

РИТЪМНО-ПРОВОДНИ НАРУШЕНИЯ ПРИ КОВИД-19



КОРОНАВИРУС 2 ПРИЧИНЯВА ТЕЖЪК ОСТЪР РЕСПИРАТОРЕН СИНДРОМ (SARS-CoV-2) и поддържа продължаващата пандемия от коронавирусна болест 2019 (COVID-19). Има много документирани сърдечни усложнения, свързани с COVID-19 като сред най-сериозните са ритъмните и проводните нарушения. Много текущи проучвания оценяват патофизиологията на предизвиканата от COVID-19 аритмия. Нашите познания за точния механизъм на тези сериозни усложнения все още се обогатяват. Основните възможни механизми могат да бъдат свързани с пряко или индиректно увреждане на ендомиокардната тъкан. В няколко проучвания се отбелязва, че сърдечните аритмии са следствие от самото системно заболяване, влиянието на проаритмичните лекарства, които са прилагани във времето, и настъпващия електролитен дисбаланс при хоспитализирани пациенти. Фокусът не е само върху преките ефекти от инфекцията с COVID-19. В тази обзорна статия представяме установените систематизирани факти за различните аспекти на аритмиите при пациенти с COVID. Непрекъсващите проучвания по този проблем вероятно ще променят вижданията в следващите години и ще обогатят диагностичните и терапевтичните подходи.



Въведение

г-р Константин Господинов, дм,
г-р Йоана Младенова, дм,
г-р Живко Йовчев,
проф. г-р Снежанка Тишева

Клиника по
кардиология,
МУ-Плевен

Ключови думи:

ритъмни и
проводни
нарушения,
предсърдно
мъждене, камерни
тахикардии,
COVID-19,
SARS-CoV-2

Вече две години светът е в условията на коронавирус пандемия. Това е тежък остър респираторен синдром (SARS-CoV-2), който манифестира коронавирусната болест 2019 (COVID-19). SARS-CoV-2 принадлежи към подсемейството на вирусната група Coronaviridae, представено от няколко групи коронавируса, пр. коронавирусът на близкочлужния респираторен синдром (MERS-CoV)^[1].

Коронавирусите причиняват респираторни инфекции при хора и животни^[2]. Групата е кръстена така заради шиповете на тяхната повърхност, които образуват купол,

подобен на корона. SARS-CoV-2 може да доведе до тежки и понякога смъртоносни респираторни инфекции при хората^[3]. Известно е, че остри респираторни инфекции са един от факторите, усложняващи сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ), а наличието на ССЗ може да усложни и влоши хода на инфекциозното заболяване^[4,5]. SARS-CoV-2 причинява остър респираторен синдром и това е факт, който е важен за еволюцията на ССЗ. SARS-CoV-2 се свързва с цинк пептидазата ангиотензин-конвертиращ ензим 2 (ACE2), който действа като рецептор за вируса^[6]. ACE2 е повърхностна молекула, намираща се върху съдови ендотелни клетки,

артериална гладка мускулатура и сърдечни миоцити^[7,8]. Ето защо някои автори обръщат внимание върху концепцията, че става въпрос за различно представен васкулит, особено при някои от шамовете. Когато SARS-CoV-2 се прикрепил към ACE2 рецепторите на миокардните клетки, това ще доведе до потискане на регулаторните процеси. Следва натрупване на ангиотензин II и впоследствие неблагоприятно миокардно ремоделиране, медирано от действието му върху ACE1-рецепторите^[9]. Установени са различни сърдечни усложнения, включително и появата или влошаването на различни аритмии. Ранните проучвания по-

казват, че коронавирусната болест 2019 (COVID-19) е свързана с висока честота на сърдечни аритмии. Инфекцията с коронавирус 2 с тежък остър респираторен синдром може да причини увреждане на сърдечните миоцити и да увеличи риска от аритмия. Според цитираните автори те са по-чести при пациенти с пневмония поради COVID-19^[6].

Преглед на данните

Проучванията показват, че патофизиологията на аритмията при COVID-19 е сложна и може да е резултат от увреждане на тъканите, т.нар. миокардна увреда.

