



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΒΑΡΕΩΣ  
ΠΑΣΧΟΝΤΑ»**



**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**«Συσχέτιση της επαγόμενης από ρεμδεσιβίρη βραδυκαρδίας με την έκβαση των ασθενών με COVID-19»**

Μαρία Πιτσίκου

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

Πανταζόπουλος Ιωάννης, Επίκουρος Καθηγητής Επείγουσας Ιατρικής, Επιβλέπων Καθηγητής  
Ζακυνθινός Επαμεινώνδας, Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής  
Μακρής Δημοσθένης, Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2022



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΒΑΡΕΩΣ  
ΠΑΣΧΟΝΤΑ»**



**“Correlation of remdesivir associated bradycardia with the  
outcome of COVID-19 patients”**

## Περιεχόμενα

Περιεχόμενα .....	2
Πρόλογος- Ευχαριστίες .....	4
Περίληψη .....	5
Abstract .....	7
Εισαγωγή.....	9
Γενικό Μέρος .....	11
1. Εννοιολογικό Πλαίσιο Βραδυκαρδίας.....	11
1.1. Ορισμός, παθογένεια και αιτιολογία.....	11
1.2. Εκτίμηση βραδυκαρδίας και κολποκοιλιακού αποκλεισμού .....	12
2. Βραδυκαρδία και νόσος COVID-19.....	14
2.1. Βραδυκαρδία σε ασθενείς με COVID-19 .....	14
2.2. Πρώιμη βραδυκαρδία σε ασθενείς με COVID-19 και τριπλή θεραπεία .....	15
2.3. Σχετική βραδυκαρδία σε ασθενείς με COVID-19.....	16
2.4. Βραδυκαρδία σχετιζόμενη με συστηματική φλεγμονή στο COVID-19.....	19
2.5. Συμπτωματική βραδυκαρδία σε νοσηλεύομενους ασθενείς COVID-19 .....	20
2.6. Ασυμπτωματική βραδυκαρδία στον COVID-19.....	21
2.7. Κλινικές επιπτώσεις του COVID-19 που σχετίζονται με την βραδυκαρδία.....	21
2.8. Φλεβοκομβική βραδυκαρδία σε ασθενείς με νόσο COVID-19 .....	22
2.9. Συμπεράσματα – Ερευνητικό κενό .....	24
Ρεμδεσιβίρη.....	26
Ειδικό μέρος (Σκοπός-Μέθοδος-Αποτελέσματα-Συζήτηση).....	27
Εισαγωγή ειδικού μέρους.....	27
Σκοπός .....	27
Υλικά και μέθοδοι.....	28
Πληθυσμός.....	28
Συλλογή δεδομένων .....	28
Στατιστική ανάλυση .....	29
Αποτελέσματα .....	29
Επίπτωση βραδυκαρδίας.....	29

Σύγκριση μεταξύ ομάδων ανάλογα με την εμφάνιση βραδυκαρδίας .....	30
Έκβαση.....	32
Συζήτηση .....	34
Βιβλιογραφικές αναφορές.....	37

## Πρόλογος- Ευχαριστίες

Με την διεκπεραίωση της παρούσας διπλωματικής διατριβής θα ήθελα να ευχαριστήσω τους ανθρώπους που συνέβαλλαν στην πραγμάτωσή της. Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μου κύριο Πανταζόπουλο Ιωάννη για την εμπιστοσύνη που έδειξε στο πρόσωπό μου με την ανάθεση αυτού το σημαντικού αντικειμένου καθώς και τον χρόνο που μου αφιέρωσε ώστε να ολοκληρωθεί η παρούσα έρευνα. Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους κ Ζακυνθινό και Μακρή οι οποίοι με τίμησαν σαν μέλη της επιτροπής μου.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω επίσης σε όλους τους καθηγητές του μεταπτυχιακού για τις γνώσεις που μας μετέφεραν καθώς και τις πολύτιμες συμβουλές τους. Επίσης, η παρούσα έρευνα δεν θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί χωρίς τη συνεισφορά των ασθενών οι οποίοι συμμετείχαν, τους οποίους ευχαριστώ θερμά. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου για την υπομονή και τη συνεισφορά τους καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Η νόσος από τον νέο κορονοϊό (COVID-19), είναι πρωτίστως μια ασθένεια του αναπνευστικού, αλλά είναι πλέον γνωστό ότι προκαλεί ένα ευρύ φάσμα εξωπνευμονικών εκδηλώσεων, ειδικά στο καρδιαγγειακό σύστημα. Οι καρδιακές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν το έμφραγμα του μυοκαρδίου, την ιογενή μυοκαρδίτιδα και τις αρρυθμίες. Η βραδυκαρδία αποτελεί μια πιθανή εκδήλωση της COVID-19 νόσου και η αιτιολογία μπορεί να είναι πολυπαραγοντική.

**Σκοπός:** Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της συχνότητας εμφάνισης βραδυκαρδίας σε ασθενείς που έλαβαν ρεμδεσιβίρη και η εξέταση της πιθανής συσχέτισης με τη βαρύτητα της νόσου και την επιβίωση.

**Μεθοδολογία:** Εξετάστηκαν οι ιατρικοί φάκελοι και τα ηλεκτρονικά ιατρικά αρχεία των ασθενών. Καταγράφηκαν τα δημογραφικά στοιχεία, οι συννοσηρότητες, ο δείκτης συννοσηρότητας Charlson (CCI), η χρόνια φαρμακευτική αγωγή, η ημέρα εμφάνισης της νόσου από την έναρξη των συμπτωμάτων, τα ζωτικά σημεία [αρτηριακή πίεση, καρδιακή συχνότητα, κορεσμός αρτηριακού οξυγόνου (SpO<sub>2</sub>), συγκέντρωση εισπνεόμενου οξυγόνου (FiO<sub>2</sub>) και θερμοκρασία], τα εργαστηριακά ευρήματα [συμπεριλαμβανομένων των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC), της φερριτίνης, της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και των D-διμερών], καθώς και τα φάρμακα κατά τη διάρκεια της νοσηλείας. Η καταγραφή της καρδιακής συχνότητας γινόταν τρεις έως έξι φορές την ημέρα ανάλογα με την κλινική κατάσταση των ασθενών. Μετά τη διάγνωση της βραδυκαρδίας, γινόταν συνεχής παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού.

**Αποτελέσματα:** Συμπεριελήφθησαν 160 ασθενείς με μέση ηλικία  $61,9 \pm 16,48$  έτη. Από αυτούς, 82 (51,3%) ήταν άνδρες και 27 (16,9%) έλαβαν αντιαρρυθμικά φάρμακα. Ο μέσος χρόνος από την έναρξη των συμπτωμάτων ήταν  $6,78 \pm 3,77$  ημέρες. Από τους 160 ασθενείς, οι 118 (73,8%) υπέστησαν τουλάχιστον ένα επεισόδιο βραδυκαρδίας (καρδιακός ρυθμός <60 σφύξεις/λεπτό) κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Σοβαρή βραδυκαρδία (καρδιακός ρυθμός <50 σφύξεις/λεπτό) παρατηρήθηκε σε 13 (7,5%) ασθενείς, ενώ η χαμηλότερη καρδιακή συχνότητα ήταν 38 σφύξεις/λεπτό.

