

Author's Contribution

- A – Study Design
B – Data Collection
C – Statistical Analysis
D – Data Interpretation
E – Manuscript Preparation
F – Literature Search
G – Funds Collection

Zaangażowanie Autorów

- A – Przygotowanie projektu badawczego
B – Zbieranie danych
C – Analiza statystyczna
D – Interpretacja danych
E – Przygotowanie manuskryptu
F – Opracowanie piśmiennictwa
G – Pozyskanie funduszy

Krystian Szypuła¹ (ORCID: 0000-0002-9334-291X)
Weronika Machaj² (ORCID: 0009-0004-7240-479X)
Kaja Bator³ (ORCID: 0009-0001-0288-0238)
Iwona Matus³ (ORCID: 0009-0008-5052-7202)

¹ Łańcut Medical Center, Łańcut, Poland² Division of General and Interventional Radiology and Neuroradiology, Wrocław Medical University, Poland³ Faculty of Medicine, Wrocław Medical University, Poland¹ Centrum Medyczne w Łańcutcie, Polska² Zakład Radiologii Ogólnej, Zabiegowej i Neuroradiologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Polska³ Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Polska

THE IMPACT OF COVID-19 ON CARDIOVASCULAR SYSTEM WPŁYW COVID-19 NA UKŁAD SERCOWO-NACZYNIOWY

Key words: COVID 19, PIMS-TS, arrhythmia, pulmonary embolism, inflammation
Słowa kluczowe: COVID-19, PIMS-TS, arytmia, zatorowość płucna, stan zapalny

Summary

Background. Recent scientific reports have shown that there is a correlation between Covid 19 infection and cardiovascular function. This virus can exacerbate existing cardiovascular diseases and also cause the onset of new cardiovascular diseases. The purpose of this review is to present the effects of SARS-COV-2 virus infection on the cardiovascular system.

Review methods. The literature review was conducted using the PubMed search engine.

Brief description of the state of knowledge. Individuals with cardiovascular disease who have contracted the virus are at higher risk for serious clinical complications such as myocarditis, heart failure and pulmonary embolism, leading to higher mortality rates in this group of patients. The pathophysiological mechanisms underlying the effects of COVID-19 on the cardiovascular system are still poorly understood. However, the results of this review suggest that it may cause direct myocardial damage, as well as contribute to the development of cytokine storm effect and right ventricular burden due to pulmonary embolism.

Conclusions. COVID 19 pandemic and cardiovascular disease are currently a great challenge for modern medicine. The fact that the two disease entities interact makes it crucial to further explore the relationship between these diseases. This review underscores the need for continued research into the effects of COVID-19 on the cardiovascular system, as well as the importance of early detection and treatment of cardiovascular complications in infected patients.

Streszczenie

Wstęp. Ostatnie doniesienia naukowe wykazały, że istnieje korelacja między zakażeniem Covid 19 a funkcjonowaniem układu sercowo-naczyniowego. Wirus ten może zaostrzać istniejące choroby układu sercowo-naczyniowego, a także powodować pojawienie się nowych chorób sercowo-naczyniowych. Celem niniejszego przeglądu jest przedstawienie wpływu zakażenia wirusem SARS-COV-2 na układ sercowo-naczyniowy.

Metody przeglądu. Przegląd literatury przeprowadzono z wykorzystaniem wyszukiwarki PubMed.

Krótki opis stanu wiedzy. Osoby z chorobami układu sercowo-naczyniowego, które zarażyły się wirusem, są bardziej narażone na poważne powikłania kliniczne, takie jak zapalenie mięśnia sercowego, niewydolność serca i zatorowość płucna, co prowadzi do wyższej śmiertelności w tej grupie pacjentów. Mechanizmy patofizjologiczne leżące u podstaw wpływu COVID-19 na układ sercowo-naczyniowy są nadal słabo poznane. Wyniki niniejszego przeglądu sugerują jednak, że może on powodować bezpośrednie uszkodzenie mięśnia sercowego, a także przyczyniać się do rozwoju efektu burzy cytokinowej i obciążenia prawej komory z powodu zatorowości płucnej.

Wnioski. Pandemia COVID-19 i choroby układu krążenia stanowią obecnie ogromne wyzwanie dla współczesnej medycyny. Fakt, że te dwie jednostki chorobowe oddziałują na siebie, ma kluczowe znaczenie dla dalszego badania związku między tymi chorobami. Niniejszy przegląd podkreśla potrzebę kontynuowania badań nad wpływem COVID-19 na układ sercowo-naczyniowy, a także znaczenie wczesnego wykrywania i leczenia powikłań sercowo-naczyniowych u zakażonych pacjentów.

Word count: 5278
Tables: 0
Figures: 0
References: 65

Address for correspondence / Adres do korespondencji

Weronika Machaj

Zakład Radiologii Ogólnej, Zabiegowej i Neuroradiologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Polska

50-556 Wrocław, ul. Borowska 213, tel. 71 733 16 68, e-mail: weronikaaa.wm@gmail.com

Received / Otrzymano

31.01.2024 r.

Accepted / Zaakceptowano

13.03.2024 r.

