené Li a spol. v Central Hospital ve Wu-chanu¹⁹

	Mírný průběh	Závažný průběh	<i>P</i>	Úmrtí při hospitalizaci	Přeživší	<i>p</i>
Inhibitory ACE	9,2 %	10,1 %	0,80	9,1 %	9,8 %	0,85
Blokátory receptoru AT ₁ pro angiotenzin II	24,9 %	21,2 %	0,40	19,5 %	23,9 %	0,42
Inhibitory ACE či blokátory receptoru AT ₁ pro angiotenzin II	32,9 %	30,7 %	0,65	27,3 %	33,0 %	0,34

ACE – angiotenzin konvertující enzym.

Tabulka 2 – Riziko onemocnění COVID-19 v závislosti na užívané léčbě ve studii Mancii a spol.²²

Léky	Neadjustované OR	Adjustované OR
Všechna antihypertenziva	1,53 (1,43–1,63)	
Inhibitory ACE	1,16 (1,08–1,24)	0,96 (0,87–1,07)
Blokátory receptoru AT ₁ pro angiotenzin II	1,20 (1,12–1,29)	0,95 (0,86–1,05)
Blokátory kalciových kanálů	1,28 (1,18–1,38)	1,03 (0,95–1,12)
Beta-blokátory	1,42 (1,33–1,51)	0,99 (0,91–1,08)
Všechna diuretika	1,69 (1,57–1,83)	
Thiazidová nebo thiazidům podobná diuretika	1,09 (1,01–1,17)	1,03 (0,86–1,23)
Klíčková diuretika	2,01 (1,83–2,20)	1,46 (1,23–1,73)
Antagonisté mineralokortikoidních receptorů	1,59 (1,37–1,85)	0,90 (0,75–1,07)

ACE – angiotenzin konvertující enzym; OR – poměr šancí.

u stávajících kuřáků (9,4 % vs. 5,6 % u stopkuřáků a nekuřáků; OR 1,79; 95% CI 1,29–2,47). Zatímco léčba blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II riziko úmrtí neovlivnila (6,8 % u užívajících vs. 5,7 % u neužívajících; OR 1,23; 95% CI 0,87–1,74), léčba inhibitory ACE jej významně snížila (2,1 % u užívajících vs. 6,1 % u neužívajících; OR 0,33; 95% CI 0,20–0,54). Z dalších hodnocených léků hospitalizační mortalitu snižovaly ještě statiny (4,2 % u užívajících vs. 6,0 % u neužívajících, OR 0,35 %, 95% CI 0,24–0,52), zatímco beta-blokátory, protidestičkové léky, inzulin a další hypoglykemizující léky na ni neměly signifikantní vliv.

Zatímco Mehra zhodnotil ve své práci vliv blokátorů receptoru AT₁ pro angiotenzin II a inhibitorů ACE na hospitalizační mortalitu onemocnění COVID-19, Mancie a kolegy se zaměřili v souběžně publikované práci na vliv těchto léků na riziko onemocnění touto chorobou.²² V nejvíce postiženém italském regionu, Lombardii, porovnali údaje o rizikových faktorech a léčbě mezi pacienty, kteří byli starší 40 let a měli pozitivní nález viru SARS-CoV-2 v materiálu z nazofaryngeálního stěru, s kontrolní skupinou osob z regionálního zdravotnického registru. Cílem bylo přiřazení pěti kontrolních subjektů stejného pohlaví, věku a bydliště, čehož bylo docíleno u 6 015 z 6 292 subjektů (95,6 %), u 257 (4,1 %) bylo možno najít alespoň jeden kontrolní subjekt. Analýza tak mohla být provedena na souboru 6 272 případů a 30 759 kontrol. Průměrný věk v souboru pacientů byl 68 let (směrodatná odchylka 13 let), 37 % tvořily ženy. Kardiovaskulárním onemocněním trpělo 30,1 % pacientů oproti 21,7 % kontrol, srdečním selháním 5,1 % pacientů oproti 2,5 % kontrol, přičemž uvedený rozdíl korespondoval i s častějším užíváním jakéhokoliv antihypertenziva u pacientů s onemocněním COVID-19 (bez adjustace OR 1,53; 95% CI 1,43–1,63). Čas-

tější užívání bylo přitom u pacientů s COVID-19 zjištěno u všech hodnocených skupin antihypertenziv (viz tabulku 2). Po adjustaci byl signifikantní rozdíl zachován pouze u klíčkových diuretik, avšak pro léky ovlivňující systém renin-angiotenzin-aldosteron (blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II, inhibitory ACE, MRA, ale i beta-blokátory) nebyl patrný ani trend k vyššímu zastoupení ve skupině nemocných (hodnota OR pro všechny uvedené lékové skupiny nižší než 1,00). S užíváním inhibitorů či blokátorů receptoru AT₁ pro angiotenzin II nebyly asociovány ani závažnější manifestace onemocnění (u kritických a fatálních průběhů po adjustaci OR pro užívání inhibitorů ACE 0,91; 95% CI 0,69–1,21 a OR pro užívání blokátorů receptoru AT₁ pro angiotenzin II 0,83; 95% CI 0,63–1,10).

Poslední studií publikovanou v New England Journal of Medicine počátkem letošního května věnující se uvedené problematice je práce Reynoldse a spol.²³ Autoři využili data z elektronických zdravotních záznamů 12 594 pacientů testovaných na COVID-19 od 1. března do 15. dubna 2020 z databáze Langone Health system New York University a hodnotili vliv užívání různých tříd antihypertenziv na riziko vzniku onemocnění COVID-19 a na riziko závažnějšího průběhu onemocnění (potřeba intenzivní péče, plicní ventilace či úmrtí). Z celého souboru bylo na COVID-19 pozitivně testováno 5 894 subjektů (46,8 %), z nichž 1 002 (17,0 % všech testovaných) mělo závažný průběh onemocnění. V podskupině 4 357 hypertoniků (34,6 % celého souboru) bylo pozitivně testováno 2 573 subjektů (59,1 %), z nichž těžký průběh onemocnění mělo 634 (24,6 % všech testovaných hypertoniků). Za využití bayesovské metody a propensity score matching byla srovnávána pravděpodobnost positivity testu na COVID-19 a těžkého průběhu onemocnění u pacientů lé-

Tabulka 3 – Podíl pacientů s pozitivním nálezem COVID-19 v závislosti na užívané léčbě (po adjustaci) ve studii Reynoldse a spol.²³

	Podíl léčených danou medikací ze všech testovaných	Podíl neléčených danou medikací ze všech testovaných	Medián rozdílu (95% CI)
Inhibitory ACE	60,1 %	62,5 %	–2,5 % (–6,7 % až 1,6 %)
Blokátory receptoru AT ₁ pro angiotenzin II	58,4 %	56,2 %	2,2 % (–1,9 % až 6,3 %)
Inhibitory ACE nebo blokátory receptoru AT ₁ pro angiotenzin II	58,1 %	57,7 %	0,5 % (–2,6 % až 3,6 %)
Beta-blokátory	54,1 %	57,9 %	–3,8 % (–7,1 % až –0,4 %)
Blokátory kalciových kanálů	59,3 %	58,4 %	0,9 % (–2,3 % až 4,3 %)
Thiazidová diuretika	55,7 %	59,8 %	–4,2 % (–8,5 % až 0,2 %)

ACE – angiotenzin konvertující enzym; CI – interval spolehlivosti.

čených a neléčených jednotlivými třídami antihypertenziv. Autoři studie prokázali nižší výskyt pozitivně testovaných na COVID-19 u pacientů užívajících beta-blokátory oproti pacientům neužívajícím beta-blokátory, pro ostatní třídy antihypertenziv včetně inhibitorů ACE a blokátorů receptoru AT₁ pro angiotenzin II nebyl mezi pacienty užívajícími a neužívajícími beta-blokátory nalezen rozdíl.

Výsledky ukazuje tabulka 3.

