

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:

www.medicisciences.com



Cardiovascular damage in COVID - 19 patients: literature review

Liveta Straigyte¹, Monika Briliute¹

¹Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania

Abstract

The pandemic caused by Coronavirus (COVID – 19) infection has led to a major global crisis of the health system. The most common symptoms of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS – CoV – 2) are fever, dry cough, dyspnea, fatigue, headache, and myalgia. The main focus of this literature review is to analyze the main possible mechanisms of cardiovascular damage in patients infected by COVID – 19. The most important risk factor for severe COVID – 19 infection is cardiovascular diseases. It is noticed that COVID – 19 patients with cardiovascular diseases tend to have higher mortality rates compared to those who do not have cardiovascular dysfunction. Although COVID – 19 infection primarily affects the respiratory system, it can also damage the cardiovascular system by both direct and indirect mechanisms. The following mechanisms of myocardial dysfunction have been described in the literature: interaction of the virus with angiotensin - converting enzyme 2 (ACE – 2), inflammatory prothrombotic effect to blood vessels, microvascular dysfunction and overactive and exaggerated immune response to inflammation called "cytokine storm". Moreover, cardiovascular complications may be caused by still an experimental, but widely used treatment for COVID – 19 infection. The usage of the antimalarial drugs chloroquine/hydroxychloroquine, with or without azithromycin to treat COVID – 19, has been reported to prolong the QTc interval on the ECG for patients with COVID – 19. The myocardial damage contributes to severe arrhythmias due to QTc prolongation, and the risk of cardiac arrhythmias is particularly increased by combined therapy (chloroquine/hydroxychloroquine with azithromycin).

Keywords : COVID - 19, myocardium, SARS – CoV – 2, coronavirus.

Širdies ir kraujagyslių pažeida sergant COVID - 19 infekcija: literatūros apžvalga

Liveta Straigyte¹, Monika Briliute¹

¹Lietuvos Sveikatos Mokslų Universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas, Kaunas,
Lietuva

Santrauka

Koronaviruso (COVID – 19, angl. *Coronavirus disease 2019*) infekcijos sukelta pandemija privertė labai stipriai pertvarkyti daugelio šalių sveikatos apsaugos sistemos funkcionavimą ir prioritetus, pareikalavo daug išteklių ir lėmė visuotinę sveikatos krizę. Šios infekcijos sukėlėjas yra sunkaus ūmaus respiracinio sindromo koronavirusas – 2 (SŪRS – CoV – 2, angl. *SARS – CoV – 2*), kurio dažniausiai sukeliama simptomai yra karščiavimas, sausas kosulys, kvėpavimo sutrikimas, galvos skausmas ir mialgija. Šioje literatūros apžvalgoje analizuojami pagrindiniai sergančiųjų COVID – 19 infekcija širdies ir kraujagyslių sistemos pažeidimo mechanizmai. Svarbiausias sunkios COVID – 19 infekcijos rizikos veiksnys yra širdies ir kraujagyslių ligos – pastebėta, kad sergamumas šios sistemos ligomis susijęs su didesniu pacientų, užsikrėtusių COVID – 19, mirštamumu. Nors COVID – 19 infekcija labiausiai pažeidžia kvėpavimo organų sistemą, tačiau taip pat kartu neretai nustatomi širdies ir kraujagyslių sistemos pažeidimai, kuriuos COVID – 19 gali sukelti tiesioginiais ir netiesioginiais mechanizmais. Literatūroje aprašomi šie miokardo pažeidimo mechanizmai: sukėlėjo sąveika su Angiotenziną Konvertuojančiu Fermentu – 2 (AKF – 2, angl. *ACE – 2*), uždegimo sukeltas protrombozinis poveikis kraujagyslėms ir smulkiųjų kraujagyslių disfunkcija, bei audringas sisteminis organizmo atsakas į uždegimą – „citokinų audra“. Širdies ir kraujagyslių komplikacijų atsiradimui įtakos gali turėti eksperimentinis, tačiau plačiai taikomas COVID – 19 infekcijos gydymo būdas – antimaliarinio preparato chlorokvino / hidroksichlorokvino skyrimas su arba be azitromicino. Tyrimų duomenimis, taikant šį gydymą COVID – 19 sergantiems pacientams, elektrokardiogramoje (EKG) dažnai stebimas QTc tarpo ilgėjimas. Prie viruso sukeltos miokardo pažeidimo prisideda QTc prailgėjimo sąlygotos sunkios aritmijos. Širdies aritmijų riziką ypač didina kombinuotos terapijos (chlorokvino / hidroksichlorokvino su azitromocinu) skyrimas.