Βραδυκαρδία παρατηρήθηκε σε 12 (7,5%) ασθενείς πριν από την έναρξη της θεραπείας με ρεμδεσιβίρη. Η επίπτωση της βραδυκαρδίας αυξήθηκε μέχρι την 6<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας και ομαλοποιήθηκε εντός 5 ημερών από την τελευταία δόση ρεμδεσιβίρης. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα δημογραφικά, τις συννοσηρότητες τον βαθμό της υποξυγοναιμίας, τα αντιαρρυθμικά φάρμακα, και τους δείκτες φλεγμονής μεταξύ των ασθενών που εμφάνισαν και αυτών που δεν εμφάνισαν βραδυκαρδία την έκτη ημέρα νοσηλείας. Όταν κατηγοριοποιήσαμε τους ασθενείς ανάλογα με την έκβαση (εξιτήριο έναντι θάνατος) ανά ημέρα νοσηλείας στο νοσοκομείο, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην εμφάνιση βραδυκαρδίας. Δεν παρατηρήθηκαν περισσότερες εισαγωγές στη ΜΕΘ στην ομάδα των ασθενών που εμφάνισαν βραδυκαρδία.

**Συμπεράσματα:** Συμπερασματικά, η θεραπεία με ρεμδεσιβίρη σχετίζεται με εμφάνιση βραδυκαρδίας σε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19. Η βραδυκαρδία ήταν παροδική και δεν συσχετίστηκε με αύξηση των εισαγωγών στη ΜΕΘ και της θνησιμότητας.

**Λέξεις κλειδιά :** βραδυκαρδία, covid 19, ρεμδεσιβίρη

## Abstract

**Introduction:** New coronavirus disease (COVID-19) is primarily a respiratory disease but is now known to cause a wide range of extrapulmonary manifestations, especially in the cardiovascular system. Cardiac manifestations include myocardial infarction, viral myocarditis, and arrhythmias. Bradycardia is a possible manifestation of COVID-19 and the etiology can be multifactorial.

**Purpose:** The aim of the present study was to investigate the incidence of bradycardia in patients receiving remdesivir and to examine the possible association with disease severity and survival.

**Methodology:** The medical records and electronic medical records of the patients were examined. Demographics, comorbidities, Charlson comorbidity index (CCI), chronic medication, day of onset of the disease, vital signs [blood pressure, heart rate, arterial oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>), inhaled oxygen (FiO<sub>2</sub>) and temperature], laboratory findings [including white blood cells (WBC), ferritin, C-reactive protein (CRP) and D-dimers], as well as drugs during hospitalization. Heart rate was recorded three to six times a day depending on the patients' clinical condition. After the diagnosis of bradycardia, heart rate was monitored continuously.

**Results:** 160 patients with a mean age of  $61.9 \pm 16.48$  years were included. 82 (51.3%) were men and 27 (16.9%) received antiarrhythmic drugs. The mean onset time of symptoms was  $6.78 \pm 3.77$  days. From total 160 patients, 118 (73.8%) suffered at least one episode of bradycardia (heart rate <60 beats / minute) during their hospitalization. Severe bradycardia (heart rate <50 beats / minute) was observed in 13 (7.5%) patients, while the lowest heart rate was 38 beats / minute. Bradycardia was observed in 12 (7.5%) patients before starting treatment with remdesivir. The incidence of bradycardia increased by day 6 of hospitalization and normalized within 5 days of the last dose of remdesivir. There were no differences in demographics, comorbidities, degree of hypoxia, antiarrhythmic drugs, and inflammatory markers between patients who developed and those who did not develop bradycardia on the sixth day of hospitalization. When we categorized the patients according



to the outcome (discharge versus death) per day of hospitalization, no statistically significant difference was observed in the incidence of bradycardia. ICU admissions were not increased in the group of patients who developed bradycardia.

**Conclusions:** In conclusion, treatment with remdesivir may be associated with bradycardia in COVID-19 patients. In our study, bradycardia was transient and was not associated with increased ICU admissions and mortality.

**Keywords:** bradycardia, covid 19, remdesivir

## Εισαγωγή

Τον Δεκέμβριο του 2019, ο πρώτος ασθενής με νόσο του κορωνοϊού (COVID-19) αναφέρθηκε στη Γουχάν της Κίνας. Έκτοτε, το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο-coronavirus 2 (SARS-CoV-2) εξαπλώθηκε γρήγορα φτάνοντας σε κατάσταση πανδημίας μέσα σε λίγους μήνες. Ενώ οι συνεχιζόμενες ερευνητικές προσπάθειες παρέχουν τεράστιο όγκο πληροφοριών, αναδύονται συνεχώς διάφορα ζητήματα σχετικά με αυτόν τον νέο κορονοϊό που παραμένουν άγνωστα. Έχουν αναφερθεί καρδιακές εκδηλώσεις του COVID-19 με υψηλότερο επιπολασμό που περιγράφεται σε ασθενείς που εισάγονται σε ΜΕΘ (1), (2).

Η οξεία καρδιακή βλάβη (αύξηση του cTnI πάνω από το ανώτερο όριο αναφοράς του 9<sup>ου</sup> εκατοστημόριου) είναι η πιο συχνά αναφερόμενη καρδιακή επιπλοκή στον COVID-19, επηρεάζοντας περίπου το 8%-12% όλων των ασθενών με COVID-19. Άλλες αναφερόμενες κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν οξεία στεφανιαία συμβάντα, οξεία συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, οξεία συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και καρδιακές αρρυθμίες. Μια μελέτη στην οποία συμμετείχαν 138 ασθενείς που είχαν μολυνθεί με COVID-19 στο Wuhan της Κίνας, έδειξε ότι το καρδιογενές σοκ, η αρρυθμία και η οξεία καρδιακή βλάβη συγκαταλέγονται μεταξύ των κοινών επιπλοκών με 8,7%, 16,7%, 7,2% αντίστοιχα. Η συχνότητα εμφάνισης αρρυθμίας ήταν υψηλότερη σε ασθενείς που εισήχθησαν στη ΜΕΘ σε σύγκριση με αυτούς που δεν εισήχθησαν(3), (4), (5).