Zahájené intervenční studie

Přestože množství dat o vlivu inhibitorů ACE a blokátorů receptoru AT₁ pro angiotenzin II rychle narůstá, je společnou významnou limitací uvedených studií jejich observační charakter. První avizovanou randomizovanou intervenční studií věnující se uvedené problematice je projekt Elimination of Prolongation of ACE Inhibitors and ARB in Coronavirus Disease 2019 (REPLACECOVID) uspořádaný výzkumníky Perelman School of Medicine Pennsylvánské univerzity.^{24,25} Do studie, která by měla být dokončena do konce roku 2020, je plánováno zařazení 152 pacientů užívajících inhibitory ACE nebo blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II ve věku nad 18 let, kteří budou přijati k hospitalizaci pro podezření na onemocnění COVID-19. Vyloučení budou například pacienti se systolickým krevním tlakem (TK) nižším než 100 mm Hg nebo vyšším než 180 mm Hg, s diastolickým TK vyšším než 110 mm Hg, nemocní s renální insuficiencí či gravidní pacientky. Pacienti budou randomizováni do skupiny s ponecháním či vysazením inhibitorů ACE či blokátorů receptoru AT₁ pro angiotenzin II a bude sledován vliv této intervence na závažnost příznaků onemocnění (čas do případného úmrtí, počet dnů na mechanické ventilaci nebo na extrakorpórní membránové oxygenaci, počet dnů na inotropní podpoře či nutnost využití eliminačních metod nahrazujících funkci ledvin). Podobně uspořádaná multicentrická studie by měla v průběhu roku 2020 a 2021 zařadit 208 pacientů ve 25 centrech v Rakousku a Německu.²⁶

Závěr

Díky interakci původce onemocnění COVID-19 SARS-CoV-2 s buněčným receptorem ACE2 byly formulovány

hypotézy o možném negativním i pozitivním vlivu inhibitorů ACE a blokátorů receptoru AT₁ pro angiotenzin II na vznik tohoto onemocnění a na jeho závažnější průběh. Dosud publikované studie prokazují neutrální nebo ochranný efekt této léčby a podporují dříve publikovaná stanoviska odborných společností, která striktně doporučují neodepírání této léčby indikovaným pacientům.

Prohlášení autora o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Financování

Žádné.

Prohlášení autora o etických aspektech publikace

Článek byl napsán v souladu s etickými standardy.

Literatura

1. Worldometer. Dostupné z: <http://www.worldometers.info/coronavirus/>
2. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, et al. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* 2020;181:281–292.e6.
3. Yan R, Zhang Y, Li Y, et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science* 2020;367:1444–1448.
4. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426:450–454.
5. 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.
6. Tamargo M, Tamargo J. Future drug discovery in renin-angiotensin-aldosterone system intervention. *Expert Opin Drug Discov* 2017;12:827–848.
7. Zhang H, Penninger JM, Li Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 2020;46:586–590.
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. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 2020;8(4):e21.
10. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Antihypertensive drugs and risk of COVID-19? – Authors' reply. *Lancet Respir Med* 2020;8:e32–e33.

11. Brown JD. Antihypertensive drugs and risk of COVID-19? *Lancet Respir Med* 2020;8(5):e28.
12. European Societies of Cardiology. Position statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers. March 13, 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). Navštíveno: 20. 3. 2020.
13. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19. March 17, 2020. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>. Navštíveno: 20. 3. 2020.
14. Statement by the ESH: <https://www.eshonline.org/spotlights/esh-statement-covid-19/> Navštíveno: 28. 5. 2020
15. International Society of Hypertension. A statement from the International Society of Hypertension on COVID-19. <https://ish-world.com/news/a/A-statement-from-the-International-Society-of-Hypertension-on-COVID-19/>. Navštíveno: 28. 5. 2020.
16. Meng J, Xiao G, Zhang J, et al. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerg Microbes Infect* 2020;9:757–760.
17. Liu Y, Huang F, Xu J, et al. Anti-hypertensive angiotensin II receptor blockers associated to mitigation of disease severity in elderly COVID-19 patients. *MedRxiv* 2020 (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.20.20039586v1.full.pdf>) (preprint).
18. Zhang P, Zhu L, Cai J, et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers with Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 17]. *Circ Res* 2020;10.1161/CIRCRESAHA.120.317134. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317134.
19. Li J, Wang X, Chen J, Zhang H, Deng A. Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors With Severity or Risk of Death in Patients With Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Apr 23]. *JAMA Cardiol* 2020;e201624. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1624
20. Bean DM, Kraljevic Z, Searle T, et al. Treatment with ACE-inhibitors is associated with less severe disease with SARS-Covid-19 infection in a multi-site UK acute hospital trust. *MedRxiv*. 2020 (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.07.20056788v1>) (preprint).
21. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19 [published online ahead of print, 2020 May 1]. *N Engl J Med* 2020;NEJMoa2007621. doi: 10.1056/NEJMoa2007621.
22. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19 [published online ahead of print, 2020 May 1]. *N Engl J Med* 2020;NEJMoa2006923. doi: 10.1056/NEJMoa2006923.
23. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19 [published online ahead of print, 2020 May 1]. *N Engl J Med* 2020;NEJMoa2008975. doi:10.1056/NEJMoa2008975.
24. Campbell P. New Trial to Assess Impact of ACEi/ARBs Discontinuation in COVID-19 Patients. <https://www.mdmag.com/medical-news/new-trial-to-assess-acei-arbs-covid19-patients>
25. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04338009>
26. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04353596>



Entresto™
sacubitril/valsartan

Entresto™ pomáhá pacientům se symptomatickým chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí
žít déle, s nižším rizikem hospitalizací a cítit se lépe.¹⁻⁵

20%

snížení rizika kardiovaskulárního úmrtí oproti enalaprilu
($p < 0,001$)^{1,2}

21%

snížení rizika hospitalizace kvůli srdečnímu selhání oproti enalaprilu ($p < 0,001$)^{1,2}



Lepší kvalita života
ve srovnání s enalapilem²⁻⁵



Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti.

Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

Entresto 24 mg/26 mg potahované tablety • Entresto 49 mg/51 mg potahované tablety • Entresto 97 mg/103 mg potahované tablety