Background

In early 2019, COVID-19 emerged in Wuhan, China, and has since become a global health threat, resulting in a significant increase in mortality worldwide [1, 2]. In addition to affecting the respiratory system, this virus can also cause serious cardiovascular problems [3]. In addition to causing worsening of existing cardiovascular diseases, COVID-19 may also contribute to the emergence of new diseases. Cardiovascular diseases, such as hypertension, coronary artery disease, and heart failure, are associated with higher mortality rates when infected with COVID-19 [4-9]. Several factors contribute to the complicated course and higher mortality among patients with cardiovascular disease with COVID-19 [10-14]. A COVID-19 infection may result in increased coagulation, as well as polypharmacy due to coexisting diseases [10-14]. COVID-19 patients with myocarditis were also at risk for increased mortality early in the pandemic [5,15-17]. Some studies are being conducted on the cardiovascular and cellular pathophysiology of COVID-19 and the clinical management of patients suffering from cardiovascular and other diseases. Consequently, more research is being conducted to understand the mechanisms relating to COVID-19's impact on the cardiovascular system and determine how to treat patients infected with SARS-CoV-2 with concomitant cardiovascular disease [3,5,15-17]. The purpose of this review paper is to present the effects of Covid 19 on cardiovascular disease.

Review methods

In this study, only full, original, and review papers from PubMed were included.

State of knowledge

Myocarditis

A characteristic of inflammatory heart disease is the presence of inflammatory infiltrations and damage to the heart muscle without ischemia [18-20]. Symptoms can range from mild chest pain or shortness of breath to severe heart failure and cardiogenic shock [21-24]. As a result of myocarditis' diverse symptoms, diagnosis can be challenging [25]. Myocarditis caused by COVID-19 is initially diagnosed with clinical signs, laboratory tests, and imaging studies such as echocardiography, magnetic resonance imaging, or positron emission tomography (PET). Due to the lack of adequate diagnostic methods in early reports, it is unknown how often myocarditis occurs in COVID-19 patients [19]. There are some reports that as many as 7% of deaths related to COVID-19 were caused by myocarditis [26]. Additionally, COVID-19-infected patients who develop myocarditis are more likely to die during hospitalization and require mechanical ventilation [27,28]. A rare complication of mRNA vaccination against COVID-19 in young adults is myocarditis, particularly in adolescents [29]. To fully understand the pathophysiological mechanisms that underlie COVID-19 myocarditis, further research is necessary [30].

Wstęp

Na początku 2019 r. COVID-19 pojawił się w Wuhan w Chinach i od tego czasu stał się globalnym zagrożeniem dla zdrowia, powodując znaczny wzrost śmiertelności na całym świecie [1, 2]. Oprócz wpływu na układ oddechowy, wirus ten może również powodować poważne problemy sercowo-naczyniowe [3]. Oprócz powodowania pogorszenia istniejących chorób układu krążenia, COVID-19 może również przyczynić się do powstawania nowych chorób. Choroby układu sercowo-naczyniowego, takie jak nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa i niewydolność serca, są związane z wyższą śmiertelnością w przypadku zakażenia COVID-19 [4-9]. Kilka czynników przyczynia się do skomplikowanego przebiegu i wyższej śmiertelności wśród pacjentów z chorobami układu krążenia z COVID-19 [10-14]. Zakażenie COVID-19 może skutkować zwiększoną krzepliwością, a także polifarmakologią z powodu współistniejących chorób [10-14]. Pacjenci z COVID-19 z zapaleniem mięśnia sercowego byli również narażeni na zwiększoną śmiertelność na początku pandemii [5,15-17]. Prowadzone są badania nad patofizjologią sercowo-naczyniową i komórkową COVID-19 oraz postępowaniem klinicznym u pacjentów cierpiących na choroby sercowo-naczyniowe i inne. W związku z tym prowadzone są dalsze badania w celu zrozumienia mechanizmów związanych z wpływem COVID-19 na układ sercowo-naczyniowy i określenia sposobu leczenia pacjentów zakażonych SARS-CoV-2 z towarzyszącą chorobą sercowo-naczyniową [3,5,15-17]. Celem niniejszego artykułu przeglądowego jest przedstawienie wpływu Covid-19 na choroby układu sercowo-naczyniowego.

Metody przeglądu

W badaniu uwzględniono tylko pełne, oryginalne i przeglądowe artykuły z PubMed.

