

Onemocnění COVID-19 u chorob plicní cirkulace

(COVID-19 in disorders of pulmonary circulation)

Pavel Jansa, Michael Aschermann

II. interní klinika kardiologie a angiologie, Centrum pro plicní hypertenzi, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 11. 5. 2020

Přijat: 12. 5. 2020

Dostupný online: 26. 5. 2020

Klíčová slova:

COVID-19

Chronická tromboembolická

plicní hypertenze

Koronavirus SARS-CoV-2

Plicní arteriální hypertenze

SOUHRN

Onemocnění COVID-19 způsobené koronavirem SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) má četné souvislosti s kardiovaskulárním systémem, plicní cirkulací nevymáhá. Současné poznání je limitováno především nedostatkem kvalitních dat.

Několik souborů ukazuje na ne příliš vysoký výskyt onemocnění COVID-19 v populaci pacientů s plicní arteriální hypertenzí (PAH). Jedním z možných vysvětlení tohoto fenoménu mohou být vazodilatační, antiremodelační a antiagregační účinky specifické léčby používané v terapii tohoto onemocnění.

Onemocnění COVID-19 několikrát mechanismem zvyšuje zřejmě výskyt tromboembolických příhod, které navíc mohou zůstat nepoznány zejména u pacientů, kde součástí diagnostického algoritmu není výpočetní tomografie (CT) s podáním kontrastní látky. Vztah onemocnění COVID-19 k rozvoji chronické tromboembolické plicní hypertenze (CTEPH) není zatím možné posuzovat, neboť její diagnóza vyžaduje nejméně tříměsíční antikoagulační léčbu po předchozí plicní embolii a z tohoto hlediska je doba od vypuknutí pandemie onemocnění COVID-19 ve většině zemí zatím krátká.

© 2020, ČKS.

ABSTRACT

The coronavirus disease of 2019 (COVID-19) caused by coronavirus SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) has number of cardiovascular implications, including pulmonary circulation disorders. The lack of the evidence limits the current understanding of the disease. Several publications demonstrate not so high prevalence of COVID-19 in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH). One of the possible explanations of this phenomenon could be vasodilatation, anti-remodelling, and anti-aggregation effect of specific therapy used in PAH.

There are several ways in which the COVID-19 disease may increase the incidence of thromboembolic events which can stay unrecognized if CT angiography is not used in the diagnostic algorithm. The association between COVID-19 and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) development is not able to be assessed at that time because the CTEPH diagnosis is established after at least 3 months of anticoagulation therapy since the previous pulmonary embolism and therefore the time since the pandemic COVID-19 began is too short in majority of countries.

Keywords:

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Coronavirus SARS-CoV-2

COVID-19

Pulmonary arterial hypertension

Adresa pro korespondenci: Doc. MUDr. Pavel Jansa, Ph.D., II. interní klinika kardiologie a angiologie, Centrum pro plicní hypertenzi, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, U Nemocnice 2, 128 02 Praha 2, e-mail: pavel.jansa@vfn.cz

DOI: 10.33678/cor.2020.043

Úvod

Onemocnění označované jako COVID-19 je způsobeno novým typem koronaviru SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2). Světová zdravotnická organizace prohlásila 11. 3. 2020 šíření tohoto koronaviru za pandemii (hromadný výskyt infekčního onemocnění velkého rozsahu zasahující více kontinentů).

Onemocnění COVID-19 má četné souvislosti s kardiovaskulárním systémem. Pacienti s preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním jsou ve zvýšeném riziku jeho komplikací v důsledku onemocnění COVID-19. Pacienti bez preexistujícího kardiovaskulárního onemocnění, stejně jako pacienti s již přítomným kardiovaskulárním onemocněním, jsou vystaveni riziku kardiovaskulárních komplikací v souvislosti s infekcí koronavirem SARS-CoV-2.

Informace o specifických aspektech infekce koronavirem SARS-CoV-2 u pacientů s onemocněními plicní cirkulace jsou zatím relativně kuse. Soustředí se zejména na plicní arteriální hypertenzi (PAH) a akutní plicní embolii, která se může komplikovat chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí (CTEPH).