Zkrácená informace • Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje 24,3 mg, 48,6 mg nebo 97,2 mg sacubitrilum a 25,7 mg, 51,4 mg nebo 102,8 mg valsartanum (jako komplex sodné soli sakubitril-valsartan). **Indikace:** K léčbě symptomatického chronického srdečního selhání s redukovanou ejekční frakcí u dospělých pacientů. **Dávkování:** Doporučená zahajovací dávka přípravku Entresto je jedna tableta 49 mg/51 mg dvakrát denně. Dávka by měla být zdvojnásobena za 2-4 týdny do dosažení cílové dávky jedna tableta 97 mg/103 mg dvakrát denně, podle tolerance pacienta. Při problémech s tolerancí (systolický krevní tlak ≤ 95 mmHg, symptomatická hypotenze, hyperkalemie, renální dysfunkce) se doporučuje úprava dávek souběžných léčivých přípravků, přechodná titrace dávek přípravku Entresto směrem dolů nebo jeho vysazení. **Kontraindikace:** Současné užívání s ACE inhibitory. Přípravek Entresto nesmí být podán do 36 hodin po ukončení léčby ACE inhibitory. Angioedém související s předchozí léčbou ACE inhibitory nebo s léčbou ARB v anamnéze. Dědičný nebo idiopatický angioedém. Současné užívání s léčivými přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitus nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²). **Závažná porucha funkce jater, biliární cirhóza a cholestáza.** Druhý a třetí trimestr těhotenství. Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/varování:** **Dvojitá blokáda RAAS** • Léčba přípravkem Entresto nesmí být zahájena do 36 hodin po užití poslední dávky ACE inhibitory. Pokud je léčba přípravkem Entresto ukončena, léčba ACE inhibitory nesmí být zahájena do 36 hodin po podání poslední dávky přípravku Entresto. • Kombinace přípravku Entresto s přímými inhibitory reninu jako je aliskiren se nedoporučuje. • Přípravek Entresto obsahuje valsartan, a proto nemá být podáván současně s jiným přípravkem obsahujícím ARB. **Hypotenze** • Léčba nemá být zahájena, dokud STK není ≥ 100 mmHg. U pacientů léčených přípravkem Entresto byly hlášeny případy symptomatické hypotenze, zejména u pacientů ve věku ≥ 65 let, pacientů s renálním onemocněním a pacientů s nízkým STK (< 112 mmHg). Při zahajování léčby přípravkem Entresto nebo během titrace jeho dávek je třeba rutinně monitorovat krevní tlak. Symptomatická hypotenze se objeví pravděpodobněji, pokud byl pacient v objemové depleci, např. při léčbě diuretiky, dietním omezení soli, průjmu nebo zvracení. Deplece sodíku a/nebo objemová deplece mají být korigovány před zahájením léčby přípravkem Entresto, ale tato korektivní akce musí být pečlivě vyvážena oproti riziku objemového přetížení. **Porucha funkce ledvin** • Pacienti s lehkou a středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin podléhají většímu riziku rozvoje hypotenze. U pacientů v terminálním stádiu renálního onemocnění se podávání přípravku Entresto nedoporučuje. Užívání přípravku Entresto může být spojeno se sníženou funkcí ledvin. Riziko může být dále zvýšeno dehydratací nebo současným užíváním nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID). **Hyperkalemie** • Léčba nemá být zahájena, pokud je sérová hladina draslíku $> 5,4$ mmol/l. Užívání přípravku Entresto může být spojeno se zvýšeným rizikem hyperkalemie, i když hypokalemie se může také vyskytnout. Pokud je sérová hladina draslíku $> 5,4$ mmol/l, je třeba zvážit vysazení. **Angioedém** • U pacientů léčených přípravkem Entresto byl hlášen angioedém. Pokud se objeví angioedém, má být podávání přípravku Entresto ihned ukončeno a má být poskytnuta vhodná léčba a sledování až do doby kompletního a trvalého ústupu známek a příznaků. Přípravek nesmí být znovu podán. Angioedém spojený s otokem laryngu může být fatální. Pokud je pravděpodobné, že je obstrukce dýchacích cest způsobena otokem jazyka, glottisu nebo hrtanu, je třeba nasadit rychle vhodnou terapii, např. roztok adrenalinu 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) a/nebo přijmout opatření nutná k zajištění průchodných dýchacích cest. Pacienti černošské rasy mají zvýšenou náchylnost k rozvoji angioedému. **Pacienti se stenózou renální arterie** • Přípravek Entresto může zvyšovat hladinu urey v krvi a kreatininu v séru u pacientů s bilaterální nebo unilaterální stenózou renální arterie. U pacientů se stenózou renální arterie je třeba dbát opatrnosti a doporučuje se sledovat renální funkce. **Pacienti s poruchou funkce jater** • U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh klasifikace B) nebo s hodnotami AST/ALT více než dvojnásobek horní hranice normálního rozmezí je k dispozici omezená klinická zkušenost. U těchto pacientů může být expozice zvýšena a bezpečnost není stanovena. Pokud se přípravek používá u těchto pacientů, doporučuje se dbát opatrnosti. **Interakce:** Opatrnosti je zapotřebí při současném podání se statiny, sildenafilem, lithium, kalium šetrnými diuretiky včetně antagonistů mineralokortikoidů (např. spironolakton, triamteren, amilorid), náhradami draslíku nebo solemi s obsahem draslíku, nesteroidními antirevmatiky včetně selektivních COX-2 inhibitorů, inhibitorů OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (např. rifampin, cyclosporine) nebo MPR2 (např. ritonavir). **Těhotenství a kojení:** Užívání přípravku Entresto se nedoporučuje během prvního trimestru těhotenství a je kontraindikováno během druhého a třetího trimestru těhotenství. Kvůli možnému riziku nežádoucích reakcí u kojených novorozenců/děti se přípravek nedoporučuje během kojení. **Nežádoucí účinky:** **Velmi časté:** Hyperkalemie, hypotenze, porucha funkce ledvin. **Časté:** Kašel, anémie, hypokalemie, hypoglykémie, závrať, bolest hlavy, synkopa, ortostatická hypotenze, průjem, nauzea, gastritida, selhání ledvin, únava, astenie. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Dostupné lékové formy/velikosti balení: PVC/PVDC/Al blistry v balení obsahujícím 14, 20, 28, 56, 168 nebo 196 potahovaných tablet nebo vícenásobná balení obsahující 168 (3 balení po 56) nebo 196 (7x28) potahovaných tablet (pouze dvě nejvyšší síly). **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** EU/1/15/1058/001-016. **Datum registrace:** 19.11.2015. **Datum poslední revize textu SPC:** 27.11.2019. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building Elm Park, Merion Road, Dublin 4, Irsko. *Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.*

REFERENCE: 1. SPC přípravku Entresto. Poslední verze textu 27.11.2019. 2. McMurray JJV et al. NEJM 2014;371:993-1004. 3. Packer et al. Circulation 2015;131:54-61. 4. Lewis EF et al. Circ Heart Fail 2017;10:e003430. 5. Chandra A et al. JAMA Cardiol 2018;3(6):498-505. ENTRESTO™ je ochranná známka společnosti Novartis AG.

Novartis s.r.o.

Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4

tel.: +420 225 775 111, www.novartis.cz, info.cz@novartis.com



NOVARTIS

Reimagining Medicine

Provoz katetrizační laboratoře během koronavirové pandemie

(Working in the cathlab during COVID-19 pandemic)

Ivo Varvařovský^a, Martin Mates^b, Ivo Bernat^c, Marian Branny^d, Pavel Červinka^e, David Horák^f, Petr Kala^g, Petr Kmoníček^b, Viktor Kočka^h, Tomáš Kovárník^{ch}, Ladislav Pešlⁱ, Josef Štásek^j, Michael Želízko^k

^a Kardiologické centrum AGEL, Pardubice

^b Komplexní kardiovaskulární centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

^c Kardiologická klinika, Lékařská fakulta Plzeň, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice Plzeň

^d Kardiologické oddělení, Nemocnice Podlesí, Trinec

^e Kardiologická klinika, Masarykova nemocnice, Ústí nad Labem

^f Kardiologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec

^g Interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

^h III. interní kardiologická klinika, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

^{ch} II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

ⁱ Kardiologické oddělení, Nemocnice České Budějovice

^j I. interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové

^k Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 11. 5. 2020

Přijat: 12. 5. 2020

Dostupný online: 25. 5. 2020

Klíčová slova:

Ischemická choroba srdeční

Katetrizační laboratoř

Koronavirus

Keywords:

Cathlab

Coronary heart disease

Coronavirus

SOUHRN

Souhrnný článek představuje přístup České asociace intervenční kardiologie k invazivní léčbě srdečních onemocnění během koronavirové pandemie. Primární angioplastika zůstává metodou volby pro léčbu pacientů s infarktem myokardu s elevací úseku ST (STEMI) i pro nemocné s infarktem myokardu bez elevací úseku ST (NSTEMI) a trvalou ischemií, bez ohledu na znalost přítomnosti koronaviru u těchto pacientů v době výkonu. Ostatní nemocní, kteří potřebují katetrizační léčbu srdeční nemoci, by měli být vyšetřeni alespoň 48 hodin před přijetím do zdravotnického zařízení na přítomnost COVID-19. Příznivý průběh pandemie v České republice umožňuje v současnosti katetrizačním laboratorím postupný návrat k obvyklé úrovni kvality a dostupnosti invazivní léčby.

© 2020, ČKS.

ABSTRACT

The review reflects attitude of the Czech Interventional Cardiology Association to the invasive treatment of heart diseases during COVID-19 pandemic. Primary angioplasty is preferred for the treatment of STEMI and NSTEMI with ongoing ischemia without considering patient's COVID status. All other patients are tested for COVID minimally 48 hours before hospital or outpatient department admission. In view of the fact that pandemic development in the Czech Republic seems to be favorable, most of the cathlabs are progressively returning to standard care to shorten the period of badly accessible invasive procedures.

Úvod

Koronavirová pandemie klade a v dalších měsících bude klást vysoké nároky na personál nemocnic a lůžkové kapacity. Katetrizační laboratoře jsou integrovanou součástí nemocnic a musejí tyto zvýšené nároky na kapacitu lůžkových oddělení respektovat. Zároveň katetrizační laboratoře za-

jišťují léčbu život ohrožujících stavů a musejí své zdroje alokovat tak, aby zaručily trvalou udržitelnost svého provozu. Zkušenosti s tímto stavem jsou ve světě minimální a určité mantinely nastavují publikované zkušenosti čínských lékařů, společný dokument amerických kardiologických společností (American College of Cardiology [ACC], Society for Cardiovascular Angiography and Interventions [SCAI]) a četné webináře různé kvalitativní úrovně.

Adresa pro korespondenci: MUDr. Ivo Varvařovský, Ph.D., Kardiologické centrum AGEL, Kyjeveská 44, 532 03 Pardubice, e-mail: ivovarvarovsky@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2020.041

Výběr kardiologických pacientů pro katetizační léčbu (elektivní výkony)

Volba nemocných musí respektovat omezenou lůžkovou kapacitu, minimalizovat riziko ohrožení zdraví specializovaného personálu, riziko infekční kontaminace sálů a minimalizovat kontakt pacienta s nemocničním prostředím s vysokým rizikem infekce COVID-19.

