

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
--	--	---

Cardiovascular complications of COVID-19 infection

Gerda Želvytė¹

¹*Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania*

Abstract

COVID-19 is a rapidly spreading respiratory infectious disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). This virus was first identified in 2019 in Wuhan Province, China. The overall mortality from SARS-CoV-2 infection is about 2%, but in patients with comorbid diseases are at higher risk and mortality increases up to 10%. In COVID-19 disease, all organs that express ACE II receptors can be affected. Recently, more and more information becomes available about coronavirus direct and indirect effect on cardiovascular system. Cardiovascular complications are common in patients with covid disease. These patients may develop myocardial infarction, myocarditis, heart failure, arrhythmias, and other threatening diseases and conditions associated with poor prognosis. SARS-CoV-2 viral infection can be responsible for atherosclerotic plaque rupture, direct heart damage and coagulation system disorders.

Objective: to review the latest scientific publications about the most common cardiovascular complications of Covid-19 infection.

Methods: literature sources were searched in the following databases: Pubmed, Uptodate, Cochrane, ScienceDirect. The newest articles on the topic were evaluated and analyzed. A summarized analysis of scientific articles is presented in this review about „Cardiovascular complications of COVID-19 infection“.

Conclusions: COVID-19 infection is associated with a high risk of developing cardiovascular complications. Some drugs used to treat COVID-19 may also contribute to the development of these pathologies. It is important to use thromboembolic prophylaxis in these patients who suffers from SARS-CoV-2 infection. It is also worth remembering that the best protection against coronavirus infection is vaccines that effectively provide up to 95% immunity.

Keywords: COVID-19; Coronavirus, cardiovascular complications, myocarditis, heart failure, coagulation disorders, myocardial infarction, thromboembolic complication.

Kardiovaskulinės komplikacijos sergant Covid-19 infekcija

Gerda Želvytė¹

¹Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania

Santrauka: COVID-19 liga yra greitai plintantis kvėpavimo sistemos infekcinis susirgimas, kurį sukelia sunkaus ūminio respiracinio sindromo koronavirusas 2 (SARS-CoV-2). Pirmą kartą šis sukėlėjas identifikuotas Kinijoje, Wuhan provincijoje 2019 metais. Bendras mirtingumas nuo SARS-CoV-2 infekcijos siekia apie 2 %, tačiau pacientams su gretutinėmis patologijomis šis skaičius gali išaugti iki 10 %. COVID – 19 ligos atveju gali būti pažeidžiami visi organai, kurie ekspresuoja AKF II receptorius. Pastaruoju metu atsiranda vis daugiau duomenų apie šio viruso tiesioginį bei netiesioginį poveikį širdies ir kraujagyslių sistemai. Kardiovaskulinės komplikacijos yra dažnos sunkia Kovido liga sergantiems pacientams. Šiems pacientams gali išsivystyti miokardo infarktas, miokarditas, širdies nepakankumas, ritmo sutrikimai ir kitos grėsmingos ligos bei būklės susijusios su bloga prognoze. SARS-CoV-2 virusas sąlygoja aterosklerozinės plokštelės plyšimą, tiesioginį širdies pažeidimą bei koaguliacinės sistemos sutrikimus.

Tikslas: apžvelgti naujausias mokslines publikacijas apie dažniausias Covid-19 infekcijos sukeltas kardiovaskulines komplikacijas.

Metodai: literatūros šaltinių paieška buvo vykdoma šiose duomenų bazėse: Pubmed, Uptodate, Cochrane, ScienceDirect. Rašant straipsnį buvo peržiūrėtos ir atrinktos labiausiai temą atskleidžiančios mokslinės publikacijos. Šiame straipsnyje yra pateikta apibendrinta mokslinių straipsnių apžvalga apie „Kardiovaskulinės komplikacijos sergant Covid-19 infekcija.“

Išvados: COVID-19 infekcija yra susijusi su didesne kardiovaskulinių komplikacijų išsivystymo rizika. Kai kurie vaistai, vartojami COVID-19 ligai gydyti, taip pat gali prisidėti prieš šių patologijų išsivystymo. Labai svarbu šiems ligoniams taikyti tromboembolijų profilaktiką. Taip pat verta nepamiršti, kad geriausia apsauga nuo koronaviruso infekcijos yra vakcinas, kurių veiksmingumas siekia iki 95%.

