

Kardiovaskulární onemocnění a COVID-19: konsenzuální dokument Pracovní skupiny ESC pro koronární patofyziologii a mikrocirkulaci, Pracovní skupiny ESC pro trombózu a Asociace akutní kardiologie (ACVC), ve spolupráci s Evropskou asociací srdečního rytmu (EHRA).

Překlad dokumentu připravený Českou kardiologickou společností

(Cardiovascular disease and COVID-19: a consensus paper from the ESC Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation, ESC Working Group on Thrombosis and the Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC), in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). Translation of the document prepared by the Czech Society of Cardiology)

Miloš Táborský^a, Aleš Linhart^b, Josef Kautzner^c, Petr Ošťádal^d, Zuzana Moťovská^e, Martin Hutýra^a, Radek Pudil^f, Jan Bělohávek^b, Michael Aschermann^b

^a I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc

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

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

^d Kardiovaskulární centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

^e Kardiologická klinika, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

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

Autoři originálního textu European Society of Cardiology (ESC):¹ E. Cenko, L. Badimon, R. Bugiardini, et al.

Tento přeložený reprint je publikován Českou kardiologickou společností a tvořen textem vybraným a přeloženým Českou kardiologickou společností z textu původně publikovaného v angličtině v „Cardiovascular Research 2021;117:2705–2729“ („časopise“) vydavatelstvím Oxford University Press v zastoupení Evropské kardiologické společnosti (European Society of Cardiology, ESC).

Cardiovascular Research © The European Society of Cardiology 2022

Všechna práva vyhrazena; žádná část publikace nesmí být reprodukována, uchovávána v systému pro uchování a vyhledávání dat či přenášena v jakékoliv formě, elektronicky, mechanicky, kopírováním, nahráváním či jiným způsobem bez předchozího písemného svolení vydavatele.

Pro svolení s publikací pište prosím na e-mail: journals.permissions@oup.com

Názory vyjádřené v článku časopisu reprodukováném jako tento reprint jsou názory autorů a příspěvatelů a nutně nemusejí odrážet názory Evropské kardiologické společnosti, redakce, redakční rady, Oxford University Press nebo společnosti, jichž jsou autoři členy.

Zmínka o obchodních názvech, komerčních výrobcích nebo organizacích a zahrnutí inzerátů do reprintsu neznamená schválení časopisem, redakcí a redakční radou, Oxford University Press ani společností, jichž jsou autoři členy. Redakce a vydavatel učinili potřebná opatření, aby ověřili názvy léčiv, dávkování, výsledky experimentální práce

Adresa pro korespondenci: Prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC, FACC, MBA, I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc, e-mail: milos.taborsky@fnol.cz

DOI: 10.33678/cor.2022.003

Tento článek prosím citujte takto: Táborský M, Linhart A, Kautzner J, et al. Kardiovaskulární onemocnění a COVID-19: konsenzuální dokument Pracovní skupiny ESC pro koronární patofyziologii a mikrocirkulaci, Pracovní skupiny ESC pro trombózu a Asociace akutní kardiologie (ACVC), ve spolupráci s Evropskou asociací srdečního rytmu (EHRA). Překlad dokumentu připravený Českou kardiologickou společností. Cor Vasa 2022;64:xx–xx.

a klinické nálezy, které byly zveřejněny v časopise. Konečnou zodpovědnost za podání a dávkování léčiv zmíněných v tomto reprintu a interpretaci publikovaného textu nese lékař a redakce ani vydavatel nemohou přijmout zodpovědnost za škody způsobené jakoukoli chybou nebo vynecháním v časopise nebo v tomto reprintu. Prosím informujte redakci o jakýchkoli chybách.

OUP, OPL ani ESC nejsou zodpovědní a v žádném případě neručí za přesnost překladu, za chyby, vynechání nebo nepřesnosti a jakékoli důsledky z toho vyplývající. Za překlad článku a tento reprint zodpovídá výhradně Česká kardiologická společnost.

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 16. 1. 2022

Přijat: 19. 1. 2022

Dostupný online: 27. 1. 2022

Klíčová slova:

Cytokiny

Endotelová dysfunkce

Infekce

Kardiovaskulární onemocnění

Mikrocirkulace

Onemocnění COVID-19

Postcovidový syndrom

Poškození myokardu

SARS-CoV-2

Trombóza

Zánět

SOUHRN

Onemocnění koronavirem (coronavirus disease-19, onemocnění COVID-19) významně postihuje celý kardiovaskulární systém. Charakteristickými znaky závažného infekčního onemocnění COVID-19 jsou poškození mikrovaskulatury, dysfunkce endotelu a trombóza buď jako důsledek virové infekce, nebo nepřímo související s intenzivními systémovými a imunitními odpověďmi. Již dříve přítomné kardiovaskulární onemocnění a virová nálož jsou spojeny s poškozením myokardu a nepříznivějším výsledkem léčby. Odpověď cévního systému na tvorbu cytokinů a interakce mezi závažným akutním respiračním syndromem vyvolaným koronavirem-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2, SARS-CoV-2) a receptory pro angiotenzin konvertující enzym 2 mohou vést k významnému zhoršení kontraktility srdečního svalu a následné dysfunkci myokardu. Navíc se značné procento pacientů infikovaných virem SARS-CoV-2 plně nezotaví a nadále vykazuje dlouhou řadu symptomů, a i po akutní fázi onemocnění se potýká s komplikacemi, i když virová infekce již zdánlivě ustoupila. Tyto stavy, pro které se často používá termín „postcovidový syndrom“ (post-acute COVID-19), mohou mít řadu příčin. K tomuto přispívají rezervoáry viru nebo stále ještě přítomné fragmenty RNA či proteinů viru. Systémová zánětlivá odpověď na onemocnění COVID-19 může zintenzivnit fibrotizaci myokardu, která zase může zpomalovat remodelaci myokardu. V tomto dokumentu shrnujeme současné poznatky o poškození kardiovaskulárního systému a dozvucích onemocnění COVID-19 po jeho akutní fázi. S pokračováním pandemie a objevováním se nových variant viru můžeme rozšířit naše poznatky o základních mechanismech pouze propojením našich znalostí z oblasti patofyziologie s příslušnými klinickými zjištěními. Zásadní význam mají identifikace nových biomarkerů kardiovaskulárních komplikací a vývoj nových účinných způsobů léčby infekčního onemocnění COVID-19.

ABSTRACT

The cardiovascular system is significantly affected in coronavirus disease-19 (COVID-19). Microvascular injury, endothelial dysfunction, and thrombosis resulting from viral infection or indirectly related to the intense systemic inflammatory and immune responses are characteristic features of severe COVID-19. Pre-existing cardiovascular disease and viral load are linked to myocardial injury and worse outcomes. The vascular response to cytokine production and the interaction between severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) and angiotensin-converting enzyme 2 receptor may lead to a significant reduction in cardiac contractility and subsequent myocardial dysfunction. In addition, a considerable proportion of patients who have been infected with SARS-CoV-2 do not fully recover and continue to experience a large number of symptoms and post-acute complications in the absence of a detectable viral infection. These conditions often referred to as 'post-acute COVID-19' may have multiple causes. Viral reservoirs or lingering fragments of viral RNA or proteins contribute to the condition. Systemic inflammatory response to COVID-19 has the potential to increase myocardial fibrosis which in turn may impair cardiac remodelling. Here, we summarize the current knowledge of cardiovascular injury and post-acute sequelae of COVID-19. As the pandemic continues and new variants emerge, we can advance our knowledge of the underlying mechanisms only by integrating our understanding of the pathophysiology with the corresponding clinical findings. Identification of new biomarkers of cardiovascular complications, and development of effective treatments for COVID-19 infection are of crucial importance.

Keywords:

Cardiovascular disease

COVID-19

Cytokines

Endothelial dysfunction

Infection

Inflammation

Microcirculation

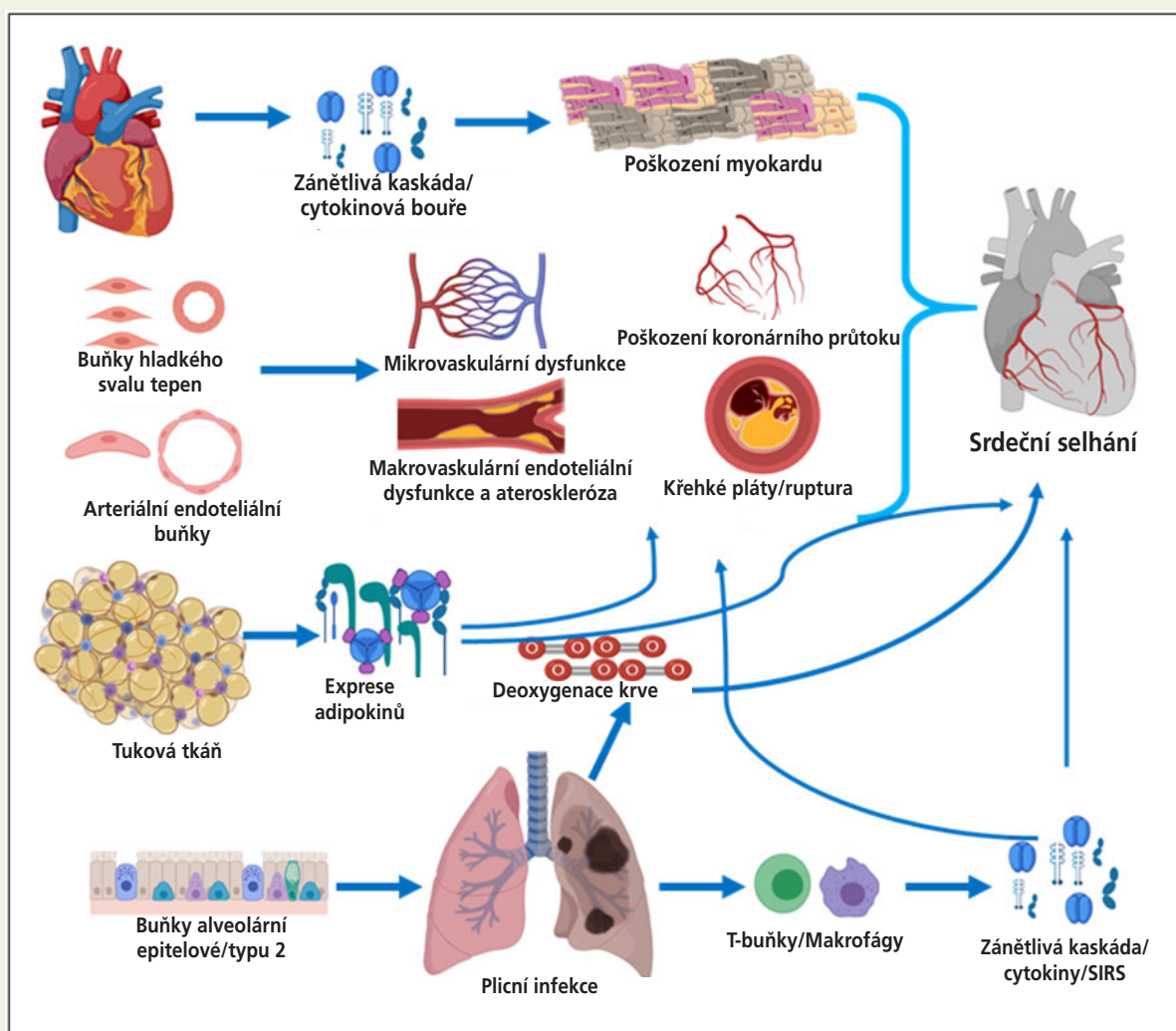
Myocardial injury

Post-acute COVID-19

SARS-CoV-2

Thrombosis

Grafický abstrakt



Úvod

Od prosince roku 2019 postihla pandemie v podobě onemocnění koronavirem 2019 (coronavirus disease 2019, onemocnění COVID-19) přes 214 milionů osob a je zodpovědná za více než 4,4 milionu případů úmrtí. I když zpočátku bylo onemocnění považováno za formu syndromu akutní respirační tísně (acute respiratory distress syndrome, ARDS), dnes je již zřejmé, že onemocnění COVID-19 je ve skutečnosti multiorgánové postižení. Charakteristickým znakem tohoto onemocnění je cytokinová bouře vedoucí k zánětu endotelu a jeho dysfunkci a k trombotizaci mikrovaskulárního a makrovaskulárního systému, jež mohou poškodit i jiné orgány než pouze plíce. Studie u lidí nabídnou znepokojující pohled na rizika závažných komplikací u starších pacientů i u jedinců se základním kardiovaskulárním onemocněním, stejně jako u osob s vysokým kardiovaskulárním rizikem v dů-

sledku jednoho či více faktorů, jako jsou hypertenze, diabetes mellitus, hypercholesterolemie nebo obezita. Studie z poslední doby navíc zjistily, že některé biologické změny vyvolané onemocněním COVID-19 ve všech orgánech jsou dlouhodobé. Ve shodě s tímto zjištěním vykazuje velký počet pacientů se závažným akutním respiračním syndromem vyvolaným koronavirem 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2, SARS-CoV-2) symptomy i po akutní fázi infekce, které se mohou dále vyvíjet a přetrvávat po celé měsíce. Zatímco se stále ještě pracuje na jeho definici, hovoří se o těchto účincích jako o postakutních dozvucích infekce virem SARS-CoV-2 (post-acute sequelae of SARS-CoV-2) neboli o „dlouhém covidu“ (long COVID). Z toho jasně vyplývá, že skutečný rozsah problému stále není znám. Postcovidový syndrom vyvolává u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním značné znepokojení, protože přítomnost základních kardiovaskulárních komorbidit u pacientů s onemocněním COVID-19 je spojena s vysokou mortalitou a one-

mocnění COVID-19 může negativně ovlivňovat kardiovaskulární systém včetně poškození myokardu, arytmií a žilní tromboembolické nemoci (venous thromboembolism, VTE). Celosvětově jsou kardiovaskulární onemocnění i nadále hlavní příčinou morbidit a mortality a jsou odpovědná za 17,8 milionu úmrtí ročně. I když stále ještě nedokážeme předpovědět důsledky postcovidového syndromu pro prognózu pacientů s kardiovaskulárním onemocněním, je pro zajištění naléhavé potřeby účinné léčby a preventivních opatření třeba vyvinout maximální úsilí k získání co největšího množství poznatků o biologických a klinických aspektech onemocnění COVID-19 při kardiovaskulárních onemocněních a všechny tyto poznatky příslušným způsobem propojit.

Při vypracovávání tohoto oficiálního stanoviska jsme posuzovali důkazy o možných mechanismech akutního a postakutního poškození kardiovaskulárního systému a pacientů s onemocněním COVID-19 a jejich klinické charakteristiky s cílem identifikovat současné mezery v našich znalostech, na něž se v budoucnu musí soustředit výzkum.

Záněť a onemocnění COVID-19

Pacienti se závažným průběhem onemocnění COVID-19 často trpí lymfopenií a hypoalbuminemií; současně vykazují vyšší hodnoty transamináz, laktátdehydrogenázy, C-reaktivního proteinu (CRP), feritinu a D-dimerů i výrazně vyšší hodnoty interleukinů (IL)-2R, IL-6, IL-8, IL-10 a tumor nekrotizujícího faktoru α (TNF α). Tvorbu cytokinů vyvolává aktivace makrofágů zprostředkovaná jedním disintegrinem a metaloproteinázou 17 (disintegrin and metalloproteinase 17, ADAM17), jež jsou rovněž zodpovědné za proteolytické štěpení angiotenzin konvertujícího enzymu 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2). Navíc u pacientů s onemocněním COVID-19 zvyšují monocytů CD14⁺ CD16⁺ hodnoty IL-6, z čehož vyplývá, že monocytů přispívají k cytokinové bouři.