Tyto důvody vedly zpočátku k úplnému vyloučení elektivních pacientů a k odkládání jejich výkonů do doby očekávaného konce pandemické situace. Byl stanoven požadavek přísně individuálního posuzování odložitelnosti výkonu. Za odložitelné jsme v první fázi považovali intervence u nemocných se stabilní anginou pectoris mírného stupně, rekanalizace chronických uzávěrů koronárních tepen a některé strukturální intervence (především uzávěry síňových defektů, PTA renálních tepen, alkoholové septální ablace). Pro limitující stupně anginy pectoris a pro nestabilní anginu pectoris bylo na jedné straně zvažováno riziko vlastního onemocnění, na druhé straně náročnost ošetření z hlediska předpokládaných omezených kapacit lůžkové péče. Pravděpodobnost pobytu na lůžku delšího než dva dny byla silným argumentem pro odložení výkonu (vysoké riziko lokálních komplikací, renální insuficience, vysoká pravděpodobnost periprocedurálního infarktu, pravděpodobnost srdečního selhávání po intervenci).

V České republice se v polovině dubna 2020 vyvíjela epidemiologická situace příznivě. Podařilo se zabránit nekontrolovanému šíření koronavirové infekce, kapacita lůžkové péče nebyla přetížena a především byla nastavena dostatečně vysoká kapacita testování přítomnosti genetického materiálu koronaviru pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR). Počáteční nedostatek ochranných pomůcek a nedostatek zkušeností s jejich používáním byl v řádu několika týdnů napraven alespoň na úrovni katetizačních laboratoří.

Vycházejíce z těchto předpokladů, začínají katetizační laboratoře postupně rozvolňovat omezení elektivního provozu. Podmínkou katetizačního vyšetření se ve většině nemocnic stává vyloučení přítomnosti koronaviru pomocí PCR v posledních 48 hodinách. Pacienti s negativním výsledkem testu a bez klinických známek respirační infekce potom mohou být ošetřeni standardním způsobem s mírnější ochranou personálu (respirátor FFP2, ochrana obličeje, dvojí rukavice, čepice, nepromokavý plášť) bez kompletní dezinfekce sálu po výkonu. Tento postup zaručuje nemocným vysokou bezpečnost výkonu z hlediska infekce (pohybují se mezi negativně testovanými spolupacienty), pro personál katetizační laboratoře je to pracovní i logisticky příjemnější. Přístup každé katetizační laboratoře k elektivním výkonům se však v následujících měsících může měnit ze dne na den podle nároků na lůžkovou kapacitu nemocnice a podle nemocnosti zdravotnického personálu.

Léčba pacientů se STEMI

Větší zkušenosti s léčbou akutních koronárních syndromů byly v literatuře dostupné na počátku dubna především z Číny.¹ Čínský protokol upřednostňuje rychlou diagnostiku přítomnosti COVID-19. V případě vyloučení přítomnosti COVID-19 a vyloučení klinických známek infekce dýchacích cest doporučuje primární perkutánní koronární intervenci

(PCI) pouze u nemocných s dobou trvání ischemie delší než 12 hodin. Do 12 hodin ischemie protokol upřednostňuje zahájení systémové trombolýzy s následnou elektivní PCI v pozdější době, případně emergentní PCI při selhání trombolýzy. Při průkazu infekce COVID-19, klinicky manifestní pneumonii a nestabilním oběhovém stavu doporučuje čínský protokol konzervativní léčbu (!). Stabilní pacient s infarktem myokardu s elevací úseku ST (STEMI) a infekcí COVID-19 bez klinicky manifestní pneumonie je při době trvání infarktu do 12 hodin opět primárně léčen systémovou trombolýzou na izolovaném oddělení, PCI vstupuje do hry opět pouze při selhání trombolýzy nebo při době trvání delší než 12 hodin. Taková PCI se potom má provádět v katetizační laboratoři v izolovaném režimu (!).

Takový přístup americká doporučení hodnotí jako kontroverzní, kdy v rozvinutých zemích je primární PCI pro STEMI rutinním přístupem k léčbě. Upozorňují zároveň na absenci rozvinutého rychlého testování COVID-19 a na absenci katetizačních laboratoří s izolovaným režimem a nucenou ventilací vzduchu v rozvinutých zemích. Z těchto důvodů nabádají k opatrnosti a doporučují zvážit systémovou trombolýzu u stabilních nemocných se STEMI. V případě primární PCI potom doporučují v každém případě **plnou ochranu personálu katetizační laboratoře** (ochranný oděv – overal, utěsněné brýle, respirátor N95, dvojité speciální rukavice, nepromokavý plášť, návleky, finální utěsnění lepicí páskou). Logistika provozu musí potom počítat s řádově hodinovým úklidem (dekontaminací) katetizačního sálu a odsunutím dalších výkonů.²

U kriticky nemocných pacientů vedou během výkonu jejich obtíže (kašel, zvracení) nebo vynucené resuscitační výkony (odsávání, intubace) ke vzniku velkého množství potenciálně infekčního aerosolu. Z těchto důvodů je doporučeno v současné době **zásadně snížit práh pro intubaci nemocných** a jejich řízenou ventilaci uzavřeným systémem. Intubace má probíhat pokud možno mimo katetizační sál. Při dýchání nemocných ambuvakem je potřeba toto provádět s filtrem HEPA pro zábranu víření aerosolu z ventilu dýchacího vaku.

Uvedené skutečnosti byly diskutovány 31. března 2020 na telekonferenci výboru České asociace intervenční kardiologie (ČAIK). Členové výboru se jednoznačně shodli na **preferenci primární PCI pro léčbu akutních koronárních syndromů (STEMI, NSTEMI s pokračující ischemií) v České republice**.

Logistické uspořádání provozu musí respektovat současnou epidemiologickou situaci a přistupovat ke každému akutnímu pacientovi jako k podezřelému z infekce COVID-19 až do doby jednoznačného vyloučení. Doporučuje se zabránit kontaktu personálu katetizační laboratoře s posádkou záchranné služby, pacienta by na sál měl dopravit příjmový tým v ochranném oděvu. Vstup pacienta na sál je možný až v okamžiku, kdy personál katetizační laboratoře je oblečen v příslušných ochranných oděvech. Pokud pacient trpí dechovou tísní, doporučuje se zvážit časnou intubaci ještě před vstupem na katetizační sál. Pacient s dechovou tísní při STEMI se v řádu více hodin tohoto stavu nezbaví, hůře spolupracuje a případná intubace za akutních podmínek zvyšuje riziko infekce většího množství zdravotníků. Dle statistiky Národního registru kardiiovaskulárních intervencí (NRKI) by tento postup byl potřeba přibližně u 9–19 % pacientů (ročenka

NRKI: Killip II – 10 %, Killip III – 2 %, Killip IV – 7 %) podle nastavené indikační hranice. Je samozřejmě problematické, kde nastavit hranici takové „elektivní“ intubace i s ohledem na ventilační kapacity koronárních jednotek.

Stupeň ochrany personálu pro akutní výkon se bude ještě vyvíjet v čase a bude lokálně rozdílný. Provádění výkonu v ochranném overalu, s návršky na nohou a v utěsněných brýlích je fyzicky náročné a může operátorovi výrazně ztížit samotný katetrizační výkon. Dochází k modifikaci ochrany, kdy plnou ochranu a dezinfekci sálu volíme u **rizikových nemocných** (teplota, kašel, dušnost, karanténa pacienta nebo v jeho okolí). Ostatní nemocné („standardní STEMI“) ošetřujeme zpravidla s respirátorem FFP3, čepicí, ochranným štítem, dvojitými rukavicemi a nepromokavým pláštěm. Tato modifikace ochrany usnadní operátorovi vlastní intervenci, ale může být nepadnutelná při znalosti velkého množství (až 75 %) asymptomaticky probíhajících koronavirových infekcí.

Léčba pacientů klinicky stabilních po prodělaném NSTEMI

Evropské doporučené postupy navrhuji v většině klinicky stabilních nemocných s NSTEMI provedení koronarografie během 24–72 hodin po příhodě.³ Tato doba je dostatečná k **provedení testu na přítomnost koronavirové infekce**, jehož výsledek velmi usnadní další postup. Vyloučení infekce COVID-19 umožní rychlý průchod pacienta systémem s využitím standardního lůžkového fondu a standardních ochranných prostředků. Zkrácení intervalu hospitalizace pro NSTEMI zároveň sníží riziko infikování pacienta v nemocničním prostředí.

Při průkazu koronavirové infekce u stabilních nemocných s NSTEMI budeme dále postupovat podle rizika koronární nemoci. Odložitelné výkony u níže rizikových nemocných odložíme do doby vyléčení infekce. Nebude-li výkon odložitelný, musí být proveden za využití maximální ochrany personálu s kompletní dezinfekcí sálu. Revaskularizace pomocí PCI bude mít u infikovaných nemocných zásadní přednost před revaskularizací chirurgickou.