Onemocnění COVID-19 a plicní arteriální hypertenze

PAH je onemocnění malých plicních cév charakterizované jejich progresivní remodelací, rozvojem prekapilární plicní hypertenze a pravostranného srdečního selhání. Klíčovým pilířem v léčbě PAH je farmakoterapie. U malé části nemocných s onemocněním diagnostikovaným v časném stadiu se uplatňuje vazodilatační léčba blokátory kalciových kanálů. U většiny pacientů s pokročilejším onemocněním je indikována léčba vazodilátátory s antiremodelačním potenciálem (antagonisté receptorů pro endothelin, inhibitory fosfodiesterázy 5 a stimulatory solubilní guanylátcyklázy, prostanoidy a agonisté prostacyklinových receptorů), nejčastěji v kombinacích schématech.¹

Dotazníkové šetření mezi 120 pacienty s plicní hypertenzí (nejčastější byla PAH asociována s vrozenou srdeční vadou – 79 nemocných, a idiopatická PAH – 25 nemocných) v čínském Wu-CHANU ukázalo, že onemocnění COVID-19 klinicky manifestně prodělal jeden nemocný (0,8 %), dva pacienti (1,7 %) byli hospitalizováni pro srdeční selhání.² Celkem 100 pacientů však udávalo potíže s dostupností léčby a 29 nemocných léčbu z tohoto důvodu přerušilo.

Ke konci března 2020 shromáždilo 32 amerických center specializovaných na léčbu plicní hypertenze data o nemocných s plicní hypertenzí, u nichž proběhlo onemocnění COVID-19.³ Ze všech 32 center bylo celkem uváděno 13 případů, z nichž šest bylo léčeno ambulantně a sedm pacientů bylo hospitalizováno. Tři nemocní vyžadovali intubaci a jeden zemřel.

Jednoduchým vysvětlením tohoto nízkého výskytu může být pečlivě dodržovaná izolace při domácí karanténě ve srovnání s ostatní populací. Existuje rovněž spekulativní představa vysvětlující nízký výskyt katastrofického průběhu onemocnění COVID-19 u nemocných s PAH, která odkazuje na roli remodelace malých plicních cév. Ta je důsledkem poruchy funkce cévního endotelu a je charak-

teristická pro pacienty s PAH. Dysfunkční a abnormálně reagující endotel může být pak u pacientů s PAH příčinou méně pravděpodobného rozvoje cytokinové bouře.

Spekuluje se rovněž o významu specifické léčby PAH, která ovlivňuje tři signální cesty: endothelinovou, oxidu dusnatého (NO) a prostacyklinovou. Antagonisté receptorů pro endothelin, zejména selektivní antagonisté receptoru A, mohou bránit plicnímu poškození podobně jako sartany inhibicí účinku angiotenzinu II. Pozitivní vliv antagonistů receptorů pro endothelin na tlumení zánětlivé reakce související s působením endothelinu je znám z modelů akutní pankreatitidy. Rovněž účinky prostanoidů, případně agonistů prostacyklinových receptorů, a léků ovlivňujících signální cestu NO (inhibitory fosfodiesterázy 5 a stimulatory solubilní guanylátcyklázy) mohou ovlivněním funkce endotelu v oblasti plicní mikrocirkulace (vazodilatačním, antiagregačním a antiremodelačním působením) při infekci virem SARS-CoV-2 představovat protektivní faktor.

Onemocnění COVID-19, akutní plicní embolie a chronická tromboembolická plicní hypertenze

Chronické kardiovaskulární komplikace následující po akutní fázi onemocnění COVID-19 mohou postihnout i plicní cirkulaci. Vedle rozvoje chronických strukturálních změn plicního parenchymu provázaných chronickou hypoxickou plicní vazokonstrikcí a hypoxickou plicní hypertenzí může mít onemocnění COVID-19 vztah i k rozvoji CTEPH. Ta představuje chronickou komplikaci akutní plicní embolie, kdy perzistující organizované trombotické obstrukce plicních cév a současně periferní cévní remodelace při anomální angiogenezi, porušené fibrinolýze a endoteliální dysfunkci vedou k prekapilární plicní hypertenzí, tlakovému zatížení pravé komory srdeční a posléze k pravostrannému srdečnímu selhání a případnému úmrtí. Akutní tromboembolická příhoda hraje zřejmě úlohu spouštěče v rozvoji CTEPH.

Onemocnění COVID-19 má vztah k trombotickým příhodám několikerým mechanismem. Jednak při těžkém průběhu onemocnění roste riziko tromboembolických příhod v důsledku imobilizace, hypoxemie, umělé plicní ventilace, rozvoje diseminované intravaskulární koagulace (DIC) a cytokinové bouře. Navíc může správnou diagnostiku a léčbu tromboembolických příhod u onemocnění COVID-19 ovlivnit i modifikovaná dostupnost zdravotní péče a karanténní opatření.