Raktažodžiai: COVID-19; Koronavirusas, kardiovaskulinės komplikacijos, miokarditas, širdies nepakankamas, koaguliacijos sutrikimai, miokardo infarktas, tromboembolinės komplikacijos.

Ižanga

Koronaviruso liga (COVID-19) yra greitai plintantis kvėpavimo sistemos infekcinis susirgimas, kurį sukelia naujai atrastas RNR β-koronavirusas, dabar žinomas kaip sukaušūminio respiracinio sindromo koronavirusas 2 (SARS-CoV-2). Manoma, jog šis virusas pirmą kartą nustatytas 2019 metais gruodžio mėnesį Kinijoje, Wuhan provincijoje [1]. Dauguma žmonėms patogeniškų koronavirusų sukelia lengvus klinikinius simptomus, tačiau 2002 iš pietų Kinijos kilęs sunkus ūminis respiracinio sindromo koronavirusas (SARS-CoV) ir 2012 metais Saudo Arabijoje naujai identifikuotas Artimųjų Rytų respiracinio sindromo koronavirusas (MERS) sukėlė vietines epidemijas ir nusinešė nemažai gyvybių [2;3]. Bendras mirtingumas nuo SARS-CoV-2 infekcijos siekia apie 2 %, tačiau ligoniams su gretutinėmis patologijomis šis skaičius gali išaugti iki 10 % [4]. Be to, pastaruoju metu atsiranda vis daugiau duomenų apie šio viruso tiesioginį ir netiesioginį poveikį širdies ir kraujagyslių sistemai. Deja, kardiovaskulinės komplikacijos yra gana dažnos sunkia Kovido liga sergantiems pacientams ir dažniausiai tai yra blogos prognozės žymuo [5].

Patogenezė

Dažniausiai COVID – 19 ligos atėju yra pažeidžiami plaučiai. Nustatyta, jog ant koronaviruso apvalkalo esantis signalinis glikoproteinas, kitaip vadinamas spyglio baltymu, prisijungia prie specifinių angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) receptorių ir taip infuzuojasi į ląsteles. AKF 2 receptoriai yra ekspresuojami plaučiuose, širdyje, žarnyno epitelyje, inkstuose bei kraujagyslėse, dėl to SARS-CoV-2 virusas gali sukelti daugelio

organų pažeidimus [6]. Covid -19 liga gali būti suskirstyta į tris fazes: inkubacinį periodą, plaučių ligos ir pernelyg stipraus sisteminio imuninio atsako. Pirmosios fazės metu virusas replikuojasi, antrosios – vyksta lokalus uždegimas plaučiuose. Paskutinėje, labiausiai pavojingoje ligos stadijoje vystosi pernelyg stiprus imuninis atsakas, išsiskiria daug citokinių ir kitų uždegimų faktorių bei kai kuriais atvejais pažeidžiami ekstrapulmoniniai organai [7]. Tikslus mechanizmas, kaip COVID – 19 ligos metu pažeidžiama širdies ir kraujagyslių sistema nėra aiškus. Vis dėl to įrodyta, kad padidėję širdies pažaidos biomarkeriai, tokie kaip troponinas T koreliuoja su uždegimo žymenimis. Daroma prielaida, jog uždegimas gali būti pagrindinis mechanizmas, lemiantis širdies raumens pažaidą [8]. Be to, virusas miokardą gali pažeisti ir tiesiogiai. 2009 metais Kanadoje atliktame moksliniame darbe su pacientais, mirusiais nuo SARS-CoV viruso, 35% tiriamųjų nustatyta šio patogeno genetinės medžiagos buvo rasta ir širdyje [9]. Taip pat, virusai, patekę į sisteminę kraujotaką gali prisidėti prie aterosklerozinių plokštelių plyšimo [10].

Miokardo infarktas

Sunkus sisteminis uždegimas padidina aterosklerozinių plokštelių plyšimo riziką ir ūmaus miokardo infarkto dažnį (MI) [11; 12]. 2018 metais atliktas tyrimas parodė, kad pacientai, kuriems identifikuotas bet kuris respiracinis virusas, 7 dienas nuo infekcijos pradžios turėjo didesnę MI riziką [13]. Kitame tyrime, atliktame su ligoniais, sergančiais visuomenėje įgyta pneumonija nustatyta, kad padidėjusi kardiovaskulinių įvykių rizika išlieka visus metus [14]. Manoma, kad tokį patį poveikį gali turėti ir koronaviruso infekcija, nes ji yra