Pacienti s infekcí COVID-19 mají často (uváděny bývají desítky procent) prokazatelné myokardiální poškození. Tato myokardiální léze odpovídá typu 2 klasifikace infarktu myokardu, ale v praxi její odlišení od aterosklerotické koronární příhody může být obtížné.

Logistika provozu katetrizačních laboratoří

Plánování práce katetrizačních laboratoří musí v nejbližších měsících počítat s významným snížením objemu práce při současném zvýšení nákladů (užívání ochranných prostředků a dezinfekce, vyšší procento výkonů PCI při větším zastoupení akutních pacientů a snížené dostupnosti kardiokirurgie).

Prioritou je zajištění udržitelného provozu. Lékaři a sestry by měli být rozděleni do nejmenších možných týmů bez vzájemného promíchávání a kontaktů. Konzultace provozních záležitostí, indikační semináře a předávání nemocných by mělo probíhat s využitím komunikačních

prostředků. Zázemí katetrizačních laboratoří (stravovací provozy, obaly donášeného jídla, mytí nádobí, příjem materiálu) vyžadují přísné dodržování hygienických pravidel.

Všechny osoby (včetně pacientů) vstupující do prostoru katetrizační laboratoře musejí mít chráněné dýchací cesty a dezinfikované ruce.

Doporučuje se zřízení specializovaných katetrizačních laboratoří určených pouze pro léčbu nemocných s infekcí COVID-19 a technicky k tomuto účelu vybavených. Celosvětově se kardiologická komunita učí pracovat v podmínkách rozvinuté pandemie koronavirové infekce a je doporučeno intenzivní sdílení získaných zkušeností všemi dostupnými informačními kanály.

Závěr

Dosud zažitá pravidla intervenční léčby srdečních onemocnění se v době koronavirové pandemie mění. Cílem změny myšlení je udržitelnost intervenční léčby vážně nemocných a zároveň zajištění bezpečnosti personálu a infrastruktury katetrizačních laboratoří.

Indikace léčby akutních koronárních syndromů s pokračující ischemií (STEMI, NSTEMI) zůstává v podmínkách České republiky v současné době indikací urgentní. K nemocným je přístupováno jako k potenciálně infikovaným, maximální využití ochranných prostředků je jistě nutné u klinicky rizikových pacientů (teplota, kašel, dušnost, karanténní opatření v okolí pacienta).

Katetrizační léčba stabilních nemocných s NSTEMI a všechny elektivní výkony budou pro vstup pacienta do systému vyžadovat testování na přítomnost koronavirové infekce. Požadavek se týká v současnosti všech pacientů, test by neměl být starší 48 hodin před přijetím ke katetrizaci.

Provoz katetrizačních laboratoří se může během koronavirové pandemie poměrně rychle měnit v závislosti na vývoji epidemiologické situace. Společně věříme, že s narůstajícími zkušenostmi budeme schopni plynule přejít do režimu blízkého obvyklé péči o nemocné v naší zemi.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Financování

Žádné.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Článek byl napsán v souladu s etickými standardy.

Literatura

1. Zeng J, Huang J, Pan L. How to balance acute myocardial infarction and COVID-19: the protocols from Sichuan Provincial People's Hospital [published online ahead of print, 2020 Mar 11]. *Intensive Care Med* 2020;1–3. doi: 10.1007/s00134-020-05993-9
2. Welt FGP, Shah PB, Aronow HD, et al. Catheterization Laboratory Considerations During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic: From the ACC's Interventional Council and SCAI. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2372–2375.
3. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *EuroIntervention* 2019;14:1435–1534.

Early antithrombotic therapy and COVID-19: a better clinical course? New evidences from real-life cases

Matteo Casale^a, Egidio Imbalzano^b, Claudia Morabito^b,
Marianna Gigliotti De Fazio^b, Pasquale Crea^b, Maurizio Mezzetti^a,
Paolo Busacca^a, Michele Correale^c, Salvatore Santo Signorelli^d,
Giuseppe Dattilo^b

^a Operative Unit of ICCU and Cardiology, Hospital "S. Maria della Misericordia", ASUR Marche – Area Vasta 1, Urbino, Italy

^b Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Messina, Messina, Italy

^c Operative Unit of ICCU and Cardiology, University Hospital, Foggia, Italy

^d Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Catania, Catania, Italy

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 21. 5. 2020

Accepted: 22. 5. 2020

Available online: 22. 5. 2020

Klíčová slova:

COVID-19

DOAC

Edoxaban

Nízkomolekulární heparin

Tromboembolismus

Keywords:

COVID-19

DOAC

Edoxaban

Low molecular weight heparin

Thromboembolism

SOUHRN

Recentní onemocnění COVID-19 přináší možné rizikové faktory žilního tromboembolismu a horší klinický průběh u některých pacientů má spojitost s trombózou. Zatímco nízkomolekulární hepariny jsou zkoumány s ohledem na vhodnou dávku, ostatní elementy mohou být užitečné. Sdílíme naši zkušenost týkající se dvou pacientů s neočekávaným klinickým průběhem.

© 2020, ČKS.

ABSTRACT

The recent COVID-19 carries potential risk factors for VTE and worse clinical course in some patients has an association with thrombosis. While low molecular weight heparins are under investigation for appropriate dosage, other elements could be useful. We share our experience about two patients with unexpected clinical course.

Address: Matteo Casale, MD, Hospital S. Maria della Misericordia of Urbino, Operative Unit of ICCU and Cardiology, ASUR Marche – Area Vasta 1, Italy,
e-mail: mat.casale@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2020.053

Introduction

Venous thromboembolism (VTE) in critically ill patients with an infection is a well-known condition.¹

The recent pandemic due to coronavirus (COVID-19), especially in severe forms, carries several potential risk factors for VTE: pro-thrombotic state due to inflammation, immobilization, respiratory failure, mechanical ventilation and placement of central venous catheters.² There is increasing evidence that anticoagulant therapy with low molecular weight heparins (LMWH) appears to be associated with a better prognosis in patients with COVID-19 who meet SIC criteria or with markedly high D-dimer.³

In a subject with sudden clinical deterioration it seems that pulmonary thromboembolism plays a central role in the evolution and, in fact, in literature, there are growing evidences of interstitial pneumonia due to COVID-19 with concomitant pulmonary embolism.⁴

Personal experience

We describe the case of 2 patients, husband and wife, who were affected by COVID-19 and who had different clinical courses.

The 76-year-old wife had a history of chronic kidney failure, hyperuricemia, paroxysmal atrial fibrillation, mitral and tricuspid mild insufficiency, reduced ejection fraction (EF 40%), dysthyroidism; moreover she had an implantable cardioverter defibrillator (ICD) in secondary prevention because of a syncope caused by ventricular tachycardia, detected by a loop recorder. She was in therapy with Furosemide 25 mg od, Olmesartan 20 mg, Allopurinol 300 mg, Levothyroxine 100 µg, Bisoprolol 3,75 mg and Edoxaban 60 mg od.

The husband, 80 years old, was affected by arterial hypertension without organ damage, treated with Olmesartan 20 mg; EF was 60% and there were no other comorbidities.

Few days after a contact with a patient with a diagnosis of COVID-19 both of them developed high fever (39 °C). They asked their general practitioner and local health authorities for advice, with indication to assume only Paracetamol as symptomatic therapy and to maintain a quarantine at home.

Five days later, fever was still high despite Paracetamol. For both of them nasopharyngeal swab was positive for COVID-19 but the husband was hospitalized because of worsening dyspnea. His blood tests at admission were: Hb 14.3 gr%, WBC 11000 mmc, PLT 102000 mmc, creatinine 1.9 mg/dl, CPK 2910 U/L, Myoglobin 2383 ng/ml, Na 128 mmol/L, K 4,4 mmol/L, D-dimer >4 µg/mL, PCT 14.7 ng/ml, CRP 12.7 mg/dl, INR 1.23, PTT 39.7 s, AT III 75%, fibrinogen 632 mg/dl. Blood gas analysis during oxygen support by Ventimask with a FiO₂ 35% showed: pH 7.47, PaO₂ 81 mmHg, PaCO₂ 28 mmHg, SO₂ 98%, HCO₃⁻ 22 mmol/L, P/F 232. Treatment with lopinavir/ritonavir 200 mg od, empirical antimicrobial therapy with piperacillin/tazobactam 4.5 gr tris in die, fondaparinux 2.5 mg was started. Two days later his clinical status worsened and the blood gas analysis showed: pH 7.54, PaO₂ 43 mmHg, PaCO₂ 26 mmHg, P/F 72, SO₂ 85% HCO₃⁻ 25 mmol/L with FiO₂ 60%, CRP was almost doubled (25 mg/dl), WBC increased (23400 mmc), TC 39 °C. It was necessary to start invasive ventilation and to bring him in Intensive Care Unit. A chest X-ray showed multiple and bilateral areas of interstitial involvement (Fig. 1C). One week later hemodialysis was started because of concomitant acute kidney failure. Few days after D-dimer, PLT and PCT normalized, while other blood tests remained stable over time; other two COVID-19 tests were performed by bronchoalveolar lavages performed from the chest tube, confirming COVID-19. Two weeks after, no amelioration was observed, with a worsening of the lung involvement at bedside chest X-ray (Fig. 1D). It was not possible to extubate him because of lack of spontaneous breathing and today he is still hospitalized in Intensive Care Unit.