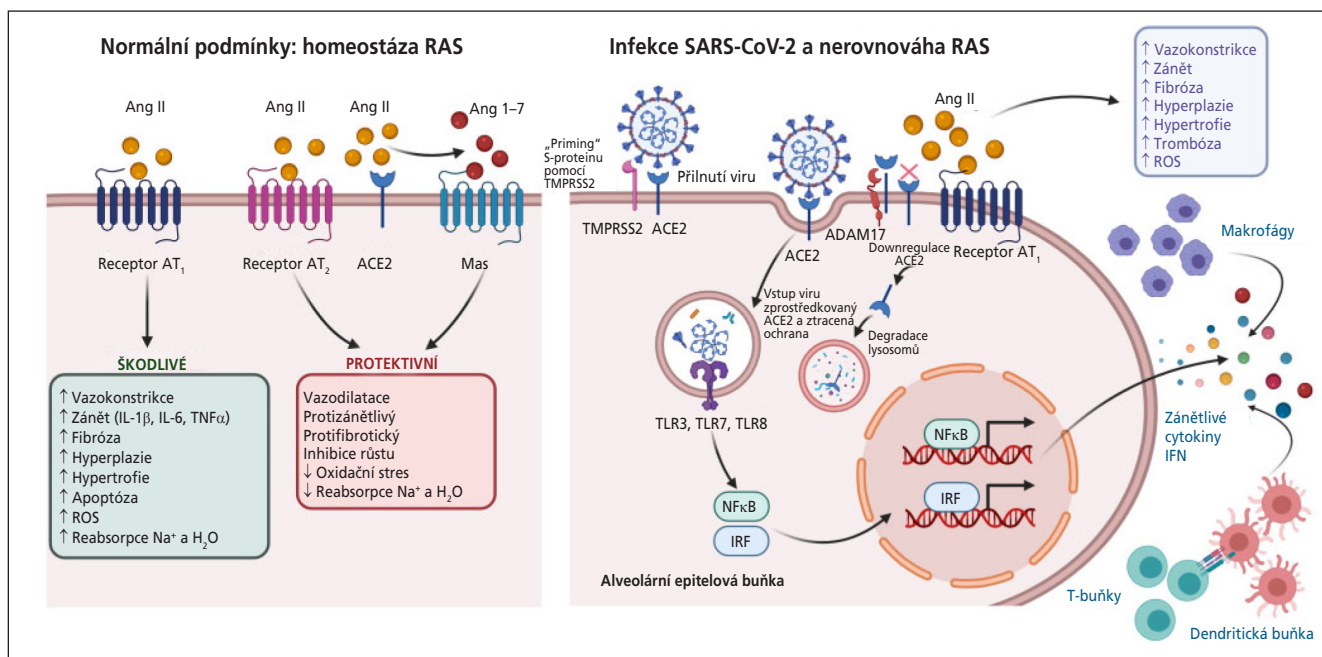
Zvýšená aktivita osy angiotenzin (Ang) II/receptor pro Ang II typu 1 (AT₁) v důsledku ztráty funkce ACE2 v kombinaci s cytokiny indukovaným hyperzánětem (hyperinflamací) (obr. 1) může spustit systémové poškození endotelu, nadměrnou expresi mediátorů zánětu v intersticiálním prostoru různých orgánů s následným poškozením parenchymu, hypersrážlivost, mikrovaskulární trombózu v plicích a koronární mikrocirkulaci, poškození myokardu a multiorgánovou dysfunkci v pozitivní zpětnovazební smyčce přes cirkulující mediátory zánětu a aktivaci endotelu podmíněnou orgánovou dysfunkcí. Záněť je hlavním faktorem mortality v souvislosti s virem SARS-CoV-2 v důsledku dysfunkce bariéry plicního endotelu a dysfunkce levé komory srdeční. Endotelové buňky v srdeční mikrovaskulatuře působí pozitivně na kontraktilitu kardiomyocytů, zprostředkovanou hlavně oxidem dusnatým (NO), který se tvoří v endotelu. Cytokiny snižují přívod NO produkováného endotelem, pravděpodobně prostřednictvím zvýšeného oxidačního stresu poškozujícího cytoplazmu a mitochondrie, výsledkem je zametání (scavenging) NO a následné snižování kontraktility a relaxace kardiomyocytů. Dysfunkce bariéry plicního endotelu může prohlubovat dysfunkci levé komory a naopak; vzniká tak začaro-

vaný kruh s výsledným otokem plic. Brzy dochází k rozvoji lymfopenie, jež je prognostickým faktorem, potenciálně spojeným se snížením počtů buněk CD4⁺T a CD8⁺T. Předpokládá se, že hlavními mechanismy přispívajícími ke vzniku lymfopenie jsou: (i) přímé infikování lymfocytů virem, které vede k apoptóze a pyroptóze; (ii) poškození kostní dřeně zprostředkované virem a suprese funkce brzlíku; (iii) apoptóza lymfocytů vyvolaná TNF α , IL-2R, IL-6 a dalšími prozánětlivými cytokiny; (iv) redistribuce lymfocytů ve tkáni a (v) potlačení proliferace lymfocytů v důsledku metabolických a biochemických změn, jako jsou hyperlaktická acidémie a hyperbilirubinémie. Vzniká tak nerovnováha mezi vrozenou a získanou imunitní odpovědí. U predisponovaných pacientů může perzistentní aktivace imunitního systému vést k rozvoji sekundární hemofagocytární lymfohistiocytózy jako hyperzánětlivého syndromu charakterizovaného cytokinovou bouří vedoucí k multiorgánovému selhání a smrti podobně, jako je tomu u pacientů se sepsí.

ACE2 a kardiovaskulární projevy

SARS-CoV-2 je virus s jednovláknovou kyselinou ribonukleovou (ribonucleic acid, RNA) se sekvencí z 79,5 % shodnou se sekvencí SARS-CoV. Strukturální S (spike) protein vnější membrány, který se s vysokou afinitou váže na receptor pro ACE2, se nachází na virovém obalu. Po navázání se S-protein rozštěpí a transmembránovou serinovou proteázou 2 (transmembrane protease serine 2, TMPRSS2) je aktivován pro fúzi s membránou v procesu označovaném jako „priming“ S proteinu (obr. 1). K infikování virem SARS-CoV-2 je tak potřebná současná exprese ACE2 a TMPRSS2. Internalizace S proteinu a ACE2 stimuluje upregulaci ADAM17 a odštěpování extracelulární domény ACE2, čímž se zvyšuje downregulace membránově vázaného ACE2 a snižuje exprese povrchově vázaného ACE2. Zvýšené odštěpování ACE2 zprostředkované enzymem ADAM17 exacerbuje zánětlivou odpověď TNF α a IL-6R a spouští cytokinovou bouři.

ACE2 je jedním z hlavních regulátorů systému renin-angiotenzin (RAS). Aktivita RAS závisí na rovnováze mezi osou ACE/Ang II/AT₁ a osou ACE2/Ang 1–7/Mas. Angiotenzin konvertující enzym mění Ang I na aktivní vazokonstriktor Ang II, jehož účinky jsou zprostředkovány AT₁ a receptorem pro Ang II typu 2 (AT₂). Aktivace osy ACE/Ang II/AT₁ má nežádoucí účinky včetně vazokonstrikce, zánětu, fibrotizace, růstu a migrace buněk i zadržování tekutin. ACE2 je hlavním enzymem pro tvorbu Ang 1–7, a s G-proteinem spřažený Mas receptor je funkční receptor pro Ang 1–7. Navázání Ang 1–7 na Mas receptor je spojeno s několika příznivými účinky, například vazodilatací, inhibicí buněčného růstu včetně antitrombotických a antiarytmických účinků (obr. 1). Vzhledem k rozsáhlé expresi ACE2 v buňkách endotelu, kardiomyocytech, buňkách plicního epitelu, v plicní vaskulatuře, ledvinách, tukové tkáni, játrech, střevech i v centrálním nervovém systému (obr. 2) se ztráta funkce ACE2 po jeho navázání na S-protein a odštěpování zprostředkované jeho enzymem ADAM17 spolu s cytokinovou bouří pravděpodobně podílejí na multiorgánové dysfunkci včetně kardiovaskulárních dozvuků onemocnění.



Obr. 1 – Interakce mezi angiotenzinem II, ACE2 (angiotenzin konvertujícím enzymem 2) navazováním viru SARS-CoV-2 v patogenezi onemocnění COVID-19, v zánětlivé odpovědi a ve ztrátě ochrany kardiovaskulárního systému. Vlevo: Za fyziologických podmínek vyvažuje ACE2 expresi systému renin-angiotenzin. Upregulace ACE2 zvyšující účinek ochranné osy ACE2/angiotenzin (Ang) 1–7/Mas receptory působí proti aktivitě osy ACE/Ang II/AT₁.

Vpravo: S-protein viru SARS-CoV-2 vykazuje vysokou vazebnou afinitu k ACE2, což po primingu transmembránové serinové proteázy 2 (transmembrane protease serine 2, TMPRSS2) usnadňuje vstup viru do cílových buněk. Po navázání S-proteinu na receptory pro ACE2 dochází k downregulaci ACE2. Hromadění Ang II zvyšuje aktivitu receptorů pro AT₁, což vede k internalizaci, downregulaci a degradaci ACE2. Po endocytóze navíc virus SARS-CoV-2 upreguluje proteolytické štěpení ACE2 zprostředkované disintegrinem a metalloproteinázou 17 (disintegrin and metalloproteinase 17, ADAM17); tuto aktivitu dále zvyšuje aktivace receptorů pro AT₁ v důsledku hromadění Ang II. RNA viru aktivuje toll-like receptory (TLR) – TLR3, TLR7 a TLR8. Tyto receptory aktivují interferonové regulační faktory (interferon regulatory factor, IRF) a transkripční nukleární faktor κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NFκB) k indukci prozánětlivých cytokinů včetně interferonů (IFN). Dendritické buňky dokážou produkovat IFN a zesilovat jejich signál, což rovněž představuje riziko imunopatologické reakce. Uvolňující se systémové cytokiny mohou v kombinaci s faktory kardiovaskulárního rizika a s komorbiditami vyvolat cytokinovou bouři, zatímco zvýšená aktivita osy Ang II/receptor AT₁ vyvíjí – v důsledku ztráty funkce ACE2 – vazokonstrikční, profibrotické, protrombotické a prozánětlivé účinky. Obrázek byl vytvořen s použitím softwaru BioRender.com. H₂O – voda; IL – interleukin; Na⁺ – sodík; ROS – reaktivní kyslíkové radikály (reactive oxygen species); SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2), závažný akutní respirační syndrom vyvolaný koronavirem-2; TNFα – tumor nekrotizující faktor alfa.

ni COVID-19 (obr. 1 a 2). I když bylo infikování lidských kardiomyocytů virem SARS-CoV-2 se škodlivými účinky prokázáno *in vitro*, klinické důkazy přímé infekce kardiomyocytů virem nebyly zjištěny a zdá se, že k rozvoji myokarditidy v souvislosti s onemocněním COVID-19 dochází vzácně. Interakce mezi onemocněním COVID-19 a ACE2 by snad mohla kardiovaskulární systém ovlivnit nepřímo. Je prokázáno, že vstup viru SARS-CoV-2 do buněk je spojen se snížením exprese ACE2; výsledkem je významné snížení srdeční kontraktility a progresse aterosklerózy.

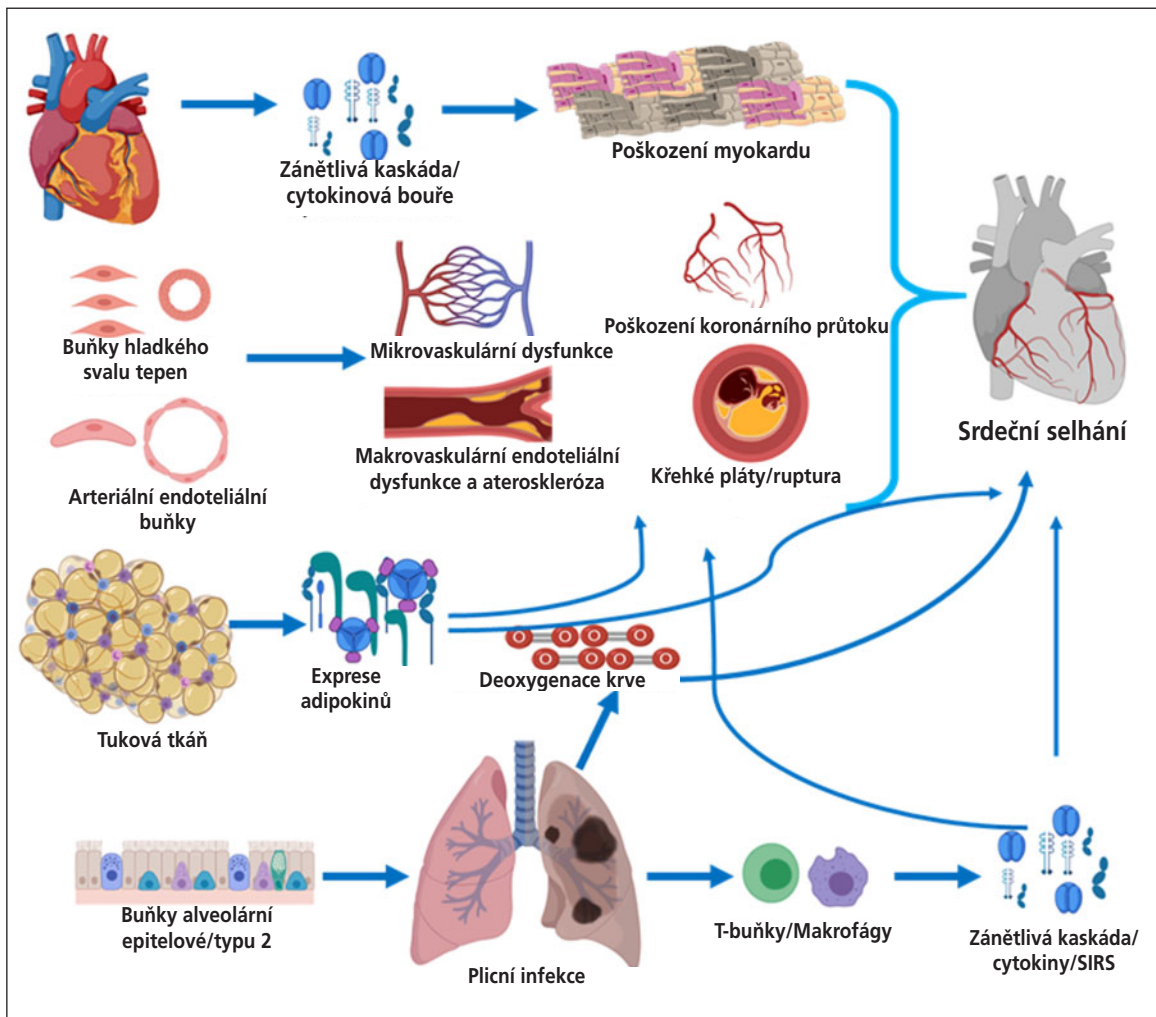
Základní kardiometabolické rizikové faktory spojené s nepříznivější prognózou při onemocnění COVID-19

Několik prací shodně prokázalo, že již přítomné kardiovaskulární onemocnění a kardiometabolické rizikové faktory jako například hypertenze, diabetes, obezita a/nebo kuřáctví představují hlavní rizikové faktory závažnějšího průběhu onemocnění COVID-19 a mortality s ním spojené. V komparativní analýze hodnocení rizika s více

než 900 000 pacienty s onemocněním COVID-19, která byla nedávno provedena z USA, bylo možno téměř 30 % hospitalizací pro onemocnění COVID-19 připsat obezitě, 26 % hypertenzi, 21 % diabetu a 12 % srdečnímu selhání. Podle odhadů ze studie by 10% snížení počtu kardiometabolických rizikových faktorů mohlo potenciálně zabránit 11 % hospitalizací pro onemocnění COVID-19. To znamená, že povědomí pacienta o preventivních opatřeních v oblasti životosprávy obecně zlepšuje kardiovaskulární zdraví a může snížit riziko závažného průběhu onemocnění COVID-19.

Hypertenze nebo věk?