Stan wiedzy

Zapalenie mięśnia sercowego

Charakterystyczną cechą zapalnej choroby serca jest obecność nacieków zapalnych i uszkodzenie mięśnia sercowego bez niedokrwienia [18-20]. Objawy mogą wahać się od łagodnego bólu w klatce piersiowej lub duszności do ciężkiej niewydolności serca i wstrząsu kardiogenego [21-24]. Ze względu na różnorodne objawy zapalenia mięśnia sercowego, diagnoza może być trudna [25]. Zapalenie mięśnia sercowego wywołane przez COVID-19 jest początkowo diagnozowane na podstawie objawów klinicznych, badań laboratoryjnych i badań obrazowych, takich jak echokardiografia, rezonans magnetyczny lub pozytonowa tomografia emisyjna (PET). Ze względu na brak odpowiednich metod diagnostycznych we wczesnych doniesieniach, nie wiadomo, jak często zapalenie mięśnia sercowego występuje u pacjentów z COVID-19 [19]. Istnieją doniesienia, że aż 7% zgonów związanych z COVID-19 było spowodowanych zapaleniem mięśnia sercowego [26]. Ponadto pacjenci zakażeni COVID-19, u których rozwinie się zapalenie mięśnia sercowego, częściej umierają podczas hospitalizacji i wymagają wentylacji mechanicznej [27,28]. Rzadkim powikłaniem szczepienia mRNA przeciwko COVID-19 u młodych dorosłych jest zapalenie mięśnia ser-

Heart failure

Basically, it occurs when the heart does not supply enough blood to the body. This condition is characterized by breathing problems, fatigue, and swelling of the legs. It is common for heart failure to be caused by cardiovascular diseases such as hypertension, arrhythmias, and coronary artery disease [31]. Patients with a prior history of heart failure are nearly twice as likely to die from COVID-19 as those without such a history [32]. The immune system of patients with heart failure is reduced and their hemodynamic reserve is impaired, putting them at risk for exacerbations and deterioration of their health [33,34]. There is a tendency for monocytes in patients with heart failure to produce more TNF- α and less IL-10 than in healthy people [34,35]. In addition to the extensive inflammatory response associated with severe COVID-19 infections, HF patients are usually unable to achieve high levels of cardiac output and blood flow. [34] Up to a quarter of patients hospitalized with COVID-19 and up to a third of those admitted to the intensive care unit may experience heart failure despite no previous signs or symptoms [34,36-38]. This relationship can be explained by a variety of mechanisms. Direct damage to the heart muscle is one of them. There are also cytokine storm effects associated with COVID-19, which are common in patients with severe cases and right ventricular strains in patients with pulmonary embolisms [33]. Patients with SARS-CoV-2 infection are at greater risk of heart failure, especially those who have chronic illnesses as well [31].

Pulmonary embolism

Thromboembolic complications are significant outcomes of COVID-19, contributing to significant morbidity and mortality [39-41]. COVID-19 patients are more likely to suffer from pulmonary embolism, with a 5-9% incidence rate, and a mortality rate of 8,7-45% compared with people with no COVID-19 [42-47]. As a consequence of two separate processes, COVID-19 exhibits a predisposition for clotting: hypercoagulation, which leads to large vascular clots and embolisms, and direct vascular and endothelial damage [48], which leads to microvascular clot formation [48]. However, it is unclear how much COVID-19 increases thrombosis risk. It is well known that thromboembolic complications may occur in addition to other serious diseases, such as viral pneumonitis [49]. Clinical suspicion is the first step in diagnosing PE. Hypoxemia and dyspnea without adequate explanation, especially with normal chest X-ray results, strengthen the clinical suspicion that PE has occurred [48]. It is, however, much more difficult to diagnose pulmonary embolism in patients with COVID-19. Pulmonary embolism symptoms may be overlooked in patients suffering from dyspnea due to the fact that they overlap with COVID-19 symptoms [50,51]. Furthermore, the final diagnosis of PE requires CT of the pulmonary arteries, which was probably available to vary

cowego, szczególnie u nastolatków [29]. Aby w pełni zrozumieć mechanizmy patofizjologiczne leżące u podstaw zapalenia mięśnia sercowego COVID-19, konieczne są dalsze badania [30].

Niewydolność serca

Zasadniczo występuje, gdy serce nie dostarcza wystarczającej ilości krwi do organizmu. Stan ten charakteryzuje się problemami z oddychaniem, zmęczeniem i obrzękiem nóg. Niewydolność serca jest często spowodowana chorobami układu krążenia, takimi jak nadciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu serca i choroba wieńcowa [31]. Pacjenci z niewydolnością serca w wywiadzie są prawie dwukrotnie bardziej narażeni na śmierć z powodu COVID-19 niż osoby bez takiej historii [32]. Układ odpornościowy pacjentów z niewydolnością serca jest obniżony, a ich rezerwa hemodynamiczna jest upośledzona, co naraża ich na zaostrzenia i pogorszenie stanu zdrowia [33, 34]. U pacjentów z niewydolnością serca monocyty wytwarzają więcej TNF- α i mniej IL-10 niż u osób zdrowych [34,35]. Oprócz rozległej odpowiedzi zapalnej związanej z ciężkimi zakażeniami COVID-19, pacjenci z niewydolnością serca zwykle nie są w stanie osiągnąć wysokiego poziomu rzutu serca i przepływu krwi [34]. U jednej czwartej pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 i u jednej trzeciej osób przyjętych na oddział intensywnej terapii może wystąpić niewydolność serca pomimo braku wcześniejszych oznak lub objawów [34,36-38]. Zależność tę można wyjaśnić różnymi mechanizmami. Jednym z nich jest bezpośrednie uszkodzenie mięśnia sercowego. Istnieją również efekty burzy cytokinowej związane z COVID-19, które są powszechne u pacjentów z ciężkimi przypadkami i szczepami prawej komory u pacjentów z zatorowością płucną [33]. Pacjenci z zakażeniem SARS-CoV-2 są bardziej narażeni na niewydolność serca, zwłaszcza ci, którzy cierpią również na choroby przewlekłe [31].