- Тя може да се дължи на възпалително увреждане на миоцитите (миокардити) или вследствие миокардна исхемия и/или некроза – при миокарден инфаркт.
- Друга причина за аритмия включва повишеното налягане в дясната камера вследствие на белодробна хипертония или белодробна емболия.
- Аритмията може също да бъде причинена от клетъчно-медирана цитотоксичност от CD8+Т лимфоцити, които мигрират в сърцето и причиняват възпаление на миокарда. При свръхактивирани лимфоцитите, дължащо се на цитокинова буря, се стига до прекомерно освобождаване на провъзпалителни медиатори, причиняващи положителна обратна връзка на имунно активиране и миокардно увреждане, т.е. създава се порочен кръг.
- Други възможни механизми на аритмия са употребата на проаритмични лекарства при лечението на COVID – някои от препоръчаните в началото на пандемията медика-

менти имат категоричен проаритмогенен ефект, както и някои от широко прилаганите за лечение антибиотици.

- Електролитният дисбаланс при хоспитализирани пациенти, при тежките форми, сам по себе си е достатъчна предпоставка за ритъмни нарушения.
- Друга причина може да бъде и ендогенният катехоламиново адренергичен статус^[10].

Няколко скорошни проучвания съобщават за наличие на аритмии при пациенти с COVID-19. В поредица от случаи от *Liu et al.* сърцебиенето е докладвано като първоначален симптом при 10 (7.3%) от 137 пациенти с COVID-19, постъпили в третични болници в провинция Хубей през януари 2020 г.^[11].

Проучване на *Guo et al.* показва, че пациентите с подлежащо ССЗ показват повишени нива на тропонин-Т (ТпТ), което води до по-често развитие на усложнения, включително злокачествени аритмии и камерна тахикардия/мъждане^[12]. Установен е фактът, че пациентите без предишна анамнеза за ССЗ също имат високи нива на ТпТ и също така развиват злокачествени аритмии, макар и с по-ниска честота (нивата на ТпТ са повишени при 13.2% от пациентите без подлежащо ССЗ спрямо 54.5% от пациентите със ССЗ; злокачествени аритмии се наблюдават при 5.2% от пациентите без ССЗ срещу 11.5% при пациентите със ССЗ). **Сърдечните аритмии са два пъти по-чести при повишени нива на тропонин.**

В глобално проучване, проведено в 29 центъра по света, 827 от 4526 хоспитализирани пациенти с COVID-19 са развили аритмия^[13]. Най-честото

ритъмно нарушение е предсърдното мъждане, присъстващо при 80% от тези пациенти; 20.7% са развили камерни аритмии, а 22.6% са имали брадиаритмия^[13]. Доказано бе, че аритмиите са свързани с висока заболеваемост и смъртност сред тези пациенти: 43% от пациентите, които са развили аритмия, са били механично вентилирани, а 51% са оцелели след изписване от болницата^[13].

В друго проучване на *Wang et al.* са наблюдавани 138 хоспитализирани пациенти с COVID-19. От тези пациенти 23 (16.7%) са развили аритмии, а 16 е трябвало да бъдат преместени в интензивно отделение (ИЦ) поради това усложнение^[14]. Сърдечните аритмии са по-чести при пациенти, изискващи прием в интензивно отделение (44.4% срещу 6.9%). Съобщава се, че COVID-19 причинява миокардно увреждане според механизмите, обсъдени по-горе. В повечето случаи увреждането на миокарда е причинено от повишената кислородна претенция на миокарда, свързана със системната инфекция, продължаващата хипоксия, причинена от тежка пневмония или ARDS, както и от електролитните нарушения. Тези фактори могат да потенцират сърдечните аритмии. Авторите в това проучване смятат за напълно възможно вирусът да доведе до предсърдни или камерни аритмии след случаи на остро протекъл миокардит с кардиогенен шок^[15,16].

Bhatla u gp. оценяват клиничните данни на група от 700 пациенти, хоспитализирани с COVID-19 между 6 март 2020 г. и 19 май 2020 г. По време на хоспитализацията са настъпили общо 53 епизода на аритмия. От тях 9 пациенти са имали сърдечен арест (6 случая на безпулсова аритмия, един епизод на torsades de

таблица 1

МЕХАНИЗМИ НА СЪРДЕЧНИТЕ АРИТМИИ НА ФОНА НА COVID-19

Директно вирусно увреждане на миокардните клетки и/или проводната система

Влошаване на съществуваща функция на миокарда или проводни нарушения

Увеличено налягане и разтягане на дясната камера поради белодробна хипертония или белодробна емболия

Електролитни аномалии

Лекарствен ефект за управление на COVID-19 и взаимодействия с други лекарства

Остър коронарен синдром с продължаваща исхемия

Агресивен стрес, водещ до електрическа нестабилност, включително предсърдно мъждене

Възпаление и електрофизиологични ефекти на цитокините (особено IL-1, IL-6, TNF- α), модулиращи експресията и/или функцията на няколко калиеви и калциеви канали, както и Connexin 43 и увеличаващи QT интервала/чувствителност към Torsades de pointes

