

Přehled kardiovaskulárního postižení u nemocných s covid-19

Martin Radvan^{1,3}, Martin Kameník^{1,3}, Lumír Koc^{1,3}, Svatopluk Richter^{2,3}, Petr Kala^{1,3}

¹Interní kardiologická klinika FN Brno

²Klinika radiologie a nukleární medicíny FN Brno

³Lékařská fakulta Masarykovy Univerzity, Brno

Covid-19 je infekční onemocnění způsobené virem SARS-CoV-2 (syndrom těžké respirační tísně koronaviru 2). Celková mortalita se pohybuje pod 0,5 %. Většina úmrtí spadá do věkové skupiny pacientů nad 60 let. Stejně devastující může být tato infekce i pro mladší pacienty s jiným těžkým chronickým onemocněním. V akutním stadiu covid-19 je vyšší riziko akutního koronárního syndromu, manifestace či dekompenzace chronického srdečního selhání, objevit se mohou i poruchy srdečního rytmu, zánět srdečního svalů či perikardiální výpotek. Samostatnou kapitolu představuje zvýšené riziko vzniku trombembolie. Přímé i nepřímé postižení myokardu je při těžším průběhu běžné. Elevace troponinu je markerem horší prognózy infekce SARS-CoV-2.

Klíčová slova: covid-19, SARS-CoV-2, kardiovaskulární komplikace, srdeční infarkt, srdeční selhání, arytmie.

Overview of cardiovascular involvement in patients with covid-19 infection

Coronavirus disease 2019 (covid-19) is an infectious disease caused by a novel coronavirus, named severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). The mortality increases in patients older than 60 years. Younger patients with underlying serious chronic diseases are endangered by a fatal course of this infection as well. Cardiovascular manifestations of SARS-CoV-2 infection are diverse and include acute coronary syndromes, myocarditis, heart failure, arrhythmias, pericardial effusion, and thromboembolic complications. Direct and indirect myocardial injury is common in moderate and severe disease course. Troponin elevation is a marker of worse prognosis.

Key words: covid-19, SARS-CoV-2, cardiovascular complications, myocardial infarction, heart failure, arrhythmia.

Úvod

Infekce covid-19 způsobená virem SARS-CoV-2 je primárně respiračním onemocněním. Projevuje se horečkou, kašlem, únavou, bolestí svalů, dušností (1). Celková mortalita je nízká, pod 0,5%. Příčinou úmrtí je nejčastěji respirační, případně multiorgánové selhání (2). Většina úmrtí je ve věkové skupině nad 60 let, prognózu dále zhoršují komorbidity, jako je obezita, diabetes, ale i hypertenze, srdeční selhání či chronický koronární syndrom. Akutní infekce může být provázena kardiovaskulárními komplikacemi, s postižením srdce a cév se setkáváme také s odstupem po akutní fázi onemocnění covid-19.

Přestože u většiny pacientů dominuje respirační symptomatologie, setkáváme se i s příznaky suspektními z kardiálního nebo

cévního původu: bolestmi na hrudi, palpitacemi, změnami na EKG. Můžeme pozorovat i důsledky přetížení pravého srdce, známky peri-

Tab. 1. Kardiovaskulární projevy covid-19; jednotlivě diagnostické jednotky mají své akutní a/nebo chronické manifestace

Diagnóza	Akutní	Chronické
S covid asociovaná myokarditis	Poruchy kinetiky myokardu Převodní poruchy Arytmie Srdeční selhání	Srdeční selhání
Akutní koronární syndrom	Poruchy kinetiky myokardu	Srdeční selhání
Tako-tsubo KMP	Apikální dyskineze LK	-
Selhání pravé komory při ARDS	Selhání pravé komory	Chronické cor pulmonale
Trombembolická choroba	Plicní embolie Flebotrombóza	CTEPH Posttrombotický syndrom

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Martin Radvan, Ph.D., radvan.martin@fnbrno.cz

Interní kardiologická klinika FN Brno a LF MU, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Interv Akut Kardiol 2021; 20(2): 86–90

Článek přijat redakcí: 30. 1. 2021

Článek přijat k publikaci: 12. 4. 2021

karditidy, příznaky tromboembolické nemoci, v nejtěžších stavech může dojít až k rozvoji kardiogenního šoku. Kardiovaskulární komplikace akutní infekce covid-19 a případné dlouhodobé následky shrnuje tabulka 1.