Zatorowość płucna

Powikłania zakrzepowo-zatorowe są istotnymi skutkami COVID-19, przyczyniając się do znacznej zachorowalności i śmiertelności [39-41]. Pacjenci z COVID-19 są bardziej narażeni na zatorowość płucną, z częstością występowania 5-9% i śmiertelnością 8,7-45% w porównaniu z osobami bez COVID-19 [42-47]. W wyniku dwóch oddzielnych procesów COVID-19 wykazuje predyspozycje do krzepnięcia: nadkrzepliwości, która prowadzi do dużych zakrzepów naczyniowych i zatorów oraz bezpośredniego uszkodzenia naczyń i śródbłonna [48], co prowadzi do powstawania zakrzepów mikronaczyniowych [48]. Nie jest jednak jasne, w jakim stopniu COVID-19 zwiększa ryzyko zakrzepicy. Powszechnie wiadomo, że powikłania zakrzepowo-zatorowe mogą występować oprócz innych poważnych chorób, takich jak wirusowe zapalenie płuc [49]. Podejrzenie kliniczne jest pierwszym krokiem w diagnostyce zatorowości płucnej. Hipoksemia i duszność bez odpowiedniego wyjaśnienia, zwłaszcza przy prawidłowych wynikach RTG klatki piersiowej, wzmacniają kliniczne podejrzenie, że wystąpiła zatorowość płucna [48]. Rozpoznanie zatorowości płucnej u pacjentów z COVID-19 jest jednak znacznie trudniejsze. Objawy zatorowości płucnej mogą zostać przeoczone u pacjentów cierpiących na duszność, ponieważ pokrywają się z objawami COVID-19 [50,51]. Co wię-

degrees in different hospitals even within the same country because of local measures to contain SARS-CoV-2 spread [52,53].

Arrhythmia

A heart arrhythmia is characterized by irregular heartbeats [54]. In approximately 7% of COVID-19 patients, palpitations are the first symptom [55, 56]. It has been reported that COVID-19 patients suffer from some cardiac arrhythmias [26,55]. A possible explanation is that SARS-CoV-2 infects host cells by binding to angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), which is an aminopeptidase present in many tissues. A structural element of the virus, the spike protein (S), binds strongly to ACE2, disrupting electrolyte balance and causing cardiac damage that may lead to arrhythmias [54-58]. In patients with COVID-19, the most common arrhythmia is sinus tachycardia. The cause of sinus tachycardia is unknown, but it can be caused by inflammation, hypoxia, structural changes in the heart muscle, or drugs [26,59]. Supraventricular arrhythmias are more common in critically ill patients, especially those undergoing mechanical ventilation. In patients with supraventricular arrhythmias, treatment outcomes are poor. COVID-19 patients with atrial arrhythmias were more likely to require intensive care hospitalization and to develop thrombosis [60,61]. An increased incidence of ventricular arrhythmias has also been noted in coronavirus patients. The risk of ventricular tachycardia is increased by certain drugs that were thought to be effective in treating COVID-19 at the beginning of the pandemic (such as azithromycin and hydroxychloroquine) [33]. In patients with post-COVID-19 syndrome, inadequate sinus tachycardia is common but not fully understood. According to some studies, the cause of this condition may be an imbalance in the cardiac autonomic system coupled with a decrease in the activity of the parasympathetic system [62].

PIMS-TS

Acute multi-organ inflammatory disease in children caused by the SARS-CoV-2 virus is a rare but dangerous condition affecting children and adolescents. This disease has similar symptoms to Kawasaki disease, another rare disease affecting mainly young children [33, 63]. Only a few cases of complications or deaths have been reported in children who have contracted COVID-19 [64]. There are several symptoms associated with PIMS-TS, including fever, vomiting, abdominal pain, and ventricular dysfunction. Most patients will experience respiratory problems, while approximately 23% will experience Kawasaki-like symptoms, whether or not they have aneurysms or pericardial effusions. Literature indicates that SARS-CoV-2 infection and PIMS typically occur within 2-4 weeks of each other [65].

Conclusions

The pandemic presents new challenges for managing cardiovascular disease, which is the leading cau-

cej, ostateczna diagnoza ZP wymaga tomografii komputerowej tętnic płucnych, która prawdopodobnie była dostępna w różnym stopniu w różnych szpitalach, nawet w tym samym kraju, ze względu na lokalne środki mające na celu powstrzymanie rozprzestrzeniania się SARS-CoV-2 [52, 53].