Odhaduje se, že celosvětově trpí hypertenzí 1,13 miliardy osob, přičemž největší podíl z tohoto počtu připadá na jedince ve věku 60 let a více. Z výsledků starších studií s malými skupinami pacientů a kontrol vyplynula znepokojující představa, podle níž u jedinců s hypertenzí existuje vyšší riziko závažného průběhu onemocnění COVID-19 a vyšší mortalita. Předběžné údaje prokázaly, že u pacientů s potvrzeným onemocněním COVID-19 se incidence hypertenze pohybuje v rozmezí 32,6–34 %. Z pacientů



Obr. 2 – Expres ACE2 ve tkáních a možné mechanismy podílející se na systémové zánětlivé odpovědi a kardiovaskulárních komplikacích při onemocnění COVID-19. V endotelových buňkách, buňkách hladkého svalu tepen, adipocytech epitelových buněk renálních alveol a v kardiovaskulárním systému dochází k velmi vysoké expresi ACE2. Infekce koronavirem 2 vyvolávajícím závažný akutní respirační syndrom (severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2, SARS-CoV-2) vede k aktivaci imunitního systému a k hromadění T-buněk a makrofágů ve tkáních s následným poškozením myokardu. Uvolňování cytokinů vyvolává systémovou zánětlivou odpověď, což může dále poškozovat mikro- a makrocirkulaci i vést k ruptuře plátů. Desaturace krve může dále poškozovat mikrocirkulaci a výkonnost myokardu. SIRS – systémová zánětlivá reakce (systemic inflammatory response system).

s poškozením myokardu a zvýšenými hodnotami srdečního troponinu T jich 63,5 % mělo hypertenzi. Výsledky týkající se úmrtnosti na onemocnění COVID-19 vyzněly podobně. Metaanalýza zahrnující i starší údaje pacientů s onemocněním COVID-19 prokázala, že přítomnost hypertenze je spojena s téměř 2,5násobně vyšším rizikem závažného onemocnění, hospitalizace na jednotce intenzivní péče a úmrtí. Dohromady tato zjištění znamenají, že u pacientů s hypertenzí existuje větší riziko těžkého průběhu onemocnění COVID-19. Mechanismy spojující již dříve přítomnou hypertenzi a onemocnění COVID-19 však dosud nebyly plně objasněny, protože hypertenze je vždy přítomna spolu s mnoha dalšími rizikovými faktory. Jednou z možností, jak rozuzlit samotný vztah mezi prognózou při onemocnění COVID-19 a expozicí hypertenzí, je sledovat pacienty s hypertenzí při vyloučení jedinců se známými rizikovými faktory spojenými s nepříznivou prognózou. V poslední době byly pomocí této strategie získány údaje z britské populační studie OpenSAFELY, do

níž bylo zařazeno více než 17 milionů pacientů. Studie OpenSAFELY kvantifikovala dlouhou řadu faktorů klinického rizika úmrtí na onemocnění COVID-19, z nichž některé nebyly dříve přesněji popsány. Žádná souvislost mezi hypertenzí (definovanou jako zaznamenaná diagnóza nebo krevní tlak $\geq 140/90$ mm Hg při posledním měření) a úmrtností na onemocnění COVID-19 (poměr rizik 0,95; 95% interval spolehlivosti 0,89–1,01) nebyla zjištěna. Naproti tomu věk, kardiovaskulární onemocnění, diabetes, obezita, respirační choroby, karcinom ledvin a jater v anamnéze, neurologická a autoimunitní onemocnění byly spojeny se zvýšeným rizikem úmrtí. Nejspolehlivějším prediktorem úmrtí byl věk. Tato zjištění potvrdily i další studie z poslední doby, podle nichž byly věk > 60 let, nadváha/obezita a diabetes – ne však hypertenze – spojeny s nepříznivou prognózou. Nedostatečná kontrola krevního tlaku je spojena s poškozením cílového orgánu a průměrný krevní tlak se zvyšuje s věkem. Navíc chronický zánět nízkého stupně se zvýšenou tvorbou pro-

zánětlivých cytokinů a chemokinů, spjatý s věkem, je základem několika kardiovaskulárních onemocnění včetně hypertenze, která je zase spojena se senescencí CD8⁺T buněk jako hlavním pilířem protivirové imunity. Malá studie prokázala, že makrofágy a neutrofile hypertoniků s onemocněním COVID-19 vykazují vyšší expresi prozánětlivých chemokinů, jako jsou chemokinové ligandy se dvěma přílehlými reziduy cysteinu (CCL3 a CCL4) a chemokinový receptor 1 (chemokine receptor 1, CCR1). Jedna studie z nedávné doby prokázala s věkem související zvýšení exprese ACE2 v lidských ledvinách a v plicní tkáni a žádnou souvislost mezi hypertenzí, blokátory RAS a expresí ACE2 v ledvinách. Tato zjištění jsou ve shodě se staršími údaji, z nichž bylo možno usuzovat, že užívání blokátorů RAS není spojeno s vyšší expresí ACE2 a TMPRSS2 v plicní tkáni ani se zvýšenými koncentracemi cirkulujících ACE2 v plazmě. Dohromady mohou tato pozorování vysvětlit uváděnou souvislost mezi věkem, hypertenzí a závažností onemocnění COVID-19. Lze tedy shrnout, že hypertenze je velmi těsně spjata s věkem, a i když v řadě studií byly údaje o vysokém krevním tlaku korigovány na věk, lze vzájemné působení těchto faktorů od sebe oddělit obtížně. Zdá se, že věk je nejspolehlivějším prediktorem těžkého průběhu onemocnění COVID-19 a s ním spojené mortality, což může být výsledkem imunosenescence, vzniku systémového chronického zánětlivého prostředí během stárnutí organismu a přehnané AT₁ proinflatorní, pro-trombotické a profibrotické signalizace.

Diabetes mellitus

Vzhledem k tomu, že odhadovaná celosvětová prevalence diabetu 2. typu je 9,3 % (463 milionů osob), nijak nepřekvapí, že diabetes je u pacientů s onemocněním COVID-19 častým kardiometabolickým rizikovým faktorem. Starší údaje uváděly vyšší prevalenci diabetu u pacientů s těžkým průběhem onemocnění na rozdíl od mírného až středně těžkého průběhu (16,2 % vs. 5,7 %). Navíc nekorigovaná letalita onemocnění COVID-19 byla u diabetiků vyšší než u pacientů bez diabetu (7,3 % vs. 2,3 %). S postupem pandemie COVID-19 se začal v evropských a amerických studiích objevovat podobný vzorec nepříznivější prognózy u pacientů s diabetem. Studie OpenSAFELY našla lineární vztah mezi hodnotami glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) ≥ 58 mmol/mol ($\geq 7,5$ %) naměřenými v primární péči a rizikem úmrtí v souvislosti s onemocněním COVID-19, což ukazuje na jistou souvislost s hyperglykemií. Jiná britská populační studie používající databázi QResearch (QCOVID, $n = 6\,083\,102$) konstatovala 4,74- až 6,29násobně vyšší riziko věkově specifické mortality ve spojení s diabetem 2. typu u mužů, resp. u žen. Zajímavé je zjištění, že jak studie OpenSAFELY, tak studie QCOVID popsaly vyšší riziko úmrtí u mladších pacientů s diabetem než u starších pacientů s diabetem, což vedlo k hypotéze, že efektivní/biologický věk mladého pacienta s diabetem se shoduje s chronologickým věkem staršího pacienta bez diabetu. I když absolutní riziko úmrtí v souvislosti s onemocněním COVID-19 u mladších diabetiků není tak vysoké jako u starších jedinců, tato zjištění, spolu s potenciálně modulačním účinkem hyperglykemie na imunitní a zánětlivou odpověď, naznačují složitější patofyziologický vztah mezi onemocněním COVID-19 a diabetem.

Mezi možné mechanismy, o nichž se předpokládá, že zvyšují náchylnost k onemocnění a těžšímu průběhu infekce virem SARS-CoV-2 u pacientů s diabetem patří (i) navazování viru na buňky s vyšší afinitou a jeho účinný vstup do buněk formou glykosylace S-proteinu a ACE2. Hodnoty cirkulujícího furinu, buněčné proteázy, která přispívá ke snazšímu vstupu viru do organismu štěpením S1 a S2 domén S-proteinu a jejich šíření od buňky k buňce, jsou u pacientů s diabetem zvýšené; (ii) exprese ACE2 na buňkách Langerhansových ostrůvků může umožnit přímé působení viru SARS-CoV-2 se zmenšující se rezervou inzulínu z β -buněk. Zajímavé je zjištění, že podávání inzulínu tlumí expresi ACE2. (iii) Zpožděné odstraňování viru SARS-CoV-2 z organismu; (iv) imunomodulace, cytokinem podmíněná dysregulace glukózového metabolismu a hyperkoagulabilita. U pacientů s diabetem existuje zvýšené riziko infekce v důsledku poruchy vrozené imunity, přičemž snížená chemotaxe neutrofilů, jejich fagocytóza a zabíjení patogenů uvnitř buněk vedou k poruše adaptivní imunity, charakterizované počátečním zpožděním aktivace imunity zprostředkované Th1-buňkami a pozdní hyperzánětlivou odpovědí. Tím se dále zvyšuje inzulinová rezistence, což může vést k dysfunkci a poškození endotelu a nakonec stimulovat rozvoj trombotické mikroangiopatie. Mezi další mechanismy nepříznivé prognózy u onemocnění COVID-19 patří účinky hyperglykemie a glykolýzy v monocytech, což může přispívat k replikaci viru, tvorbě cytokinů a následně dysfunkci T-buněk v důsledku tvorby reaktivních kyslíkových radikálů (reactive oxygen species, ROS) v mitochondriích, a aktivace hypoxií indukovaného faktoru 1α a (v) vyšší prevalence kardiovaskulárních komorbidit, což může pomoci vysvětlit spojitost mezi závažností onemocnění a nepříznivou prognózou.

Obezita

Obezita – a zvláště z metabolického hlediska nezdravá obezita – je hlavním faktorem přispívajícím k rozvoji kardiovaskulárních onemocnění a k úmrtnosti. Dosažení metabolicky zdravé tělesné hmotnosti je faktorem snižujícím riziko, který je zároveň spojen s lepší funkcí srdce a cév.

Epidemiologické údaje ukazují na vztah ve tvaru křivky mezi indexem tělesné hmotnosti (body mass index, BMI), závažností průběhu onemocnění COVID-19 a mortalitou na něj, přičemž nižší riziko je spojeno s prahovými hodnotami BMI v okolí normální tělesné hmotnosti. Je zajímavé, že v některých studiích byl tento vztah těsnější u mladších pacientů (< 65 let). U pacientů s onemocněním COVID-19, bydlících v New York City, existovala u jedinců mladších 60 let s hodnotami BMI v rozmezí 30 až 34 kg/m² dvakrát vyšší pravděpodobnost příjmu na jednotku intenzivní péče (JIP) než u pacientů s BMI < 30 kg/m². U pacientů s BMI ≥ 35 kg/m² byla tato pravděpodobnost 3,6násobně vyšší. Podobně i hodnota BMI > 35 kg/m² zvyšovala riziko invazivní mechanické ventilace sedmkrát a byla spojena s kratším přežitím. Ve studii OpenSAFELY se korigované hodnoty mortality zvyšovaly – ve srovnání s neobézními pacienty – s tím, jak se zvyšovala hodnota BMI v rozmezí od 1,05 při BMI < 34,9 kg/m² do 1,92 při BMI ≥ 40 kg/m². Vzhledem k vysoké zátěži populace obezitou vyvolává vztah mezi obezitou a závažností průběhu onemocnění COVID-19 stejně jako chybějící odpověď na otázku, zda obezita může převést toto zvýšené riziko do

mladších věkových skupin, stále ještě oprávněné obavy. Několik studií se zabývalo otázkou, proč má onemocnění COVID-19 fatálnější průběh u obézních jedinců, a to i u mladých. Autoři těchto studií si všimli skutečnosti, že komplikace při onemocnění COVID-19 na úrovni jedince souvisí – zvláště u mladých pacientů – spíše s distribucí tuku a poruchou funkce tukové tkáně než s celkovou tukovou hmotou a hodnotou BMI.

V jedné malé studii s pacienty s onemocněním COVID-19 bylo každé zvětšení plochy viscerální tukové tkáně o 10 cm² – měřené výpočetní tomografií (CT) – spojeno s 1,36násobným zvýšením rizika hospitalizace na JIP. Naproti tomu byla nalezena pouze slabá korelace mezi hodnotou BMI a celkovou plochou tukové tkáně na jedné straně a závažností onemocnění COVID-19 na straně druhé.

K pochmurným hodnotám rizika onemocnění COVID-19 u obézních jedinců pravděpodobně velkou měrou přispívá kombinace fyziologických a sociálních faktorů. Biologie obezity zahrnuje poruchy imunity, chronický zánět a zvýšené riziko trombózy, což vše dohromady může v případě onemocnění COVID-19 zhoršovat prognózu. Pro zničující dopady obezity, zvláště u mladších osob, mohou existovat i jiná vysvětlení. Nedávno publikovaná studie popsala zvyšující se atenuaci epikardiální tukové tkáně v koronárních tepnách – což může ukazovat na zánět v oblasti ukládání tuku – se zvyšující se závažností průběhu onemocnění COVID-19. Za pozornost stojí zjištění, že míra atenuace epikardiálního tuku byla podobná jako u řady pacientů s ischemickou chorobou srdeční přesto, že většina pacientů s onemocněním COVID-19 neměla ischemickou chorobu srdeční v anamnéze, ani u nich nebyla zjištěna kalcifikace věnčitých tepen. V nedávno provedené multicentrické studii se 119 pacienty s onemocněním COVID-19 byly zvětšující se objem epikardiální tukové tkáně a její zvyšující se atenuace spojeny se zvyšující se zátěží pneumonie, klinického zhoršení a úmrtí na onemocnění COVID-19.

Existuje celá řada fyzických postižení, která činí obézní jedince náchylné k těžkému průběhu onemocnění COVID-19. Tuková tkáň patří mezi tkáně s nejvyšší expresí receptorů pro ACE2. Je rovněž významným zdrojem cytokinů, známých jako adipokiny, které se zase podílejí na regulaci glykemie, metabolismu lipidů, krevního tlaku (např. prostřednictvím receptorů pro angiotenzinogen, angiotenzin II, ACE2), na rozvoji zánětu (např. ovlivňováním hodnot TNF α , IL-6, monocytového/makrofágového chemoatrakčního proteinu-1), na vzniku trombózy a oxidačního stresu. Starší studie navíc prokázaly, že tuková tkáň může fungovat jako rezervoár virů. Obzvláště koronaviry mohou infikovat makrofágy z kostní dřevě a množit se v nich. Proto může abnormální distribuce, složení a funkce tukové tkáně – spíše než celkové množství tuku v těle – hrát při onemocnění COVID-19 a přidružených komplikacích významnou úlohu a zesílit tak zánětlivou odpověď v pozitivní zpětnovazební smyčce. Hromadění a zánět perivaskulární, perikardiální a epikardiální tukové tkáně obklopující srdce a cévy přivádějící a odvádějící krev z něj může zvyšovat lokální expresi ACE2 a kombinovat se se zvýšeným poměrem leptinu a adiponektinu, který zase zesiluje účinky některých prozánětlivých cytokinů s lipotoxickými účinky, například TNF α a IL-6.

Prozánětlivé cytokiny zvyšují oxidační stres a snižují využívání glukózy a škodlivě tak působí na funkci endotelu. Zintenzivňují i zánět myokardu a zhoršují energetiku myokardu; výsledkem tak může být negativní inotropie a dysfunkce myokardu. Kromě toho mohou prozánětlivé cytokiny, jejichž tvorbu spouštějí abnormality v perivaskulární, perikardiální a epikardiální tukové tkáni, prohloubit hypoxii a zvýšit častost arytmií. Ke zhoršení těchto fyziopatologických problémů mohou přispět i jiné faktory. Obezita může změnit rovnováhu mezi pro- a antitrombotickými mechanismy a může být komplikována vyšší incidencí tromboembolických příhod včetně plicní embolie. Případné potvrzení hypotézy, že viscerální, perivaskulární, perikardiální a epikardiální obezita sehraje zásadní úlohu v poškození myokardu při onemocnění COVID-19, si však vyžádá další studie.

Kouření

Kouření i nadále představuje jeden z hlavních rizikových faktorů časného úmrtí a nějaké formy zdravotního postižení s 6,4 miliony úmrtí připisovaných kouření ročně v celosvětovém měřítku. Kouření je nezávislý rizikový faktor rozvoje kardiovaskulárního onemocnění aterosklerotického původu a faktor pozitivně spojený s onemocněními dýchacích cest, poruchami imunitního systému a následně se zvýšenou incidencí infekčních onemocnění. Je prokázáno, že kouření zvyšuje expresi ACE2 v dolních cestách dýchacích, což znamená, že současní kuřáci mohou být ve srovnání s bývalými kuřáky nebo celoživotními nekuřáky náchylnější k onemocnění COVID-19.

Údaje na toto téma jsou však sporné. Několik starších observačních studií a následně metaanalýzy zpracovávající jejich údaje našly negativní korelaci mezi kouřením a závažným průběhem onemocnění COVID-19, což vedlo k představě, že kuřáctví má při onemocnění COVID-19 příznivý vliv. Naproti tomu jiné práce spojily kuřáctví se závažným klinickým průběhem onemocnění COVID-19 a nutností příjmu pacienta na JIP. Z celkového počtu 8 910 pacientů hospitalizovaných s onemocněním COVID-19 tvořili současní kuřáci 5,5 % účastníků studie. U současných kuřáků byla ve srovnání s bývalými kuřáky nebo celoživotními nekuřáky zjištěna 1,79násobně vyšší nemocní úmrtnost. Totéž může platit pro uživatele vodních dýmek, elektronických cigaret nebo zařízení používajících technologii nahříváního tabáku (heat-not-burn) s obchodním názvem IQOS. Za povšimnutí stojí fakt, že mezi pacienty s poškozením myokardu (zjištěným podle zvýšených hodnot srdečního tropoinu T) převládali kuřáci ve srovnání s nekuřáky (13,5 % vs. 8,1 %). Lze tedy shrnout, že je nutno provést další studie, které by objasnily důvody nízké prevalence aktuálních kuřáků mezi hospitalizovanými pacienty s onemocněním COVID-19. Účinky kuřáctví na infikování virem SARS-CoV-2 představují citlivé a složité téma, jímž se nutno dále důkladně zabývat dříve, než se zformulují nějaké představy, které by bylo možno si mylně vykládat.