Existuje několik prací, které dokumentují vysoký výskyt žilního tromboembolismu u nemocných s těžkým průběhem onemocnění COVID-19. Čínští autoři uvádějí soubor 81 pacientů hospitalizovaných na jednotce intenzivní péče s onemocněním COVID-19, z nichž 20 mělo příhodu žilního tromboembolismu.⁴ U 184 pacientů se závažným průběhem COVID-19 hospitalizovaných ve třech univerzitních centrech v Nizozemsku byl výskyt žilního tromboembolismu ve 31 % i přes systematickou profylaxi.⁵ Také proto je u všech nemocných hospitalizovaných s onemocněním COVID-19 doporučena prevence žilního tromboembolismu pomocí nízkomolekulárního heparinu.⁶ U nemocných s vysokým rizikem tromboembolické

příhody (např. pacienti s aktivním nádorovým onemocněním a zvýšenou koncentrací D-dimerů nad dvojnásobek normálních hodnot) a nízkým rizikem krvácení se doporučuje prodloužení antitrombotické profylaxe až na několik týdnů po propuštění.

Nelze vyloučit, že i významná část pacientů s onemocněním COVID-19 a plicní embolií může unikat správné diagnóze. Současné doporučení pro užití výpočetní tomografie v diagnostice, určení závažnosti a monitorování plicního postižení u COVID-19 indikují CT bez použití kontrastní látky.⁷ U pacientů s náhlým klinickým zhoršením, nevysvětlitelným zhoršením dušnosti a s bolestí na hrudi by však měla být vždy zvážena CT angiografie k vyloučení plicní embolie jako příčiny zhoršení.

Existuje evidence o pozitivní korelaci mezi koncentrací D-dimerů při přijetí k hospitalizaci a hospitalizační mortalitou.^{8,9} To vede k úvahám, zda za zhoršeným průběhem onemocnění COVID-19 u nemocných s vysokou koncentrací D-dimerů není plicní embolie a zda by neměla být v těchto případech rutinně indikována CT angiografie.

Při léčbě žilního tromboembolismu u nemocných s COVID-19 je nutno vzít v úvahu potenciální lékové interakce mezi léky podávanými při léčbě onemocnění COVID-19 a antitrombotickou léčbou. Proteázové inhibitory lopinavir a ritonavir indukci CYP2C9 ovlivňují účinnost některých perorálních antikoagulancií, neměly by být podávány současně s edoxabanem a rivaroxabanem. Chlorochin, který má dlouhý biologický poločas (dva týdny), může snižovat plazmatickou koncentraci přímých perorálních antikoagulancií. Významné lékové interakce mezi parenterálními antikoagulancií a léky používanými u onemocnění COVID-19 nejsou nyní známy.

Vzhledem k tomu, že první případy onemocnění COVID-19 byly hlášeny z Číny na sklonku roku 2019 a z ostatních zemí až později, nejsou v tuto chvíli pochopitelně žádné konkrétní informace o dopadu zřejmě zvýšeného výskytu akutní plicní embolie u pacientů s COVID-19 na výskyt CTEPH, neboť tato chronická komplikace akutní plicní embolie je diagnostikována po minimálně tříměsíční antikoagulační léčbě.

Závěr

Je mimo jakoukoli pochybnost, že naše současné poznání vztahu onemocnění COVID-19 k onemocněním plicní cirkulace je limitováno nedostatkem velmi kvalitních dat. Jejich získání vyžaduje koordinaci a kooperaci nejen mezi zdravotnickými profesionály, ale i mezi zdravotní-

ky a patientskými podpůrnými organizacemi a rodinami nemocných. Evropská referenční síť (European Reference Network) zaměřená na problematiku plicní hypertenze tak v současnosti shromažďuje data o výskytu a průběhu onemocnění COVID-19 mezi nemocnými s plicní hypertenzí v jednotlivých evropských zemích.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Financování

Žádné.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Článek byl napsán v souladu s etickými standardy.

Literatura

1. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Respir J 2015;46:903–975.
2. Zhou H, Zhang G, Deng X, et al. Understanding the current status of patients with pulmonary hypertension during COVID-19 outbreak: a small scale national survey from China. Pulmonary Circulation 2020. doi: 10.1177/2045894020924566.
3. Horn EM, Chakinala M, Oudiz R, et al. Could pulmonary arterial hypertension (PAH) patients be at a lower risk from severe COVID-19? Pulmonary Circulation 2020;10:1–2.
4. Cui S, Chen S, Li X, et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost 2020;00:1–4. doi: 10.1177/2045894020922799.
5. 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 Apr 10. pii: S0049-3848(20)30120-1. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013
6. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. J Thromb Haemost 2020;18:1023–1026.
7. ACR recommendations for the use of chest radiography and computed tomography (CT) for suspected COVID-19 infection, <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection>. Navštíveno: 16. 3. 2020.
8. Zhou F, Yu T, Du T, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020;395:1054–1062.
9. 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;18:844–847.