Arytmia

Arytmia serca charakteryzuje się nieregularnym biciem serca [54]. U około 7% pacjentów z COVID-19 kołatanie serca jest pierwszym objawem [55,56]. Doniesiono, że pacjenci z COVID-19 cierpią na niektóre zaburzenia rytmu serca [26, 55]. Możliwym wyjaśnieniem jest to, że SARS-CoV-2 infekuje komórki gospodarza poprzez wiązanie się z enzymem konwertującym angiotensynę 2 (ACE2), który jest aminopeptydazą obecną w wielu tkankach. Element strukturalny wirusa, białko kręgosłupa (S), silnie wiąże się z ACE2, zaburzając równowagę elektrolitową i powodując uszkodzenie serca, które może prowadzić do arytmii [54-58]. U pacjentów z COVID-19 najczęstszą arytmia jest tachykardia zatokowa. Przyczyna tachykardii zatokowej jest nieznana, ale może być spowodowana stanem zapalnym, niedotlenieniem, zmianami strukturalnymi w mięśniu sercowym lub lekami [26,59]. Nadkomorowe zaburzenia rytmu serca występują częściej u pacjentów w stanie krytycznym, zwłaszcza tych poddawanych wentylacji mechanicznej. U pacjentów z nadkomorowymi zaburzeniami rytmu wyniki leczenia są słabe. Pacjenci z COVID-19 z arytmia przedsionkową częściej wymagali hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii i częściej występowała u nich zakrzepica [60,61]. U pacjentów z koronawirusem odnotowano również zwiększoną częstość występowania komorowych zaburzeń rytmu serca. Ryzyko częstoskurczu komorowego zwiększają niektóre leki, które uważano za skuteczne w leczeniu COVID-19 na początku pandemii (takie jak azytromycyna i hydroksychlorochina) [33]. U pacjentów z zespołem post-COVID-19 nieadekwatny częstoskurcz zatokowy występuje często, ale nie jest w pełni poznany. Według niektórych badań przyczyną tego stanu może być brak równowagi w układzie autonomicznym serca połączony ze zmniejszeniem aktywności układu przywspółczulnego [62].

PIMS-TS

Ostra wielonarządowa choroba zapalna u dzieci wywołana wirusem SARS-CoV-2 jest rzadkim, ale niebezpiecznym schorzeniem dotykającym dzieci i młodzieży. Choroba ta ma podobne objawy do choroby Kawasaki, innej rzadkiej choroby dotykającej głównie małe dzieci [33, 63]. Odnotowano tylko kilka przypadków powikłań lub zgonów u dzieci, które zachorowały na COVID-19 [64]. Istnieje kilka objawów związanych z PIMS-TS, w tym gorączka, wymioty, ból brzucha i dysfunkcja komór. Większość pacjentów doświadcza problemów z oddychaniem, podczas gdy około 23% doświadcza objawów podobnych do Kawasaki, niezależnie od tego, czy mają tętniaki lub wysięk osierdziowy. Literatura wskazuje, że zakażenie SARS-CoV-2 i PIMS zwykle występują w ciągu 2-4 tygodni od siebie [65].

Wnioski

Pandemia stawia nowe wyzwania w zakresie leczenia chorób układu krążenia, które są główną przy-

se of death worldwide. A variety of cardiovascular complications may occur in people infected with SARS-CoV-2, including myocarditis, heart failure, pulmonary embolism, arrhythmias, and pediatric inflammatory multi-organ disease (PIMS). Thrombosis, inflammation, and endothelial damage are some of the mechanisms by which COVID-19 affects the cardiovascular system. Cardiovascular diseases can also affect the course of COVID-19. Those with heart disease are at greater risk of pulmonary embolisms and respiratory failure associated with COVID-19. Research is needed to determine the relationship between SARS-CoV-2 and cardiovascular disease, as well as adequate treatment and medical care for COVID-19 patients with cardiovascular disease.

czyną zgonów na całym świecie. U osób zakażonych wirusem SARS-CoV-2 mogą wystąpić różne powikłania sercowo-naczyniowe, w tym zapalenie mięśnia sercowego, niewydolność serca, zatorowość płucna, zaburzenia rytmu serca i dziecięca zapalna choroba wielonarządowa (PIMS). Zakrzepica, stan zapalny i uszkodzenie śródbłonna to niektóre z mechanizmów, za pomocą których COVID-19 wpływa na układ sercowo-naczyniowy. Choroby układu sercowo-naczyniowego mogą również wpływać na przebieg COVID-19. Osoby z chorobami serca są bardziej narażone na zatorowość płucną i niewydolność oddechową związaną z COVID-19. Potrzebne są dalsze badania w celu określenia związku między SARS-CoV-2 a chorobami układu krążenia, a także odpowiedniego leczenia i opieki medycznej dla pacjentów z COVID-19 z chorobami układu krążenia.