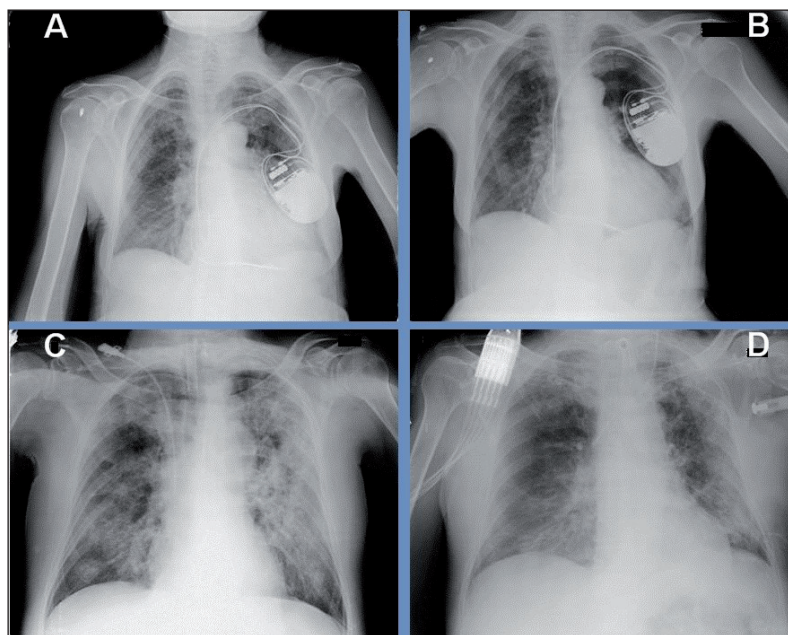


Fig. 1 – (Panel A) Chest X-ray of the wife at hospital admission showing mild interstitial involvement bilaterally and thickening of basal lung fields, heart increased in size, presence of ICD on the left. (Panel B) Chest X-ray of the wife 10 days after showing improvement of the previous lung findings. (Panel C) Chest X-ray of the husband immediately after intubation and central venous catheter placement. There is diffuse clouding due to multiple confluent bilateral pulmonary thickenings. (Panel D) Chest X-ray of the husband after two weeks from intubation does not show improvement.

The day after husband's hospital admission even his wife remained symptomatic receiving hospitalization. Her clinical course was good; blood tests remained normal and stable: Hb 12.9 gr%, WBC 3600 mmc, PLT 175000 mmc, CRP 0.29 mg/dl, PCT 0.08 ng/ml, PT 74%, INR 1.16, PTT 31.6 s, D-dimer 0.27 µg/mL, Fibrinogen 373 mg/dl. Chest X-ray showed minimal bilateral interstitial involvement (Fig. 1A). Because one day her PTT increased to 180 s, INR to 2.10 and PT to 30%, Edoxaban was temporarily suspended but just for one day. Her saturation remained always >92% without needing oxygen therapy; fever disappeared after 4 days from admission only by Paracetamol and, 10 days later, chest X-ray improved (Fig. 1B). After 3 weeks she was discharged, when 2 consecutive nasopharyngeal swabs were found to be negative for COVID-19.

Discussion

Our experience shows an important difference in clinical course between two patients with COVID-19. These spouses have been infected in the same time but had a different clinical course. The most important element is that a worse clinical course was expected for the woman because of her severe cardiovascular disease and because of her cardiovascular risk factors. Instead for her husband, who had only arterial hypertension (with a good control at home), with neither structural cardiac diseases nor other comorbidities, a poor clinical prognosis is currently expected. While at the beginning of the pandemic some argued a potential risk for ACE/ARB users, other evidences denied this possibility, highlighting instead a protective effect.⁵ In our patients this possible confounding factor was overcome because both were taking the same drug at the same dosage with good pressure control at home. Because currently there is not, in literature, involvement for other pharmacological agents the only drug which could improve wife's prognosis, in our opinion, was Edoxaban.

In fact there are increasing evidences of an association between COVID-19 and thromboembolism and literature in this field is currently growing. Cui et al. retrospectively studied COVID-19 patients with severe pneumonia finding an incidence of 25% of thromboembolism in a small cohort of 81 patients.⁶ Despite high incidence it is difficult to ascertain the exact number of patients with thromboembolism exclusively due to COVID-19. Other evidence supporting a central role of COVID-19 in thromboembolism was recently published by Tang et al.³ The Authors found in their large retrospective study that 28-day mortality of heparin users was lower than nonusers in patients with SIC score >4 or D-dimer >3 µg/ml. Furthermore Wang et al. published a case series in which a better clinical course was present in those patients with ARDS by COVID-19 receiving tissue plasminogen activator.⁷ These data support the hypothesis that a severe course is associated with thromboembolism. In fact diffuse pulmonary embolism, by microvascular obstruction, impairs blood oxygenation in alveolar capillaries, leading to progressive desaturation: the more parenchymal impairment

the more incorrigible desaturation, leading to death.⁷ Several evidences suggest that inflammatory diseases associated with a pro-thrombotic state could easily impact the patient prognosis⁸ and, in particular, patients with cardiovascular disease and COVID-19 have an increased mortality risk among all other COVID-19 patients.² Between patients with heart disease those ones with arrhythmias or a CIED could take an unpredictable clinical course.⁹⁻¹¹ In our patients, however, the clinical course was completely different from the expectations. An analysis of our patients' characteristics shows that the husband had a rapid clinical deterioration with high D-dimer (considered at the beginning only as a finding compatible with the infection), assuming the significance of pulmonary thromboembolism,³ which was normal for the wife instead of him. Moreover among the drugs received by both patients the only one which could influence the clinical course was Edoxaban. We suppose that this drug, already tested both for atrial fibrillation and for VTE¹² and chronically assumed from the wife, played a protective role against the thrombotic state due to COVID-19. On the other hand Fondaparinux 2,5 mg in the husband probably was not sufficient to protect him from thrombosis. With the obvious limit of a personal experience and of the lack of larger evidences we hypothesize that early use of anticoagulant therapy at full dose could contrast coagulum formation, avoiding microvascular obstruction and modifying radically the clinical course. One may even speculate about home self-administration at least in a subset of patients with a nasal swab positive for COVID-19. This could avoid impairment of gas exchanges favoring pulmonary parenchyma healing.

In fact from the beginning of the pandemic use of LMWH has grown, especially for patients in ICU,¹³ and currently several trials are ongoing to test the best dose. However we believe that as many strategies are investigated and available the easier is finding a solution for each patient. In fact in literature there are some reports of LMWH failure.^{14,15} It is clearly too early to state that concomitant chronic use of DOAC for atrial fibrillation could play a protective role in patients with COVID-19 but evidences of the role of thromboembolism and the spread of the LMWH use in this context are in constant growth. Probably larger studies in the short term could confirm or deny this hypothesis.

Conclusions

Evidences in literature suggest a pathophysiological rationale in antithrombotic therapy in COVID-19. While a high dose of LMWH is currently not supported for each patient, an early antithrombotic strategy could improve the clinical course at least in some patients. Some areas of uncertainty such as the proper dose of LMWH (e.g. anticoagulation vs thromboprophylaxis) and the possible protective role of DOAC could be clarified in the next future.

Conflict of interest

None.

Funding body

None.