Η βραδυκαρδία αποτελεί μια πιθανή εκδήλωση του COVID-19 και η αιτιολογία μπορεί να είναι πολυπαραγοντική, όμως η σοβαρή υποξία, η φλεγμονώδης βλάβη των κυττάρων του καρδιακού βηματοδότη και η υπερβολική ανταπόκριση στα φάρμακα καταγράφονται ως τα πιο πιθανά αίτια. Η βραδυκαρδία ως πιθανό κλινικό χαρακτηριστικό σε ασθενείς που νοσηλεύονται Covid-19 δεν είναι καλά κατανοητή, αλλά οι μελέτες υποδεικνύουν ότι αυτή η κατάσταση οφείλεται σε πολλούς παράγοντες, οι οποίοι περιλαμβάνουν την άμεση βλάβη του μυοκαρδίου, τη φλεγμονώδη απόκριση, την υποξία και τη μείωση της ρύθμισης του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης- 2 (ACE-2) (6), (7).

Σύμφωνα με τα παραπάνω, σκοπό της παρούσας διπλωματικής διατριβής, αποτελεί η διερεύνηση της συσχέτισης βραδυκαρδίας με την έκβαση των ασθενών με COVID-19.

Ειδικότερα, έγινε προσπάθεια ανάδειξης της εμφάνισης βραδυκαρδίας κατά την περίοδο όπου οι ασθενείς νοσούσαν με COVID-19, και της σύνδεσής της με την εμφάνιση της νόσου.

Η εργασία χωρίζεται σε δύο μέρη, το γενικό και το ειδικό μέρος. Στο γενικό μέρος καταγράφονται εννοιολογικοί προσδιορισμοί, αιτίες και συμπτώματα της βραδυκαρδίας, και στην συνέχεια παρουσιάζονται οι έρευνες της τελευταίας διετίας που άπτονται του αντικείμενου της βραδυκαρδίας και στις οποίες εξετάζεται η σχέση της με τη νόσο COVID-19. Το ειδικό μέρος περιλαμβάνει τη μεθοδολογία και τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας. Στη συνέχεια, αποτυπώνεται η συζήτηση όπου πραγματοποιείται η σύγκριση των ευρημάτων της παρούσας μελέτης, με τα αποτελέσματα των ερευνών που αναφέρθηκαν στο γενικό μέρος.

Αναφορικά, με τη βιβλιογραφική ανασκόπηση του γενικού μέρους, αυτή πραγματοποιήθηκε στις διεθνείς βάσεις δεδομένων ScienceDirect, PubMed, Cinahl, Scopus, GoogleScholar, καθώς και στο διαδίκτυο. Για την αναζήτηση των επιστημονικών δημοσιεύσεων έγινε χρήση των λέξεων – κλειδιών: βραδυκαρδία (bradycardia), νόσος COVID-19 (COVID-19 disease), συσχέτιση (correlation), έρευνες (research), ευρήματα (findings). Η βιβλιογραφική επισκόπηση όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως πραγματοποιήθηκε σε έρευνες τις τελευταίας διετίας. Στην παρούσα έρευνα, επιλέχθηκαν και παρουσιάζονται οι περιλήψεις 10 επιστημονικά τεκμηριωμένων ερευνών.

## Γενικό Μέρος

### **1. Εννοιολογικό Πλαίσιο Βραδυκαρδίας**

#### **1.1. Ορισμός, παθογένεια και αιτιολογία**

Η βραδυκαρδία αποτελεί μια συχνά παρατηρούμενη αρρυθμία και μια συχνή περίπτωση προσφυγής για ιατρική συμβουλή. Ορισμένη ως καρδιακός ρυθμός μικρότερος από 50-60 παλμούς, η βραδυκαρδία μπορεί να παρατηρηθεί ως φυσιολογικό φαινόμενο σε νεαρά αθλητικά άτομα και σε ασθενείς ως μέρος της φυσιολογικής γήρανσης ή ασθένειας.

Η παθολογία που προκαλεί βραδυκαρδία μπορεί να εμφανιστεί στον φλεβόκομβο, στον κολποκοιλιακό κομβικό ιστό και στο εξειδικευμένο σύστημα αγωγιμότητας His-Purkinje. Δεδομένης της επικάλυψης του εύρους καρδιακών παλμών με μη παθολογικές αλλαγές, η αξιολόγηση των συμπτωμάτων είναι ένα κρίσιμο συστατικό στην αξιολόγηση και τη διαχείριση της βραδυκαρδίας. Η αιτιολογία της μπορεί να είναι εγγενής (ισχαιμική καρδιοπάθεια, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, οξεία και χρόνια στεφανιαία νόσος, σύνδρομο ασθενούς κόλπου, ακτινοθεραπεία, μυοκαρδίτιδα, μεταξύ άλλων) ή εξωγενής (ενδοτραχειακή αναρρόφηση με αγγειογενετικό αντανακλαστικό, β-αναστολείς, διγοξίνη, αναστολείς ασβεστίου, αντιαρρυθμικά κατηγορίας I έως IV, υποθυρεοειδισμός, άπνοια ύπνου, υπερκαλιαιμία κ.λπ.).

Η θεραπεία σπάνια θα πρέπει να συνταγογραφείται αποκλειστικά με βάση τον καρδιακό ρυθμό χαμηλότερο από μια αυθαίρετη διακοπή ή μια παύση πάνω από ορισμένη διάρκεια (8), (9).

Στην Οδηγία ACC/AHA/HRS 2018 σχετικά με την αξιολόγηση και τη διαχείριση ασθενών με βραδυκαρδία και την καθυστέρηση της καρδιακής αγωγιμότητας (εφεξής η κατευθυντήρια γραμμή βραδυκαρδίας του 2018-2018 BradycardiaGuideline), υπήρξε σημαντική αλλαγή στην έμφαση από προηγούμενες κατευθυντήριες οδηγίες που έδωσαν έμφαση στις συστάσεις εμφύτευσης βάσει συσκευής εστίαση στην αξιολόγηση και τη διαχείριση των καταστάσεων της νόσου (10).

## 1.2. Εκτίμηση βραδυκαρδίας και κολποκοιλιακού αποκλεισμού

Τα κοινά συμπτώματα της βραδυκαρδίας περιλαμβάνουν συγκοπή, προσυγκοπή, παροδική ζάλη ή ζαλάδα, κόπωση, δύσπνοια κατά την προσπάθεια, συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας ή σύγχυση που προκύπτει από εγκεφαλική υποαιμάτωση. Ως μέρος της αρχικής αξιολόγησης, θα πρέπει να διεξάγεται προσεκτική αναζήτηση για αναστρέψιμες αιτίες με πλήρες ιστορικό και φυσική με ανασκόπηση των φαρμάκων (9).