References / Piśmiennictwo

1. Pepera G, Tribali MS, Batalik L, et al. Epidemiology, risk factors and prognosis of cardiovascular disease in the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic era: a systematic review. *Rev Cardiovasc Med* 2022; 23(1): 28. doi: 10.31083/j.rcm2301028. PMID: 35092220.
2. Dhakal BP, Sweitzer NK, Indik JH, et al. SARS-CoV-2 Infection and Cardiovascular Disease: COVID-19 Heart. *Heart Lung Circ* 2020; 29(7): 973-87. doi: 10.1016/j.hlc.2020.05.101. Epub 2020 Jun 5. PMID: 32601020; PMCID: PMC7274628.
3. Liu F, Liu F, Wang L. COVID-19 and cardiovascular diseases. *J Mol Cell Biol* 2021; 13(3): 161-7. doi: 10.1093/jmcb/mjaa064. PMID: 33226078; PMCID: PMC7717280.
4. Luo J, Zhu X, Jian J, et al. Cardiovascular disease in patients with COVID-19: evidence from cardiovascular pathology to treatment. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2021; 53(3): 273-82. doi: 10.1093/abbs/gmaa176. PMID: 33428706; PMCID: PMC7929476.
5. 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; 46(5): 846-8. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32125452; PMCID: PMC7080116.
6. 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; 395(10229): 1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. Epub 2020 Mar 11. Erratum in: *Lancet* 2020; 395(10229): 1038. PMID: 32171076; PMCID: PMC7270627.
7. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020; 323(16): 1574-81. doi: 10.1001/jama.2020.5394. Erratum in: *JAMA* 2021; 325(20): 2120. PMID: 32250385; PMCID: PMC7136855.
8. 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; 323(13): 1239-42. doi: 10.1001/jama.2020.2648. PMID: 32091533.
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): 531-8. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32161990; PMCID: PMC7087935.
10. Dayaramani C, De Leon J, Reiss AB. Cardiovascular Disease Complicating COVID-19 in the Elderly. *Medicina (Kaunas)* 2021; 57(8): 833. doi: 10.3390/medicina57080833. PMID: 34441038; PMCID: PMC8399122.
11. Yang C, Liu F, Liu W, et al. Myocardial injury and risk factors for mortality in patients with COVID-19 pneumonia. *Int J Cardiol* 2021; 326: 230-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.09.048. Epub 2020 Sep 23. PMID: 32979425; PMCID: PMC7510443.
12. Nadkarni GN, Lala A, Bagiella E, et al. Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76(16): 1815-26. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.041. Epub 2020 Aug 26. PMID: 32860872; PMCID: PMC7449655.
13. Awortwe C, Cascorbi I. Meta-analysis on outcome-worsening comorbidities of COVID-19 and related potential drug-drug interactions. *Pharmacol Res* 2020; 161: 105250. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105250. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33059010; PMCID: PMC7550259.
14. McQueenie R, Foster HME, Jani BD, et al. Multimorbidity, polypharmacy, and COVID-19 infection within the UK Biobank cohort. *PLoS One* 2020; 15(8): e0238091. doi: 10.1371/journal.pone.0238091. Erratum in: *PLoS One* 2021; 16(5): e0251613. PMID: 32817712; PMCID: PMC7440632.
15. Pepe S, Gregory AT, Denniss AR. Myocarditis, Pericarditis and Cardiomyopathy After COVID-19 Vaccination. *Heart Lung Circ* 2021; 30(10): 1425-9. doi: 10.1016/j.hlc.2021.07.011. Epub 2021 Jul 31. PMID: 34340927; PMCID: PMC8324414.
16. Paterson I, Ramanathan K, Aurora R, et al. COVID-19: A Primer for Cardiovascular Health Professionals, on Behalf of the CCS Rapid Response Team. *Can J Cardiol* 2021; 37(8): 1260-2. doi: 10.1016/j.cjca.2021.05.011. Epub 2021 Jun 6. PMID: 34090980; PMCID: PMC8180343.