Индуцирана от хипоксия и ацидоза

pointes и двамата пациенти с асистолия). От всичките, 25 са имали предсърдно мъждене, което е налагало лечение с дилтиазем и амиодарон. Установени са 10 случая на непродължителна камерна тахикардия и 9 клинично значими брадиаритмии (17). Авторите приемат, че честотата на аритмични събития при пациенти с COVID-19 не е единствено следствие от вирусната инфекция, а по-скоро се дължи на комбинация от фактори, сред които значение има тежестта на протичането на заболяването. В Италия има 58% увеличение на извънболничните сърдечни арести през първите 40 дни от избухването на COVID-19 в сравнение със същия период на 2019 г.

Проучване, организирано от Heart Rhythm Society (HRS) показва, че предсърдното мъждене е най-честата аритмия при хоспитализирани пациенти с COVID, представени при 142 (21%), предсърдно трептене при 37 (5.4%), продължителна пред-

сърдна тахикардия при 24 (3.5%) и пароксизмална надкамерна тахикардия при 39 (5.7%) от 683 проучени пациенти^[18]. В проучването се съобщава и за камерни аритмии, като най-честата форма е мономорфна такава, докладвана при 36 души (5.3%). Съобщени са и други камерни аритмии: полиморфна, непродължителна камерна тахикардия, арест при на КТ/камерно мъждене (КМ) и електрическа активност без пулс^[18]. Що се отнася до брадикардиите при пациенти с COVID-19, от 663 проучени най-често се съобщава за синусова брадикардия и пълнен AV блок съответно за 51 (8%) и 51 (8%). При тези пациенти също се съобщава за AV блок първа или втора степен, бедрен блок или забавяне на вътрекамерното провеждане^[18].

Кочав и др. описват подробно поредица от случаи, при които различни сърдечни аритмии са свързани с инфекция и лечение на COVID-19^[19]. Появата на тези аритмии не кор-

лира с тежестта на белодробното увреждане при рентгенография на гръдния кош. Сред тези аритмии са високостепенен AV блок, предсърдно мъждене, полиморфна камерна тахикардия и кардиогенен шок с електрическа активност без пулс. Четвъртият случай, описан от тези автори, вероятно се дължи на свръхостър миокардит, усложнен от внезапен AV блок без замстителен ритъм и показва колко бърз може да бъде хемодинамичният срив в условията на инфекция с COVID-19^[19]. Табл. 1 изброява потенциалните пречки и непреки механизми на сърдечни аритмии в условията на COVID-19.

SARS-CoV-2 е сравнително нов вирус, който превзе света като буря. Тъй като основният репродуктивен номер (R0) на вируса е 2-3, което означава, че всеки заразен човек има потенциала да предаде вируса на двама до трима други индивиди, се наблюдава експоненциално нарастване на случаите, респ. сърдечно-съдовите усложнения^[20].

Isaac R Whitman, Sithu Win и др. определят разпространението на аритмията сред амбулаторните пациенти след диагнозата COVID-19. Възрастни с положителен тест за COVID-19 и без анамнеза за аритмия бяха оценени проспективно с 14-дневно амбулаторно електрокардиографско наблюдение. Те не откриват доказателства за злокачествени или продължителни аритмии при 51 амбулаторни пациенти след положителна диагноза COVID-19. Въпреки че сърцебиенето е често срещано, симптомите често съответстват на синусов ритъм/синусова тахикардия или незлокачествени аритмии като изолирана ектопия или непродължителна SVT. Тези открития не могат да изключат възможността

за сериозни аритмии при избрани индивиди, те не подкрепят хипотезата за силен или широко разпространен проаритмичен ефект на инфекцията с COVID-19 след отзвучаване на остро заболяване.

Проучване на Wang M. и др. показва, че антивирусното лекарство Remdesivir ефективно инхибира SARS-CoV-2 in vitro^[21]. Въпреки това Wang et al. показват, че пациентите, получаващи ремдесивир, имат по-бързо клинично подобрение от тези, получаващи плацебо, но разликата не е статистически значима^[22]. Освен това проучванията показват липса на полза при лечение на пациенти с COVID-19 с хлорохин, хидроксихлорохин или азитромицин; следователно те не се препоръчват като стандартна терапия за хоспитализирани с COVID-19, тъй като могат да увеличат риска от аритмии. Комбинацията Хидроксихлорохин/Азитромицин (HY/AZ) значително удължава QTc интервала при пациенти с COVID-19. Това удължаване може да е отговорно за животозастрашаваща аритмия под формата на TdP. Този риск изисква внимателно обмисляне на терапията с HY/AZ в светлината на нейната недоказана ефикасност. Трябва да се извършва стриктно проследяване на QTc интервала, ако се прилага схемата^[23].