Mechanismus onemocnění ve vztahu ke kardiovaskulárnímu systému

Poškození endotelu a trombóza

Protrombotický a prokoagulační stav v souvislosti s onemocněním COVID-19 hraje v klinických projevech toho-

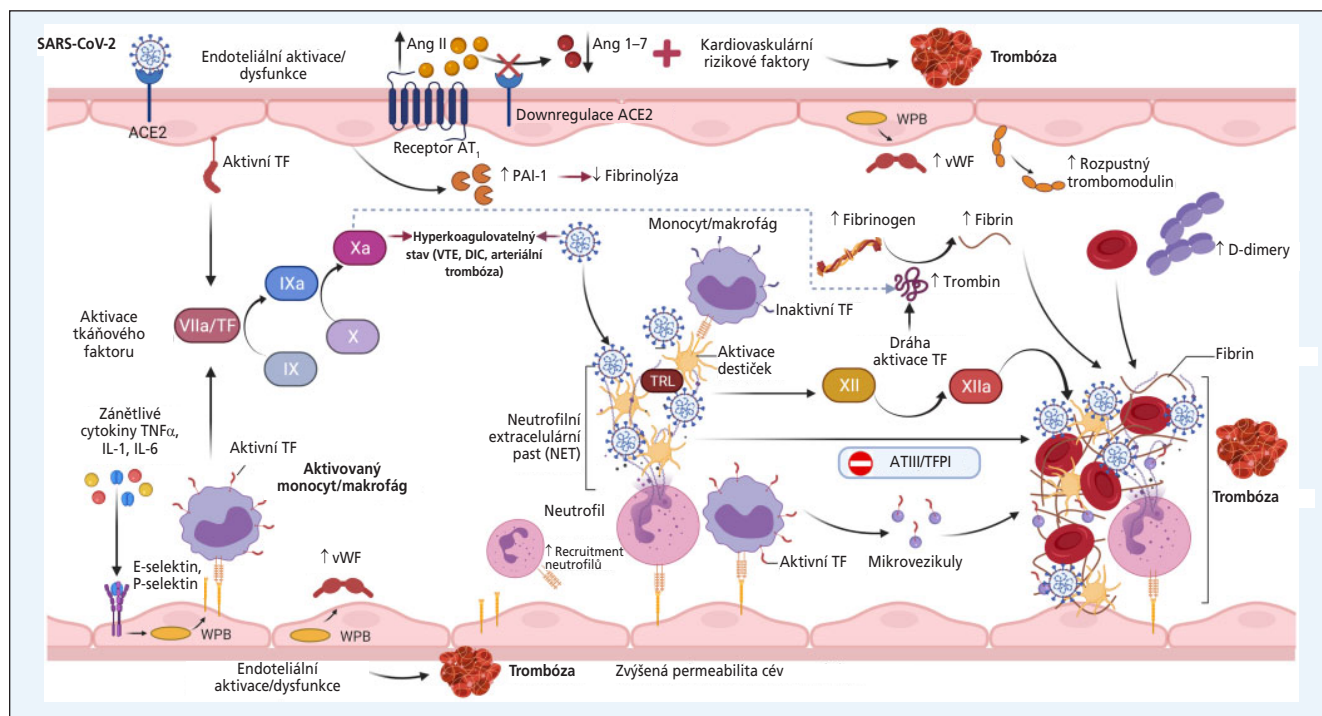
to onemocnění zásadní úlohu. Virová infekce COVID-19 poškozuje endotelové buňky, které na inzult (napadení virem) reagují aktivací koagulačního systému.

Endoteliální dysfunkce vyvolává expresi tkáňového faktoru (TF) (mechanismy zprostředkované interleukiny IL-1, TNF α a IL-6), uvolňuje von Willebrandův faktor (vWF) z Weibelových–Paladeho tělísek a zvyšuje povrchovou expresi selektinové skupiny adhezních molekul leukocytů, například P-selektinu a E-selektinu, což dohromady stimuluje tvorbu trombů a přitahování leukocytů (tzv. tromboinflammace; obr. 3). Setkání viru s receptorem pro ACE2 na povrchu endotelu může rovněž omezit konverzi angiotenzinu II na angiotenziny 1–7. Angiotenzin II nejenže podporuje tvorbu trombů, ale spouští i tvorbu inhibitoru aktivátoru plazminogenu typu 1 (plasminogen-activator inhibitor-type 1, PAI-1) brzdícího fibrinolýzu a rozpouštění trombů. Na druhé straně jsou krevní destičky schopny rozpoznat virovou infekci a aktivovat se pomocí receptorů typu toll-like (toll-like receptor, TLR), Fc receptorů a receptorů pro složky komplementu. Aktivované destičky usnadňují vylučování patogenů vytvářením shluků destiček a mikrotrombů i podporou tvorby neutrofilních extracelulárních pastí (neutrophil extracellular traps, NET), což je síťovitá struktura tvořená dekondenzovaným

chromatinem obsahujícím DNA, histony a granulárními komponentami, jež vyvolávají tzv. NETózu. NET představují jakousi výtuž a stimulují tvorbu trombů různými mechanismy včetně (i) dodávání aktivního TF, (ii) aktivace vnitřní (kontaktní) koagulační dráhy formou elektrostatických interakcí mezi histony a fosfolipidy trombocytů, (iii) aktivace destiček interakcí histonů s TLR trombocytů a (iv) blokády endogenního antikoagulačního antitrombinu III a inhibitoru dráhy TF (TF pathway inhibitor, TFPI) aktivací serinových proteáz. Těžký zánět je rovněž spojen s deregulací koagulačního a fibrinolytického systému ovlivněním základních komponent aterosklerotického procesu, jako jsou TF, antitrombin III a protein C.

Nejnovější poznatky o protrombotickém stavu při onemocnění COVID-19

Řada studií přinesla cenné poznatky o protrombotickém stavu při onemocnění COVID-19. Klinické studie prokázaly u pacientů s těžkým průběhem onemocnění COVID-19 statisticky významně zvýšené hodnoty markerů aktivace endotelu a trombocytů, jako jsou VWF, PAI-1, solubilní trombomodulin, solubilní P-selektin a solubilní ligand CD40 stejně jako prozánětlivých cytokinů, složek NET včetně bezbuněčné DNA, nukleosomů, komplexu my-



Obr. 3 – Mechanismy aktivace/dysfunkce endotelu a imunotrombózy u onemocnění COVID-19. Virus SARS-CoV-2 aktivuje endotel, buď přímo interakcí s receptorem pro angiotenzin konvertující enzym (angiotensin-converting enzyme, ACE) 2, nebo nepřímo spuštěním hyperinflammace. Zánětlivé cytokiny aktivují tkáňový faktor (TF) a exocytózu Weibelových–Paladeho tělísek (Weibel–Palade body, WPB) z buněk endotelu a zesilují expresi P-selektinu a E-selektinu, který zase přitahují neutrofilní a monocyt/makrofágy. Monocyty/makrofágy aktivují a odesílají přes své mikrovezikuly tkáňový faktor na místa expozice viru SARS-CoV-2, a spouštějí tak dráhu aktivace TF (neboli vnější dráhu). Neutrofilní extracelulární pasti (NET) zachytávají virus SARS-CoV-2, podporují tvorbu trombů a aktivaci faktoru XII (kontaktní nebo vnitřní dráha koagulační kaskády) a stimulují přitahování trombocytů navazováním von Willebrandova faktoru (vWF). Neutrofilní extracelulární pasti rozšiřují srážení krve deaktivací endogenními antikoagulanty, jako jsou inhibitor tkáňového faktoru (tissue factor pathway inhibitor, TFPI) a antitrombin III (ATIII). Souběžně s tím se z buněk endotelu odštěpuje trombomodulin, což dále přispívá k vytvoření prokoagulačního a prozánětlivého prostředí. Navazování S (spike) proteinu na endotelový receptor pro ACE2 snižuje konverzi angiotenzinu (Ang) II na Ang 1–7. Hromadění Ang II vede k tvorbě inhibitoru aktivátoru plazminogenu typu 1 (plasminogen-activator inhibitor type 1, PAI-1) potlačujícího fibrinolýzu a rozpouštění trombů. Obrázek byl vytvořen s použitím softwaru BioRender.com. IL – interleukin; TNF α – tumor nekrotizující faktor alfa; TLR – toll-like receptory.

eloperoxidáza-DNA, TFPI, komplementu 5a a komplexu proteinů C5b–C9 (membrane attack component, C5b-9), z čehož lze usuzovat na „endoteliopatii“ a tromboinflamaci jako hlavní faktory přispívající k závažnosti onemocnění COVID-19 a k úmrtnosti na něj. Dále cytokinová bouře vyvolává poruchy koagulace podporující rozvoj VTE nebo diseminované intravaskulární koagulace (disseminated intravascular coagulation, DIC) vedoucí ke zvýšení srážecí kapacity faktoru VIII, intenzivní tvorbě trombinu a následnému zvyšování hodnot D-dimerů spojených i s nižším počtem trombocytů (obr. 3). Bylo prokázáno, že hodnoty IL-6 korelují s koagulačním profilem. Rozvoj trombocytopenie v důsledku nadměrné spotřeby destiček v poškozené tkáni nebo jako výsledek imunálně zprostředkovaného poškození hematopoetických kmenových buněk byl spojen s trojnásobně vyšším rizikem závažného průběhu onemocnění COVID-19. Za povšimnutí stojí zvláště skutečnost, že u pacientů se SARS byla nalezena negativní korelace mezi počtem trombocytů a hodnotami cirkulujícího T-buněčného solubilního imunosupresivního faktoru intervaskulární adhezní molekuly. Navíc lze z dostupných důkazů usuzovat, že v pericytech dochází k vysoké expresi ACE2, což může vzhledem k jejich těsným interakcím s buňkami endotelu vést při expozici onemocnění COVID-19 k destabilizaci endotelu. Zdá se, že za následnou endotelovou dysfunkci vedoucí ke kratšímu přežití endotelových buněk a zvýšené permeabilitě cév je odpovědná interakce mezi angiopoetinovými proteiny 1 a 2 (ANGPT1/2) jako ligandy pro Tie receptor 2 (TIE2). V histopatologických vzorcích pacientů s onemocněním COVID-19 byla zaznamenána přítomnost virových sekvencí v endotelových buňkách i hromadění zánětlivých buněk spolu s prokázanou smrtí endotelových a zánětlivých buněk (endotelitida s hromaděním lymfocytů).

Nedávno publikovaná studie naznačila, že S-protein může způsobit poškození endotelových buněk projevující se sníženou funkcí mitochondrií a aktivitou eNOS vedoucí ke zvýšenému stresu v důsledku redoxní reakce a v konečném výsledku k snížené biologické dostupnosti NO a downregulaci ACE2. Za zmínku stojí, že v izolovaných plicních křečkách byla oslabena na endotelu závislá vazodilatace indukovaná acetylcholinem, ne však na endotelu nezávislá vazodilatace vyvolaná nitroprusidem sodným. Je třeba poznamenat, že zánět endotelu endotelitida ovlivňuje řadu cévních řečišť s výslednou celkovou dysfunkcí mikrocirkulace. Nedávno se objevil názor, že by solubilní trombomodulin mohl fungovat jako zástupný marker endoteliopatie u onemocnění COVID-19, a zdá se, že poskytuje prognostické informace. Použitelnost tohoto markeru je nicméně nutno dále ověřovat.

Lze tedy shrnout, že řada patogenních mechanismů zřejmě predisponuje pacienty s onemocněním COVID-19 k rozvoji endoteliopatie a trombózy. Je zcela zřejmé, že jsou nutné další studie, které by zaplnily současné mezery v našich poznacích a popsaly mechanismy krátko- a dlouhodobých účinků viru SARS-CoV-2 na funkci endotelu a identifikovaly nové biomarkery pro prognostiku funkce endotelu.

Poškození myokardu

Čtvrtá univerzální definice infarktu myokardu (The Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction) de-

finuje poškození myokardu (akutní nebo chronické) jako hodnotu alespoň jednoho ze srdečních troponinů (cardiac troponin, cTn) nad 99. percentilem horní referenční meze (upper reference limit, URL). Práce z poslední doby ukazují, že poškození myokardu, projevující se zvýšenými hodnotami cirkulujících cTn, elektrokardiografickými kritérii nebo kritérii zobrazovacích metod, se u pacientů s onemocněním COVID-19 vyskytuje často. Stále však přetrvává hodně nejasností ohledně patofyziologických entit, jež jsou základem tohoto poškození. V následujícím textu shrnujeme několik klíčových bodů o poškození myokardu a onemocnění COVID-19.

Poškození myokardu je časté a zhoršuje prognózu

Přesná častost poškození myokardu u pacientů s onemocněním COVID-19 se obtížně stanovuje kvůli nejednotným metodám stanovování cTn, rozdílům v prahových hodnotách, sledovaných populacích a v klinických stavech. Poškození myokardu bylo prokázáno u 7–40 % pacientů s onemocněním COVID-19 v závislosti na zeměpisné oblasti, přičemž vyšší prevalence byla zjištěna u pacientů vyžadujících intenzivní péči. Mortalita dosahuje přibližně 22 % u pacientů s hodnotami cTn nad URL a 61,5 % u pacientů s hodnotami cTn > 10násobek URL.

Mechanismy zvýšených hodnot troponinů u onemocnění COVID-19 jsou nejspíše multifaktoriální včetně kardiomyopatie v souvislosti se sepsí a spuštěné systémovou hyperinflamací, trombotických příhod a ruptury plátů v koronárních tepnách, poškození mikrovaskulatury v důsledku DIC a trombózy, neshod mezi dodávkami a potřebou kyslíku, hypoxie v souvislosti s ARDS a přímou kardiotoxicitou virů. Dále je nutno hledat odpověď na otázku, zda hyperkoagulační stav a systémový zánět pozorované při onemocnění COVID-19 jsou jedinými faktory vyvolávajícími poškození myokardu.

Klinická klasifikace akutního poškození myokardu

Po důkladném klinickém vyšetření a při znalosti klinického kontextu, v němž se provádělo měření cTn, je nutno pacienty se zvýšenými hodnotami cTn klasifikovat jako jedinec s (i) akutním infarktem myokardu (IM) 1. typu, (ii) akutním IM 2. typu nebo (iii) akutním poškozením myokardu neischemické etiologie.

Infarkt myokardu

IM 1. typu: Imunitní odpověď, akutní infekce i lokální a systémový zánět, postihující zvláště dýchací soustavu, jsou spojeny se zvýšeným rizikem akutního koronárního syndromu (AKS). Observační studie zabývající se předchozími virovými epidemiemi podporují představu souvislosti mezi virovými infekcemi postihujícími dýchací soustavu a IM, jako je tomu v případě infekcí chřipky typu A. Ve shodě s těmito staršími pozorováními zjistil nedávno provedený systematický přehled s metaanalýzou údajů získaných metodou „self-controlled case series“ (kdy účastníci studie fungují zároveň i jako vlastní kontroly) z pěti nezávislých studií zvýšené riziko IM v prvním týdnu po infikování virem chřipky.

Jak již bylo uvedeno výše, masivní systémová zánětlivá reakce spojená s těžkou pneumonií, jako je tomu v případě onemocnění COVID-19, může vést ke zvýšené tendenci k ruptuře plátů a tvorbě trombů a následně rozvoji IM 1.

typu. Histopatologické vyšetření vzorků odebraných při pitvě prokázalo, že pacienti umírající na akutní systémové infekce mají pravidelně vyšší počty makrofágů a T-buněk v adventicii a periadventiciálním tuku koronárních tepen než neinfikovaní zemřelí pacienti, což dokládá spojitost mezi akutními systémovými infekcemi a místním zvýšením počtu zánětlivých buněk v koronárních tepnách. Pacienti s AKS navíc vykazují vyšší zánětlivou aktivitu v koronárních tepnách než pacienti s chronickým koronárním syndromem. Segmenty tepen se zodpovědnými lézemi obsahují ve srovnání s jinými částmi koronárního řečiště vyšší počty infiltrujících zánětlivých buněk, jako jsou makrofágy, T-buňky a neutrofilové.

Zánětlivé buňky mohou přispívat k nestabilitě plátů expresí aktivních molekul včetně cytokinů, proteáz, koagulačních faktorů, kyslíkových radikálů a vazoaktivních molekul. Experimentální studie s myšmi prokázaly, že infekce virem chřipky typu A je spojena s větším influxem imunitních buněk, zvýšenou tvorbou prozánětlivých cytokinů a aktivních metaloproteináz přítomných v aterosklerotických plátech, což může být příčinou větší nestability aterosklerotického plátu. Byly předloženy důkazy o koexistenci onemocnění COVID-19 u pacientů s AKS. U pacientů po IM a současně s onemocněním COVID-19 byly popsány vyšší hodnoty troponinů, D-dimerů a CRP, vyšší výskyt trombotického poškození několika cév současně, trombózy stentů, a vyšší zátěž tromby oproti neinfikovaným jedincům. Navíc jedinci po IM, u nichž bylo diagnostikováno onemocnění COVID-19, vykazovali významně vyšší výskyt no-reflow fenoménu v koronárních tepnách (s použitím klasifikace myocardial blush grade [MBG] stupně 0 nebo 1) a nižší funkci levé komory po revaskularizaci přes podobnou dobu ischemie, což ukazuje na poruchu perfuze myokardu na úrovni tkáně, pravděpodobně pro přítomnost trombů v mikrovaskulatuře. Pacienti po IM s diagnózou onemocnění COVID-19 tak představují rizikovou skupinu pacientů s velmi specifickými charakteristikami, jejichž spojení vede ke zvýšenému riziku úmrtí. V případech výše uvedených prací se nicméně jedná o několik malých retrospektivních studií s pacienty po IM s elevací úseku ST, přičemž k dispozici je málo údajů o AKS bez elevací úseku ST. Takové práce však nedokážou postihnout skutečný rozsah problému. Mezi důvody pro nedostatek důkazů by mohly patřit (i) menší snaha vyhledávat zdravotní péči ze strany pacientů s asymptomatickým průběhem onemocnění COVID-19 či pouhým podezřením na něj, jak lze soudit podle znepokojujících zpráv o zvýšené incidenci případů mimonemocniční srdeční zástavy (out-of-hospital cardiac arrest, OHCA) a náhlé srdeční smrti na podkladě IM; (ii) obtížná diferenciální diagnostika, protože nelokalizovaná bolest na hrudi může být přítomna i při akutním onemocněním COVID-19 v důsledku základní hypoxemie a tachykardie, jež zase mohou vyvolávat změny na elektrokardiogramu připomínající ischemii myokardu. Na druhé straně dušnost může být jediným symptomem AKS, jež zase u asymptomatických pacientů s onemocněním COVID-19 může být připisována základní pneumonii; (iii) menší pravděpodobnost provedení invazivní koronární angiografie – pro opodstatněné obavy o bezpečnost zdravotnických pracovníků – u pacientů s prokázaným onemocněním COVID-19 a se symptomy a elektrokardiograficky potvrzeným akutním poškozením myokardu.