Raktiniai žodžiai : COVID- 19, miokardas, SŪRS - CoV - 2, koronavirusas.

Ižanga

Praėjusių metų pabaigoje, Kinijoje, Wuhan'o miestelyje prasidėjusi COVID - 19 infekcija, greitai išplito po daugelį šalių ir tapo pandemija, visame pasaulyje, sukėlusia ekstremalią padėtį sveikatos sistemoje ir visuotinę sveikatos krizę. COVID – 19 infekcijos sukėlėjas yra sunkaus ūmaus respiracinio sindromo koronavirusas – 2 (SŪRS – CoV – 2, angl. *SARS – CoV – 2*). Manoma, kad šis sukėlėjas yra kilęs iš šikšnosparnių – ištyrus COVID – 19 sukėlėjo genomą buvo nustatytas 96% sutapimas su šikšnosparnių organizme nustatomu koronaviruso genomu. Taip pat kelių nestruktūrinių baltymų porų domenų analizė parodė, kad šis sukėlėjas priklauso SŪRS koronavirusų rūšiai (1). Remiantis naujausiais Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO, angl. *WHO*) duomenimis, šiuo metu pasaulyje užfiksuota daugiau kaip 3,5mln. susirgimo COVID - 19 infekcija atvejų (2).

Tipiniai COVID – 19 infekcijos simptomai yra karščiavimas, sausas kosulys, kvėpavimo sutrikimas (dispnėja), galvos skausmas ir raumenų bei kaulų skausmai (1). Ši infekcija dažniausiai pažeidžia kvėpavimo organų sistemą, sukeldama pneumonitą ir ūmų respiracinį distreso sindromą (ŪRDS), tačiau gali pažeisti ir kitas svarbias organų sistemas, tarp jų – širdies ir kraujagyslių sistemą. COVID – 19 sergantiems pacientams gali pasireikšti įvairių simptomų, susijusių su širdies ir kraujagyslių ligomis (ŠKL) – dusulys, ortopnėja, krūtinės skausmas, širdies plakimai ir sinkopė (3). Širdies ir kraujagyslių organų sistema yra svarbus COVID – 19 sukėlėjo taikynys. Pastebėta, kad,

COVID – 19 infekcija dažnai diagnozuojama pacientams, sergantiems arterine hipertenzija (AH) (15% –30,4% atvejų), cukriniu diabetu (CD) (7,3 - 18,8% atvejų), vainikinių arterijų liga (VAL) (2,5% - 8% atvejų) ir kitomis ŠKL (4% - 14,6% atvejų) (4). Taip pat daugelyje tyrimų nustatyta, kad sergančių šiomis ligomis pacientų išieitys paprastai būna blogesnės, dėl didesnio jų mirštamumo prisidėjus COVID – 19 infekcijai (5 – 10). Tą įrodo atlikta didelės apimties COVID – 19 atvejų analizė – joje buvo analizuoti 44,672 pacientai, užsikrėtę COVID –19. Žymiai didesnis mirštamumas buvo nustatytas tarp pacientų, sirgusių ŠKL, lyginant su bendruoju pacientų mirštamumu – atitinkamai 10,5% ir 2,4% (11). Kito tyrimo rezultatai labai panašūs – didžiausias mirštamumas buvo nustatytas tarp pacientų, sirgusių ŠKL (AH, kardiomiopatija ar VAL) bei turėjusių padidėjusį Troponino T (TnT) koncentraciją kraujyje, lyginant su pacientais, kurie sirgo ŠKL, tačiau jų TnT koncentracija nebuvo padidėjusi ir su pacientais, kurie nesirgo ŠKL ir neturėjo TnT koncentracijos kraujyje padidėjimo (12).

Atlikti tyrimai parodo, jog širdies ir kraujagyslių sistemos ligos yra glaudžiai susijusios su COVID – 19 infekcija – tokios širdies ir kraujagyslių sistemos ligos kaip AH, kardiomiopatija, išeminė širdies liga ir kitos ŠKL didina riziką susirgti COVID – 19 infekcija bei lemia sunkesnę jos eigą. Kita vertus, sukėlėjas gali pažeisti širdį tiek tiesioginiais, tiek netiesioginiais mechanizmais ir sukelti širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijas (3, 13) , iš kurių dažniausios yra širdies raumens pažaida, aritmijos (prieširdžių virpėjimas, skilvelinės tachiaritmijos, skilvelių

virpėjimas), širdies nepakankamumas (ŠN) bei plaučių embolija (PE) (5, 14). Literatūroje vis daugiau atsiranda tyrimų, analizuojančių įvairius mechanizmus, galinčius lemti širdies ir kraujagyslių komplikacijų atsiradimą sergant COVID – 19 infekcija. Šioje literatūros apžvalgoje, aptarsime pagrindinius COVID – 19 infekcijos pažeidimo aspektus širdies ir kraujagyslių sistemai bei taikomo eksperimentinio COVID – 19 infekcijos gydymo poveikį širdies ir kraujagyslių sistemai.