References

- Samama MM, Cohen AT, Darmon J-Y, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999;341:793–800.
- 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.
- Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020;18:1094–1099.
- Danai GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J* 2020 Mar 30. pii: ehaa254. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa254.
- Zhang P, Zhu L, Cai J, et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers with Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. *Circ Res* 2020 Apr 17. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317134.
- Cui S, Chen S, Li X, et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020 Apr 9. doi: 10.1111/jth.14830. [Epub ahead of print]
- 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 Apr 8. doi: 10.1111/jth.14828.
- Dattilo G, Borgia F, Guarneri C, et al. Cardiovascular Risk in Psoriasis: Current State of the Art. *Curr Vasc Pharmacol* 2019;17:85–91.
- Dattilo G, Falanga G, Casale M, et al. Oral Anticoagulants: Old and New Therapy. In: Bernhardt LV (Ed.). *Advances in Medicine and Biology*. New York: Nova Science Publishers, Inc., 2015:13–70.
- Casale M, Mezzetti M, Tulino V, et al. Therapy Of Cardiac Arrhythmias In Children: An Emerging Role Of Electroanatomical Mapping Systems. *Curr Vasc Pharmacol* 2018;16:528–533.
- Casale M, Quattrocchi S, Bitto R, Dattilo G. Cardiac implantable devices and Takotsubo syndrome. A rare but potential eventuality. *Cor Vasa* 2018;60:e500–e502.
- Scarano M, Gizzi G, Mastrodicasa D, Mantini C. Cardiac implantable electronic devices and chemotherapy: A risky combination. *Cor Vasa* 2018;60:e469–e471.
- Testa S, Paoletti O, Giorgi-Pierfranceschi M, Pan A. Switch from oral anticoagulants to parenteral heparin in SARS-CoV-2 hospitalized patients [published online ahead of print, 2020 Apr 15]. *Intern Emerg Med* 2020;1–3. doi: 10.1007/s11739-020-02331-1
- Tulino D, Imbalzano E, Casale M, et al. Treatment failure of low molecular weight heparin in diabetic patient. *Int J Cardiol* 2013;168:e63–e64.
- Dattilo G, Lamari A, Di Bella G, et al. Treatment failure of low molecular weight heparin bridging therapy. *Int J Cardiol* 2013;167:e106–e107.