Akutní IM 2. typu: Studie zjistily, že pacienti s onemocněním COVID-19 často trpí chronickými kardiovaskulárními onemocněními, jako jsou hypertenze, kardiomyopatie, ischemická choroba srdeční nebo srdeční selhání. Všechna tato onemocnění mohou vysvětlovat chronické stabilní zvýšení > 99. percentil URL u IM 2. typu z celé řady důvodů. Za prvé, systémový zánět je spojen s výraznými změnami hemodynamiky včetně tachykardie podmíněné aktivací sympatiku, jež zvyšuje nároky na zásobování myokardu kyslíkem. Za druhé, přímé účinky patogenů a/nebo jejich nepřímé účinky zprostředkované prozánětlivými cytokiny a chemokiny podporují tvorbu ROS, jež jsou spojeny s dysfunkcí mitochondrií včetně rozpojování mitochondriálního řetězce, což má za následek zvýšené využívání kyslíku mitochondriemi, a tedy zvýšené nároky myokardu na kyslík. Dále akutní infekce dýchacích cest mohou vyvolat ARDS, což může vést k hypoxii s následným snížením obsahu kyslíku v tepnách, a tak potenciálně dále omezit zásobování myokardu kyslíkem.

Stejně jako jiná onemocnění vyvolaná koronavirem může i onemocnění COVID-19 být spojeno s uvolňováním řady cytokinů a chemokinů, což může vést nejen k zánětu cév, ale i k abnormální regulaci cévního tonu, a v konečném důsledku ke koronárnímu vazospasmu. Tyto abnormality mohou zase vyvolávat abnormality v perfuzi srdce, a dokonce IM.

Spouštěčem kardiogenního šoku u takto postižených pacientů může být i rozdíl mezi potřebou a skutečným zásobováním myokardu kyslíkem. Zvýšené kardiometabolické nároky spojené se systémovou infekcí nebo sepsí v kombinaci s hypoxií způsobenou akutním onemocněním dýchacích cest mohou porušit rovnováhu mezi požadavky myokardu a aktuálním přívodem kyslíku, a vést k dalšímu poškození myokardu.

Akutní poškození myokardu neischemické etiologie

Stále přibývajícím důkazům naznačujícím, že hlavní příčinou zvýšení hodnot cTn je pravděpodobně akutní poškození myokardu neischemického původu. Mezi běžné etiologie patří myokarditida, tako-tsubo syndrom (stresová kardiomyopatie) a akutní selhání srdce v důsledku buď systolické, nebo diastolické dysfunkce. Poškození myokardu možná způsobují i primární onemocnění nekardiálního původu jako plicní embolie, závažné onemocnění a seps. Příčinou akutního poškození myokardu neischemické etiologie jsou myokarditida a myoperikarditida, jež v přítomnosti onemocnění COVID-19 vyžadují obzvláštní pozornost. Pokles funkce myokardu může vést ke zvýšení plicních diastolických tlaků levé komory a v kombinaci se systémovou vazodilatací může vyvolat snížení krevního tlaku v tepnách při diastole, a dále tak snížit efektivní hnací tlak ve věnčitých tepnách. Tyto hemodynamické změny postihují zvláště subendokardiální vrstvu levé komory, která je nejvíce závislá na perfuzi během diastoly, a tedy nejvíce ohrožená ischemií. Proto studie zaměřené na onemocnění COVID-19 našly výrazné zvýšení hodnot N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP) u pacientů s poškozením myokardu, přičemž některé studie uváděly průměrné koncentrace NT-proBNP 72 pg/ml u pacientů, u nichž došlo ke zotavení, ve srovnání s hodnotou 800 pg/ml u pacientů, kteří zemřeli. Další příčinou akutního poškození myokardu

neischemické etiologie je plicní embolie. Ve studii se 184 pacienty s pneumonií při onemocnění COVID-19, umístěnými na JIP, byla nejčastější trombotickou komplikací plicní embolie (81 %). Tyto údaje vedly k doporučení používat profylaktickou antikoagulaci i bez důkazů z randomizovaných studií. Dalším potenciálním mechanismem akutního poškození myokardu neischemického původu je jeho přímé poškození onemocněním COVID-19 přes receptory pro ACE2, jež jsou přítomny v myokardu a jsou funkčními receptory umožňujícími vstup viru vyvolávajícího onemocnění COVID-19 do organismu. U pacientů se srdečním selháním lze pozorovat vyšší expresi ACE2, což může vysvětlovat jejich zvýšené riziko poškození myokardu po onemocnění COVID-19.

Akutní myokarditida

Dosud byly publikovány výsledky několika malých skupin pacientů a kontrol s myokarditidou v souvislosti s onemocněním COVID-19 s nejrůznějšími klinickými projevy. U pacientů s „ráznou“ imunitní odpovědí se akutní myokarditida může projevit výrazným poškozením myokardu nebo kardiogenním šokem. Je však třeba mít na paměti, že dostupná zjištění více odpovídají „klinickému podezření na myokarditidu“ nebo možnému tako-tsubo syndromu (stresové kardiomyopatii). U pacienta s diagnózou onemocnění COVID-19 a lymfocytární myokarditidou diagnostikovanou pomocí endomyokardiální biopsie prokázala molekulární analýza nepřítomnost genomu viru SARS-CoV-2 v myokardu, což znamená, že zjištění viru SARS-CoV-2 v dýchací soustavě nestačí jako důkaz, že je myokarditida (na základě klinického podezření) vyvolána virem SARS-CoV-2. Dále se epidemiologické projevy onemocnění COVID-19 přesně neshodují s „klasickou“ biopticky potvrzenou myokarditidou. Podle současných doporučených postupů ESC představuje diagnóza virové myokarditidy diagnózu *per exclusionem* stanovenou s jistotou pouze v případě, že genom viru byl prokázán endomyokardiální biopsií spolu s histologicky potvrzenou aktivní myokarditidou. *In vitro* byla prokázána infekce kardiomyocytů (připravených z indukovaných pluripotentních kmenových buněk) virem SARS-CoV-2 a v endomyokardiálních bioptických vzorcích odebraných od pacientů s podezřením na myokarditidu byl identifikován genom viru SARS-CoV-2. Nicméně žádné přímé důkazy o přítomnosti viru SARS-CoV-2 v kardiomyocytech neexistují, protože přítomnost viru sice byla doložena v srdečním intersticiu, ne však v kardiomyocytech, z čehož lze vyvozovat, že přítomnost genomu viru byla výsledkem migrace infikovaných makrofágů.

V nedávné době byly popsány vzácné případy myokarditidy, která sama odezněla a časově souvisela s imunizací mRNA vakcínou proti onemocnění COVID-19, zvláště u mladých mužů (průměrný věk 25 let). Údaje z izraelského ministerstva zdravotnictví naznačují hrubou relativní incidenci (incidence rate) přibližně 24 případů na jeden milion po druhé dávce. Skutečná incidence tohoto nežádoucího účinku však zatím není známa. I když nejsou konkrétní mechanismy zřejmé, pravděpodobně se jedná o imunitně podmíněný mechanismus.

Lze tedy shrnout, že dosud existuje velmi málo důkazů podporujících přímé poškození myokardu infekčním onemocněním COVID-19. I při znalosti rizik v souvislosti

s onemocněním COVID-19, včetně rizika poškození myokardu v důsledku infekčního onemocnění COVID-19, by obavy ze vzácných, nebo dokonce velmi vzácných nežádoucích účinků po imunizaci neměly podkopat důvěru ve význam vakcinace.

Tromboembolie u pacientů s onemocněním COVID-19

Poruchy koagulace včetně arteriální tromboembolie a zvláště VTE představují známé známky těžkého průběhu infekčního onemocnění COVID-19, jež se projevuje hlubokou žilní trombózou, embolií plic a DIC. Jak již bylo uvedeno výše, zánět, aktivace endotelu, zvýšená reaktivita destiček, NETóza, změny v koagulačních faktorech a stáze predisponují k trombóze jak tepen, tak žil. Pokud se týče onemocnění COVID-19, prokázalo několik studií, že hyperinflamace může vést k trombóze plicní mikrovaskulatury a plicní intravaskulární koagulopatii. U 45–90 % pacientů s onemocněním COVID-19 byly nalezeny získané antifosfolipidové protilátky, přesný mechanismus tvorby protilátek a jejich přidružené trombogenity však zůstává nejasný.

Zatímco u všech hospitalizovaných pacientů hrozí nebezpečí rozvoje VTE, hrozí pacientům s ARDS, závažnou sepsí a/nebo pacientům na JIP mnohem větší riziko, a to v souvislosti s faktory specifickými pro jednotlivé pacienty (včetně věku, obezity, sepse, hypoxie v důsledku již přítomného respiračního nebo srdečního selhávání), tak i v souvislosti s faktory, jako jsou sedace, imobilizace, podávání vazopresorů nebo používání centrálních žilních katétrů na JIP. Koagulopatie ukazuje na těžší průběh onemocnění a nepříznivou prognózu, přičemž DIC byla uvedena u 71 % pacientů s onemocněním COVID-19, kteří zemřeli, ve srovnání s pouze 0,6 % přeživších. Dále se v protokolech ze zdravotní pitvy zemřelých s onemocněním COVID-19 popisuje zjevná tvorba mikrotrombů z fibrinu a krevních destiček v plicní vaskulatuře. Zdá se, že pacienti s poškozením myokardu mají ve srovnání s pacienty bez postižení srdce zvýšené hodnoty D-dimerů, fibrinogenu, nízké hodnoty antitrombinu, protrombinový čas (prothrombin time, PT) i aktivovaný parciální tromboplastinový čas (activated partial thromboplastin time, APTT).

V nedávno publikovaných metaanalýzách se u hospitalizovaných pacientů celková odhadovaná incidence VTE v souvislosti s onemocněním COVID-19 pohybovala v rozmezí od 15 % do 21 %. To je u kriticky nemocných pacientů přijatých na JIP čtyřikrát více ve srovnání s ostatními odděleními (23–31 % vs. 7–9 %). Studie rovněž prokázaly, že trombotické komplikace a vyšší mortalita jsou spojeny s věkem a koagulopatií, definovanou jako sponzánní prodloužení PT > 3 s nebo APTT > 5 s. Dále skutečná incidence VTE může být podhodnocena, protože je často obtížné ji u pacientů na JIP diagnostikovat. Navíc plicní embolie může být nedostatečně diagnostikována, protože zhoršení dechové funkce je výrazným projevem současně přítomného ARDS. Zvýšené riziko tromboembolie, o níž je známo, že je spojena s onemocněním COVID-19, může být přítomno i u jiných klinických stavů a onemocnění. Celková incidence ischemických cévních mozkových příhod a IM dosahuje v různých studiích téměř 4 %. V jedné monocentrické studii s malým počtem pacientů a kontrol došlo u 20 pacientů s onemocněním COVID-19 během tří měsíců k rozvoji akutní končetinové ischemie. V mul-

ticentrické studii případů a kontrol s 209 pacienty s kritickým průběhem onemocnění COVID-19 došlo u 9,6 % z nich ke vzniku atypických těžkých trombotických příhod na tepnách. Za pozornost stojí skutečnost, že k rozvoji trombózy docházelo hlavně v cévách nepostížených aterosklerózou a procenta úspěšné revaskularizace byla nižší, než se očekávalo, pravděpodobně ve shodě s tzv. imunotrombotickým modelem.

Ve snaze zmírnit protrombotický stav spojený s onemocněním COVID-19 navrhuji doporučené postupy a oficiální konsenzuální dokumenty provádět standardně trombopropylaxi nízkomolekulárním heparinem (LMWH), nefrakcionovaným heparinem nebo fondaparinuxem spíše než perorálními antikoagulanty – pokud nejsou přítomny kontraindikace – u všech akutně hospitalizovaných pacientů s onemocněním COVID-19. Nefrakcionovaný heparin a LMWH mají protizánětlivé účinky schopné potlačovat zánětlivou odpověď, kterou vyvolává $TNF\alpha$, a částečně brání uvolňování IL-6 a IL-8. Podle některých studií se heparin váže na S-protein viru SARS-CoV-2, a blokuje tak potenciální invazi viru do buněk. Podle některých autorů byla fibrinolytická léčba s tkáňovým aktivátorem plazminogenu (issue plasminogen aktivátor, tPA) u refrakterních případů akutního selhání plic v souvislosti s onemocněním COVID-19 a ARDS spojena se zlepšenou oxygenací, ventilací a hemodynamikou, což podporuje představu, že ukládání fibrinu v (mrtvém) dýchacím prostoru a v plicním parenchymu, spolu s mikrotromby tvořenými fibrinem a krevními destičkami v plicní mikrovaskulatuře, přispívají k rozvoji ARDS a pravostřanného srdečního selhání. Optimální trombopropylaxi včetně samotného režimu, její intenzity a délky je nutno teprve definovat. Podobné názory na trombopropylaxi při onemocnění COVID-19, zvláště u hospitalizovaných pacientů, se objevily i v několika dalších konsenzuálních dokumentech, doporučených postupech a přehledových člancích. Za zmínku stojí skutečnost, že i když význam podávání přímých perorálních antikoagulantů dosud nebyl prokázán, je tato léková skupina stále více používána. Podobně i úlohu fibrinolytické léčby u kriticky nemocných pacientů je teprve nutno ověřit. Odstranit současné nejistoty v tomto směru pomohou výsledky právě probíhajících klinických studií.

Akutní srdeční selhání: pravá komora srdeční při onemocnění COVID-19

Stále větší počet studií přináší důkazy o srdečním selhání u pacientů s onemocněním COVID-19 dokonce i bez dřívě přítomného kardiovaskulárního onemocnění. Postižení srdce u pacientů infikovaných virem SARS-CoV-2 se může projevit jako akutní koronární syndrom při onemocnění COVID-19 (acute COVID-19 cardiovascular syndrome, ACovCS), jehož projevy zahrnují celé spektrum symptomů akutního srdečního selhání. U pacientů hospitalizovaných s onemocněním COVID-19 se incidence akutního srdečního selhání pohybovala v rozmezí od 23 % do 33 %. Jak již bylo uvedeno výše, akutní srdeční selhání může být důsledkem negativních inotropních účinků cytokinů a prozánětlivých ACE/angiotenzinu II, případně poškození myokardu.

Nicméně vzhledem k fyziologickému vztahu s plicním oběhem je onemocnění COVID-19 spojeno s vyšším rizikem selhání pro pravou komoru srdeční. Dysfunkce

a selhání pravé komory mohou přispívat k rychlému zhoršování hemodynamiky, vzniku arytmií a k náhlé smrti, s nimiž se lze setkat u pacientů s onemocněním COVID-19. Ve starších studiích byla v pitevních protokolech zemřelých pacientů se závažným průběhem onemocnění COVID-19 uváděna dilatace pravé komory. S postupující pandemií potvrdily větší studie používající echokardiografické vyšetření u pacientů s onemocněním COVID-19 dilataci pravé komory (12–15 %), dysfunkci pravé komory (16–35 %) a zvýšený tlak v plicnici v systole i při neprokázané kardiomyopatii. U těchto pacientů byla remodelace pravé komory spojena s více než dvojnásobným zvýšením rizika úmrtí. Navíc mnoho pacientů s těžkým průběhem onemocnění COVID-19 vyžaduje ventilaci přetlakem, což zase ovlivňuje předtížení, dotížení i compliance pravé komory a může dále přispívat k jejímu selhání.

Lze tedy shrnout, že výše uvedená pozorování zdůrazňují klinické důsledky vyšetření dysfunkce pravé komory a na základě výsledku lze stratifikovat pacienty s onemocněním COVID-19 podle jejich rizika.