Pagrindiniai galimi miokardo pažeidimo mechanizmai

Miokardo pažeidimas yra viena dažniausių COVID – 19 infekcijos sukeltų širdies ir kraujagyslių komplikacijų. Tą atspindi keliuose atliktuose tyrimuose rasta reikšmingai padidėjusi (virš 99 procentilės ribos) miokardo pažeidimo žymens troponino koncentracija serume (3, 6, 15). Ruan Q su bendraautoriais atliktame tyrime (16) teigiama, kad net trečdaliui (33%) mirusiųjų nuo COVID – 19 infekcijos buvo nustatyta miokardo pažeidimas ir kvėpavimo nepakankamumas. Miokardo pažeidimas dažniau pasireiškia pacientams, kurių COVID – 19 infekcijos eiga yra sunki ir jiems būtinas gydymas intensyvios terapijos skyriuje (8). Nors miokardo pažeidimo mechanizmai dar nėra visiškai aiškūs, tačiau yra keletas prielaidų, kaip COVID – 19 infekcijos metu pažeidžiamas miokardas. Manoma, kad vieną iš svarbiausių vaidmenų COVID – 19 infekcijos patogenezėje atlieka angiotenziną konvertuojantis fermentas – 2 (AKF – 2, *angl.*, ACE – 2) (17). Virusas, turėdamas specifinę

išorinę sandarą (viruso kapsidė atrodo lyg „spygliuota“, *angl.*, „*spike – like capsid*“), gali lengvai jungtis su ląstelių membranose esančių baltymu AKF – 2 (1 paveikslas) (13, 14, 18). Šis baltymas randamas įvairiose organizmo ląstelėse – plaučių alveolių, gastrointestinalinio trakto, inkstų epitelio, arterijų ir venų endotelio ląstelėse, lygiųjų raumenų bei širdies raumens ląstelėse (13, 19). Kardiomiocituose yra santykinai daug šio fermento, todėl širdies raumuo yra jautrus virusui. Prisijungęs prie kardiomiocitų COVID – 19 sukėlėjas, inicijuoja jų pažeidimą ir didina miokardito atsiradimo riziką. Šiuo metu dar nėra atlikta didelių imčių tyrimų apie miokardito pasireiškimą dažniems pacientams, sergantiems COVID – 19 infekcija, nes miokardito diagnostikoje yra svarbūs ne tik klinikiniai, bet ir histologiniai bei radiologiniai miokardo pakitimų įrodymai (13). Dėl viruso veikimo mechanizmo per AKF – 2, yra kilusių diskusijų, jog pacientams, sergantiems AH, CD ir užsikrėtusiems COVID – 19, reikėtų nutraukti nutrauktą angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių (AKFi) ar angiotenzino receptorių blokuojančių (ARB) medikamentų vartojimą. Manoma, kad šie vaistai gali sąlygoti ląstelėse esančio AKF – 2 disreguliaciją, padidinant šio fermento ekspresiją ir tokiu būdu palengvinti COVID – 19 sukeltą išplitimą organizme bei sunkinti infekcijos eigą. Kol kas trūksta pagrįstų įrodymų, kad AKFi ir ARB didintų riziką ir blogintų pacientų, užsikrėtusių COVID – 19, prognozę, todėl nutraukti šių medikamentų vartojimą COVID – 19 sergantiems pacientams nerekomenduojama (20).

Yra nustatytas vienas faktorius, galintis lemti AH bei CD sergančių pacientų didesnę imlumą COVID – 19 sukėlėjui (21). Tai – plazminogenas, kuris, manoma, palengvina SŪRS – CoV – 2 prisijungimą prie AKF – 2 bei jo patekimą į ląsteles – taikinius. Sergančių AH ir CD pacientų kraujo plazmoje dažnai nustatoma žymiai padidėjusi plazminogeno koncentracija ir tai atsako į klausimą, kodėl sergantiems šiomis ligomis pacientams COVID – 19 infekcijos eiga yra dažnai sunkesnė (21).