Mortalita covid-19

Od počátku pandemie data hovoří o riziku těžkého průběhu infekce u polymorbidních jedinců a starších 60 let. V metaanalýze zahrnující převážně čínská centra byla zaznamenána hypertenze (17,1%), koronární a cerebrovaskulární choroby (16,4%) a diabetes (9,7%) (3), přičemž komorbidita zvyšovaly potřebu intenzivní péče i mortalitu (1). Zatímco celková mortalita byla v úvodu pandemie 2,3%, u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním dosahoval 10,5%, u pacientů s diabetem 7,3% a arteriální hypertenzí 6,0% (1). Mortalitní data se však mezi jednotlivými soubory a státy významně liší. Závislost rizika těžkého průběhu na věku je exponenciální: i malé snížení věku infikované populace může způsobit významný pokles mortality. Věk je pak současně rizikovým faktorem kardiovaskulárních nemocí.

Vliv na pokles mortality v průběhu epidemie mají i narůstající zkušenosti personálu, postupná implementace doporučení založených na důkazech. Ve srovnání s úvodem pandemie nedochází k přetížení kapacit nemocnic, ačkoliv za cenu téměř úplného zastavení elektivního provozu. Mortalitní data jsou pochopitelně ovlivněna i nejasným počtem asymptomatických pacientů, dostupností i intenzitou testování.

Kardiovaskulární choroba jako riziko těžkého průběhu covid-19

Infekce SARS-CoV-2 může vést jak ke kardiovaskulárním komplikacím, tak k demaskování již přítomného srdečního onemocnění (4). Patofyziologicky se uplatňuje aktivita imunitního systému, koagulační poruchy, hypoxie, metabolický rozvrat, rozvoj šoku, podílí se i imobilizace pacienta a nežádoucí účinky léků. Nedílnou součástí pandemie s dopadem na zdravotní stav kardiaků je i omezení „ne-covidové“ péče.

Samotné poškození myokardu v rámci infekce SARS-CoV-2 má řadu ischemických i neischemických příčin. Jen malá část pacien-

tů utrpí srdeční infarkt prvního typu. Častěji jde o infarkt myokardu druhého typu, který vzniká při poškození mikrocirkulace, vlivem poruchy srdečního rytmu, reakcí organismu na zánět, sepsi či cytokinovou bouři, vzácněji myokarditidu. Laboratorní odezvou je pak vždy elevace troponinu. Bez ohledu na příčinu je tato elevace spojena s horší prognózou (5). Přesné vyjádření či srovnání znesnadňuje použití různých typů analytických metod i cut-off hodnot napříč jednotlivými centry (6). Ve studii zahrnující 306 pacientů (z více center) hospitalizovaných pro covid-19, kterým byla za hospitalizace provedena i echokardiografie, mělo cca 60% elevaci troponinu (7). Hospitalizační mortalita pacientů s elevací troponinu nad 99. percentil byla ve srovnání s jedinci bez elevace troponinu 5× vyšší (5,2 vs. 26,8%). Pokud byla současně nalezena i významnější abnormalita na transtorakálním ultrazvuku srdce, byla mortalita dokonce 6× (31,2%) vyšší. Autoři zaznamenali u takto selektované skupiny pacientů lokální poruchy kinetiky levé komory (24%), globální hypokinezi levé komory (18%), dysfunkci pravé komory (26%), 13% procent pacientů mělo významnější diastolickou dysfunkci a 7% perikardiální výpotek. Z dané skupiny podstoupilo 11 (3,6%) pacientů invazivní zobrazení koronárních tepen, přičemž u osmi z nich byl nalezen odpovídající akutnímu koronárnímu syndromu. Z výsledků multivariantní analýzy tohoto souboru vyplývá čtyřnásobné zhoršení prognózy stran přežití při kombinaci pozitivní troponinu a abnormality na ultrazvuku srdce. Na základě výše uvedeného autoři studie podporují opakované měření srdečních troponinů v průběhu infekce SARS-CoV-2 a v případě pozitivního nálezu provedení transtorakálního ultrazvuku minimálně v režimu bed-side (7).