Περαιτέρω έλεγχος ασθενών με βραδυκαρδία μετά το αρχικό ιστορικό και σωματικό θα πρέπει να περιλαμβάνει ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) 12 απαγωγών, το οποίο μπορεί να υποδηλώνει δομική καρδιακή νόσο, διαταραχή αγωγιμότητας ή άλλες καρδιακές παθήσεις που μπορεί να προδιαθέτουν τους ασθενείς σε βραδυαρρυθμίες. Η περιπατητική παρακολούθηση ΗΚΓ μπορεί να θεωρηθεί ότι καθιερώνει μια διάγνωση ή κάνει συσχέτιση συμπτώματος-ρυθμού, με μακροπρόθεσμη παρακολούθηση που οδηγεί σε υψηλότερη απόδοση. Ο έλεγχος άσκησης, αν και δεν συνιστάται τακτικά για την αξιολόγηση της ισχαιμίας, μπορεί να ληφθεί υπόψη σε ασθενείς με συμπτώματα που σχετίζονται χρονικά με την άσκηση, ασυμπτωματικό κολποκοιλιακό αποκλεισμό δεύτερου βαθμού ή για υποψία χρονοτροπικής ανικανότητας (9).

Η εκτίμηση για δομική καρδιακή νόσο θα πρέπει να πραγματοποιείται σε ασθενείς με βραδυκαρδία με βάση την κλινική υποψία και την πιθανότητα προ-δοκιμής. Η Κατευθυντήρια γραμμή Βραδυκαρδίας του 2018 δίνει μια σύσταση κατηγορίας I για διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα σε ασθενείς με αποκλεισμό νέου αριστερού κλάδου, κολποκοιλιακό αποκλεισμό τύπου II Mobitz, κολποκοιλιακό αποκλεισμό υψηλού βαθμού ή πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό. Πιο προηγμένες μέθοδοι απεικόνισης ειδικών για τη νόσο, όπως η αξονική τομογραφία καρδιάς, η μαγνητική τομογραφία καρδιάς, η πυρηνική απεικόνιση, μπορούν να ληφθούν υπόψη σε επιλεγμένους ασθενείς με βάση την κλινική υποψία και τη διαφορική διάγνωση.

Η απεικόνιση δεν ενδείκνυται για ασθενείς με πολύ χαμηλή πιθανότητα για νόσο πριν από τη δοκιμή, όπως ασυμπτωματική φλεβοκομβική βραδυκαρδία ή κολποκοιλιακό αποκλεισμό πρώτου βαθμού χωρίς στοιχεία δομικής καρδιακής νόσου (10).

Ο εργαστηριακός έλεγχος μπορεί να πραγματοποιηθεί για ασθενείς με βραδυκαρδία ή διαταραχή αγωγιμότητας με βάση το αρχικό ιστορικό και τη φυσική κατάσταση και θα πρέπει να στοχεύει στον περιορισμό μιας συγκεκριμένης διαφορικής διάγνωσης. Η εξέταση μπορεί να περιλαμβάνει έλεγχο λειτουργίας του θυρεοειδούς, τίτλους Lyme, ηλεκτρολύτες και άλλες επιλεγμένες εξετάσεις όπως υποδεικνύεται. Αν και υπάρχουν μεταλλάξεις σε ορισμένους γενετικούς τόπους, συμπεριλαμβανομένων των SCN5A και HCN4, που σχετίζονται με δυσλειτουργία του φλεβοκομβικού κόμβου ή κληρονομικό αποκλεισμό AV, η απόδοση του γενετικού ελέγχου είναι πολύ χαμηλή. Σε ασθενείς με υποψία κληρονομικής διαταραχής αγωγιμότητας ή δυσλειτουργίας του φλεβοκομβικού κόμβου, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο γενετικής εξέτασης με τη βοήθεια ενός γενετικού συμβούλου (9).

Μια κοινή αιτία για νυχτερινές βραδυαρρυθμίες είναι η διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο. Η Κατευθυντήρια γραμμή Βραδυκαρδίας του 2018 δίνει μια σύσταση κατηγορίας I για τον έλεγχο της υπνικής άπνοιας σε ασθενείς με νυχτερινή βραδυκαρδία και τεκμηριωμένη ή υποψία διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο. Οι ασθενείς με θετικό έλεγχο θα πρέπει να εξετάζονται για πολύ υπνογραφία και/ή διαβούλευση με ειδικότητα. Ο επιπολασμός της φλεβοκομβικής βραδυκαρδίας σε ασθενείς με υπνική άπνοια μπορεί να φτάσει το 40%, με επεισόδια κολποκοιλιακού αποκλεισμού δεύτερου ή τρίτου βαθμού σε έως και 13% των ασθενών. Η θεραπεία της υποκείμενης υπνικής άπνοιας μπορεί να οδηγήσει σε μείωση σχεδόν κατά 90% των επεισοδίων βραδυκαρδίας. Οι ασθενείς με βραδυκαρδία που είναι αποκλειστικά νυχτερινή και δεν σχετίζεται με συμπτώματα σχεδόν ποτέ δεν χρειάζονται μόνιμη βηματοδότηση (10).

Η επεμβατική δοκιμή με ηλεκτροφυσιολογική μελέτη για βραδυκαρδία έχει περιορισμένη απόδοση, αλλά μπορεί να είναι χρήσιμη σε συγκεκριμένες περιπτώσεις για τη διερεύνηση ύποπτης δυσλειτουργίας φλεβοκομβικού κόμβου, κολποκοιλιακό αποκλεισμό ή σχετικών ταχυαρρυθμιών. Ειδικότερα, σε περιπτώσεις με ασυμπτωματικό αποκλεισμό 2:1, η μελέτη EP μπορεί να είναι χρήσιμη για την αξιολόγηση της νόσου σε κομβικό ή υποκομβικό επίπεδο. Ο χρόνος αποκατάστασης του φλεβοκομβικού κόμβου μπορεί να παραταθεί σε ασθενείς με δυσλειτουργία του φλεβοκομβικού κόμβου, αλλά το εύρημα έχει χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα. Ως εκ τούτου, η επεμβατική ηλεκτροφυσιολογική εξέταση στην αξιολόγηση της βραδυκαρδίας έχει περιορισμένη χρησιμότητα, θα πρέπει να

χρησιμοποιείται με φειδώ και θα πρέπει να στοχεύει στην απάντηση συγκεκριμένων κλινικών ερωτημάτων που θα επηρεάσουν τη διαχείριση(9).

## **2. Βραδυκαρδία και νόσος COVID-19**

### **2.1. Βραδυκαρδία σε ασθενείς με COVID-19**

Οι καρδιακές εκδηλώσεις της νόσου του κορονοϊού 19 (COVID-19), συμπεριλαμβανομένης της αρρυθμίας, έχουν αναφερθεί εκτενώς στη βιβλιογραφία. Μελέτες που θα αναφερθούν περιγράφουν τη φλεβοκομβική βραδυκαρδία ως πιθανή εκδήλωση του COVID-19.(11)

Πρόκειται για μια αναδρομική σειρά περιστατικών τεσσάρων ασθενών με λοίμωξη από κορωνοϊό 2 (SARS-CoV-2) με επιβεβαιωμένο εργαστηριακά σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο, που εισήχθησαν στη ΜΕΘ του Πανεπιστημιακού Δικτύου Υγείας του St. Luke μεταξύ 24 Μαρτίου 2020 και 5 Απριλίου 2020.Εξετάστηκαν τα ιατρικά αρχεία αυτών των ασθενών χρησιμοποιώντας το σύστημα ηλεκτρονικού μητρώου υγείας EPIC. Τα δημογραφικά, κλινικά, εργαστηριακά και θεραπευτικά δεδομένα αναθεωρήθηκαν σε σχέση με τις περιόδους βραδυκαρδίας σε κάθε ασθενή (11).