В заключение: COVID-19 е свързан с повишен риск от аритмии при хоспитализирани пациенти, най-честата от които е предсърдно мъждене и това може да е резултат от пряко или индиректно увреждане на миокардната тъкан чрез множество механизми, включително употребата на проаритмични лекарства (хлорохин, хидроксихлорохин или азитромицин). Доказано е, че няма полза от тези медикаменти при лечението

на COVID-19, поради което употребата им трябва да бъде забранена. Бъдещите изследвания по отношение на механизма на аритмиите при пациенти с COVID-19 могат да помогнат за нашето разбиране на патофизиологията на аритмията и ще помогнат да предотвратим подобни усложнения и да насочат правилно лечението при тази популация. ■

книгопис:

1. Abdul Rahman Akkawi 1, Mohamad Ghazal- COVID-19 and Cardiac Arrhythmias: A Review of the Literature, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34660007>.
2. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. Cheng VC, Lau SK, Woo PC, Yuen KY. Clin Microbiol Rev. 2007;20:660-694. – PMC – PubMed.
3. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Lancet. 2020;395:507-513. – PMC – PubMed.
4. Inpatient and outpatient infection as a trigger of cardiovascular disease: the ARIC study. Cowan LT, Lutsey PL, Pankow JS, Matsushita K, Ishigami J, Lakshminarayan K. J Am Heart Assoc. 2018;7:0. – PMC – PubMed.
5. Underlying disorders and their impact on the host response to infection. Dhainaut JF, Claessens YE, Janes J, Nelson DR. Clin Infect Dis. 2005;41:0-9. – PubMed.
6. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Lancet. 2020;395:1054-1062. – PMC – PubMed.
7. ACE2 and vasoactive peptides: novel players in cardiovascular/renal remodeling and hypertension. Mendoza-Torres E, Oyarzun A, Mondaca-Ruff D, et al. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2015;9:217-237. – PubMed.
8. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Lancet Respir Med. 2020;8:420-422. – PMC – PubMed.
9. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJ, Pfeffer MA, Solomon SD. N Engl J Med. 2020;382:1653-1659. – PMC – PubMed.
10. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Eur Heart J. 2020;41:1798-1800. – PMC – PubMed.
11. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. Liu K, Fang YY, Deng Y, et al. Chin Med J. 2020;133:1025-1031. – PMC – PubMed.
12. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Guo T, Fan Y, Chen M, et al. JAMA Cardiol. 2020;5:811-818. – PMC – PubMed.
13. Worldwide survey of COVID-19-associated arrhythmias. Coromilas EJ, Kochav S, Goldenthal I, et al. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2021;14:0. – PMC – PubMed.
14. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. Wang D, Hu B, Hu C, et al. JAMA. 2020;323:1061-1069. – PMC – PubMed.
15. Guidance for cardiac electrophysiology during the COVID-19 pandemic from the Heart Rhythm Society COVID-19 Task Force; Electrophysiology Section of the American College of Cardiology; and the Electrocardiography and Arrhythmias Committee of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. Lakireddy DR, Chung MK, Gopinathannair R, et al. Heart Rhythm. 2020;17:0-41. – PMC – PubMed.
16. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. J Am Coll Cardiol. 2020;75:2352-2371. – PMC – PubMed.
17. COVID-19 and cardiac arrhythmias. Bhatia A, Mayer MM, Adusumalli S, et al. Heart Rhythm. 2020;17:1439-1444. – PMC – PubMed.
18. COVID-19 and cardiac arrhythmias: a global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies. Gopinathannair R, Merchant FM, Lakireddy DR, et al. J Interv Card Electrophysiol. 2020;59:329-336. – PMC – PubMed.
19. Cardiac arrhythmias in COVID-19 infection. Kochav SM, Coromilas E, Nalbandian A, et al. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2020;13:0. – PMC – PubMed.
20. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. JAMA Cardiol. 2020;5:831-840. – PubMed.
21. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Cell Res. 2020;30:269-271. – PMC – PubMed.
22. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. The Lancet. Online: The Lancet; 2020. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double blind, placebo-controlled, multicentre trial. – PMC – PubMed.
23. Alexander Carpenter, Owen J Chambers, Aziza El Harchi et al Management and Arrhythmia: Risks and Challenges for Clinicians Treating Patients Affected by SARS-CoV PMID: 32432127.