Covid myokarditida

Zánět srdečního svalu je definován jako přítomnost zánětlivého infiltrátu nebo poškození myokardu v nepřítomnosti ischemie (8), přičemž na poškození myokardu se podílí jak vlastní infekční agens, tak imunitní reakce zprostředkovaná T-lymfocyty. Jaká je incidence myokarditidy při akutní infekci covid-19 nelze jednoznačně říct. Data z čínského Wuhanu hovoří až o 7% úmrtí způsobených přímo selháním oběhu při zánětu srdečního

svalu a o 33% případů úmrtí, kde se mohla myokarditida na fatálním průběhu významně podílet (9). Virus SARS-CoV-2 vstupuje do buněk prostřednictvím vazby svého spike proteinu na transmembránový protein ACE-2 (angiotenzin konvertující enzym 2) (10). Ten se vyskytuje nejen v epitelu dýchacích cest, ale i v srdci, přičemž v případě srdečního selhání je dokonce upregulován. V úvodu epidemie tato souvislost vedla k myšlence o negativním vlivu medikace interferující se systémem renin-angiotenzin-aldosteron (a tedy k úpravě léčby zejména hypertenze a srdečního selhání), což ale bylo později odmítnuto (11).

Projevy s covid-19 asociované myokarditidy kolísají v akutní fázi od lehkých (palpitace, únava) po středně závažné (dušnost, poruchy rytmu, srdeční selhávání) až po obraz kardiogenního šoku vyžadujícího nejintenzivnější terapeutické protokoly včetně mechanické podpory oběhu. Na možnou probíhající myokarditis upozorní elektrokardiografické změny, pozitivita biomarkerů a abnormní nález na echokardiografickém vyšetření. Vzhledem k rizikovému profilu většiny nemocných s těžkou formou covid-19 je v první řadě nutné vyloučit koronární postižení, většinou invazivně.

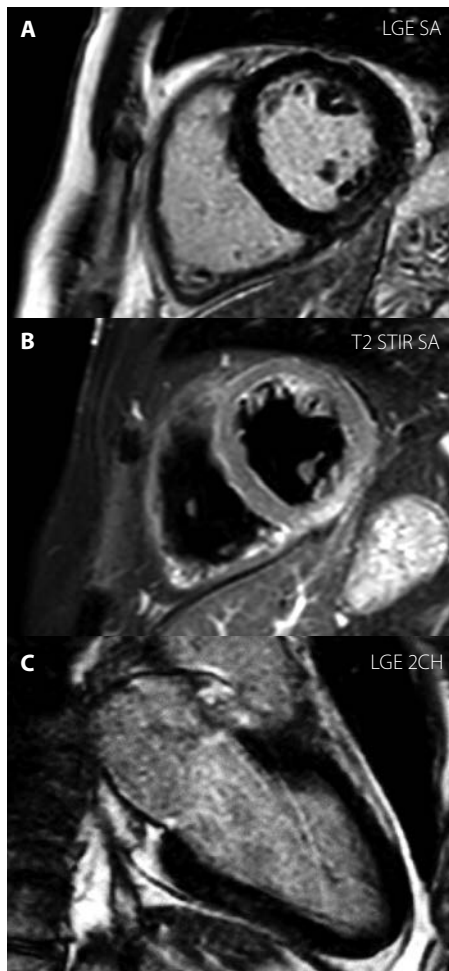
Změny na magnetické rezonanci srdce (CMR) provedené s odstupem od akutní infekce (medián 71 dní) odpovídající zánětu srdečního svalu byly popsány až u 60% (12) pacientů bez ohledu na tíži akutního průběhu (obr. 1A–C). Následkem tohoto poškození myokardu může být rozvoj srdečního selhání nebo vznik převodních poruch.

Zlatým standardem diagnostiky je biopsie srdečního svalu. Údaje o jejím systematickém provádění v rámci pandemie však v literatuře prakticky chybí.

Poruchy rytmu

Dle čínských autorů až 16% hospitalizovaných pacientů (13) trpí arytmiemi a tito jedinci tvoří až 44% případů překládaných na jednotky intenzivní péče. Případná myokarditida se pochopitelně může na vzniku poruch srdečního rytmu podílet, ať už přímým poškozením převodního systému, otokem myokardu v rámci zánětu, ischemií na úrovni mikrocirkulace či vznikem re-entry v okolí fibrózy či jizev (14). Ve fragilní populaci potýkající se s těžkou formou covid-19 však řada