susijusi su pernelyg stipriu imuniniu atsaku ir hiperkoaguliacine būkle [14]. COVID-19 liga sergantiems pacientams paprastai vystosi hipoksinis kvėpavimo nepakankamumas. Karščiavimas, tachikardija, endokrininės sistemos sutrikimas taip pat didina deguonies poreikį miokarde. Hipoksemija gali sukelti intraląstelinio kalcio perteklių ląstelėje ir miocitų apoptozę [15]. Angiotenziną konvertuojančio fermento ekspresijos slopinimas ir angiotenzino II padidėjimas koronaviruso infekcijos metu prisideda prie oksidacinio streso, endotelio disfunkciją ir kraujagyslių susiaurėjimo [17]. MI gydymas COVID-19 sergantiems pacientams kelia daug diskusijų. Amerikos kardiologų asociacija teigia, kad pacientams, turintiems mažos rizikos MI su ST pakilimu galima taikyti fibrinolizę, tačiau daugumoje gydymo įstaigų dažniausiai atliekama perkutaninė transluminarinė angioplastika ir stentavimas [18].

Ūmus širdies nepakankamumas ir kardiomiopatija

Chlorochinas, Interferonas, Bevacizumaba ir kiti prie koronaviruso sukeltos ligos skiriami vaistai gali sukelti kardiomiopatiją [15]. Arentzo su kolegomis atliktame tyrime pastebėta, kad kardiomiopatija išsivystė 33 % sunkiai COVID-19 liga sergantiems pacientams [19]. Kovido liga taip pat gali pasireikšti ir ūminiu širdies nepakankamumu (ŪŠN). Zhou su kitais mokslininkais pastebėjo, kad net 23 % ligonių su SARS-CoV-2 infekcija išsivystė ŪŠN [20]. Kitoje mokslinėje publikacijoje ŪŠN paplitimas buvo 24 %. Taip pat nustatyta, jog ši komplikacija yra susijusi su didesne mirties rizika ir net pusė sergančiųjų anamnezėje prieš tai neturėjo jokios širdies ar kraujagyslių ligos [11]. Širdies nepakankamumas yra dažna

COVID-19 komplikacija dėl esamos širdies ligos pablogėjimo arba naujai išsivysčiusios kardiomiopatijos bei miokardito. Taip pat nustatyta koreliacija tarp NT-proBNP ir troponino T lygio, o tai rodo, kad ligoniams su miokardo pažeida yra didesnė širdies disfunkcijos arba širdies nepakankamumo rizika [8]

Miokarditas

Ruano su kitais mokslininkais atliktame tyrime pastebėjo, jog net 7% mirčių nuo Kovido ligos buvo sąlygotos miokardito [21]. Yra publikacijų, kuriose teigiama, kad autopsijos metu šiems pacientams buvo rasta uždegiminių mononuklearinių ląstelių infiltracija širdies audiniuose, o tai patvirtina hipotezę jog SARS-CoV-2 infekcija yra susijusi su miokardo uždegimu ir pažeidimu [22]. Neseniai Tavazis su kolegomis pranešė apie pirmąjį atvejį, kurio metu atlikus endomiokardo biopsiją širdyje buvo nustatyta ne tik kardiomiocitų nekrozė, bet ir rastos SARS-CoV-2 viruso dalelės. Šie duomenys įrodo, kad širdis gali būti tiesiogiai užkrėsta koronavirusu.[23]. Kadangi ūminis miokarditas kliniškai pasireiškia labai įvairiai, ši susirgimą dažnai COVID-19 pandemijos metu diagnozuoti būta sudėtinga. Echokardiografija gali padėti diferencijuoti MI nuo miokardito, nes abiejų susirgimų atvejais padidėja troponinai ir elektrokardiogramoje (EKG) matome pakitimus [24].

