

# Ochorenie COVID-19 a kardiovaskulárny systém

## The COVID-19 -Disease and the Cardiovascular System

Péč, M.J.<sup>1</sup>, Kučeriková, M.<sup>2,3</sup>, Sokol, J.<sup>2</sup>, Galajda, P.<sup>1</sup>, Mokáň, M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I. interná klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin

<sup>2</sup>Klinika hematológie a transfuziológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin

<sup>3</sup>Onkologické centrum, Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: martinjpec@gmail.com

### Súhrn

Celosvetová pandémia, ktorá sa začala v roku 2019 vo Wuhane v Číne má potenciál dlhodobo ovplyvňovať najrôznejšie aspekty nášho života. Jedným z nich je aj kardiovaskulárna morbidita a mortalita. SARS-2-CoV (Severe Acute Respiratory Syndrome – Coronavirus 2) spôsobujúci ochorenie COVID-19, môže prostredníctvom ACE2 (angiotenzín konvertujúci enzým-2) receptora infikovať srdce, vaskulárne tkanivá i cirkulujúce bunky. Zvýšené riziko infarktu myokardu, myokarditídy, arytmií, venózneho trombembolizmu a kardiomyopatií napodobňujúcich STEMI sú najčastejšie kardiovaskulárne komplikácie popísané u pacientov s ochorením COVID-19. Kardiovaskulárne následky majú za následok horšiu prognózu u pacientov s COVID-19, preto je dôležité u pacientov myslieť na možné kardiovaskulárne komplikácie a včasným terapeutickým zásahom im predchádzať.

**Kľúčové slová:** myokarditída, srdcové zlyhanie, akútny infarkt myokardu, arytmia, venózny trombembolizmus

### Abstract

The global pandemic, which began in 2019 in Wuhan, China, has the potential to affect various aspects of our lives in the long term. One of them is cardiovascular morbidity and mortality. SARS-2-CoV (severe acute respiratory syndrome - coronavirus 2), which causes the COVID-19 disease, can infect the heart, vascular tissues and circulating cells via the ACE2 (angiotensin converting enzyme-2) receptor. The increased risk of myocardial infarction, myocarditis, arrhythmias, venous thromboembolism and STEMI-mimicking cardiomyopathies are the most common cardiovascular complications described in patients with COVID-19. Cardiovascular consequences result in a worse prognosis in patients with COVID-19, so it is important to think about possible cardiovascular complications in patients and to prevent them with an early therapeutic intervention.

**Key words:** myocarditis, heart failure, acute myocardial infarction, arrhythmia, venous thromboembolism

### Úvod

Ochorenie, ktoré spôsobuje vírus SARS-CoV-2 sa od predchádzajúcich epidémií spôsobených koronavírusmi líši hlavne v globálnom rozsahu. Kým vírusom SARS-CoV sa v roku 2002 nakazilo celosvetovo 8 098 ľudí s mortalitou 9,6 % [1] a vírusom MERS-CoV (*Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*) sa v roku 2012 nakazilo 2 562 ľudí s úmrtnosťou približne 34,4 % [1], tak do tohto času sa vírusom SARS-CoV-2 nakazilo viac ako 177 000 000 ľudí a smrtnosť dosiahla 2 %. Smrtnosť varíruje podľa krajiny, od menej ako 0,1 % do viac ako 20 % a je ovplyvnená nielen ekonomickou a politickou situáciou v krajine, systémom zdravotnej starostlivosti a demografickými ukazovateľmi, ale aj testovacou stratégiou. Za hlavnú klinickú manifestáciu COVID-19 sa považujú pľúcne ťažkosti, ktoré sa pohybujú na škále závažnosti od ľahkej formy až po syndróm akútnej dychovej tiesne.

Ako sa existencia ochorenia COVID-19 dostala do druhého roka, zvýraznili sa aj mimoplúcne komplikácie u pacientov nielen s ťažkým priebehom ale aj s tým ľahkým. Doteraz dominovali medzi komplikáciami infekcie SARS-CoV-2 akútna respiračná insuficiencia, menej často akútne obličkové poškodenie, teraz sa čoraz častejšie hovorí o komplikáciách viazaných na kardiovaskulárny systém. Pri kardiovaskulárnom systéme sa ochorenie COVID-19 môže prejaviť akútne alebo môže perzistovať, prípadne sa predpokladá aj prechod do chronicity [2]. Horší priebeh spolu s horšou prognózou pri tomto ochorení je spájaný práve s preexistujúcimi kardiovaskulárnymi ochoreniami a ich rizikovými faktormi. Akútne poškodenie myokardu, definované ako zvýšenie hladiny kardiálneho troponínu, je popísané u 8 – 62 % pacientov s ochorením COVID-19 a je asociované s ťažkým priebehom ochorenia, potrebou umelej pľúcnej ventilácie a smrťou [3, 4, 5]. Okrem akútnych novovzniknutých ochorení kardiovaskulárneho