Obr. 1. Pacient s akutní myokarditidou asociovanou s covid-19; A) na sekvenci pozdního syčení jsou známky patologického midmyokardiálního až subepikardiálního syčení dolní stěny levé komory, tedy neischemického typu; B) na sekvenci s potlačením tuku je v místě pozdního syčení edém stěny myokardu diskrétní edém a pruhovitě pozdní syčení neischemického typu je zachyceno i v interventrikulárním septu v blízkosti přední stěny levé komory; C) pozdní midmyokardiální až subepikardiální syčení dolní stěny levé komory zachyceno ve dvoj- a troj- a čtyř- a pět- ašestinásobné projekci; nejvíce postižena střední část dolní stěny

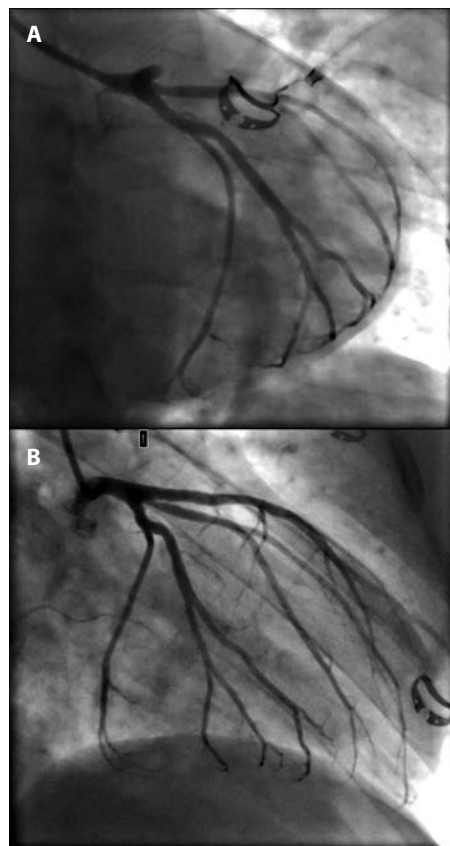


tachyarytmií vzniká sekundárně v rámci sepse, hypoxie, minerální dysbalance či se jedná o demaskování srdeční poruchy přítomné již v předchorobí. Pečlivá monitorace pak může odhalit bradyarytmie vyžadující vzácně i implantaci kardiostimulátoru.

Koronární syndromy a covid-19

Respirační infekce obecně zvyšují riziko vzniku infarktu myokardu. V kanadské studii s 364 pacienty s akutním infarktem myokardu, kteří byli současně testováni na virus chřipky, je popsáno šestinásobné zvýšení rizika akutního koronárního syndromu v sedmi dnech po

Obr. 2. A) pacient, 39 let, s covid-19 bez rizikových faktorů aterosklerózy, akutní koronarografie prokazuje uzávěr proximální RIA; B) finální nástřik po tromboaspiraci (smíšené tromby) a implantaci stentu



pozitivním testu ve srovnání s obdobím rok před a po atace chřipkového viru (15). Dané platí i pro ostatní respirační viry a není předpoklad, že by SARS-CoV-2 byl výjimkou. Logistické obtíže při pandemii covid-19, kdy řada pacientů měla nespecifické příznaky ischemie a současně značná část populace byla suspektní na nový koronavirus, vedly v některých oblastech k částečné renesanci fibrinolytické terapie (16). Současně byl zaznamenán pokles akutních infarktů s ST elevacemi a především delší čas reperfuze. Důvodem bylo zejména pozdní stanovení diagnózy s původem na straně pacientů, kteří váhali s kontaktováním záchranné služby (17, 18). Zpoždění obnovení koronárního průtoku v podskupině bez přítomnosti diabetu pak ovlivnilo i mortalitu STEMI (19). Nad příčinami poklesu počtu STEMI během pandemie lze jistě dále spekulovat: roli může hrát absence pracovního stresu během lockdownu, úbytek dopravy a dalších stresorů. Obava z návštěvy zdravotnického zařízení během pandemie pak vysvětluje prodloužení doby mezi vznikem potíží a kontaktem poskytovatelů zdravotní péče.