Projevy arytmií

U pacientů s onemocněním COVID-19 představují arytmie častou komplikací. Starší studie s malým počtem hospitalizovaných pacientů a kontrol uváděly incidenci arytmií u 8–17 % pacientů/kontrol na JIP a u 44–60 % zemřelých pacientů. V nedávno provedeném velkém mezinárodním šetření s více než 4 500 pacienty byly arytmie pozorovány u 18 % účastníků, přičemž nejčastější poruchou srdečního rytmu při onemocnění COVID-19 byly fibrilace a flutter síní. Fibrilace a flutter síní, blokáda levého Tawarova raménka, elektrokardiografický (EKG) záznam ukazující na akutní přetížení pravé komory (např. blokádu pravého Tawarova raménka nebo obraz S1Q3T3 na EKG), předčasné komorové tahy i odchylky úseku ST byly spojeny se zvýšenými hodnotami troponinů a zvýšenou mortalitou pacientů s onemocněním COVID-19. Život ohrožující arytmie (komorové tachykardie/fibrilace komor) se mohou vyskytnout u 4–6 % pacientů hospitalizovaných s onemocněním COVID-19 a jsou častější u jedinců se zvýšenými hodnotami srdečních troponinů, takže při diagnostickém vyšetření poškození srdce je nutno vždy monitorovat srdeční rytmus.

I když přesná povaha těchto arytmií není v současnosti známa, existuje několik mechanismů vzniku arytmií při onemocnění COVID-19. S klinickým průběhem onemocnění COVID-19 se shoduje pět patofyziologických stavů, jež mohou predisponovat k vzniku arytmií: (i) již přítomná proarytmie (strukturální srdeční postižení, poruchy funkce iontových kanálů); (ii) přímé kardiotropní účinky viru SARS-CoV-2 nebo hyperinflační odpověď, kterou virus vyvolává. Cytokiny jako IL-2, IL-6 a IL-8 i $TNF\alpha$ mohou vyvolávat poruchy srdečního rytmu. Ovlivňováním funkce iontových kanálů K^+ a Ca^{2+} kardiomyocytů (srdeční zánětlivé kanálopatie) mohou cytokiny přispívat k rozvoji syndromu dlouhého QT (long QT syndrome, LQTS). IL-6 zesiluje proud Ca iontů, typ L, a inhibuje rychle se aktivující repolarizující se proud K iontů zacílením na lidský gen Ether-à-go-go-Related Gene (hERG); tak prodlužuje komorový akční potenciál. Navíc tachykardie související se zánětem, jež jsou výsledkem buď zvýšené sympatické aktivity β -adrenergních receptorů, nebo přímou aktivací

pacemakerových buněk cytokiny, mohou spouštět život ohrožující arytmie, zvláště u pacientů se základním srdečním onemocněním. V jedné studii bylo podávání beta-blokátorů spojeno se sníženým rizikem úmrtí u kriticky nemocných pacientů s onemocněním COVID-19; nicméně protektivní účinek je nutno potvrdit v prospektivních studiích. Již probíhající studie rovněž určí, zda se vybrané proteiny imunitního systému osvědčí jako biomarkery zvýšeného rizika arytmogeneze nebo imunomodulační terapie; (iii) nestabilita kardiopulmonálního systému vyžadující intenzivní péči a ventilaci přetlakem. Arytmie mohou upozorňovat na zhoršování základního onemocnění pacienta. Abnormality elektrolytové rovnováhy v důsledku rychle se zhoršujících funkcí ledvin mohou působit jako potenciální spouštěče a je nutno je důsledně kontrolovat. Nicméně v současné době není známo, zda je incidence arytmii při onemocnění COVID-19 vyšší než při jiných stavech kardiopulmonální tísni; (iv) farmakoterapie s léčivy prodlužujícími interval QT. Prodloužení intervalu QT, jež vyvrcholí vznikem torsades de pointes, může vyvolat několik látek zkoušených v léčbě onemocnění COVID-19, jako jsou hydroxychlorochin a azitromycin. Pokud pacient užívá antiarytmika nebo psychotropní látky, je nutno při jeho příjmu provést vstupní EKG vyšetření. Co je ještě důležitější, je třeba znovu zvážit podávání léčiv prodlužujících interval QT v případech, kdy QTc > 500 ms nebo kdy se QTc prodloužila o ≥ 60 ms. (v) Konečně reziduální dysfunkce myokardu a riziko vzniku arytmii po onemocnění COVID-19 s postižením srdce. Analogicky k myokarditidě se pacientům se sníženou ejekční frakcí levé komory, perzistentními změnami EKG křivky nebo fibrózou prokázanou vyšetřením srdce magnetickou rezonancí (CMR) mohou stát kandidáty dlouhodobého sledování pro možné komplikace v podobě arytmii po prodělaném onemocnění COVID-19. V jistém smyslu tak pandemie měla pozitivní účinek, neboť zrychlila pokrok v oblasti digitálního monitorování zdravotního stavu na dálku, a vedla tak k širšímu využívání těchto služeb v každodenní lékařské praxi v celosvětovém měřítku.

Srdeční zástava

K srdeční zástavě, ať již v nemocnici, nebo mimo ni, dochází u kriticky nemocných pacientů s onemocněním COVID-19 často a je spojena s nepříznivými hodnotami přežití, zvláště u žen a mužů ve věku 80 let a starších. První zkušenosti z fakultní nemocnice poskytující terciární péči v čínském Wuchanu prokázaly velmi nepříznivé hodnoty přežití po srdeční zástavě v nemocničním prostředí (in-hospital cardiac arrest, IHCA). Pouze 4 ze 136 pacientů s IHCA přežilo období 30 dnů a pouze jeden s příznivým neurologickým výsledkem, i když se u 93 % pacientů provádělo monitorování a resuscitace byla zahájena do jedné minuty u 89 % z nich. Do nedávno provedené studie ve Švédsku bylo zařazeno 3 027 jedinců (s OHCA 64,3 % a IHCA 35,7 %). U pacientů s onemocněním COVID-19 bylo zjištěno 3,4- až 2,3násobně vyšší riziko 30denní mortality po OHCA, resp. IHCA ve srovnání s neinfikovanými pacienty. Za zmínku stojí fakt, že tato studie prokázala, že IHCA v přítomnosti svědků byla u osob s onemocněním COVID-19 méně častá, stejně jako monitorování EKG v nemocnici, defibrilovatelný rytmus a defibrilace, což ukazuje na nutnost monitorování srdečního rytmu, jež je

potenciálně život zachraňující. Pravděpodobně hlavními faktory přispívajícími ke vzniku srdeční zástavy v nemocničním prostředí jsou respirační selhání a protrombotické stavy, které byly rozsáhle popsány u pacientů s onemocněním COVID-19. I když chybějí přímé důkazy, že by virus SARS-CoV-2 přímo způsoboval srdeční zástavu, mohla by cytokinová bouře přispívat k multiorgánovému selhání a srdeční zástavě. Tuto hypotézu by mohlo podpořit několik starších pozorování. Po srdeční zástavě a následné resuscitaci často dochází k rozvoji postresuscitačního syndromu (post cardiac arrest syndrome, PCAS). Dominantním rysem PCAS je syndrom systémové zánětlivé odpovědi s vysokými hodnotami cirkulujících cytokinů a spojený s aktivací a poškozením endotelu. Po přidání onemocnění COVID-19 k PCAS se může systémová zánětlivá odpověď ještě více prohloubit. Dále v nedávno provedené studii II. fáze ztlumila blokáda signální dráhy IL-6 tocilizumabem systémový zánět po srdeční zástavě a prokázala zjevný kardioprotektivní účinek. Stejným způsobem lze vysvětlit vznik LQTS a torsade de pointes.

Konečně, v oblastech s vysokou prevalencí je rozumné podporovat provádění resuscitace pouze stlačováním hrudníku a veřejný přístup k defibrilátorům pro zahájení léčby dospělých osob s OHCA laiky, jak se již stalo pravidlem v mnoha programech poskytovatele první pomoci na vyžádání (first responder) v rámci Evropy.

Rozdíly mezi pohlavími v poškození kardiovaskulárního systému při onemocnění COVID-19 a možné mechanismy pohlavního dimorfismu

Spolehlivé odhady rizika pro jednotlivá pohlaví v případě potvrzené infekce a předběžné hodnoty letality v souvislosti s onemocněním COVID-19 stále ještě chybějí, přičemž dostupné údaje jsou pravděpodobně zkresleny neúplnými údaji o průběhu onemocnění a rozdíly v praxi testování mezi jednotlivými zeměmi i uvnitř těchto zemí. Stále přibývají důkazy z USA a západoevropských zemí, které dokládají větší náchylnost žen k infekci virem SARS-CoV-2 minimálně ve věku do 50 let. Naproti tomu u mužů ve všech věkových kategoriích existuje o 20 % vyšší pravděpodobnost hospitalizace s onemocněním COVID-19 vyžadující intenzivní péči; zároveň se u nich uvádí 1,74násobně vyšší riziko úmrtí ve srovnání s ženami. Podobně i hyperinflamace a poškození myokardu jsou intenzivnější u mužů. Na druhé straně rozdíly v incidenci endoteliopatie a trombózy v souvislosti s onemocněním COVID-19 nebyly dosud v klinických studiích zjištěny. Důvody tohoto zvýšeného rizika nejsou zcela jasné. Možným vysvětlením rozdílů v mortalitě po infekci virem SARS-CoV-2 je, že komorbidity jako hypertenze, kardiovaskulární onemocnění, chronická onemocnění plic a tabakismus se vyskytují častěji u mužů než u žen. Zvýšené počty případů onemocnění COVID-19 u mladých žen a vyšší riziko těžkého průběhu a úmrtí u mužů všech věkových skupin případně naznačují možnou úlohu rozdílů mezi pohlavími v biologii a patofyziologii při onemocnění COVID-19. V několika studiích se nicméně objevila hypotéza, že rozdíly mezi pohlavími v případě onemocnění COVID-19 mohou být výsledkem souhry mezi již přítomnými komorbiditami a pohlavně danými biologickými faktory včetně pohlavních chromosomů, pohlavních hormonů i genomických a epi-

genetických rozdílů, vstupu viru SARS-CoV-2 a imunitní odpovědi, jež zase působí na samotné kardiovaskulární onemocnění. Některé z těchto možností vyžadují podrobnější diskusi.

- i. Androgenní signalizace zvyšuje expresi ACE2 a TMPRSS2 v tkáni plic a prostaty. Je prokázáno, že androgen deprivace terapie/podávání blokátorů androgenních receptorů omezují vstup viru SARS-CoV-2 do buněk. Podobně i estrogen může zvyšovat expresi ACE2 v tkáni lidské srdeční síně a byl u něj prokázán imunomodulační účinek. V pilotní studii snížilo podávání progesteronu potřebu suplementace kyslíku a hospitalizace. Účinky estrogenu na expresi ACE2 tak mohou paradoxně napomáhat vstupu viru vyvolávajícího onemocnění COVID-19 a přitom omezovat jeho patogenicitu. Tyto poznatky by mohly alespoň zčásti vysvětlovat příznivější prognózu a menší poškození myokardu i nižší úmrtnost žen ve srovnání s jejich mužskými protějšky.
- ii. Dále gen kódující ACE2 je lokalizován na chromosomu X a je regulován estrogeny. Jeho deaktivace vypíná transkripci jednoho ze dvou chromosomů X u žen (XX) a ve srovnání s muži (XY) brání redundantní genové expresi. Vypnutí však není úplné, protože přibližně u 10 % genů k deaktivaci nedojde. Buňky XX tak nadměrně exprimují geny kódující ACE2 u žen. Je naprosto nezbytné provést studie zkoumající úlohu deaktivace transkripce genů z chromosomu X a jejich regulátorů, což by mohlo představovat hlavní problém při identifikaci pohlavně specifických patogenních faktorů určujících progresi onemocnění COVID-19.
- iii. Navíc je známo, že vrozené i získané imunitní odpovědi jsou u žen intenzivnější a silnější než u mužů. To může pro ženy představovat účinnější nástroj pro boj s infekčními agens a napomáhat odstraňování virů z organismu. Existuje celá řada X-vázaných genů jako IL-13, IL-4, IL-10, XIST, TLR7 a FOXP3, jež mohou být základem pohlavně dimorfní odpovědi a přispívají k silnějším buněčným a humorálním imunitním odpovědím, což rovněž zvyšuje náchylnost žen k autoimunitním onemocněním. Například rozpoznávání virové RNA genem TLR7 je u žen ve srovnání s muži účinnější; výsledkem je intenzivnější sekrece interferonů (IFN) I. typu i odpověď. U žen lze nalézt větší schopnost fagocytózy neutrofilů a makrofágů i tvorbu IL-10, vyšší počty B-buněk a tvorbu protilátek i vyšší počty CD4⁺ T-buněk a aktivovaných T-buněk i větší proliferaci T-buněk než u mužů.
- iv. Je známo, že pohlaví je spojeno s dlouhověkostí. V úspěšném stárnutí hrají zásadní úlohu imunitní zánětlivé odpovědi. Zatímco muži jsou fyzicky silnější, ženy žijí déle. Změny v hodnotách pohlavních hormonů v průběhu života mohou částečně přispívat k rozdílům mezi pohlavími z hlediska imunitních profilů a vnímavosti k infekci v různém věku. Při stárnutí dochází ke snižování podílu naivních T-buněk (které se dosud nesetkaly s antigenem) a posilování funkce monocytů a cytotoxických T-lymfocytů, které je výraznější u mužů, zatímco počty pro muže specifických B-buněk se po 65. roce věku klesají. Navíc byl zaznamenán trend věkově závislého sni-

žování tvorby některých cytokinů. Zvláště rychlost snižování hodnot IL-10 je vyšší u mužů než u žen. Protože IL-10 má v rámci imunitního systému protizánětlivý účinek, může jeho relativně menší produkce souviset se skutečností, že s věkem související pokles různých imunologických parametrů je méně výrazný u žen než u mužů.

Souhrnně lze konstatovat, že pokud se nebudou zkoumat účinky biologického pohlaví, budeme mít i nadále mezery v našich znalostech, a tedy i promarníme příležitost k účinnější reakci zdravotnických systémů na pandemii COVID-19. Větší povědomí o úlohách, které může pohlaví mít, může vést k vypracování personalizovaných preventivních opatření a možností léčby žen i mužů.

Léčba a klinické studie: jak pokračujeme v hodnocení léčiv?

Naléhavá potřeba účinných léčiv vedla k používání kandidátních léčivých látek bez vědecky podložených důkazů o jejich účinnosti. V rámci boje proti onemocnění COVID-19 byly provedeny tisíce klinických hodnocení zkoumajících různá léčiva a preventivní opatření. V následujících odstavcích shrneme ty nejvýznamnější.

Remdesivir

Po zveřejnění výsledků studie Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT)-1 a dvou studií GS-US-540-5774 a GS-US-540-5773, jejichž výsledky měly podpořit žádost o registraci (supportive trials), vydala Evropská léková agentura (European Medicines Agency, EMA) podmíněnou registraci (marketing authorization) látky remdesivir pro léčbu onemocnění COVID-19 u dospělých s pneumonií, kteří potřebují doplňkový kyslík. Studie ACTT-1 s nejspolehlivějším uspořádáním přinesla nejpřesvědčivější důkazy o kratší době pro zotavení ve skupině s remdesivirem ve srovnání s placebovou skupinou (deset vs. pět dní), přitom nebyly nalezeny žádné rozdíly v riziku úmrtí. V listopadu 2020 však Světová zdravotnická organizace (WHO) vydala podmíněčné doporučení nepodávat remdesivir u hospitalizovaných pacientů bez ohledu na závažnost onemocnění, protože v současnosti nejsou k dispozici žádné důkazy, že by remdesivir prodlužoval dobu přežití a zlepšoval další parametry u těchto pacientů. Průběžné výsledky ze studie WHO pod názvem Solidarity naznačují, že remdesivir má malý nebo nulový účinek u pacientů, kteří jsou hospitalizováni s onemocněním COVID-19. Pro schválení nebo zamítnutí registrace léčiv, která by mohla neúmyslně poškozovat zdravotní stav pacientů, je nutno provést větší randomizované kontrolované studie (RCT).

Kortikosteroidy

Multicentrická, randomizovaná, otevřená studie s hospitalizovanými pacienty s onemocněním COVID-19 s akronymem RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy) prokázala nižší úmrtnost na onemocnění COVID-19 u pacientů randomizovaných do skupiny s dexametasonem než u pacientů ve skupině se standardní péčí. Nicméně v podskupině účastníků bez potřeby doplňkového kyslíku při zařazení nebyl ve skupině s dexametasonem

nalezen žádný přínos z hlediska přežití; WHO proto doporučila podávání kombinace dexametason plus remdesivir nebo samotného dexametasonu pouze hospitalizovaným pacientům se závažným nebo kritickým průběhem onemocnění COVID-19. Pokud není dexametason k dispozici, lze místo něj použít jako alternativu glukokortikoidy jako prednison, metyprednisolon nebo hydrocortison.