systemu pri pacientoch s infekciou SARS-CoV-2 dochádza aj k dekompenzácii chronických kardiovaskulárnych ochorení. Štúdia so 44 672 pacientmi s ochorením COVID-19 poukázala na to, že pacienti s koronárnou chorobou srdca a COVID-19 mali úmrtnosť vyššiu o 10,5 % než pacienti bez koronárnej choroby srdca [6].

### Kardiovaskulárne rizikové faktory

Najčastejšie komorbidity medzi pacientmi s COVID-19 vyžadujúcimi hospitalizáciu patria hypertenzia a diabetes mellitus. V štúdií zahŕňajúcej 5 700 pacientov malo 56,6 % hypertenziu a 41,7 % obezitu a 33,8 % z nich diabetes mellitus [7]. Najnovšie štúdie poukazujú na vyššie riziko úmrtia u pacientov s hypertenziou a COVID-19 [8]. Metaanalýza 6 štúdií COVID-19 ukázala výskyt hypertenzie v 17,1 % prípadov, výskyt ochorení srdca alebo mozgu v 16,4 % prípadov a diabetes pri 9,7 % pacientov s ochorením COVID-19 [9]. Hypertenzia ako chronické ochorenie znamená prozápalový stav, ktorý sa pozoruje u niekoľkých infekčných porúch, ako aj oslabenie vrodenej imunitnej odpovede, ktoré je dôležitou súčasťou patogenézy COVID-19 najmä u kritických pacientov. Retrospektívna kohortová štúdia zahŕňala 126 pacientov s COVID-19 a existujúcou hypertenziou a 125 pacientov zodpovedajúcich veku a pohlaviu s COVID-19 bez hypertenzie. Z hypertenikov malo 21,3 % závažnejšiu infekciu SARS-CoV-2 a vyššiu mieru úmrtia, 10,3 % verzus 6,4 %, v porovnaní so skupinou bez hypertenzie, čo naznačuje, že hypertenzia je kritickým rizikovým faktorom spojeným s horšími klinickými výsledkami. Hypertenici s COVID-19 tiež vykazovali vyššie koncentrácie vysoko citlivého CRP, prokalcitonínu a IL-6 v porovnaní s kontrolnými skupinami, čo naznačuje, že hypertenzia zvyšuje zápal pri infekcii SARS-CoV-2 [10]. Zdá sa, že rezistentná hypertenzia ešte viac zvyšuje riziko závažnejšieho ochorenia, pretože sa už preukázalo, že títo pacienti majú vyššie hladiny zápalových biomarkerov. Stále je však potrebných viac dôkazov na objasnenie potenciálneho patofyziologického vzťahu, klinického vývoja a možného rizika u pacientov s rezistentnou hypertenziou a COVID-19 [11].

### Akútne kardiovaskulárne manifestácie COVID-19

Medzi hospitalizovanými pacientmi s ochorením COVID-19 sú pomerne časté kardiovaskulárne komplikácie – akútne srdcové zlyhanie u 3 % – 33 % [12, 13, 14], kardiogénny šok (9 % - 17 %) [15], ischémia myokardu až akútny infarkt myokardu (0,9 % - 11 %) [12], kardiomyopatia (2 % - 5,6 %) [16, 17], arytmie (9 % - 17 %) [12, 13], venózy tromboembolizmus u 23 % - 27 % pacientov [14] a arteriálna trombóza na podklade vírusom indukovanvej koagulopatie [18]. Prítomnosť markerov myokardiálneho poškodenia je úzko spojená s horšou prognózou priebehu COVID-19. Zvýšené hladiny cTn boli zriedkavé u tých, ktorí prežili COVID-19 s nekomplikovaným priebehom (1 % - 20 %),

bežné u ťažko chorých pacientov (46 % - 100 %), a takmer univerzálne u kriticky chorých (vyžadujúcich intenzívnu starostlivosť alebo ventiláciu) a neprežívších [1]. Medzi 2 736 hospitalizovanými pacientmi s COVID-19 v New Yorku bolo dokonca aj malé zvýšenie cTn I spojené s vyššou úmrtnosťou [33]. Ďalej platí, že čím väčšie je zvýšenie cTn, tým vyššie je riziko úmrtia [33]. Zdá sa teda, že troponín je markerom horšej prognózy a úmrtnosti u pacientov s COVID-19.