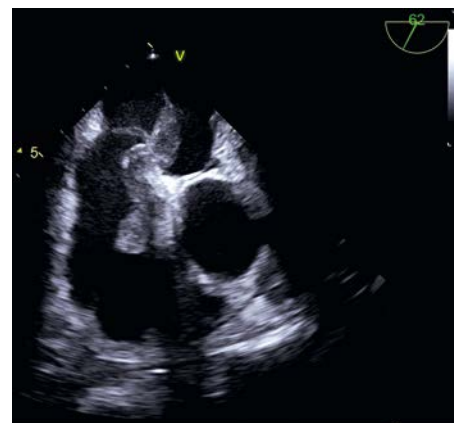
V rámci akutní infekce covid, ale i v týdnech krátce po proděláním choroby, jsme ošetřili několik pacientů s akutními koronárními syndromy, často mladé jedince, nekuřáky, bez klasických rizikových faktorů. V těchto případech hrála patrně roli získaná trombofilie (viz dále) s následnou intrakoronární trombózou (Obr. 2A, B).

Covid-19 a koagulační systém

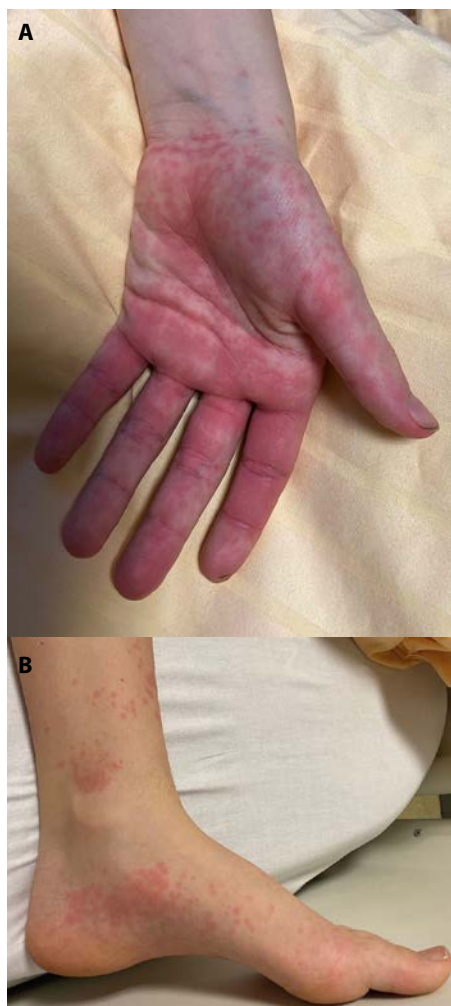
Infekci novým koronavirem v posledních měsících vnímáme jako vysoce **trombofilní stav**. Těžký průběh covid-19 je prakticky vždy spojen s významnou koagulopatií a elevací hladiny D-dimerů (1), které jsou současně markerem horší prognózy. Je popisována vysoká míra parainfekčních komplikací ve smyslu plicní embolie a hluboké žilní trombózy (20, 21). U akutního těžkého covid-19 jsme sami několikrát indikovali systémovou trombolýzu nebo i ve fázi post-akutní léčili katetrizačně lokální trombolýzou proximální flebotrombózy.

V rámci trombofilních stavů nelze opomenout ani mozkové příhody. Činšti autoři již v časných fázích pandemie popsali četnější výskyt ischemických příhod (4,6%) u hospitalizovaných pro covid-19. Riziko se zvyšovalo s tíží pneumonie a prodělaná mozková mrtvice zásadně ovlivnila prognózu pacientů (22). S ohledem na další práce, které popisují zvýšení rizika iktu i u mladých pacientů s mírnými symptomy covid-19 a bez klasických kardiovaskulárních rizikových faktorů (23, 24), se přikláníme ke kauzalitě. Těžký plicní zánět

Obr. 3. Trombus zaklíněný na mezisíňovém septu v perzistujícím foramen ovale vlající do obou síní u pacientky s akutním covid-19 a symptomatologií ischemické mozkové příhody, hluboké žilní trombózy, embolizační ischemické příhodě na dolní končetině a masivní plicní embolii; řešeno kardiokirurgicky



Obr. 4. Exantém na ruce (A) a nohou (B) připomínající Kawasakiho vaskulitidu v rámci PIMS-TS (pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with covid-19)



tedy není pouhým spouštěčem mozkové příhody (Obr. 3).

Pro pacienty hospitalizované s covid-19 se prevence tromboembolie stala standardem (25). Platí to ale i obráceně: v časech pandemie je plicní embolie, zánět žil, akutní koronární syndrom, ale i akutní mozková příhoda imperativem k vyloučení akutní infekce SARS-CoV-2. Stejně tak je nutné věnovat pozornost i lehkým neurologickým symptomům u mladších pacientů s jinak mírným průběhem koronavirové infekce.