Nedávno prokázala otevřená randomizovaná kontrolovaná studie 2. fáze s akronymem STOIC (Steroids in COVID-19), že časně zahájené inhalační podávání budesonidu snižuje u dospělých ambulantních pacientů s mírným průběhem onemocnění COVID-19 – ve srovnání s obvyklou péčí – pravděpodobnost potřeby urgentní medicínské péče a zkracuje dobu do zotavení. Údaje ze studie STOIC však nejsou dostatečné a nemohou vyloučit možnost újmy na zdraví při inhalační aplikaci kortikosteroidů jako budesonid nebo ciclesonid ambulantním pacientům s mírným průběhem onemocnění COVID-19 a s normálním zásobováním organismu kyslíkem. U této populace varuje EMA před používáním inhalačních kortikosteroidů. Proto je stále ještě nutné získat spolehlivější důkazy z klinických studií, jež by potvrdily přínos inhalačních kortikosteroidů u ambulantních pacientů s onemocněním COVID-19.

Chlorochin/hydroxychlorochin, azitromycin, lopinavir/ritonavir

V časně fázi pandemie se u pacientů s onemocněním COVID-19 ve velké míře používaly hydroxychlorochin a chlorochin. Tyto dvě látky byly po celá desetiletí základem léčby a snah o vymýcení malárie a autoimunitních onemocnění. První malé studie hodnotící podávání hydroxychlorochinu neprokázaly žádný klinický přínos. V následující velké multicentrické studii RECOVERY byla 28denní mortalita hospitalizovaných pacientů s onemocněním COVID-19 ve skupině s léčbou hydroxychlorochinem dokonce ještě vyšší než ve skupině s obvyklou péčí (62,9 % vs. 59,6 %). Dále kombináční léčba hydroxychlorochinem a antibiotikem azitromycinem může prodloužit interval QT; výsledkem je zvýšené riziko náhlé smrti a dalších nežádoucích účinků. Postupné vyhodnocování údajů získávaných ze studie RECOVERY neprokázalo ani u kombinace lopinavir/ritonavir žádný zjevně přínosný účinek z hlediska 28denní mortality pacientů hospitalizovaných s onemocněním COVID-19 ve srovnání s obvyklou péčí. Uvedená zjištění potvrdila průběžné výsledky studie WHO s názvem Solidarity. Tato studie dospěla k závěru, že léčebné režimy s remdesivirem, hydroxychlorochinem, lopinavirem a interferonem mají malý nebo nemají žádný účinek na mortalitu, nutnost zahájit ventilaci i na délku pobytu v nemocnici v souvislosti s onemocněním COVID-19. Tyto neuspokojivé výsledky nutně vyvolávají otázku, zda je vhodné podávat pacientům s onemocněním COVID-19 jakékoli léky ještě před dokončením velkých randomizovaných kontrolovaných studií.

Imunomodulační léčba v nemocnici

Bouřlivá hyperinflamační odpověď na virovou infekci vedla v prvních fázích pandemie k přehodnocení původního účelu použití několika léčiv schopných ovlivnit imunitní odpověď včetně inhibitorů IL-1 (anakinra) a IL-6 (sa-

rilumab, siltuximab, tocilizumab). Studie z poslední doby s těmito imunomodulačními léčivy přinesly protichůdné výsledky. Podávání tocilizumabu bylo často spojeno se zlepšením léčebného výsledku a sníženou mortalitou, zatímco důkazy o účinnosti léčiv anakinra, siltuximab nebo sarilumab u onemocnění COVID-19 jsou v současné době nedostatečné. Značné obavy ve spojitosti s inhibicí interleukinů u pacientů s onemocněním COVID-19 vyvolává riziko středně- a dlouhodobých nežádoucích účinků v podobě sekundárních infekcí; tato možnost se zatím dále vyhodnocuje. Další výzkum se musí zaměřit na charakteristiky pacientů a onemocnění, u nichž bude imunomodulační léčba pravděpodobně nejprínosnější, snad i na pátrání po případné spojitosti mezi účinky těchto léčiv, vstupními hodnotami biomarkerů zánětu jako IL-1, IL-6 a CRP a hojením myokardu.

Neutralizující monoklonální protilátky pro vysoce rizikové pacienty s onemocněním COVID-19

Údaje naznačující, že nepřetržitá replikace viru SARS-CoV-2 předpovídá závažnost průběhu onemocnění COVID-19, vedly k vývoji léčiv s cílem zabránit progresi onemocnění COVID-19 od samého nástupu infekce. Ve třech starších studiích snížilo podávání neutralizujících monoklonálních protilátek (monoclonal antibody, mAb) REGN-COV2 (kombinace casirivimabu a imdevimabu) nebo kombinace bamlanivimabu a etesevimabu statisticky významně zátěž virem SARS-CoV-2 i počty hospitalizací pro onemocnění COVID-19 a mortalitu – v srovnání s placebem – ambulantních pacientů s nedávno diagnostikovaným onemocněním COVID-19 bez potřeby doplňkového kyslíku. U hospitalizovaných pacientů vyžadujících vysokoprůtokovou ventilaci kyslíkem nebo mechanickou ventilaci nebyl nalezen žádný přínos, a výsledky léčby byly dokonce možná horší, pravděpodobně proto, že v pozdějších stádiích onemocnění hrají větší úlohu zánět a trombóza spíše než samotná replikace viru.

Evropská léková agentura schválila podmínečnou registraci neutralizujících monoklonálních protilátek a americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) je schválil pro použití při mírném až středně těžkém průběhu onemocnění COVID-19 u pacientů ve věku 12 let a starších, u nichž onemocnění COVID-19 nevyžaduje doplňkový kyslík a u nichž existuje vysoké riziko progresse onemocnění COVID-19 do těžkého stadia.

Monoklonální protilátky proti viru SARS-CoV-2 lze podávat jak v prevenci, tak v léčbě infekce, protože jsou navrženy tak, aby blokovaly přichycení viru a jeho vstup do lidských buněk, a tak virus neutralizovaly. V případě bamlanivimabu/etesevimabu a casirivimabu/imdevimabu se jedná o rekombinantní humánní neutralizující monoklonální protilátky IgG1 beze změny v Fc oblastech. Tyto monoklonální protilátky se vážou na různá místa receptorové vazebné domény S proteinu viru SARS-CoV-2, a znemožňují tak navázání viru na povrchový receptor pro ACE2 hostitelské buňky. Zásadní přínos schválených monoklonálních protilátek v boji proti pandemii COVID-19 stále ještě omezuje několik faktorů včetně potřeby jejich výroby v masovém měřítku a potřeby rychlé změny v cestě podání na formy nevyžadující nemocniční prostředí.

Léčba inhibitory serinových proteáz

Camostat mesylát a nafamostat mesylát jsou účinné inhibitory TMPRSS2 používané v léčbě pankreatitidy a DIC. V poslední době se obě látky osvědčily jako slibná antivirotika v léčbě onemocnění COVID-19. Studie se zvířaty a *in vitro* lidskými buňkami prokázaly, že nafamostat mesylát, camostat mesylát a jejich aktivní metabolit GBPA (4-(4-guanidinobenzoyloxy)phenylacetic acid) blokuje TMPRSS2, brání tak primingu S-proteinu viru, a tedy i fúzi viru s buněčnou membránou. Studie se zvířaty navíc ukázaly, že camostat mesylát by mohl snižovat tvorbu transformujícího růstového faktoru β (transforming growth factor- β) a s tím související fibrózy. Nicméně v nedávno provedené multicentrické RCT neprokázal camostat mesylát v dávce 200 mg třikrát denně – ve srovnání s placebem u hospitalizovaných pacientů s onemocněním COVID-19 – klinické zlepšení, nezabránil progresi onemocnění do stadia vyžadujícího hospitalizaci na JIP, ani nesnížil mortalitu. Dosud probíhající klinické studie pomohou zjistit, zda by camostat mesylát nebo nafamostat mesylát, podávané ve vyšších dávkách nebo ve velmi časně fázi onemocnění COVID-19, mohly účinně zabránit progresi tohoto onemocnění.

Buněčná léčba u onemocnění COVID-19

Pro možné klinické použití v regenerační medicíně i pro jejich protizánětlivé, imunomodulační, antifibrotické a regenerační vlastnosti byly důkladně studovány mesenchymální kmenové buňky (mesenchymal stem cell, MSC) a buňky z kardiosféry (cardiosphere-derived cell, CDC). Mesenchymální kmenové buňky lze izolovat a pěstovat z řady lidských tkání, včetně lidské pupeční šňůry (human umbilical cord, hUC). Buňky z kardiosféry jsou vlastní srdeční kmenové buňky s odlišným antigenovým profilem (CD105⁺, CD45⁻, CD90^{low}) a obsahují malé množství kmenových buněk exprimujících antigen c-kit⁺ jako domnělých srdečních progenitorových buněk. Podle jedné hypotézy mohou buňky MSC a CDC tlumit zánět a ARDS a mírnit tvorbu žizev i rozvoj fibrózy po poškození myokardu při onemocněním COVID-19. Dále se vzhledem k nízké expresi ACE2 a TMPRSS2 na povrchu buněk MSC a CDC předpokládá jejich odolnost vůči infekci virem SARS-CoV-2.

Údaje podporující intravenózní aplikaci hUC-MSK pacientům s onemocněním COVID-19 jsou omezené na malé pilotní otevřené nekontrolované studie. Tyto studie popsaly zlepšení hodnot zánětlivých biomarkerů jako CRP a cytokinů, prodloužení přežití i možnost omezit rozvoj fibrózy spojený s postcovidovým syndromem, je však nutno poznamenat, že zjištěné rozdíly nebyly statisticky významné. Údaje podporující intravenózní podávání alogenních CDC (označené jako CAP-1002) jsou omezeny na jedinou kohortu šesti pacientů se závažným průběhem onemocnění COVID-19 dříve léčených ze soucitu tocilizumabem. Studie popsala příznivý profil bezpečnosti a snášenlivosti buněčné terapie s CAP-1002, s následným zlepšením klinického stavu, hodnot prozánětlivých biomarkerů, srdečních troponinů a D-dimerů u většiny pacientů již během hospitalizace.

Interpretace výsledků uvedených studií je dále omezena chybějící randomizací, malou velikostí vzorku a změnou zařazovacích kritérií z pouze pacientů s invazivní me-

chanickou ventilací na zařazování i pacientů s neinvazivní ventilací. Další obavou spojenou s buněčnou terapií je profil bezpečnosti při dlouhodobém sledování.

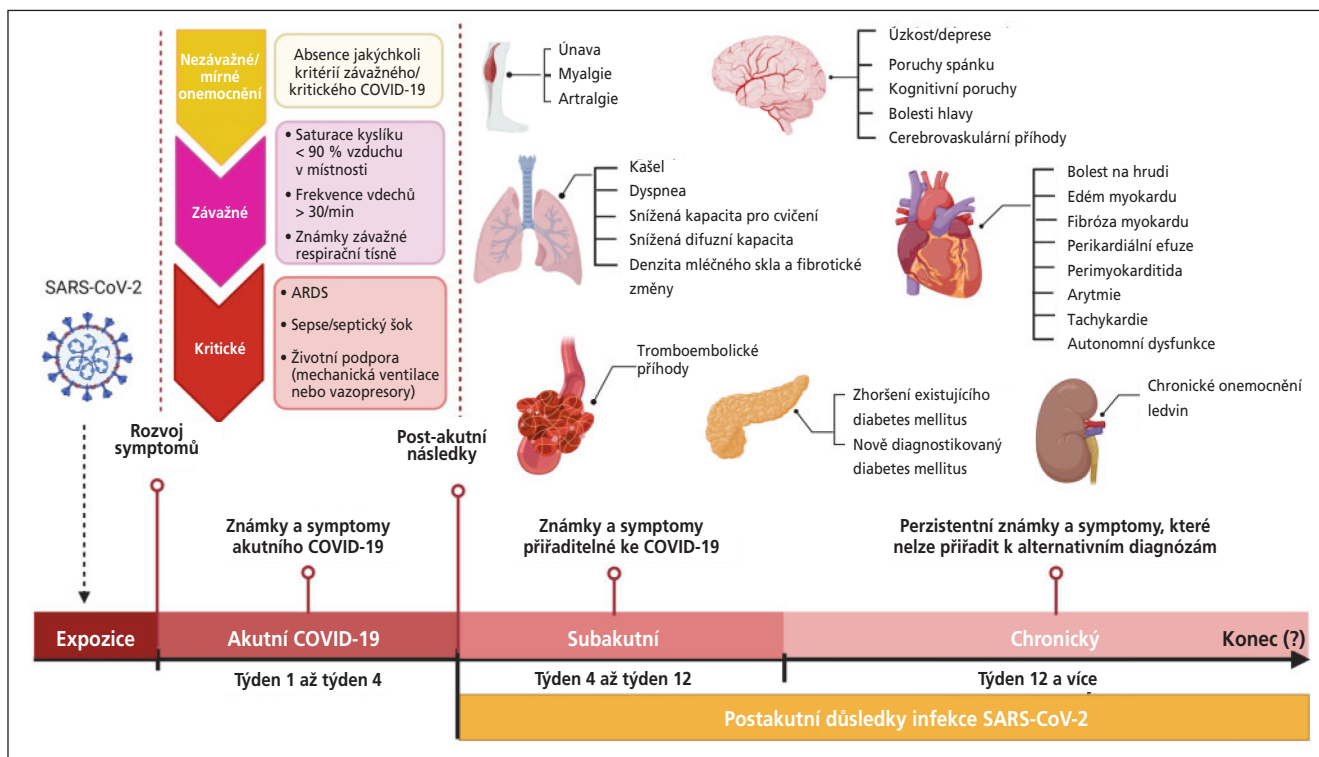
Dosud nebyla pro léčbu onemocnění COVID-19 schválena žádná léčiva produkovaná buňkami MSC a CDC. Úlohu buněčné terapie v léčbě onemocnění COVID-19 by měla pomoci vymezit řada v současnosti probíhajících studií včetně projektu Intravenous Infusion of CAP-1002 in Patients With COVID-19 (INSPIRE).

Důsledky onemocnění COVID-19 po akutní fázi

Velká část pacientů infikovaných virem SARS-CoV-2 se během několika měsíců po propuštění z nemocnice plně zotaví a dál pociťuje vysilující a psychicky náročné symptomy jako únavu, dušnost, bolest na hrudi, palpitace, tromboembolické příhody, myalgie, úzkost, deprese i sníženou kvalitu života. Tyto symptomy, často označované termínem „dlouhý COVID“ (long COVID) nebo postcovidový syndrom (post-acute COVID-19 syndrome), mohou přetrvávat po celé měsíce i bez detekovatelné virové infekce a liší se ve své podobě i intenzitě. Podle údajů z poslední doby více než 13 % infikovaných jedinců bude nejspíše uvádět symptomy postcovidového syndromu přetrvávající po dobu čtyř týdnů, u 4,5 % po dobu osmi týdnů, přičemž 2,3 % jedinců uvádí symptomy po dobu 12 týdnů. Tyto postakutní dozvuky onemocnění COVID-19 jsou zdrojem značného znepokojení a obav, protože potenciálně postihují miliony lidí po celém světě, zvyšují výdaje na zdravotní péči a dále zhoršují jejich zdravotní postižení.

První velkou výzvou při léčbě postcovidového syndromu je formulování obecně přijaté definice, kterou je nutno teprve vypracovat. Nedávno navrhla americká organizace National Institutes of Health (NIH) pro označení těchto účinků souhrnný termín „Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC)“, tedy postakutní důsledky infekce virem SARS-CoV-2. Studie z poslední doby doporučily, aby definice syndromu zahrnovala dvě položky: (i) subakutní nebo perzistentní symptomatické onemocnění COVID-19, což zahrnuje známky a příznaky trvající od 4 do 12 týdnů po fázi akutní infekce, které lze připsat na vrub samotného onemocnění COVID-19, a (ii) syndrom chronického onemocnění COVID-19 nebo jeho dozvuky, do kterého patří známky a příznaky přetrvávající nebo přítomné i po 12 týdnech od nástupu akutní fáze onemocnění COVID-19, které nelze připsat na vrub jiným diagnózám.

Zprávy o zdravotním stavu od dvou měsíců do šesti měsíců od propuštění z nemocnice ukazují, že nejčastějšími symptomy uváděnými pacienty jsou únava/svalová slabost (50–63 %), kašel (15 %), dušnost/námahová dušnost (23–43 %), artralgie (27 %), bolest na hrudi (22 %), nepřetržitě palpitace/arytmie (5 %), ztráta paměti (34 %), úzkost/deprese (23 %), snížená schopnost soustředit se (28 %) a poruchy spánku (26–31 %). Dvě velké kohortové studie z poslední doby zjistily, že u 14–30 % pacientů s onemocněním COVID-19 došlo během čtyř měsíců po akutní fázi onemocnění k rozvoji klinických důsledků vyžadujících zdravotní péči nebo příjem do nemocnice.



Obr. 4 – Postakutní důsledky infekce virem SARS-CoV-2. Podle současné literatury lze postakutní důsledky infekce virem SARS-CoV-2 definovat jako přetrvávající známky a příznaky nebo dlouhodobé komplikace přítomné více než čtyři týdny po nástupu symptomů. Obrázek shrnuje nejčastější symptomy a komplikace. Obrázek by vytvořen s použitím softwaru BioRender.com.