17. Silva Andrade B, Siqueira S, de Assis Soares WR, et al. Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms. *Viruses* 2021; 13(4): 700. doi: 10.3390/v13040700. PMID: 33919537; PMCID: PMC8072585.
18. Castiello T, Georgiopoulos G, Finocchiaro G, et al. COVID-19 and myocarditis: a systematic review and overview of current challenges. *Heart Fail Rev* 2022; 27(1): 251-61. doi: 10.1007/s10741-021-10087-9. Epub 2021 Mar 24. PMID: 33761041; PMCID: PMC7988375.
19. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm* 2020; 17(9): 1463-71. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.05.001. Epub 2020 May 5. PMID: 32387246; PMCID: PMC7199677.
20. Esfandiarei M, McManus BM. Molecular biology and pathogenesis of viral myocarditis. *Annu Rev Pathol* 2008; 3: 127-55. doi: 10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.151534. PMID: 18039131.
21. Rout A, Suri S, Vorla M, et al. Myocarditis associated with COVID-19 and its vaccines – a systematic review. *Prog Cardiovasc Dis* 2022; 74: 111-21. doi: 10.1016/j.pcad.2022.10.004. Epub 2022 Oct 22. PMID: 36279947; PMCID: PMC9596182.
22. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation* 2020; 141(20): 1648-55. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941. Epub 2020 Mar 21. PMID: 32200663.
23. Cooper LT Jr. Myocarditis. *N Engl J Med* 2009; 360(15): 1526-38. doi: 10.1056/NEJMra0800028. PMID: 19357408; PMCID: PMC5814110.
24. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(9): 779-92. doi: 10.1016/j.jacc.2011.09.074. PMID: 22361396.
25. Caforio ALP. Receipt of mRNA Vaccine against Covid-19 and Myocarditis. *N Engl J Med* 2021; 385(23): 2189-90. doi: 10.1056/NEJMe2116493. PMID: 34874636; PMCID: PMC8693690.
26. 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; 75(18): 2352-71. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031. Epub 2020 Mar 19. PMID: 32201335; PMCID: PMC7198856.
27. Taher F, Eysa A, Fahmy D, et al. COVID-19 and myocarditis: a brief review. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2022; 27(2): 73. doi: 10.31083/j.fbl2702073. PMID: 35227016.
28. Al-Wahaibi K, Al-Wahshi Y, Mohamed Elfadil O. Myocardial Injury Is Associated with Higher Morbidity and Mortality in Patients with 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *SN Compr Clin Med* 2020; 2(12): 2514-20. doi: 10.1007/s42399-020-00569-6. Epub 2020 Oct 9. PMID: 33052322; PMCID: PMC7544560.
29. Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ. Myocarditis With COVID-19 mRNA Vaccines. *Circulation* 2021; 144(6): 471-84. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056135. Epub 2021 Jul 20. PMID: 34281357; PMCID: PMC8340726.
30. Babapoor-Farrokhran S, Gill D, Walker J, et al. Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. *Life Sci* 2020; 253: 117723. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117723. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32360126; PMCID: PMC7194533.
31. Onohuean H, Al-Kuraisy HM, Al-Gareeb AI, et al. Covid-19 and development of heart failure: mystery and truth. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2021; 394(10): 2013-21. doi: 10.1007/s00210-021-02147-6. Epub 2021 Sep 4. PMID: 34480616; PMCID: PMC8417660.
32. Standl E, Schnell O. Heart failure outcomes and Covid-19. *Diabetes Res Clin Pract* 2021; 175: 108794. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108794. Epub 2021 Apr 5. PMID: 33831494; PMCID: PMC8020602.
33. Roy R, McDonough B, O'Gallagher K. COVID-19 and the heart. *Br Med Bull* 2022; 144(1): 4-11. doi: 10.1093/bmb/ldac022. PMID: 36155748; PMCID: PMC9619476.
34. Bader F, Manla Y, Atallah B, et al. Heart failure and COVID-19. *Heart Fail Rev* 2021; 26(1): 1-10. doi: 10.1007/s10741-020-10008-2. PMID: 32720082; PMCID: PMC7383122.
35. Ng TM, Toews ML. Impaired norepinephrine regulation of monocyte inflammatory cytokine balance in heart failure. *World J Cardiol* 2016; 8(10): 584-9. doi: 10.4330/wjc.v8.i10.584. PMID: 27847559; PMCID: PMC5088364.
36. Tajbakhsh A, Gheibi Hayat SM, Taghizadeh H, et al. COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2021; 19(3): 345-57. doi: 10.1080/14787210.2020.1822737. Epub 2020 Sep 28. PMID: 32921216.
37. Khan E. Heart failure and COVID-19: synergism of two inflammatory conditions? *Br J Community Nurs* 2021; 26(1): 18-25. doi: 10.12968/bjcn.2021.26.1.18. PMID: 33356934.
38. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA* 2020; 323(16): 1612-4. doi: 10.1001/jama.2020.4326. PMID: 32191259; PMCID: PMC7082763.
39. Poyiadji N, Cormier P, Patel PY, et al. Acute Pulmonary Embolism and COVID-19. *Radiology* 2020; 297(3): E335-E8. doi: 10.1148/radiol.2020201955. Epub 2020 May 14. PMID: 32407256; PMCID: PMC7706099.
40. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group, Endorsed by the ISTH, NATF, ESVM, and the IUA, Supported by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75(23): 2950-73. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32311448; PMCID: PMC7164881.
41. 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; 191: 145-7. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32291094; PMCID: PMC7146714.
42. Cui LY, Cheng WW, Mou ZW, et al. Risk factors for pulmonary embolism in patients with COVID-19: a systemic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2021; 111: 154-63. doi: 10.1016/j.ijid.2021.08.017. Epub 2021 Aug 18. PMID: 34418565; PMCID: PMC8372457.
43. Bavaro DF, Polisenio M, Scardapane A, et al. Occurrence of Acute Pulmonary Embolism in COVID-19-A case series. *Int J Infect Dis* 2020; 98: 225-6. doi: 10.1016/j.ijid.2020.06.066. Epub 2020 Jun 23. PMID: 32585286; PMCID: PMC7308752.