### Myokarditída

Patofyziológia týkajúca sa poškodenia myokardu spôsobeného infekciou COVID-19 nie je dostatočne objasnená. Je potrebné poznamenať, že hypercytokinémia vyvolaná SARS-CoV-2 s následným systémovým zápalom môže spôsobiť poškodenie myokardu [6, 19]. Zápal myokardu preto môže mať za následok náhle zníženie kontraktility srdca, vytvorenie inotropného deficitu, zvýšenie pľniacich tlakov a akútne zlyhanie srdca. Myokarditída súvisiaca s infekciou SARS-CoV-2 bola popísaná ako významná akútna komorová dysfunkcia spojená s difúznym edémom myokardu [20]. Je taktiež veľmi dôležité zdôrazniť existenciu správ odhaľujúcich výskyt myokarditíd s fulminantným vývojom, komplikovaných perikarditídou, perikardiálnym výpotkom a následnou srdcovou tamponádou [20]. Je tiež popísané postihnutie myokardu, ktoré sa môže vyskytnúť aj pri absencii príznakov infekcie horných dýchacích ciest. Poškodenie myokardu je faktor zlej prognózy pri ochorení COVID-19 a je priamo asociované so zvýšenou mortalitou [21]. Je vhodné u pacientov s vysokým rizikom a kritickou infekciou pravidelne kontrolovať markery poškodenia myokardu a realizovať *bed-side* echokardiografiu.

### Srdcové zlyhanie

Srdcové zlyhanie je dôležitou príčinou úmrtia u pacientov s COVID-19 a vyskytuje sa v dôsledku množstva rôznych mechanizmov [19, 21]. Boli popísané prípady závažnej myokarditídy s redukovanou systolickou funkciou po prekonaní COVID-19 [22]. Guo a kolektív [21] uviedli, že zvýšenie troponínu v sére u pacientov s predchádzajúcim kardiovaskulárnym ochorením alebo bez neho priamo súvisí so zvýšením plazmatických hladín NT-proBNP, čo zvyšuje úmrtnosť a toto zvýšenie je stanovené ako marker zlej prognózy. Dôležité je poznamenať, že zvýšenie troponínu u jedincov s predchádzajúcim kardiovaskulárnym ochorením bolo spojené so závažnejšími klinickými výsledkami a vyššou úmrtnosťou v porovnaní s pacientmi bez predchádzajúceho ochorenia srdca a zvýšenými hodnotami troponínu [19, 21]. Preto je prítomnosť kardiovaskulárných ochorení dôležitým rizikovým faktorom, pokiaľ ide o prognózu pacientov s COVID-19 a akútnym poškodením myokardu [23, 21]. U takýchto pacientov je vždy dôležité ďalej skúmať, či sa pri srdcovom zlyhávaní jedná o už existujúcu dysfunkciu ľavej komory alebo novú kardiomyopatiu [24].

## Akútny infarkt myokardu

Existuje niekoľko štúdií spájajúcich akútny infarkt myokardu (AIM) s infekciou SARS-CoV-2 [23, 25]. Na základe doteraz publikovaných hypotéz sa dá aspoň čiastočne objasniť spojitosť medzi infekciou COVID-19 a AIM [6]. Spolu s exacerbovaným zápalom pri infekcii zohrávajú v protrombotickom stave rolu ďalšie faktory, ako je hypoxémia, imobilizácia a v niektorých prípadoch diseminovaná intravaskulárna koagulopatia. V porovnaní s pacientmi, ktorí sú hospitalizovanými s ťažkým zápalom pľúc spôsobeným inou etiológiou, majú jedinci infikovaní SARS-CoV-2 vyššiu trombofiliu, čo vyvoláva otázky o ďalších mechanizmoch [26]. Bioinformatické štúdie naznačujú, že niektoré väzbové proteíny a vírusové obalové glykoproteíny sa môžu viazať na porfyrín aj na p-reťazec hemoglobínu. Toto spojenie môže viesť k zníženiu dostupného sérového hemoglobínu a následne k hypoxémii s pľúcny a srdcovými následkami. Neschopnosť vykonať výmenu plynov môže vyvolať intenzívny zápal pľúcnych tkanív. AIM typu 2, pri ktorom dochádza v dôsledku neúmernej potreby kyslíka v myokarde k nerovnováhe medzi spotrebou a príjmom, sa vysvetľuje hypoxémiou spojenou so zvýšeným srdcovým dopytom v dôsledku systémovej infekcie. Odhaduje sa, že približne 7 % pacientov má ischemiu alebo myokarditídu [25]. Taktiež je dôležité myslieť na pacientov, ktorí sa predtým podrobili angioplastike. V dôsledku hyperkoagulačného stavu, ktorý je vyvolaný infekciou, je u nich zvýšené riziko výskytu AIM typu 4b v dôsledku trombotickej oklúzie stentu [25, 26].