Η ομάδα ασθενών αποτελούνταν από δύο άνδρες και δύο γυναίκες. Δύο ασθενείς είχαν προϋπάρχουσες καρδιαγγειακές συννοσηρότητες αλλά δεν είχαν ιστορικό αρρυθμιών. Οι καρδιακοί παλμοί κυμαίνονταν μεταξύ 66 και 88 παλμών/λεπτό κατά την εισαγωγή. Τα χαμηλότερα ποσοστά κατά τη διάρκεια της βραδυκαρδίας ήταν μεταξύ 42 και 49 παλμών/λεπτό. Η έναρξη της φλεβοκομβικής βραδυκαρδίας στους ασθενείς 1, 2 και 3 εμφανίστηκε την 9<sup>η</sup>, 15<sup>η</sup> και 5<sup>η</sup> ημέρα της νόσου, αντίστοιχα. Ο ασθενής 4 είχε τρία επεισόδια βραδυκαρδίας, ξεκινώντας από την 10<sup>η</sup> ημέρα της ασθένειας.

Τα επεισόδια βραδυκαρδίας των ασθενών διήρκεσαν μία έως 14 ημέρες. Κατά τη διάρκεια της βραδυκαρδίας, οι μέγιστες θερμοκρασίες σώματος κυμαίνονταν μεταξύ 99,9 και 100,2 βαθμών Φαρενάιτ. Οι ασθενείς 2, 3 και 4 χρειάστηκαν αγγειοσυσπαστικά για τη διατήρηση της μέσης αρτηριακής πίεσης > 65 mmHg κατά τη διάρκεια των επεισοδίων. Και οι τέσσερις ασθενείς λάμβαναν προποφόλη σε κάποιο σημείο κατά τη διάρκεια της βραδυκαρδίας με τους ασθενείς 1, 2 και 3 που λάμβαναν επίσης δεξμεντετομιδίνη. Δεν

υπήρχε σταθερή συσχέτιση αυτών των φαρμάκων με βραδυκαρδία. Τα ευρήματα του ηλεκτροκαρδιογραφήματος περιελάμβαναν φλεβοκομβική βραδυκαρδία. Το παρατεταμένο διάστημα QTc που παρατηρήθηκε στον ασθενή 2 κατά την εισαγωγή βελτιώθηκε κατά τη διάρκεια της βραδυκαρδίας (11).

Σύμφωνα με τα ευρήματα η παροδική φλεβοκομβική βραδυκαρδία αποτελεί μια πιθανή εκδήλωση του COVID-19 και είναι σημαντική για τη στενή παρακολούθηση του βιογραφικού του ασθενούς. Η αιτιολογία μπορεί να είναι πολυπαραγοντική, αλλά η σοβαρή υποξία, η φλεγμονώδης βλάβη των κυττάρων του καρδιακού βηματοδότη και η υπερβολική ανταπόκριση στα φάρμακα είναι πιθανά αίτια. Υψηλά επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοκινών μπορεί να δράσουν απευθείας στον φλεβοκομβικό κόμβο συμβάλλοντας στην ανάπτυξη βραδυκαρδίας. Αυτό μπορεί να είναι ένα προειδοποιητικό σημάδι για την έναρξη του συνδρόμου υπερκυτοκιναιμίας. Είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη η αυξημένη επίγνωση της πιθανής υπερβολικής ανταπόκρισης της βραδυκαρδίας με τη χρήση εμπειρικών φαρμάκων που έχουν αρρυθμογονικές επιδράσεις (11).

## **2.2. Πρώιμη βραδυκαρδία σε ασθενείς με COVID-19 και τριπλή θεραπεία**

Επειδή δεν υπάρχει ακόμη αποτελεσματική ιατρική θεραπεία για το COVID-19, έχουν χρησιμοποιηθεί μη εγκεκριμένα φάρμακα όπως η υδροξυχλωροκίνη ή η χλωροκίνη, η λοπιναβίρη/ριτοναβιράνδη/ή η αζιθρομυκίνη, των οποίων οι πληροφορίες ασφάλειας είναι περιορισμένες με τον κίνδυνο ανάπτυξης πιθανών καρδιακών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Στη μελέτη, στην οποία γίνεται αναφορά, παρουσιάστηκαν τέσσερις ασθενείς, χωρίς γνωστή καρδιακή παθολογία ή ένδειξη διαταραχών του καρδιακού ρυθμού, που ανέπτυξαν πρώιμη φλεβοκομβική βραδυκαρδία, μια έως και τρεις έως ημέρες μετά την ταυτόχρονη χρήση τριπλής θεραπείας με υδροξυχλωροκίνη, λοπιναβίρη / ριτοναβιρά και αζιθρομυκίνη, η οποία υποχώρησε μετά την αναστολή ενός ή περισσότερων από τα παραπάνω αναφερόμενα φάρμακα.

Για την μελέτη τους έγινε χρήση των βάσεων CARE Guidelines: Consensus based Clinical Case Reporting Guideline Development by EQUATOR Network (Enhancing the Quality and Transparency of Health Research). Αυτές οι περιπτώσεις συμβάλλουν στη



βελτίωση της συνειδητοποίησης των ανησυχιών για την ασφάλεια σχετικά με την προηγούμενη χρήση μη εγκεκριμένων φαρμάκων για τον COVID-19. Σαφώς θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος βραδυκαρδίας με την τριπλή θεραπεία που παρουσιάζεται. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των θεραπειών για τον COVID-19 εξακολουθούν να εξελίσσονται, επομένως είναι σημαντικό να παρέχονται πληροφορίες.

Σε αυτήν την περίπτωση σχετικά με τη χρήση τριπλής θεραπείας με HCQ, L/R και αζιθρομυκίνη, δεν βρέθηκαν σημαντικές πληροφορίες (8).

Πολλοί παράγοντες θα μπορούσαν να συμβάλουν στην ανάπτυξη φλεβοκομβικής βραδυκαρδίας, επιπλέον της τριπλής θεραπείας για τον COVID-19, όπως η καταστολή ή η πιθανή παρουσία ιών στο μυοκάρδιο. Επομένως η παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού των ασθενών θα πρέπει να ενισχύεται κατά τη θεραπεία σοβαρής πνευμονίας COVID-19 και να επανεξετάζεται η παρουσία σχετικής βραδυκαρδίας ώστε να αναγνωριστεί σωστά (8).