44. Benito N, Filella D, Mateo J, et al. Pulmonary Thrombosis or Embolism in a Large Cohort of Hospitalized Patients With Covid-19. *Front Med (Lausanne)* 2020; 7: 557. doi: 10.3389/fmed.2020.00557. PMID: 32984388; PMCID: PMC7477312.
45. Bompard F, Monnier H, Saab I, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia. *Eur Respir J* 2020; 56(1): 2001365. doi: 10.1183/13993003.01365-2020. PMID: 32398297; PMCID: PMC7236820.
46. Bunce PE, High SM, Nadjafi M, et al. Pandemic H1N1 influenza infection and vascular thrombosis. *Clin Infect Dis* 2011; 52(2): e14-7. doi: 10.1093/cid/ciq125. PMID: 21288835.
47. Chen J, Wang X, Zhang S, et al. Characteristics of Acute Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19 Associated Pneumonia From the City of Wuhan. *Clin Appl Thromb Hemost* 2020; 26: 1076029620936772. doi: 10.1177/1076029620936772. PMID: 32726134; PMCID: PMC7391435.
48. Poor HD. Pulmonary Thrombosis and Thromboembolism in COVID-19. *Chest* 2021; 160(4): 1471-80. doi: 10.1016/j.chest.2021.06.016. Epub 2021 Jun 19. PMID: 34153340; PMCID: PMC8213519.
49. Hughes K, Hussaini Z, Shah MK, et al. COVID-19 and Acute Pulmonary Embolism: A Case Series and Brief Review. *Am J Med Sci* 2021; 361(5): 646-9. doi: 10.1016/j.amjms.2020.12.005. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33773760; PMCID: PMC7874943.
50. Poissy J, Goutay J, Caplan M, et al. Haemostasis COVID-19 Group. Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation* 2020; 142(2): 184-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430. Epub 2020 Apr 24. PMID: 32330083.
51. Javorac J, Živanović D, Stojkov S, et al. COVID-19 associated pulmonary embolism with D-dimer values within the referent range: a case report and review of the literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021; 25(24): 7971-5. doi: 10.26355/eurrev_202112_27647. PMID: 34982460.
52. Righini M, Robert-Ebadi H. Diagnosis of acute Pulmonary Embolism. *Hamostaseologie* 2018; 38(1): 11-21. doi: 10.5482/HAMO-17-07-0023. Epub 2018 Feb 26. PMID: 29536476.
53. Ameri P, Inciardi RM, Di Pasquale M, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: characteristics and outcomes in the Cardio-COVID Italy multicenter study. *Clin Res Cardiol* 2021; 110(7): 1020-8. doi: 10.1007/s00392-020-01766-y. Epub 2020 Nov 3. PMID: 33141251; PMCID: PMC7607374.
54. Chukwunyere U, Sehirlı AO, Abacioglu N. COVID-19-related arrhythmias and the possible effects of ranolazine. *Med Hypotheses* 2021; 149: 110545. doi: 10.1016/j.mehy.2021.110545. Epub 2021 Feb 18. PMID: 33636586; PMCID: PMC7890340.
55. Long B, Brady WJ, Koefman A, et al. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med* 2020; 38(7): 1504-7. doi: 10.1016/j.ajem.2020.04.048. Epub 2020 Apr 18. PMID: 32317203; PMCID: PMC7165109.
56. 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; 133(9): 1025-31. doi: 10.1097/CM9.0000000000000744. PMID: 32044814; PMCID: PMC7147277.
57. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res* 2000; 87(5): E1-9. doi: 10.1161/01.res.87.5.e1. PMID: 10969042.
58. Harmer D, Gilbert M, Borman R, et al. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Lett* 2002; 532(1-2): 107-10. doi: 10.1016/s0014-5793(02)03640-2. PMID: 12459472.
59. Farshidfar F, Koleini N, Ardehali H. Cardiovascular complications of COVID-19. *JCI Insight* 2021; 6(13): e148980. doi: 10.1172/jci.insight.148980. PMID: 34061779; PMCID: PMC8410051.
60. Magnocavallo M, Vetta G, Della Rocca DG, et al. Prevalence, Management, and Outcome of Atrial Fibrillation and Other Supraventricular Arrhythmias in COVID-19 Patients. *Card Electrophysiol Clin* 2022; 14(1): 1-9. doi: 10.1016/j.ccep.2021.10.001. Epub 2022 Jan 22. PMID: 35221076; PMCID: PMC8783208.
61. Zareini B, Rajan D, El-Sheikh M, et al. Cardiac arrhythmias in patients hospitalized with COVID-19: The ACOVID study. *Heart Rhythm O2* 2021; 2(3): 304-8. doi: 10.1016/j.hroo.2021.03.008. PMID: 34337582; PMCID: PMC8322796.
62. Aranyó J, Bazan V, Lladós G, et al. Inappropriate sinus tachycardia in post-COVID-19 syndrome. *Sci Rep* 2022; 12(1): 298. doi: 10.1038/s41598-021-03831-6. PMID: 34996973; PMCID: PMC8741896.
63. Flood J, Shingleton J, Bennett E, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Prospective, national surveillance, United Kingdom and Ireland, 2020. *Lancet Reg Health Eur* 2021; 3: 100075. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100075. Epub 2021 Mar 22. PMID: 34027512; PMCID: PMC8132575.
64. Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr* 2021; 180(7): 2019-34. doi: 10.1007/s00431-021-03993-5. Epub 2021 Feb 18. PMID: 33599835; PMCID: PMC7890544.
65. Lacina L, Brábek J, Fingerhutová Š, et al. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome (PIMS) – Potential role for cytokines such as IL-6. *Physiol Res* 2021; 70(2): 153-9. doi: 10.33549/physiolres.934673. PMID: 33992044; PMCID: PMC8820574.