Echokardiografické nálezy

Ačkoliv je péče o pacienty hospitalizované s covid-19 v ideálním případě doménou infekcionista, plicních lékařů a intenzivistů, s rozšířením pandemie se s ní chtě nechtě seznámily prakticky všechny obory. Přestože je role kardiologa v péči o tyto nemocné spíše podpůrná, vzhledem ke komplexnosti stonání často polymorbidních jedinců vstupujeme do péče poměrně

často. Indikací ke kardiologickému vyšetření jsou nejen poruchy rytmu či hrudní dyskomfort, ale i stupeň respiračního selhání neodpovídající rozsahu postižení plicního parenchymu či jiné patologické nálezy na zobrazovacích metodách. Dalším důvodem konziliárního vyšetření jsou laboratorní anomálie, zejména pak elevace troponinu a D-dimerů, případně natriuretických peptidů. Nezřídka provádíme echokardiografické vyšetření, které přináší řadu cenných informací a to bez zásadních logistických omezení. Vyšetření lze většinou provést přímo u lůžka nemocného, lze jej snadno reprodukovat, opakovat a ve zkušených rukou přináší poměrně komplexní obraz hemodynamiky.

Níže představujeme několik scénářů echokardiografických nálezů u pacientů hospitalizovaných pro covid-19.

Selhání pravé komory a tromboembolické komplikace

Rozvoj plicní hypertenze a selhání pravé komory při hypoxii, plicní konsolidaci a rozvoji ARDS je závislý na míře postižení plicního parenchymu. Tyto změny jsou zpravidla reverzibilní, nicméně stupeň rizika rozvoje chronického cor pulmonale je nejasný. Spolehlivé echokardiografické rozlišení změn pravé komory při těžké covid pneumonii od přetížení pravého srdce při akutní plicní embolii je prakticky nemožné. Nepomůže ani laboratorní nález: elevace D-dimerů je běžná a nespecifická, podobně i troponinu (viz výše). Prokáže-li však bed-side duplexní sonografie cévního systému proximální hlubokou žilní trombózu, je diagnóza komplikující plicní embolie prakticky jistá, stejně jako při vzácném zobrazení „trombus in transit“ přímo v pravostranných srdečních oddílech. V ostatních případech se CT angiografii či méně často scintigrafii plicního řečiště nevyhneme.

Akutní koronární syndrom

Hrudní dyskomfort a elevace troponinu jsou nejčastějšími indikacemi k provedení echokardiografie. Současná globální a zejména lokální porucha kinetiky je imperativem k neodkladnému vyšetření koronárního řečiště, nejčastěji invazivnímu. Provedení CT srdce včetně angiografie koronárního řečiště je rovněž možné, nicméně u řady pacientů bude kalciové skóre patologické a významné posti-

žení bude jednoznačně vyloučeno jen zřídka. Limitací výpočetní tomografie je i tachykardie přítomná u většiny kriticky nemocných.

Tako-tsubo kardiomyopatie

Další možnou, ale vzácnou kardiovaskulární komplikací těžkého covid-19 je rozvoj stresové kardiomyopatie v rámci fyzického a emočního stresu s vyplavením katecholaminů při respiračním selhání (26). Častěji postihuje postmenopauzální ženy. V EKG obraze dominují ST elevace nebo inverze T vln v prekordiálních svodech. Typická je apikální dyskineze levé komory s negativním koronárním nálezem a mírnou až střední pozitivitou kardioenzymů. Stav může vyústit v akutní srdeční selhání s kardiogenním šokem a vzhledem k přechodnému charakteru postižení jsou nejtěžší stavy dobrou indikací k extrakorporální membránové oxygenaci (27).

Septická kardiomyopatie

Prakticky nejčastějším echokardiografickým obrazem u pacientů se SARS-CoV-2 infekcí je hyperkinetická cirkulace s hyperkontraktilitou levé komory a vysokým srdečním výdejem. Vyloučení jiné patologie však má svůj význam. Důležitým přínosem je pak posouzení hemodynamického stavu, určení optimálního stavu hydratace či vyloučení pleurálních syndromů.