Το κύριο εύρημα που αντλήθηκε από την αναφορά περιστατικού στη μελέτη αυτή, είναι ότι ο κίνδυνος βραδυκαρδίας με τριπλή θεραπεία (HCQ, L/R και αζιθρομυκίνη) θα πρέπει να ληφθεί υπόψη για να συνειδητοποιήσουμε έγκαιρα την ασφάλεια της χρήσης μη εγκεκριμένων φαρμάκων για τον COVID-19 (8).

### **2.3. Σχετική βραδυκαρδία σε ασθενείς με COVID-19**

Αρρυθμίες και άλλα καρδιαγγειακά συμπτώματα σε ασθενείς με νόσο του κοροναϊού 2019 (COVID-19) αναφέρονται συχνά, και πιθανώς σχετίζονται με μυοκαρδίτιδα, ισχαιμία ή και συστηματική προφλεγμονώδη διέγερση. Σε μια σειρά περιπτώσεων που περιελάμβανε 138 νοσηλευόμενους ασθενείς, το 17% (και το 44% των ασθενών που εισήχθησαν στη μονάδα εντατικής θεραπείας) είχαν (μη καθορισμένη) αρρυθμία. Επιπλέον, τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με COVID-19 μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αρρυθμίας. Στην έρευνα αυτή διαπιστώθηκε πυρετός ταυτόχρονα με «σχετική/συγγενή βραδυκαρδία» (relative bradycardia), δηλαδή ακατάλληλα χαμηλή απόκριση καρδιακού ρυθμού σε αυξημένη θερμοκρασία σώματος, σε αρκετούς νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19.

Ο πρωταρχικός στόχος της έρευνας ήταν η αξιολόγηση του επιπολασμού της συγγενούς βραδυκαρδίας σε ασθενείς με COVID-19 (12). Ελέγχθηκαν αναδρομικά τα ηλεκτρονικά ιατρικά αρχεία των πρώτων 174 ασθενών με επιβεβαιωμένο COVID-19

(ανίχνευση σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου κοροναϊού 2 (SARS-CoV-2) με PCR ανάστροφης μεταγραφάσης σε πραγματικό χρόνο από ρινοφαρυγγικά επιχρίσματα) που εισήχθησαν στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Βασιλείας, Ελβετία, από τις 27 Φεβρουαρίου 2020 έως τις 15 Απριλίου 2020 (12).

Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, οι συμπτωματικοί ασθενείς χωρίς αντενδείξεις υποβλήθηκαν σε θεραπεία ρουτίνας με λοπιναβίρη/ριτοναβίρη για 5 έως 7 ημέρες και υδροξυχλωροκίνη για 2 ημέρες. Επιπλέον, ασθενείς με σοβαρή νόσο έλαβαν τοσιλιζουμάμπη. Ένα ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) πραγματοποιήθηκε κατά την εισαγωγή σε όλους τους ασθενείς και ξανά την τρίτη ημέρα νοσηλείας σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία (12).

Στην ανάλυση συμπεριελήφθησαν μόνο ασθενείς που εισήχθησαν κυρίως στην πτέρυγα (162 ασθενείς) και αποκλείστηκαν 52 ασθενείς για τους ακόλουθους λόγους: θεραπεία με παράγοντες μείωσης του καρδιακού ρυθμού (π.χ. β-αναστολείς, αναστολείς διαύλων ασβεστίου μη διυδροπυριδίνης, αμιωδαρόνη, διγοξίνη) και καταστάσεις που σχετίζονται με βραδυκαρδία (π.χ. υποκαλιαιμία <3,0 mmol/L) (n = 33), μη φλεβοκομβικό ρυθμό στο ΗΚΓ (n = 7), έλλειψη ΗΚΓ (n = 1) και άρνηση συγκατάθεσης (n = 11) (12).

Ως σχετική βραδυκαρδία ορίστηκε ο καρδιακός ρυθμός <90 bpm και ο συνοδός πυρετός (τυμπανική θερμοκρασία  $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ ), που μετρήθηκαν τουλάχιστον δύο φορές μέσα σε 24 ώρες. Εάν περισσότερες μετρήσεις πληρούσαν αυτά τα κριτήρια, συμπεριλήφθηκαν οι μετρήσεις με την υψηλότερη θερμοκρασία σώματος. Το τοπικό συμβούλιο δεοντολογίας ενέκρινε τη μελέτη (EKNZ 2020-00769) (12).

Εκατόν δέκα ασθενείς με COVID-19 (μέση ηλικία, 59 έτη, 60% άνδρες) αξιολογήθηκαν για βραδυκαρδία. Εβδομήντα ένας (64%) από τους 110 ασθενείς είχαν πυρετό κατά τη διάρκεια της νοσηλείας. Σαράντα ασθενείς είχαν σχετική βραδυκαρδία (36% όλων των ασθενών με COVID-19 και 56% των ασθενών COVID-19 με πυρετό). Η σχετική βραδυκαρδία εμφανίστηκε μια διάμεση (διατεταρτημοριακή περιοχή) 9 (6–11) ημερών μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. Επιπλέον, 38 (34%) από τους 110 ασθενείς είχαν καρδιακό ρυθμό <60 bpm τουλάχιστον μία φορά κατά τη διάρκεια της παραμονής στο νοσοκομείο, ανεξάρτητα από τη θερμοκρασία του σώματος (18 από την ομάδα σχετικής βραδυκαρδίας, 20 χωρίς σχετική βραδυκαρδία) (12).

Οι ασθενείς με βραδυκαρδία ήταν σημαντικά μεγαλύτεροι (μέση ηλικία, 62 έτη) και παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερες μέγιστες θερμοκρασίες (διάμεσος, 39,3°C) σε σύγκριση με ασθενείς με πυρετό και κατάλληλη καρδιακή ανταπόκριση (49 έτη, 38,7°C). Διαφορετικά, οι δύο ομάδες δεν διέφεραν σημαντικά όσον αφορά τη φαρμακευτική θεραπεία εκτός ετικέτας, την οξυγονοθεραπεία ή τα εργαστηριακά ευρήματα.

Η κλινική έκβαση (εισαγωγή σε μονάδα εντατικής θεραπείας, διασωλήνωση, θάνατος) ήταν παρόμοια σε ασθενείς με πυρετό και σχετική βραδυκαρδία (20%, 18% και 3% των ασθενών αντίστοιχα) και σε ασθενείς με πυρετό και κατάλληλη καρδιακή ανταπόκριση (19%, 13% και 6%). Διαπιστώθηκε ότι εφαρμόζοντας έναν συντηρητικό ορισμό, το 56% των νοσηλευόμενων ασθενών με πυρετό COVID-19 είχαν συγγενή βραδυκαρδία (12).