Aritmijos

Remiantis kohortiniu tyrimu su 137 pacientais, sergančiais koronaviruso liga, 10 ligonių (7,3 %) širdies plakimo ir permušimo jausmas buvo vienas iš pirmųjų infekcijos simptomų [25]. COVID-19 susirgimą turintiems ligoniams gali būti nustatyti įvairūs ritmo sutrikimai. Dažniausiai SARS-CoV-2 virusu užsikrėtusiems

žmonėms randama sinusinė tachikardija. Manoma, kad priežastys gali yra multikompleksinės: hipoperfuzija, karčiavimas, hipoksija, uždegimas, sutrikusi medžiagų apykaita ir nerimas [15]. Vieno tyrimo metu su Kovido liga sergančiais ligoniais nustatyta, kad 17% hospitalizuotų ir 44% intensyvios terapijos skyriuje gydomų pacientų turėjo ritmo sutrikimų [26]. Taip pat reikia nepamiršti, kad kritiniams ligoniams užsikrėtusiems SARS-CoV-2 virusu gali būti skiriamas Hidroksichlorochinas. Šis preparatas blokuoja kalio kanalus, esančius širdyje ir dėl šios priežasties Hidroksichlorochinu gydomus pacientus būtina monitoruoti dėl Torsades de pointes tachiaritmijos [27].

Venų tromboembolija

Ligoniai, sergantys COVID – 19 liga turi didesnę venų tromboembolijos riziką [28]. Nepaisant profilaktinėmis dozėmis skiriamų antikoagulantų giliųjų venų trombozės paplitimas dėl kovido viruso stacionarizuotiems pacientams buvo 14,5% [29]. Vis dėl to plaučių kraujagyslių embolija yra išlieka dažniausia trombozinė komplikacija [30]. Kovido liga sergantiems ligoniams yra stebimi krešėjimo sistemos rodiklių, tokių kaip D- dimero, fibrino skaidymo produktų, protrombino laiko (PT) ir aktyvinto dalinio tromboplastino laiko (ADTL) nukrypimai nuo normos. Nustatyta, kad padidėjęs D-dimero ir fibrino skilimo produktų kiekis yra susijęs su bloga prognoze [20; 31]. Infekcija sukelia endotelio ląstelių disfunkciją, taip ji skatina perteklinio trombino susidarymą ir fibrinolizės sistemos susilpnėjimą. Esant sunkiai COVID-19 ligai vystosi hipoksija, kuri gali didinti kraujo klampumą [31]. Sisteminiis uždegiminis atskas, sutrikę krešėjimo procesai, dauginis organų nepakankamumas ir sunki ligos

eiga taip pat prisideda prie didesnės tromboembolinių komplikacijų rizikos [24].

Išvados

COVID-19 infekcija yra susijusi su daugeliu širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų. Kai kurie vaistai, vartojami COVID-19 ligai gydyti, taip pat gali prisidėti prieš šių patologijų išsivystymo [32]. Labai svarbu šiems ligoniams taikyti tromboembolijų profilaktiką, nes pastebėta, jog SARS-CoV-2 virusas yra susijęs su koaguliacinės sistemos sutrikimais [31]. Taip pat verta nepamiršti, kad geriausia apsauga nuo koronaviruso infekcijos yra vakcinosis, kurių veiksmingumas siekia iki 95% [33].

Literatūra

1. Lu R, Zhao X, Li J et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020 Feb; 395(10224):565-574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32007145; PMCID: PMC7159086.
2. Chan-Yeung M, Xu RH. SARS: epidemiology. *Respirology*. 2003 Nov;8 Suppl(Suppl 1):S9-14. doi: 10.1046/j.1440-1843.2003.00518.x. PMID: 15018127; PMCID: PMC7169193.
3. Zaki AM, Boheemen S, Bestebroer TM et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012 Nov 8;367(19):1814-20. doi: 10.1056/NEJMoa1211721. Epub 2012 Oct 17. Erratum in: *N Engl J Med*. 2013 Jul 25;369(4):394. PMID: 23075143.
4. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

- Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Apr 7;323(13):1239-1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648. PMID: 32091533.
5. Bandyopadhyay D, Akhtar T, Hajra A et al. SS. COVID-19 Pandemic: Cardiovascular Complications and Future Implications. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2020 Aug;20(4):311-324. doi: 10.1007/s40256-020-00420-2. PMID: 32578167; PMCID: PMC7310596.
 6. Zhang H, Penninger JM, Li Y et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. 2020 Apr;46(4):586-590. doi: 10.1007/s00134-020-05985-9. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32125455; PMCID: PMC7079879.
 7. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020 May;39(5):405-407. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32362390; PMCID: PMC7118652.
 8. Guo T, Fan Y, Chen M et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1;5(7):811-818. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017. Erratum in: *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1;5(7):848. PMID: 32219356; PMCID: PMC7101506.
 9. Oudit G.Y., Kassiri Z., Jiang C. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest*. 2009;39:618–625
 10. Mogensen TH. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clin Microbiol Rev*. 2009 Apr;22(2):240-73, Table of Contents. doi: 10.1128/CMR.00046-08. PMID: 19366914; PMCID: PMC2668232.
 11. Chen T, Wu D, Chen H et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020 Mar 26;368:m1091. doi: 10.1136/bmj.m1091. Erratum in: *BMJ*. 2020 Mar 31;368:m1295. PMID: 32217556; PMCID: PMC7190011.
 12. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ et al. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med* 2004;351:2611-2618.
 13. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med*. 2018 Jun 28;378(26):2540-2541. doi: 10.1056/NEJMc1805679. PMID: 29949484.
 14. Corrales-Medina VF, Alvarez KN, Weissfeld LA et al. Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease. *JAMA*. 2015 Jan 20;313(3):264-74. doi: 10.1001/jama.2014.18229. PMID: 25602997; PMCID: PMC4687729.
 15. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020 May 12;75(18):2352-2371. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031.