Kardiogenní šok

Prospektivní studie sledující pacienty s koronavirovou infekcí na mimotělní membránové oxygenaci zahrnuje k 16/1/2021 celkem 4316 pacientů ve 177 centrech napříč Evropou a v Izraeli. Dle registru je v 91 % případů užita pro pacienty s covid-19 konfigurace V-V (veno-venózní). Dominantní indikací je tedy ARDS bez zásadního postižení levé komory srdeční. Veno-arteriální (V-A) ECMO, kde předpokládáme prevažující indikaci kardiogenní šok provázející ARDS, bylo použito u méně než 5% pacientů. Autoři uvádějí v registru v celém souboru 55% šanci na přežití (28, 29). Role echokardiografie je zásadní nejen v selekci pacientů, ale i k volbě typu podpory, sledování efektu terapie a následnému weaningu.

Perikardiální výpotek

Méně často se setkáváme s perikardiálním výpotkem, zřídka se srdeční tamponádou vy-

žadující drenáž (30). Na možný významný perikardiální výpotek upozorní pečlivé klinické vyšetření, nízká voltáž na EKG a dilatace srdečního stínu na skiagramu, přičemž potvrzení diagnózy přináší echokardiografie. Diagnóza je ovšem dosti raritní, sami jsme indikovali za dosavadní vlny pandemie jedinou perikardiální drenáž, ostatní výpotky jsou hemodynamicky nevýznamné a mizí v horizontu maximálně měsíců. V souladu s doporučením léčby jiných idiopatických perikarditid je možná i terapie colchicinem (31).

Pediatrická populace

Ačkoliv je pro dětské pacienty typický lehký či zcela asymptomatický průběh covid-19, nejsou bohužel ani děti ušetřeny kardiovaskulárních komplikací. Za zmínku stojí zejména syndrom připomínající Kawasakiho vaskulitidu PIMS-TS (pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with covid-19). Jedná se o multisystémovou závažnou odpověď časově navazující na infekci

SARS-CoV-2 projevující se horečkami, vyrážkou (Obr. 4A, B), postižením sliznic, spojivek, průjmy, bolestmi břicha a zejména postižením srdce s tvorbou aneurysmat koronárních tepen (32).

Závěr

Přestože je infekce SARS-CoV-2 primárně plicním onemocněním, setkáváme se v rámci intenzivní péče s celou řadou kardiovaskulárních komplikací. Spektrum nemocných je široké a hospitalizovaní jedinci jsou často starší a zatížení celou řadou komorbidit včetně kardiálních. Právě situace pandemie vyžaduje důsledné dodržování zásad medicíny založené na důkazech, neboť důvěra v rozhodnutí expertů může být ohrožena snahou o rychlá a snadná řešení (viz situace s podáváním antimalarik či vysazování některých antihypertenziv v úvodu epidemie). Naopak důsledná aplikace doporučení, například v prevenci tromboembolie či riziková stratifikace nemocných, přináší zásadní zlepšení výsledků.

Echokardiografické vyšetření přímo u lůžka pacienta považujeme za zásadní diagnostickou metodu schopnou potvrdit nebo vyloučit celou řadu patologií. Ve většině případů by měla předcházet invazivním či logisticky náročnějším vyšetřením.

Obecně je nutné na všech úrovních přijmout taková organizační opatření, která umožní i u covid-19 pozitivních nebo suspektních pacientů provést diagnostické i terapeutické kroky bez zbytečné prodlevy. Logistické obtíže spojené se zdravotní péčí v době pandemie mohou mnohá zdržení vysvětlit, nikoliv ale omluvit. Zejména pokud tato situace netrvá týdny, ale již více než rok.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705), MŠMT projekt VI CZECRIN (LM2018128), z Evropského fondu pro regionální rozvoj – projekt CZECRIN_4 PACIENTY (CZ.02. 1. 01/0.0/0.0/16_013/0001826) a z výtěžku sbírky Avast Global Employees Matching Collection.