Μια μελέτη που κυκλοφόρησε πρόσφατα σε 54 Ιάπωνες ασθενείς με ήπια έως μέτρια συμπτώματα νόσου COVID-19 χρησιμοποίησε έναν ευρύτερο ορισμό (δεν απαιτεί την παρουσία πυρετού ή ελάχιστη θερμοκρασία) και έδειξε επίσης ότι η σχετική βραδυκαρδία ήταν ένα κοινό χαρακτηριστικό (13).

Τυπικά ο καρδιακός ρυθμός αυξάνεται κατά περίπου 10 bpm για κάθε βαθμό Fahrenheit αύξησης της θερμοκρασίας του σώματος πάνω από 101°F (38,3°C). Ο κατάλληλος καρδιακός ρυθμός με θερμοκρασία σώματος 38,3°C είναι περίπου 110 bpm. Ο όρος «σχετική βραδυκαρδία» περιγράφει την αποτυχία αύξησης του καρδιακού ρυθμού όταν η θερμοκρασία του σώματος είναι αυξημένη. Έχουν υπάρξει περιγραφές για πολλές μολυσματικές και μη ,λοιμώδεις αιτίες σχετικής βραδυκαρδίας σε εμπύρετους ασθενείς (π.χ. τυφοειδής πυρετός), αλλά η παθογένεια αυτού του φαινομένου είναι ακόμη άγνωστη. Οι άμεσες επιδράσεις του παθογόνου στον φλεβοκομβικό κόμβο και οι επιδράσεις των φλεγμονωδών κυτοκινών είναι μεταξύ των προτεινόμενων μηχανισμών (13).

Είναι ενδιαφέρον ότι η ιντερλευκίνη 6 (IL-6) είναι η κυτοκίνη που αναφέρεται ότι παρουσιάζει την ισχυρότερη συσχέτιση με την καταθλιπτική μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού, η οποία με τη σειρά της μπορεί να προβλέπει σχετική βραδυκαρδία. Από την άλλη πλευρά, η IL-6 φαίνεται να παίζει επίσης σημαντικό ρόλο στο σύνδρομο υπερκυτοκιναιμίας που προκαλείται από τον SARS-CoV-2.(13)

## **2.4. Βραδυκαρδία σχετιζόμενη με συστηματική φλεγμονή στο COVID-19**

Η φλεβοκομβική βραδυκαρδία σχετιζόμενη με συστηματική φλεγμονή στη λοίμωξη COVID-19 δεν έχει ακόμη περιγραφεί επαρκώς. Σε μια σειρά περιπτώσεων, καταγράφεται ένα νέο αρρυθμικό φαινόμενο φλεβοκομβικής βραδυκαρδίας χωρίς υποκείμενη μυοκαρδιακή βλάβη σε έξι ασθενείς με COVID-19. Συνίσταται στενή παρακολούθηση αυτών των ασθενών για αιμοδυναμική σταθερότητα, ιδιαίτερα των ασθενών με υποκείμενες καρδιαγγειακές παθήσεις (14).

Όπως περιγράφεται, η αρρυθμία βελτιώνεται μαζί με τη βελτίωση της κλινικής κατάστασης στις περισσότερες περιπτώσεις. Διαπιστώνεται επίσης ότι είναι σημαντικό να αποκλειστούν άλλες κύριες αιτίες βραδυκαρδίας και να γίνεται γνωστό ότι η φλεβοκομβική βραδυκαρδία είναι ένα πιθανό επακόλουθο της λοίμωξης COVID-19. Συνίσταται η σύνεση σχετικά με τη μη λήψη φαρμάκων που μπορεί να επιδεινώσουν περαιτέρω τη σοβαρή βραδυκαρδία. Πρέπει να γίνουν περισσότερες μελέτες σε επιζώντες για μακροχρόνια καρδιακά επακόλουθα (14).

Σε μελέτη έχει καταγραφεί μια περίπτωση φλεβοκομβικής βραδυκαρδίας σε νοσηλεύόμενο κορίτσι 27 μηνών με ιστορικό μέτριου επίμονου άσθματος, πρόσφατη ύποπτη ιογενή αναπνευστική λοίμωξη και υποψία για πολυσυστημικό φλεγμονώδες σύνδρομο σε παιδιά. Αυτή η ασθενής εμφάνισε βαθιά φλεβοκομβική βραδυκαρδία κατά τη διάρκεια της νοσηλείας της παρά τη συνολική καλή κλινική εμφάνιση και την καλή έκβαση. Οι αναφορές βραδυκαρδίας που σχετίζεται με λοίμωξη από COVID-19 είναι λίγες αλλά αυξάνονται σε αριθμό (14,15).

Σχετικά με την αιτιολογία της βραδυκαρδίας του ασθενούς, εξετάστηκαν πολλαπλές εξηγήσεις, συμπεριλαμβανομένων των παρενεργειών της φαρμακευτικής αγωγής, των οργανικών ιατρικών καταστάσεων καθώς και της κληρονομικής δυσρυθμίας. Η επιβράδυνση του καρδιακού ρυθμού έχει τεκμηριωθεί ως ανεπιθύμητη αντίδραση κατά τη διάρκεια της ενδοφλέβιας έγχυσης θεραπείας ανοσοσφαιρίνης. Στον ασθενή, θεωρήθηκε ότι η βραδυκαρδία που προκλήθηκε από ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη ήταν λιγότερο πιθανή, δεδομένου ότι πρώτον η βραδυκαρδία δεν εκδηλώθηκε σε συνδυασμό με έγχυση, αλλά 24-

36 ώρες μετά την ενδοφλέβια έγχυση ανοσοσφαιρίνης και δεύτερον η βραδυκαρδία ήταν επίμονη για πολλές ημέρες στην τηλεμετρία, ανεξάρτητα από το εάν χορηγούνταν ενδοφλέβια θεραπεία ανοσοσφαιρίνης (14,15).

Η ασθενής δεν χρειάστηκε καμία αιμοδυναμική υποστήριξη ούτε καταπραϋντικά ή αγχολυτικά φάρμακα καθ' όλη τη διάρκεια της πορείας της, αυτά αντιπροσωπεύουν άλλες κοινές κατηγορίες φαρμάκων που μπορούν να προκαλέσουν βραδυκαρδία. Εξετάστηκαν κι άλλες οργανικές αιτίες βραδυκαρδίας και δοκιμάστηκαν προκαταρκτικά για υποθυρεοειδισμό. Η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH) βρέθηκε να είναι εντός φυσιολογικών ορίων (1,13 mIU/L, εύρος αναφοράς= 0,27–4,20). Δεν σημειώθηκε γνωστό οικογενειακό ιστορικό αρρυθμίας και καμία ένδειξη καρδιακού αποκλεισμού ή συνδρόμου μακρού QT σε ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών ή τηλεμετρία. Άλλες αιτίες φλεβοκομβικής βραδυκαρδίας, όπως υποθερμία, φλεβοκομβική παύση, αποκλεισμός φλεβοκομβικής εξόδου ή πρόωρες κολπικές συσπάσεις με αντισταθμιστικές παύσεις, δεν ήταν εμφανείς (16).