Kitas galimas širdies ir kraujagyslių pažeidimo mechanizmas yra miokardo išemija, kurią sukelia virusinių infekcijų metu atsirandantis uždegimas ir jo sąlygotas protrombozinis poveikis kraujagyslėms. Tai nėra specifinis COVID – 19 sukeliamas reiškinys – protrombotinį poveikį gali lemti ir kitų virusų (pavyzdžiui gripo) sukeltas uždegimas (22). Dėl šių pakitimų pažeidžiamos smulkiosios kraujagyslės, tarp jų ir aprūpinančios širdį, todėl „atsirandus jų disfunkcijai, ženkliai padidėja trombozių rizika (13). Tai rodo ir literatūroje randami, tačiau ganėtinai reti atvejai, kai viena iš pirmųjų COVID – 19 infekcijos klinikinių išraiškų būna ūminis širdies išemijos sindromas (3).

Kitas galimas miokardo pažaidos mechanizmas, kuris labai plačiai aptiriamas literatūroje, yra COVID – 19 infekcijos ir kitų koronavirusų sukeliamas sunkus ūminis respiracinis sindromas ir dėl jo kylantis labai intensyvus organizmo uždegiminis atsakas, kitaip dar vadinamas „citokinų audra“ (*angl. cytokine storm*) (4, 7). Tai organizmo reakcija į virusinę infekciją, galinti lemti daugelio organų disfunkciją bei širdies ir kraujagyslių sistemos pažaidą.

Analizuojant koronavirusų sukeltą sunkaus ūminio respiracinio sindromo (SŪRS) patogenezę, viename tyrime (23), nagrinėjusime imunopatologinius šios infekcijos mechanizmus, buvo nustatyta reikšmingai padidėjusi T limfocitus helperius (Th) aktyvuojančio citokino (interferono *gamma*) koncentracija pacientams, sergantiems COVID – 19 infekcija. Taip pat šiems pacientams nustatytas uždegiminių citokinų – interleukinų (IL – 1, IL – 6 ir IL – 12) ir chemokinų (IL – 8, MCP – 1 ir IP – 10) koncentracijos padidėjimas (23).

Dar vienas svarbus uždegimo žymuo yra TGF – β. Jis yra aktyvuojamas virusinės infekcijos sukulto SŪRS metu ir tokiu būdu skatina plaučių fibrozės atsiradimą (24). Manoma, kad TGF – β aktyvinimas panašiai pažeidžia miokardą ir tokiu būdu sukelia širdies raumens intersticinę fibrozę bei miokardo disfunkciją (24). Taigi, nagrinėjant atliktus tyrimus susidaro vaizdas, jog SŪRS koronavirusų sukelti imunopatologiniai mechanizmai yra labai panašūs į COVID – 19 sukėjęs sąlygojamas organizmo imunines reakcijas. Apibendrinant galima teigti, kad SŪRS – CoV – 2 sukėlėjas gali lemti tiesioginį miokardo pažeidimą sąveikaudamas su AKF – 2, sukeldamas neadekvatų organizmo sisteminių uždegiminių atsaką – „citokinų audrą“ ir per tam tikrus uždegiminius faktorius skatindamas miokardo fibrozę.

Dar vienas faktorius, lemiantis širdies ir kraujagyslių bei kitų organų sistemų pažaidą sergant COVID – 19, yra hipoksija. Ji paprastai vystosi pacientams su sunkiu kvėpavimo nepakankamumu (3). Sumažėjęs miokardo aprūpinimas deguonimi dėl kvėpavimo organų

sistemos pažeidimo gali lemti išemiją ir širdies pažeidimą pacientams, sergantiems COVID – 19 infekcija.