- Epub 2020 Mar 19. PMID: 32201335; PMID: PMC7198856.
16. Tersalvi G, Vicenzi M, Calabretta D et al. Elevated Troponin in Patients With Coronavirus Disease 2019: Possible Mechanisms. *J Card Fail.* 2020 Jun;26(6):470-475. doi: 10.1016/j.cardfail.2020.04.009. Epub 2020 Apr 18. PMID: 32315733; PMID: PMC7166030.
 17. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203:631–637.
 18. Welt FGP, Shah PB, Aronow HD et al. American College of Cardiology's Interventional Council and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. Catheterization Laboratory Considerations During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic: From the ACC's Interventional Council and SCAI. *J Am Coll Cardiol.* 2020 May 12;75(18):2372-2375. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.021.
 19. Arentz M, Yim E, Klaff L et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA.* 2020 Apr 28;323(16):1612-1614. doi: 10.1001/jama.2020.4326. PMID: 32191259; PMID: PMC7082763.
 20. Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. Epub 2020 Mar 11. Erratum in: *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038. Erratum in: *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038. PMID: 32171076; PMID: PMC7270627.
 21. Ruan Q, Yang K, Wang W et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020 May;46(5):846-848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x. Epub 2020 Mar 3. Erratum in: *Intensive Care Med.* 2020 Apr 6;; PMID: 32125452; PMID: PMC7080116.
 22. Wu L, O'Kane AM, Peng H et al. SARS-CoV-2 and cardiovascular complications: From molecular mechanisms to pharmaceutical management. *Biochem Pharmacol.* 2020 Aug;178:114114. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114114. Epub 2020 Jun 21. PMID: 32579957; PMID: PMC7306106.
 23. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail.* 2020 May;22(5):911-915. doi: 10.1002/ejhf.1828. Epub 2020 Apr 11. PMID: 32275347; PMID: PMC7262276.
 24. Long B, Brady WJ, Koyfman A et al. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020 Jul;38(7):1504-1507. doi: 10.1016/j.ajem.2020.04.048. Epub 2020 Apr 18. PMID: 32317203; PMID: PMC7165109.
 25. Liu K, Fang YY, Deng Y et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl).* 2020 May 5;133(9):1025-1031. doi: 10.1097/CM9.0000000000000744. PMID: 32044814; PMID: PMC7147277.

26. Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585. Erratum in: *JAMA*. 2021 Mar 16;325(11):1113. PMID: 32031570; PMCID: PMC7042881.
27. Jones SK. Ocular toxicity and hydroxychloroquine: guidelines for screening. *Br J Dermatol*. 1999 Jan;140(1):3-7. doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.02600.x. PMID: 10215761.
28. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J*. 2020 May 14;41(19):1858. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa254. PMID: 32227120; PMCID: PMC7184406.
29. Baccellieri D, Bertoglio L, Apruzzi L et al. Incidence of deep venous thrombosis in COVID-19 hospitalized patients during the first peak of the Italian outbreak. *Phlebology: The Journal of Venous Disease*. 2020;:026835552097559.
30. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020 Jul;191:145-147. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32291094; PMCID: PMC7146714.
31. Tang N, Li D, Wang X et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr;18(4):844-847. doi: 10.1111/jth.14768. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32073213; PMCID: PMC7166509.
32. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2020 May 19;141(20):1648-1655. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941. Epub 2020 Mar 21. PMID: 32200663.
33. Moghadas S, Vilches T, Zhang K et al. The impact of vaccination on COVID-19 outbreaks in the United States. 2020;.