LITERATURA

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323(13): 1239–1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648. PMID: 32091533. [citace 12.12.2020].
2. Mahase E. Covid-19: death rate is 0.66% and increases with age, study estimates. *BMJ*. 2020; 369: m1327.
3. Li B, Yang J, Zhao F. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020 109(5): 531–538.
4. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 2352–2371.
5. Yang X, Yu Y, Xu J. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(5): 475–481.
6. Kavsak PA, Hammarsten O, Worster A, Smith SW, Apple FS. Cardiac Troponin Testing in Patients with COVID-19: A Strategy for Testing and Reporting Results. *Clinical Chemistry*. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa225>.
7. Giustino G, Croft LB, Stefanini GG, et al. Characterization of myocardial injury in patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76: 2043–2055. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S073510972036589X?via%3Dihub>.
8. Esfandiari M, McManus BM. Molecular biology and pathogenesis of viral myocarditis. *Annu Rev Pathol* 2008; 3: 127–155.
9. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020; 46(5): 846–848.
10. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020; 181: 271–280.e8.
11. European Society of Hypertension. Statement of the European Society of Hypertension (ESH) on hypertension. Renin-Angiotensin System blockers and COVID-10. Available at: <https://www.eshonline.org/spotlights/esh-statement-on-covid-19/>.

12. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020; 5(11): 1265–1273. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3557. PMID: 32730619; PMCID: PMC7385689. [citace 12.12.2020].
13. Wang D, Hu B, Hu C. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323: 1061–1069.
14. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm* 2020; 17(9): 1463–1471. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.05.001.
15. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med* 2018; 378: 345–353.
16. Daniels MJ, Cohen MG, Bavry AA, Kumbhani DJ. Reperfusion of ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction in the COVID-19 Era: Business as Usual? *Circulation* 2020; 141(24): 1948–1950. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047122.
17. Gramegna M, Baldetti L, Beneduce A, et al. ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction During COVID-19 Pandemic: Insights From a Regional Public Service Healthcare Hub. *Circ Cardiovasc Interv*. 2020; 13(8): e009413. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.120.009413. Epub 2020 Aug 14. PMID: 32791953.
18. Rodríguez-Leora O, Cid-Álvarez B, Pérez de Prado A, et al. Impact of COVID-19 on ST-segment elevation myocardial infarction care. The Spanish experience. *Revista Espanola de Cardiologia* 2020; 73(12): 994–1002. doi: 10.1016/j.rec.2020.08.002.
19. De Luca G, Cerce M, Jensen LO, et al. Impact of COVID-19 pandemic and diabetes on mechanical reperfusion in patients with STEMI: insights from the ISACS STEMI COVID-19 Registry. *Cardiovasc Diabetol* 19, 215 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01196-0>.
20. Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, Mathlouthi A, Marmor R. Clary Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2020; 29: 100639 (ISSN: 2589–5370).
21. Klok FA et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 Thrombosis Research. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>[citace 1. 5. 2020].

22. Li Y, Li M, Wang M, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study *Stroke and Vascular Neurology* 2020; 5. doi: 10.1136/svn-2020-000431
23. Oxley, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young *NEJM* April 28, 2020. doi: 10.1056/NEJMc2009787 [Access on 1.5.2020].
24. Majidi SFJ, Fifi JT, Ladner TR, et al. Emergent large vessel occlusion stroke during New York City's COVID-19 outbreak: clinical characteristics and paraclinical findings. *Stroke* 2020; (published online July 31). <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030397>.
25. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2020; 158(3): 1143–1163. doi: 10.1016/j.chest.2020.05.559.
26. Gomez JMD, Nair G, Nanavaty P, et al. COVID-19-associated takotsubo cardiomyopathy. *BMJ Case Rep* 2020; 13: e236811. doi: 10.1136/bcr-2020-236811.
27. Singh S, Desai R, Gandhi Z, et al. Takotsubo Syndrome in Patients with COVID-19: a Systematic Review of Published Cases. *SN Compr Clin Med*. 2020: 1–7. doi: 10.1007/s42399-020-00557-w. Epub ahead of print. PMID: 33043251; PMCID: PMC7538054.
28. Lorusso R, Combes A, Coco VL, et al. ECMO for COVID-19 patients in Europe and Israel. *Intensive Care Med* (2021). <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06272-3>.
29. <https://www.euroelso.net/covid-19/covid-19-survey/> (citace 18/1/2021).
30. Sauer F, Dagenat C, Couppe P, Jochum G, Leddet P. Pericardial effusion in patients with COVID-19: case series, *European Heart Journal – Case Reports*. 2020; 4(F1): 1–7. <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytaa287>.
31. Imazio M, Brucato A, Cemin R, et al. ICAP Investigators. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N Engl J Med* 2013; 369: 1522–1528.
32. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, et al. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatr Cardiol*. 2020; 41(7): 1391–1401. Dostupné z: doi: 10.1007/s00246-020-02391-2.