COVID – 19 gydymo poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai

Šiuo metu specifinio, pagrįsto klinikiniais tyrimais, gydymo COVID – 19 infekcijai nėra ir daugeliui pacientų taikomas tik simptominis gydymas. Visgi, kelių atliktų tyrimų rezultatai parodė, kad antimaliarinių preparatų chlorokvino/hidroksichlorokvino vartojimas su arba be azitromicino gali būti efektyvus gydant COVID – 19 infekcijos sukeltą pneumoniją ir efektyviai mažinti viruso dalelių skaičių organizme (23, 25). Nepaisant to, toks gydymas turi ir daug rizikų – buvo nustatyta, jog šių vaistų skyrimas turi įtakos gyvybei pavojingų aritmijų, tokiu kaip Torsades de Pointes (TdP) atsiradimui. Pastebėta, kad skiriant šiuos vaistus, paciento elektrokardiogramoje (EKG) reikšmingai pailgėja QTc intervalas, ypač, kai skiriama kombinuota terapija – derinamas chlorokvinas / hidroksichlorokvinas kartu su azitromicinu. Tai aprašoma ir viename iš šiuo metu didžiausių tiriamųjų imtį turinčių klinikinių tyrimų (25) – jame analizuoti 201 pacientai, sergantys COVID – 19 infekcija. Gydymas chlorokvinu buvo skirtas 5 pacientams (5%), 191 (95%) pacientui taikytas gydymas hidroksichlorokvinu ir 119 (59,2%) pacientų kartu skirtas azitromicinas – taikyta kombinuota terapija. Gydymo metu reikšmingiausias EKG QTc tarpo prailgėjimas buvo stebimas pacientams, gydytiems kombinuota terapija

(chlorokvinu / hidroksichlorokvinu kartu su azitromicinu), lyginant su pacientais, gydytais monoterapija (tik chlorokvinu / hidroksichlorokvinu) – atitinkamai QTc tarpas $470,4 \pm 45,0$ ms ir $453,3 \pm 37,0$ ms, $p = 0,004$. Nors tyrime TdP bei mirčių dėl aritmijų nebuvo nustatyta, tačiau 7 (3,5%) pacientams reikėjo nutraukti vaistų skyrimą dėl pavojingo QTc tarpo prailgėjimo. Kitame, mažesnės imties tyrime (26), buvo analizuota EKG ir vertintas QTc tarpas 90 pacientų, gydytų hidroksichlorokvinu bei 53 pacientų, kuriems kartu su hidroksichlorokvinu skirtas azitromicinas. Šiame tyrime taip pat buvo nustatytas reikšmingas QTc tarpo EKG prailgėjimas pacientams, COVID – 19 infekcijos gydymui vartojusių hidroksichlorokviną kartu su azitromicinu, lyginant su pacientų grupe, kurių gydymui buvo pasirinkta tik hidroksichlorokvino monoterapija. Remiantis šių abiejų tyrimų rezultatais, galime daryti išvadą, jog prieš skiriant COVID – 19 infekcija sergantiems pacientams gydymą šiais vaistais, labai svarbu įvertinti kiekvieno paciento klinikinę situaciją bei širdies ir kraujagyslių sistemos būklę, kad galėtume ekskliuduoti patologijas ir veiksnius, kurie galėtų turėti įtaką pacientų QTc tarpo ilgėjimui. Taip pat svarbu atsižvelgti į kitų kartu skiriamų vaistų poveikį QTc tarpo kitimams EKG. Įvertinus farmakoterapijos naudos ir rizikos santykį ir nusprendus taikyti gydymą chlorokvinu / hidroksichlorokvinu su arba be azitromicino, būtina sekti pacientų klinikinę būklę bei monitoruoti EKG dėl galimų QTc tarpo pokyčių.

Apibendrinimas

COVID – 19 infekcija dažniausiai susijusi su kvėpavimo sistemos pažeidimu ir paprastai pasireiškia karščiavimu, galvos skausmu, sausu kosuliu ir mialgija. Retesniais atvejais gali atsirasti kitų organų sistemų pažeidimo simptomai, tarp jų – širdies ir kraujagyslių sistemos pažeidimas. Dažniausiai tai būna miokardo pažeidimas, kurį gali sąlygoti įvairūs su viruso patogenezė susiję mechanizmai: viruso sąveika su kardiomiocituose bei kitų organų ląstelėse esančiu AKF – 2, pablogėjęs miokardo aprūpinimas krauju dėl smulkiųjų kraujagyslių disfunkcijos, atsirandančios dėl viruso sukulto uždegimo ir protrombozinio poveikio į jas, taip pat audringas organizmo sisteminis atsakas į infekcijos sukeltą uždegimą – „citokinų audra“,

1 paveikslas (13). AKF - 2 vaidmuo COVID - 19 infekcijos patogenezėje.