## Arytmie

V literatúre je len málo správ o srdcových arytmiách a ochorení COVID-19, pričom nie je objasnená jasná patofyziologická korelácia. Medzi 187 pacientmi s potvrdeným COVID-19 mali pacienti so zvýšenou hladinou troponínu častejšie malígne arytmie. Príčinou arytmií u týchto pacientov bolo predovšetkým poškodenie myokardu a následné srdcové zlyhávanie [21]. Taktiež je v literatúre popísaná myokarditída s kardiogénnym šokom, ktorá bola asociovaná so supraventrikulárnymi a ventrikulárnymi arytmiami [27, 28, 29]. Je popísaná korelácia medzi vysokou hladinou troponínu, CRP a vyšším výskytom ventrikulárných arytmií s potrebou mechanickej ventilácie [0]. Arytmie je taktiež možné navodiť liekmi podávanými pacientom s COVID-19, ako napríklad hydroxychlorochín, ale taktiež

je potrebné zvážiť rozličné parametre u pacientov s vrodeným predĺženým QT, závažnou poruchou funkcie obličiek a minerálovým dysbalansom [31]. U pacientov s ťažkým zápalom dochádza k závažnej hypoxémii a poruche rovnováhy elektrolytov, čo spôsobuje arytmiu potencionálne súvisiace s poruchami draslíka [30]. U kriticky chorých pacientov s ochorením COVID-19 bol popísaný aj atrioventrikulárny blok, ktorý zvyšuje riziko vzniku myokarditídy [30].

## Venóznym tromboembolizmus

Ochorenie COVID-19 je protrombotický stav a je asociované s venóznym tromboembolizmom ale i artériovými trombami na atypických miestach. Častejšie sú tieto komplikácie popísané u pacientov s ťažkým priebehom [32]. Mechanizmus vzniku trombózy je priamy (zápalové poškodenie ciev pri vírusovej infekcii), nepriamy (hypoxia, diseminovaná intravaskulárna koagulopatia) a behaviorálny (imobilita počas umelej pľúcnej ventilácie) [26, 32]. Štúdia s 449 pacientmi, pričom 99 z nich dostávalo nízkomolekulový heparín aspoň 7 dní, ukázala, že 28-dňová úmrtnosť medzi pacientmi, ktorí dostávali a nedostávali heparín bola podobná, ale bola omnoho nižšia v podskupine pacientov, ktorých hladina D-diméru bola šesťkrát vyššia ako horný limit (32,8 % verus 52,4 %) [32]. Tieto údaje podporujú profylaktické podávanie antikoagulačnej liečby niektorým skupinám pacientov.

## Záver

Kardiovaskulárne ochorenia výrazne ovplyvňujú prognózu pacientov s ochorením COVID-19. Je dôležité lepšie preskúmať mechanizmy, ktoré sa uplatňujú pri vzniku nových kardiovaskulárných komplikácií, ale aj pri zhoršení už existujúcich. Prítomnosť poškodenia myokardu, srdcového zlyhávanie a myokarditídy sú nezávislé faktory negatívne ovplyvňujúce mortalitu a prognózu pacientov. U pacientov s náhle zhoršenou hypoxiou a hemodynamickou nestabilitou je potrebné pri elevovanej hodnote D-dimérov myslieť na embóliu do artérie pulmonalis. Infekcia sama o seba je výrazný protrombotický stav a treba dôkladne zvážiť profylaktické podávanie antikoagulačnej liečby s vysokým rizikom tromboembolickej príhody. I keď mnohé mechanizmy sú nám známe, je dôležité neustále prehľbovať poznatky, pretože stále nedokážeme odhadnúť dlhodobý vplyv ochorenia COVID-19 na kardiovaskulárny systém.

## Literatúra

1. Chung MK, Zidar DA, Bristow MR, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease: From Bench to Bedside. *Circ Res.* 2021;128(8):1214-1236.
2. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, Shchendrygina A, Escher F, Vasa-Nicotera M, Zeiher AM, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5:1265-1273.
3. Sandoval Y, Januzzi JL Jr, Jaffe AS. Cardiac troponin for assessment of myocardial injury in COVID-19: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:1244-1258.