Zatímco se pracuje na definici klinicko-patologické jednotky „long COVID“ neboli PASC, nejsou základní příčiny symptomů postcovidového syndromu stále ještě zcela známy. Může se jednat o výsledek různých mechanismů, jako jsou poškození buněk v důsledku přímé invaze viru, systémovou hyperinflamaci, prokoagulační stav vedoucí k pozánětlivé fibrotizaci srdce a plic, snížení difuzní kapacity plic, srdeční dysfunkci, trombotickou mikroangiopatii nebo částečně *in situ* rozpuštěné emboly omezující proudění krve a postakutní tromboembolii. Časový průběh progresu a nejčastější symptomy a komplikace postcovidového syndromu shrnuje obrázek 4.

Možné mechanismy postcovidového syndromu

Postcovidový syndrom může mít řadu příčin. Jistou úlohu mohou například hrát autoprotilátky; k syndromu snad mohou přispívat i rezervoáry viru nebo stále ještě přítomné fragmenty RNA nebo proteinů viru. Systémová zánětlivá odpověď na onemocnění COVID-19 se spoluúčastí IL-1, IL-6 a TNF α mohou zvyšovat fibrotizaci myokardu při remodelaci srdce. Ze stále přibývajících důkazů lze usuzovat, že mezi příčiny symptomů postcovidového syndromu by mohly patřit i nevhodná sinusová tachykardie (inappropriate sinus tachycardia, IST) a syndrom posturální ortostatické tachykardie (postural orthostatic tachycardia syndrome, PoTS). Dysfunkce autonomního nervového systému po virové infekci, vedoucí ke vzniku IST a PoTS, byla popsána již dříve. Jedná se pravděpodobně o výsledek zvýšené katecholaminergní aktivity a zvýšených hodnot zánětlivých cytokinů, jako jsou IL-1, IL-6, TNF- α a autoprotilátek působících na kanály Ca $^{2+}$, K $^{+}$

nebo Na $^{+}$ v srdci s arytmogenními účinky v nepřítomnosti zjevných myokardiálních lézí. Lze shrnout, že přesná příčina postcovidového syndromu není v současnosti známa a zjištění spouštěcích mechanismů bude stát ještě hodně úsilí; může si vyžádat multidisciplinární přístup zvažující dlouhou řadu cílových orgánů ovlivňovaných onemocněním COVID-19. V následujícím textu uvádíme první pokusy v tomto směru.

Důsledky pro srdce a komplikace

Mezi onemocněním COVID-19 a srdcem existuje obousměrný vztah. U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním existuje vyšší riziko těžkého průběhu onemocnění COVID-19 a úmrtí. Naopak byly u pacientů zotavujících se z onemocnění COVID-19 pozorovány otoky myokardu, fibrotizace a přidružené komplikace. Ze skenů pořízených při vyšetření srdce CMR vyplývá, že k poškození srdce dochází přibližně u 80 % pacientů a zánět myokardu přetrvává u 60 % pacientů s mediánem 71 dní od stanovení diagnózy onemocnění COVID-19, a to dokonce i u asymptomatických pacientů. Za zmínku stojí fakt, že při srovnání se zdravými kontrolami vykazují pacienti, kteří se zotavili z onemocnění COVID-19, nižší ejekční frakci levé komory, vyšší objemy levé komory, pozdní sycení gadolinem (LGE) ukazující na předchozí ireverzibilní poškození myokardu (nekroptóza, fibróza) i na zánět perikardu. Tito pacienti navíc vykazují silnější nativní T1-signal naznačující rozšíření intersticiálního prostoru v důsledku fibrotizace a nativní T2-signal ukazující na přítomnost otoku nebo nekrozu myokardu. Tyto nálezy korelují s vyššími hodnotami troponinu naměřenými vysoce citlivými metodami.

U podskupiny pacientů po endomyokardiální biopsii byly navíc zjištěny aktivní lymfocytární záněty. Podobné výsledky byly popsány v jiných malých studiích s pacienty, kteří se zotavili z onemocnění COVID-19. Je třeba poznamenat, že až 12 % těchto pacientů mělo v anamnéze revaskularizační výkon nebo IM. Naproti tomu jiná studie neprokázala myokarditidu, i když na CMR skenu byly přítomny známky drobných změn ve struktuře a funkci myokardu i ustupující zánět perikardu ve 30 % případů.

Celkem vzato tato pozorování podporují hypotézu, že abnormality tkáně myokardu, zjištěné vyšetřením CMR, jsou během zotavování z onemocnění COVID-19 časté. Přítomnost fibrózy myokardu je znepokojující, protože pokročilá srdeční selhávání může vést k řadě komplikací včetně arytmií.

Zesílený T1-signal při vyšetření metodou CMR nicméně není specifický pro otok ani akutní zánět myokardu, jak je tomu v případě difúzní fibrózy nebo infiltrace. Podobně i LGE ukazuje na předchozí poškození myokardu bez ohledu na to, kdy k tomuto poškození došlo. Dále odlišení ischemické od neischemické etiologie při použití LGE u vysoce rizikových pacientů může zjišťovat příhody před infekcí virem SARS-CoV-2. Například je dobře známo, že u 15–33 % pacientů s alespoň jedním kardiovaskulárním rizikovým faktorem je přítomna tichá ischemie, takže potenciálně mohou mít „ischemický typ“ LGE.

Abnormality zjištěné zobrazovacími metodami a riziko budoucích srdečních příhod

Vztah mezi abnormalitami zjištěnými zobrazovacími metodami a rizikem budoucích srdečních příhod je předmětem dalšího výzkumu. Při sledování pacientů s onemocněním COVID-19 a postižením srdce po akutní fázi onemocnění může být užitečné systematické hodnocení fibrotizace myokardu (zobrazovací metoda/histologie); dokonce je bezpochyby nutné.

Navíc je nutno objevit nové, neobvyklé biomarkery kardiovaskulárního onemocnění. Jako cenné se ukázaly být cirkulující RNA biomarkery díky svému biologickému významu, dynamické regulaci v odpovědi na onemocnění, tkáňové specifitě a dostupnosti. Jedna nedávno provedená studie například prokázala, že lidská mikroRNA s označením has-miR-Chr8:96 je schopna rozpoznat pacienty s myokarditidou od pacientů s IM při senzitivitě a specifitě vyšší než 90 %.

Postakutní plicní projevy a riziko budoucích srdečních příhod

V kohortových studiích byly při vyšetření metodou CT po šesti měsících sledování u třetiny pacientů nalezeny reziduální denzity mléčného skla a progresivní změny přímomínajících fibróz. Navíc nejčastějším fyziologickým nálezem, vyskytujícím se častěji u pacientů se změnami připomínajícími fibrózu, bylo snížení difúzní kapacity plic, což ukazovalo na přetrvávající poškození mikrovaskulatury.

Někteří investigátoři navrhli kombinovaný fyziologický přístup se sledováním pomocí zobrazovacích metod s cílem určit perfuzi tkání, přičemž by se použily nové metody CT a kombinace standardních metod vyšetřením ventilace a perfuze jednofotonovou emisní výpočetní tomografií s CT angiografií plic, umožňující definovat základní pří-

činy dlouhodobě přetrvávajících symptomů a vypracovat strategii léčby.

Vzhledem k obrazu *in situ* trombotické mikroangiopatie a cévní endoteliitidy zůstávají hlavními předměty dalšího výzkumu dopad reziduální zátěže tromby a možné hemodynamické důsledky onemocnění COVID-19, jako jsou chronická tromboembolická nemoc, chronická plicní hypertenze a nežádoucí remodelace pravé komory.

Postakutní tromboembolické příhody

Větší část výzkumu se zaměřila na riziko tromboembolických příhod během akutní fáze onemocnění COVID-19, přičemž několik studií se soustředilo na postakutní fázi onemocnění. Důkazy, které jsou v současnosti k dispozici, jsou protichůdné. V jedné studii dosáhlo kumulativní riziko vzniku VTE 45 dní po propuštění z nemocnice hodnoty 0,2 %. U jiné kohorty se uváděla incidence VTE po propuštění z nemocnice ve výši 4,8 na 1 000 případů a nelišila se statisticky významně od hodnot incidence VTE po propuštění z nemocnice u jiných akutních onemocnění v roce 2019. V jedné monocentrické studii dosáhla kumulativní incidence trombózy (včetně plicní embolie, intrakardiálních trombů a ischemické cévní mozkové příhody) 30 dní po propuštění hodnoty 2,5 %. Podobné výsledky byly popsány i u jiné kohorty.

Jak již bylo uvedeno výše, výskyt trombózy v souvislosti s onemocněním COVID-19 ukazuje na působení imunitní trombózy (řízené trombózy) buď přímo interakcí s receptorem pro ACE2, nebo nepřímo spuštěním hyperinflamace (obr. 3). Podobně riziko trombotických příhod v postcovidovém syndromu může souviset s trváním a závažností hyperinflamace. Bohužel absence údajů o délce trvání hyperinflamačního stavu po akutní fázi a absence velkých prospektivních kohort a randomizovaných kontrolovaných studií omezuje naši schopnost stratifikovat riziko postakutních tromboembolických příhod a zdůrazňuje nutnost získat odpověď na dosud nezodpovězenou otázku ohledně tromboprolaxe po propuštění z nemocnice.

Metabolické důsledky onemocnění COVID-19 a diabetu

Vztah mezi onemocněním COVID-19 a diabetem je složitý a obousměrný. U pacientů s diabetem existuje zvýšené riziko závažného průběhu onemocnění COVID-19 a úmrtí. Onemocnění COVID-19 zase vyvolává poruchu glukózového metabolismu, o níž je známo, že přispívá k rozvoji systémové infekce. U pacientů s onemocněním COVID-19 byly popsány nový rozvoj diabetu a těžké komplikace již přítomného diabetu jako inzulinová rezistence, diabetická ketoacidóza, hyperosmolarita i komplikace mikrovaskulární a makrovaskulární. Podobně i během vypuknutí infekce virem SARS-CoV-1 byl u pacientů bez diabetu nebo užívání steroidů v anamnéze často diagnostikován nový rozvoj diabetu. ACE-2 a TMPRSS2 se sice exprimují na β -buňkách Langerhansových ostrůvků, není však jisté, zda to stačí pro rozvoj nově diagnostikovaného diabetu. Jedna studie prokázala, že virus SARS-CoV-2 infikuje Langerhansovy ostrůvky a replikuje se v kulturách lidských Langerhansových ostrůvků, kde vyvolává morfologické, transkripční a funkční změny včetně sníženého počtu inzulin secernujících granulí v β -buňkách a poruchy glukózou stimulované sekrece inzulinu. Tato studie rovněž

popsala přítomnost N-proteinu viru v exokrinních buňkách pankreatu a v β -buňkách exprimujících homeobox protein NKX6.1, transkripční faktor hrající naprosto zásadní úlohu ve fungování a v proliferaci β -buněk Langerhansových ostrůvků v pitevnických nálezech. Mezi další navrhované mechanismy patří zvýšená inzulinová rezistence v důsledku hypercytokinémie s uvolňováním cytokinů, jako jsou IL-6 a TN α ve spojení s oxidačním stresem, glykosylace receptorů pro ACE2, aktivace osy Ang II-ACE2-Mas receptor v důsledku navázání β -buněk na receptor pro ACE2 a vaskulární endoteliální buňky s indukci fibroprorodukce. Tato zjištění podporují hypotézu možného diabetogenního účinku infekce virem SARS-CoV-2 a vyvolávají značné obavy a znepokojení vzhledem k tomu, že diabetes přispívá k rozvoji aterosklerózy a ischemické choroby srdeční.

Nicméně stále ještě existuje několik otázek, které zatím nebyly zodpovězeny: (i) Jaké je přesné riziko náhlého rozvoje diabetu při onemocnění COVID-19? (ii) Zhoršuje onemocnění COVID-19 přirozený vývoj onemocnění u pacientů s již přítomným diabetem? (iii) Zvyšuje onemocnění COVID-19 dlouhodobou predispozici k diabetické ketoacidóze? (iv) Lze po akutní fázi onemocnění COVID-19 dosáhnout regrese diabetu?

Závěry a další vývoj

Vzhledem k tomu, že víme o samotné existenci viru SARS-CoV-2 pouze dva roky, je vlastně obdivuhodné, kolik jsme se toho dozvěděli o jeho epidemiologii a patofyziologii. S rozšiřováním našeho poznání tohoto onemocnění se zvyšuje shoda v tom, že COVID-19 je makro- i mikrovaskulární onemocnění, což znamená, že ve velké míře postihuje i kardiovaskulární systém. Přestože klinický i základní výzkum reagoval na výzvu v podobě onemocnění COVID-19 velmi pružně, zůstává většina otázek nezodpovězených, protože naše poznatky o patofyziologii onemocnění se stále teprve hromadí, je třeba se jimi dále zabývat a dále je rozšiřovat další formou dalšího výzkumu. Skutečně hlavní a zásadní naléhavé otázky zní následovně:

- i. Proč existuje u starších pacientů, mužů a jedinců s kardiometabolickými rizikovými faktory vyšší riziko těžkého průběhu onemocnění COVID-19? Pozorování ukazují na možnou úlohu – mezi jinými dalšími možnými modifikátory závažnosti onemocnění, jako jsou systémová hypertenze a stárnutí vedoucí k chronickému zánětu nízké intenzity, jež může zhoršit akutní orgánové selhání vyvolané onemocněním COVID-19 – „exposomu metabolického onemocnění“ včetně životosprávy z hlediska stravování, poruch glykemie, obezity a sedavého způsobu života. Je proto absolutně nezbytné přesně popsat základní faktory závažnosti a klinických projevů onemocnění, zvláště při zvažování rizik spojených s epidemií onemocnění COVID-19. Významný vliv na odpověď na farmakologické intervence má věk pacienta. Bylo by jistě vhodné navrhnout studie zaměřené výhradně na starší jedince. Konečně stárnutí je spojeno s oxidačním stresem a imunitní senescencí, a ztěžuje tak odpověď imunitního systému na útok

viru. Hodnocená populace případně randomizované kontrolované studie musí ideálně reprezentovat populaci s nejvyšším rizikem onemocnění, která se obtížně léčí v klinické praxi.

- ii. Jak můžeme lépe řešit selhání mikrocirkulace při onemocnění COVID-19 a individualizovat možné léčebné postupy? Přetrvávající přítomnost viru SARS-CoV-2 a virové RNA může fungovat jako potenciální rezervoár viru. Virus SARS-CoV-2 a jeho RNA mají tendenci vyvolat zánětlivou odpověď stimulující dysfunkci endotelu, zrychlující proces aterosklerózy, vyvolávající hyperkoagulabilitu a mikrovaskulární trombózu. Proto je třeba mít k dispozici a používat nové a prognostické biomarkery v kombinaci s genetickými rozdíly a funkčním testováním. Aby bylo možno vyrovnat se s touto výzvou, je třeba vytvořit rozsáhlou mezinárodní interdisciplinární síť s účastí odborníků z klinických i neklinických oborů. Jedním z prvních příkladů takové spolupráce je projekt EUCardioRNA COST Action CA17129, který se bude snažit identifikovat biomarkery RNA ve spojení s umělou inteligencí.
- iii. Jaký bude dopad poškození myokardu na dlouhodobý funkční stav, kvalitu života a rizika vzniku arytmií? Proč jsou někteří lidé náchylnější k závažné klinické manifestaci onemocnění než jiní? Jaké jsou základní biologické mechanismy tohoto jevu? Například tolerance zátěže je parametr, který musí u této skupiny pacientů s postcovidovým syndromem zkoumat kardiolog. Diagnostický a prognostický význam plicní fibrózy a fibrózy myokardu při onemocnění COVID-19 je nutno teprve určit. Systematické sledování pacientů s onemocněním COVID-19 s hlubokým/detailním a úplným klinickým a biologickým fenotypem umožní vyhledávání pacientů s rizikem, aby jim bylo možno poskytovat personalizovanou péči a s cílem zabránit dalšímu rozvoji náchylnosti/vnímavosti a expozici dlouhodobým následkům.
- iv. Je dlouhodobé riziko PASC u jedinců infikovaných virem SARS-CoV-2 a přitom bez symptomů podobné a úměrně vyšší ve srovnání s jedinci se symptomy? Přibližně 25 % jedinců, kteří prodělali onemocnění COVID-19, se ještě měsíc poté, co onemocněli, potýká se symptomy, a přibližně 10 % uvádí symptomy přetrvávající i po 12 týdnech. Onemocnění COVID-19 je „nové onemocnění“, kvůli kterému se komunita pracovníků ve výzkumu a obecněji celý svět vydávají do „dosud neprobádaných oblastí“. Musíme usilovat o vytvoření rozsáhlé sítě vědců a laboratoří po celé Evropě, která umožní multidisciplinární přístup k řešení současné pandemie.

Literatura*

1. Cenko E, Badimon L, Bugiardini R, et al. Cardiovascular disease and COVID-19: a consensus paper from the ESC Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation, ESC Working Group on Thrombosis and the Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC), in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Cardiovasc Res* 2021;117:2705–2729. <https://academic.oup.com>

* Všechny další odkazy lze nalézt v původním fulltextovém dokumentu.