síla | prověřenost | flexibilita

TRIPLEXAM®

perindopril arginin | indapamid | amlodipin



až o
730
tablet za rok
méně



ZJEDNODUŠTE LÉČBU HYPERTENZE

Zkrácená informace o přípravku TRIPLIXAM® • **SLUŽENÍ***: Triplexam 5 mg/1,25 mg/5 mg obsahuje 5 mg perindoprilu argininu/1,25 mg indapamidu/5 mg amlodipinu; Triplexam 5 mg/1,25 mg/10 mg obsahuje 5 mg perindoprilu argininu/1,25 mg indapamidu/10 mg amlodipinu; Triplexam 10 mg/2,5 mg/5 mg obsahuje 10 mg perindoprilu argininu/2,5 mg indapamidu/5 mg amlodipinu; Triplexam 10 mg/2,5 mg/10 mg obsahuje 10 mg perindoprilu argininu/2,5 mg indapamidu/10 mg amlodipinu. **INDIKACE**: Substituční terapie pro léčbu esenciální hypertenze u pacientů, kteří již dobře odpovídají na léčbu kombinací perindoprilu/indapamidu a amlodipinu, podávány současně v téže dávce. **DAVKOVÁNÍ A PODÁVÁNÍ**: Jedna tableta denně, nejlépe ráno a před jídlem. Foni kombinace není vhodná pro iniciální léčbu. Je-li nutná změna dávkování, dávka jednotlivých složek by měla být titrována samostatně. **Pediatrická populace**: přípravek by se neměl podávat. **KONTRAINDIKACE**: • Dialyzační pacienti. Pacienti s neléčeným dekompenzovaným srdečním selháním. Závažná porucha funkce ledvin (Cl_{cr} < 30 ml/min). Středně závažná porucha funkce ledvin (Cl_{cr} 30-60 ml/min) pro Triplexam 10 mg/2,5 mg/5 mg a 10 mg/2,5 mg/10 mg. Hypersenzitivita na léčivé látky, jiné sulfonamidy, deriváty dihydropyridinu, jakýkoli jiný inhibitor ACE nebo na kteroukoli pomocnou látku. Anamnéza angioneurotického edému (Quinckeho edému) souvisejícího s předchozí terapií inhibitory ACE (viz bod Upozornění). Dědičný/idiopatický angioedém. Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body Upozornění a Těhotenství a kojení). Kojení (viz bod Těhotenství a kojení). Hepatální encefalopatie. Závažná porucha funkce jater. Hypokalemie. Závažná hypotenze. Sok, včetně kardiogenního šoku. Obstrukce výtokového traktu levé komory (např. vysoký stupeň stenózy aorty). Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu. Současné užívání přípravku Triplexam s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz bod Interakce). Současné užívání se sakubitrilem/valsartanem (viz body Upozornění a Interakce). Mimosrdní léčba vedoucí ke kontaktu krve se zapomě nutným povrchem (viz Interakce). Signifikantr bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné funkční ledviny (viz Upozornění). **UPOZORNĚNÍ**: • **Zvláštní upozornění**: **Dvojitá blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteronu (RAAS)**: zvýšení rizika hypotenze, hypokalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Dvojitá blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátory receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se nedoporučuje. Pokud je léčba duální blokádu považována za neprospěšnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou neuropatií. **Neutropenie/agranulocytóza/trombocytopenie/anémie**: postupujte opatrně v případě kolagenového vaskulárního onemocnění, imunosupresivní léčby, léčby allopurinolem nebo prokainamidem, nebo kombinace těchto komplikujících faktorů, zvláště při existující poruše funkce ledvin. Monitorování počtu leukocytů. **Renovaskulární hypertenze**: pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné funkční ledviny léčeni inhibitory ACE, je zvýšené riziko závažné hypertenze a renálního selhání. Léčba diuretiky může být přispívající faktor. Závažné renální funkce se může projevit pouze minimální změnou sérového kreatininu u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie. **Hypersenzitivita/angioedém, intestinální angioedém**: přerušete léčbu a sledujte pacienta až do úplného vymizení příznaků. Angioedém spojený s otokem hrtanu může být smrtelný. Souběžné užívání inhibitorů mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus). Pacienti užívající současně mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) mohou mít zvýšené riziko výskytu angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka s poruchou dýchání nebo bez ní). Současné užívání perindoprilu se sakubitrilem/valsartanem je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika vzniku angioedému. Podávání sakubitrilu/valsartanu nesmí být zahájeno do 36 hodin po užití poslední dávky perindoprilu. Pokud je léčba sakubitrilem/valsartanem ukončena, léčba perindoprilem nesmí být zahájena do 36 hodin po podání poslední dávky sakubitrilu/valsartanu. Současné užívání jiných inhibitorů NEP (např. rasekadotrilu) a inhibitorů ACE může také zvýšit riziko angioedému. Před zahájením léčby inhibitory NEP (např. rasekadotrilu) u pacientů užívajících perindopril je proto nutné pečlivě zhodnotit přínos a rizika. **Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace**: postupujte opatrně u alergických pacientů léčených desenzibilizací a nepoužívejte v případě imunoterapie jedem blankofidly. Alespoň 24 hodin před desenzibilizací dočasně vysaďte inhibitor ACE. **Anafylaktoidní reakce během LDL aterýzy**: před každou aterýzou dočasně vysaďte inhibitor ACE. **Hemodialyzační pacienti**: zvažte použití jiného typu dialyzátorní membrány nebo jiné skupiny antihypertenziv. **Primární hyperaldosteronismus**: Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle neodpovídají na antihypertenzivní léčbu působící přes inhibici systému renin-angiotenzin. Proto se užívání tohoto přípravku nedoporučuje. **Těhotenství**: nezhajovat užívání během těhotenství, v případě potřeby zastavte léčbu a zahájte vhodnou alternativní léčbu. **Hepatální encefalopatie**: ukončit léčbu. **Hypersenzitivita**: ukončit léčbu. **Quarfení** pro použití: **Renální funkce**: U některých hyperteniků s existujícími zjevnými renálními lézemi, u nichž renální krevní testy ukazují funkční renální insuficienci, by měla být léčba ukončena a je možno ji znovu zahájit v nízké dávce nebo pouze z jedinou složkou. Monitorujte draslík a kreatinin, a to po dvou týdnech léčby a dále každé dva měsíce během období stabilní léčby. V případě bilaterální stenózy renální arterie nebo jiné funkční ledviny, nedoporučuje se. Riziko arteriální hypertenze a/nebo renální insuficiencie (v případě střední insuficiencie, deplece vody a elektrolytů, u pacientů s nízkým krevním tlakem, stenózou renální arterie, městnavým srdečním selháním nebo cirhózou s edémy a ascitem): zahajte léčbu dávkami nižší dříve a postupně je zvyšujte. **Hypotenze a deplece vody a sodíku**: riziko nižší hypertenze v přítomnosti předexistující deplece sodíku (zejména, je-li přítomna stenóza renální arterie); sledujte funkci ledvin a hladinu draslíku. **Suchý kašel**: znovu zahajte léčbu nižším dávkou nebo pouze jednou složkou přípravku. **Hladina sodíku**: kontrolujte častěji u starších a cirhotických pacientů, jakkoli diuretika léčba může vyvolat hyponatremii, někdy s velice závažnými následky. Hyponatremie s hypovolemii mohou způsobit dehydrataci a ortostatickou hypotenzi. Současné ztráta chloridových iontů může vést k sekundární kompenzační metabolické alkalóze: vyskytí u starších tohoto jevu je malý. **Hladina draslíku**: hypokalemie: kontrolovat plazmatickou hladinu draslíku v případě renální insuficiencie, porušení funkce ledvin, vyššího věku (> 70 let), diabetes mellitus, přidružené komplikace, zejména dehydratace, akutní střední dekompenzace, metabolické acidózy a současné užívání kalium-šetrných diuretik, doplňků draslíku nebo doplňků soli obsahující draslík nebo jiných léků spojených se zvyšováním hladiny draslíku v séru. Hypokalemie: vysoké riziko u starších a/nebo podvýživných osob, cirhotických pacientů s edémy a ascitem, koronárních pacientů, u pacientů se selháním ledvin nebo srdečním selháním, dlouhým intervalem QT; sledovat plazmatickou hladinu draslíku. Může napomoci rozvoj torsades de pointes, které mohou být fatální. **Hladina vápníku**: hypokalemie: před vyšetřením funkce příštítných tělísek užívejte léčbu. **Renovaskulární hypertenze**: v případě stenózy renální arterie: zahajte léčbu v nemocnici v nízké dávce; sledujte funkci ledvin a hladinu draslíku. **Suchý kašel**. **Aterioskleróza**: u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulární ischemií zahajte léčbu nízkou dávkou. **Hypertenze krve**. **Srdeční selhání/těžká srdeční insuficiencie**: v případě středního selhání postupujte opatrně. Těžká srdeční nedostatečnost (stupeň IV): zahajte léčbu nižšími iniciačními dávkami pod lékařským dohledem. **Stenóza aortální nebo mitrální chlopně/hypertrofická kardiomyopatie**: v případě obstrukce průtoku krve levou komorou postupujte opatrně. **Diabetici**: v případě inzulin-dependentního diabetes mellitus zahajte léčbu iniciační nižší dávkou pod lékařským dohledem; během prvního měsíce a/nebo v případě hypokalemie sledujte hladinu glukózy v krvi. **Cernost**: vyšší incidence angioedému a jevně menší účinnost při snižování krevního tlaku ve srovnání s jinými preparáty. **Operace/anestezie**: přerušete léčbu jeden den před operací. **Porucha funkce jater**: mírná až středně závažná: postupujte opatrně. Podání inhibitorů ACE mělo vzácné souvislosti se syndromem počínajícím cholestatičkou žloutenkou a progresujícím až náhlou hepatickou nekrózou a (někdy) úmrtí. V případě žloutenky nebo výrazného zvýšení jaterních enzymů ukončete léčbu. **Kyselina močová**: hyperurikémie: zvýšená tendence k zachvátům dny. **Starší pacienti**: před zahájením léčby vyšetřte renální funkci a hladinu draslíku. Dávku zvyšovat opatrně. **Hladina sodíku**: Triplexam obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v tablete, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. **INTERAKCE**: • **Kontraindikace**: Aliskiren u diabetických pacientů nebo pacientů s nízkým krevním tlakem, stenózou renální arterie, městnavým srdečním selháním nebo cirhózou ledvin. **Sakubitril/valsartan**. **Nedoporučuje se**: lithium, aliskiren u jiných pacientů než diabetických nebo pacientů s poruchou funkce ledvin, souběžná léčba inhibitory ACE a blokátorem receptorů pro angiotenzin, estramustin, kalium-šetrná léky (např. triamteren, amilorid, ...) soli draslíku, kotrimoxazol (trimethoprim-sulfamethoxazol), dantrolen (intox), grapefruitová šťáva. **Výzující zvláštní opatření**: bakstider, nestabilní angiotenzin (včetně kyseliny acetylsalicylové ve vysokých dávkách), antidiabetika (inzulin, perorální antidiabetika), kalium-šetrná diuretika a kalium-šetrná diuretika (eplerenon, spironolaktón), rasekadotril inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) léky vyvolávající „torsades de pointes“, amfotericin B (v podání), glukokortikoidy a mineralokortikoidy (systémové podání), tetrakosaktid, stimulační látky, srdeční glykosidy, allopurinol (současné léčba s indapamidem může zvýšit výskyt reakcí hypersenzitivní na allopurinol), induktry CYP3A4, inhibitory CYP3A4/klamifromycin (existuje zvýšené riziko hypertenze). **Výzující určitou opatření**: antidepressiva imigraninového typu (tricyklická), neuroleptika, jiná antihypertenziva a vazodilatancia, tetrakosaktid, amlodipin (současné podávání s inhibitory ACE), cytostatika nebo imunosupresiva, systémové kortikosteroidy nebo prokainamid, agestika (thiazid nebo thiazidová diuretika), glyptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin), sympatomimetika, zlato, metformin, jedované kontrastní látky, vápník (soli), cyklosporin, atrovastatin, digoxin nebo warfarin, takrolimus, působení inhibitorů rapamycinu (mTOR), cyklosporin, simvastatin, TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ: • Kontraindikováno během druhého a třetího trimestru těhotenství a při kojení. Nedoporučuje se během prvního trimestru těhotenství. **FERTILITA**: • Reverzibilní biochemické změny na hlavové části spermatozoi u některých pacientů léčených kombinací kaliovolného kanálu. **SOPOVNOST RÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE**: Může být narušena v důsledku nízkého krevního tlaku, zvýšení sérové hladiny urey, zvýšení sérové hladiny kreatininu, pad, **Vzácné**: stav zmatenosti, zvýšení sérové hladiny bilirubinu, zvýšení hladiny jaterních enzymů, zhoršení srdeční funkce, asthenie, pancytopenie, leukopenie, neutropenie, hemolytická anémie, trombocytopenie, hyperglykémie, hypokalemie, hypokalcémie, hypotenie, periferní neuropatie, cévní mozková příhoda, možná sekundární k nadměrné hypotenzii v vysokých rizikových pacientů, angina pectoris, infarkt myokardu, možná sekundární k nadměrné hypotenzii u vysokých rizikových pacientů; ezofagitidy, pneumonie, anginální hypertenze, pankreatitida, gastritida, hepatitida, žloutenka, abnormální antidiabetická funkce, erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom, exfoliativní dermatitida, točková epidermální nekrolýza, Quinckeho edém, akutní renální selhání, snížení hemoglobinu a hematokritu. **Není známo**: Deplece draslíku s hypokalemíí, u určitých rizikových populací zvláště závažná, extrapyramidové poruchy (extrapyramidový syndrom), myopie, rozmanité vidění, torsades de pointes (potenciálně fatální), možný rozvoj hepatální encefalopatie v případě jaterní insuficiencie, možnost zhoršení stávajícího systémového lupus erythematosus, EKG: prodloužení interval QT, zvýšená hladina glukózy v krvi, zvýšená hladina kyseliny močové v krvi, Raynaudův fenomén **. U jiných inhibitorů ACE byly hlášeny případy SJAHD (syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu), SJAHD lze považovat za velmi vzácnou, ale možnou komplikaci spojenou s léčbou inhibitory ACE, včetně perindoprilu. **PŘEDÁVKOVÁNÍ**: • **VLASTNOSTI**: • Perindopril je inhibitor angiotenzin-konvertujícího enzymu (inhibitor ACE), který konvertuje angiotenzin I na vazokonstrikční angiotenzin II. Indapamid je derivát sulfonamidu s indolovým křehem; farmakologicky příbuzný thiazidovým diuretikami. Amlodipin je inhibitory transportu kalciových iontů (blokátory pomalých kanálů nebo antagonistů kalciových iontů), který inhibuje transmembránový transport kalciových iontů do srdečních buněk a buněk hladké svalstva cévních stěn. **BALENÍ**: • 30 a 90 tablet. Uchovávaní: nevýžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávaní. Doba použitelnosti: 3 roky. Doba použitelnosti po prvním otevření je 30 dní. Dřívě rozhodnutí o registraci: Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, France. Registrací číslo: 58/100/14-C, 58/101/14-C, 58/102/14-C, 58/103/14-C. Datum poslední revize textu: 21. 7. 2019. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Přípravek je k dispozici v lékárnách. Přípravek je na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciva-pdzh-hrazeny-ze-zdrav-pojisteni>. Další informace na adrese: Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel: 222 118 111, www.servier.cz *pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku ** všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku Triplexam