SARS-CoV-2 baltymas jungiasi prie AKF - 2, esančio ant ląstelės membranos ir gali aktyvinti arba viruso endocitozę bei vėlesnę AKF - 2 subsegmentinę sekvestraciją arba viruso baltymo skaidymą veikiant fermentui TMPRSS2, kurio dėka viruso turinys lengvai patenka į citoplazmą.

kuri taip pat sąlygoja miokardo pažeidimą ir uždegimą. Miokardo pažeidimui svarbi yra ir viruso sukeliama kvėpavimo sistemos disfunkcija – esant kvėpavimo nepakankamumui, vystosi hipoksija, lemianti miokardo išemiją ir pažeidimą. Kitas svarbus faktorius, didinantis širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų riziką yra eksperimentinis COVID – 19 infekcijos gydymas chlorokvinu / hidroksichlorokvinu, ypač, jei kartu skiriamas ir azitromicinas. Gydymo eigoje pacientams dažnai atsiranda EKG pokyčiai, rodantys QTc tarpo prailgėjimą, todėl prie viruso sukeltos miokardo pažeidimo prisideda ir medikamentų sąlygota sunkių aritmijų rizika. Todėl labai svarbu visada išlikti budriems gydant COVID – 19 sergančius pacientus, kad būtų išvengta galimo širdies ir kraujagyslių sistemos pažeidimo ir komplikacijų.

Literatūros šaltiniai

1. Zhou P, Yang X, Wang X, Hu B, Zhang L, Zhang W et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-273.
2. Coronavirusdisease(COVID-19). Situation Report–107 [Internet]. Who.int. 2020. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200506covid-19-sitrep-107.pdf?sfvrsn=159c3dc_2.
3. Siddamreddy S, Thotakura R, Dandu V, Kanuru S, Meegada S. Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) Presenting as Acute ST Elevation Myocardial Infarction. *Cureus*. 2020;12(4):e7782.
4. Sławiński G, Lewicka E. What should a cardiologist know about coronavirus disease 2019?. *Kardiologia Polska*. 2020;78(4):278-283.
5. Guzik T, Mohiddin S, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg F et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovascular Research*. 2020;.
6. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
7. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062.
8. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(18):1708-1720.
9. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*. 2020;.
10. He XW, Lai JS, Cheng J, Wang MW, Liu YJ, Xiao ZC, Xu C, Li SS, Zeng HS. Impact of complicated myocardial injury on the clinical outcome of severe or critically ill COVID-19 patients. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2020 Mar 15;48(0):E011.Chinese.
11. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the

- coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–1242.
12. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. Published online March 27, 2020.
13. Cheng P, Zhu H, Witteles R, Wu J, Quertermous T, Wu S et al. Cardiovascular Risks in Patients with COVID-19: Potential Mechanisms and Areas of Uncertainty. *Current Cardiology Reports*. 2020;22(5):34.
14. Xiong T, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *European Heart Journal*. 2020;.
15. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061.
16. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Medicine*. 2020;3:1-3.
17. Babapoor-Farrokhran S, Gill D, Walker J, Rasekhi R, Bozorgnia B, Amanullah A. Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. *Life Sciences*. 2020;253:117723.
18. Li W., Moore M.J., Vasilieva N., Sui J., Wong S.K., Berne M.A., Somasundaran M., Sullivan J.L., Luzuriaga K., Greenough T.C., Choe H., Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426:450–454.
19. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L.C., Lely A.T., Navis G.J., van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol*. 2004;203:631–637.
20. HFSA/ACC/AHA, Joint Statement addressing concerns re: using RAAS antagonists in COVID-
19. Available at: <https://www.hfsa.org/patients-taking-ace-i-and-arbs-who-contract-covid-19-should-continue-treatment-unless-otherwise-advised-by-their-physician/>
21. Ray EC, Miller RG, Demko JE, et al. Urinary plasmin(ogen) as a prognostic factor for hypertension. *Kidney Int Rep*. 2018; 3: 1434-1442

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).
JAMA Cardiology. 2020;.

22. Kwong J, Schwartz K, Campitelli M, Chung H, Crowcroft N, Karnauchow T et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(4):345-353.

23. Wong C, Lam C, Wu A, Ip W, Lee N, Chan I et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clinical & Experimental Immunology*. 2004;136(1):95-103.

24. Zhao X., Nicholls J.M., Chen Y.-G. Severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus nucleocapsid protein interacts with Smad3 and modulates transforming growth factor- β signaling. *J. Biol. Chem*. 2008;283:3272–3280

25. Saleh M, Gabriels J, Chang D, Kim B, Mansoor A, Mahmood E et al. The Effect of Chloroquine, Hydroxychloroquine and Azithromycin on the Corrected QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2020;.

26. Mercurio N, Yen C, Shim D, Maher T, McCoy C, Zimetbaum P et al. Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for