4. Giustino G, Croft LB, Stefanini GG, Bragato R, Silbiger JJ, Vicenzi M, Danilov T, Kukar N, Shaban N, Kini A, et al. Characterization of myocardial injury in patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:2043-2055.
5. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease. *Circulation* 2020;141:1648-1655.
6. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect* 2020;80:607-613.
7. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020;323:2052-2059.
8. Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G, Rigatelli A, Mazza A, Roncon L. Arterial hypertension and risk of death in patients with COVID-19 infection: systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2020;81: 84-86.
9. Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020;109(5):531-538.
10. Yang G, Tan Z, Zhou L, Yang M, Peng L, Liu J, et al. Effects of angiotensin II receptor blockers and ACE (angiotensin-converting enzyme) inhibitors on virus infection, inflammatory status, and clinical outcomes in patients with COVID-19 and hypertension: a single-center retrospective study. *Hypertension.* 2020;76:51-58.
11. Barbaro NR, Fontana V, Modolo R, De Faria AP, Sabbatini AR, Fonseca F, et al. Increased arterial stiffness in resistant hypertension is associated with inflammatory biomarkers. *Blood Press* 2015;24:7-13.
12. Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL, Tiao JR, Baldwin MR, Barr RG, Chang BP, Chau KH, Choi JJ, Gavin N, et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *BMJ.* 2020;369:m1996.
13. Zeng JH, Wu WB, Qu JX, Wang Y, Dong CF, Luo YF, Zhou D, Feng WX, Feng C. Cardiac manifestations of COVID-19 in Shenzhen, China. *Infection.* 2020;48:861-870.
14. Kang Y, Chen T, Mui D, Ferrari V, Jagasia D, Scherrer-Crosbie M, Chen Y, Han Y. Cardiovascular manifestations and treatment considerations in COVID-19. *Heart.* 2020;106:1132-1141.
15. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323:1061-1069.
16. Dweck MR, Bularga A, Hahn RT, Bing R, Lee KK, Chapman AR, White A, Salvo GD, Sade LE, Pearce K, et al. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020;21:949-958.
17. Jain SS, Liu Q, Raikhelkar J, Fried J, Elias P, Poterucha TJ, DeFilippis EM, Rosenblum H, Wang EY, Redfors B, et al. Indications for and findings on transthoracic echocardiography in COVID-19. *J Am Soc Echocardiogr.* 2020;33: 1278-1284.
18. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Favalaro EJ, Lavie CJ, Henry BM. Coronavirus disease 2019-associated coagulopathy. *Mayo Clin Proc.* 2021;96:203-217.
19. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffò M, Tomasoni D, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5:1-6.
20. Hua A, O'Gallagher K, Sado D, Byrne J. Life-threatening cardiac tamponade complicating myo-pericarditis in COVID-19. *Eur Heart J* 2020;41:2130.
21. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Association of cardiovascular disease and myocardial injury with outcomes of patients hospitalized with 2019-coronavirus disease (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811-818.
22. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420-422.
23. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5:802-810.
24. Buzon J, Roignot O, Lemoine S, et al. Takotsubo cardiomyopathy triggered by influenza A virus. *Intern Med.* 2015;54(16):2017-2019.
25. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chairman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Executive group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. *Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction* *Glob Heart* 2018;13:305-338.

26. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020;191:145-147.
27. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J*. 2020;ehaa190.
28. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(18):2352-2371.
29. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63(3):390-391.
30. Lakkireddy DR, Chung MK, Gopinathannair R, Patton KK, Gluckman TJ, Turagam M, et al. Guidance for cardiac electrophysiology during the coronavirus (COVID-19) pandemic from the Heart Rhythm Society COVID-19 Task Force; Electrophysiology Section of the American College of Cardiology; and the Electrocardiography and Arrhythmias Committee of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Heart Rhythm* 2020; S1547-5271: 30289–7.
31. Demaziere J, Fourcade JM, Busseuil CT, Adeleine P, Meyer SM, Saissy JM. The hazards of chloroquine self prescription in west Africa. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1995;33(4):369-370.
32. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2950-2973.
33. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, Russak AJ, Paranjpe I, Richter F, Zhao S, Somani S, Van Vleck T, Vaid A, et al; Mount Sinai COVID Informatics Center. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:533–546.

*Táto práca bola podporená grantami UK/183/2021, ITMS2014+:313011V344 a APVV-17-0054.*