## **2.5. Συμπτωματική βραδυκαρδία σε νοσηλευόμενους ασθενείς COVID-19**

Η λοίμωξη από SARS CoV-2 έχει γίνει παγκόσμια απειλή. Οι καρδιαγγειακές εκδηλώσεις που σχετίζονται με τον Covid-19 έχουν σημειωθεί σε αρκετές δημοσιεύσεις και η βραδυκαρδία που σχετίζεται με τον Covid-19 είναι μια συχνά αναφερόμενη επιπλοκή. Μελέτη αναφέρει έξι διαδοχικές περιπτώσεις βραδυκαρδίας που αποδίδονται στον Covid-19, και τέσσερις από αυτούς ανέπτυξαν πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό (17).

Οι ασθενείς αυτοί εμφάνισαν κλινικά συμπτώματα που σχετίζονται με βραδυκαρδία και αρχικά χρειάστηκαν μόνιμη εμφύτευση βηματοδότη. Ωστόσο, ένας ασθενής δεν χρειάστηκε μόνιμη βηματοδότηση αργότερα λόγω της αυθόρμητης μετατροπής σε φλεβοκομβικό ρυθμό. Συγκριτικά, οι άλλοι δύο ασθενείς που ανέπτυξαν παροδική φλεβοκομβική βραδυκαρδία παρουσίασαν μια αυτοπεριοριζόμενη κατάσταση κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους χωρίς να απαιτείται συσκευή καρδιακού βηματοδότησης ή φαρμακευτική αγωγή για την αύξηση του καρδιακού παλμού (17).

Συμπερασματικά, ο πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός και η παροδική φλεβοκομβική βραδυκαρδία σε αυτούς τους ασθενείς, παρόλο που δεν έχουν ιστορικό

βραδυκαρδίας, μπορεί να οφείλονται σε πολύπλοκες διεργασίες στη συστηματική φλεγμονώδη απόκριση στον Covid-19. Η καρδιακή παρακολούθηση, η αιμοδυναμική αξιολόγηση και η στρατηγική για μόνιμο βηματοδότη σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται κατά περίπτωση (17).

## **2.6. Ασυμπτωματική βραδυκαρδία στον COVID-19**

Οι καρδιαγγειακές εκδηλώσεις του COVID-19 είναι υψίστης σημασίας. Δεδομένου του αυξανόμενου φορτίου των ασθενών με COVID-19, υπήρξε αύξηση των θρομβοεμβολικών επεισοδίων καθώς και των αρρυθμιών. Αν και η σχέση του COVID-19 με τις αρρυθμίες είναι καλά μελετημένη, η φλεβοκομβική βραδυκαρδία ως παρουσίαση του COVID-19 είναι σπάνια. Σε μελέτη αναφέρεται η περίπτωση μιας γυναίκας 45 ετών που βρέθηκε θετική στον COVID-19 μετά από έκθεση στον COVID και ήταν εντελώς ασυμπτωματική με βραδυκαρδία. Ο ασθενής αργότερα ανέπτυξε χαρακτηριστικά όπως πυρετός, βήχας και υποξία, υποδεικνύοντας ότι αυτή η βραδυκαρδία είναι προμήνυμα φλεγμονώδους συνδρόμου υπερκυτοκιναιμίας (18).

Συμπερασματικά, μέσα από τη σύντομη αναφορά επισημαίνεται η σημασία της βραδυκαρδίας σε ασθενείς με COVID-19 καθώς μπορεί να αποτελεί προμήνυμα της επερχόμενης βαθιάς συστηματικής φλεγμονής από τον κορωνοϊό. Οι γιατροί που θεραπεύουν το COVID-19 θα πρέπει επομένως να είναι σε επιφυλακή για βραδυκαρδία για να προβλέψουν την έναρξη μιας κατά τα άλλα απρόβλεπτου συνδρόμου υπερκυτοκιναιμίας (18).

## **2.7. Κλινικές επιπτώσεις του COVID-19 που σχετίζονται με την βραδυκαρδία**

Ο SARS-CoV2 έχει επηρεάσει περισσότερα από 73,8 εκατομμύρια άτομα. Ενώ ο SARS-CoV2 θεωρείται ένας κυρίως αναπνευστικός ιός, αναφέρεται μια τάση βραδυκαρδίας μεταξύ των νοσηλευόμενων ασθενών, ιδιαίτερα σε σχέση με τη θνησιμότητα (19).

Η πολυκεντρική αναδρομική ανάλυση περιελάμβανε 1053 θετικούς ασθενείς με COVID-19 από τον Μάρτιο έως τον Αύγουστο του 2020. Σημειώθηκε μια τάση βραδυκαρδίας στον πληθυσμό της μελέτης. Η απόλυτη βραδυκαρδία και η βαθιά

βραδυκαρδία ορίστηκαν ως ένας παρατεταμένος καρδιακός ρυθμός < 60 BPM και < 50 BPM, αντίστοιχα, σε δύο ξεχωριστές περιπτώσεις, με ελάχιστη απόσταση 4 ωρών κατά τη διάρκεια της νοσηλείας. Κάθε βραδυκαρδικό συμβάν επιβεβαιώθηκε από δύο γιατρούς και τα κριτήρια αποκλεισμού περιελάμβαναν : ηλικία κάτω των 18 ετών, βραδυκαρδία στο τέλος της ζωής, αριστερό AMA ή λήψη αναστολέων κολποκοιλιακού κόμβου. Τα δεδομένα ελήφθησαν χρησιμοποιώντας ένα πρόγραμμα SQL μέσω του EMR και τα δεδομένα αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας SPSS 27.0. Έγινε λογιστική παλινδρόμηση για να μελετηθεί η επίδραση της βραδυκαρδίας, της ηλικίας, του φύλου και του ΔΜΣ στη θνησιμότητα στην ομάδα μελέτης (19).

Σύμφωνα με τα ευρήματα το 24,9% των ασθενών είχε απόλυτη βραδυκαρδία ενώ το 13,0% είχε βαθιά βραδυκαρδία. Οι ασθενείς με απόλυτη βραδυκαρδία είχαν αναλογία πιθανοτήτων 6,59 (95% CI (2,83-15,36)) για θνησιμότητα σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική ανταπόκριση HR. Το μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης εξήγησε 19,6% (Nagelkerke R<sup>2</sup>) διακύμανσης στη θνησιμότητα, ταξινόμησε σωστά το 88,6% των περιπτώσεων και ήταν στατιστικά σημαντικό  $\chi^2(5)=47,10, p < 0,001$ . Για κάθε έτος ηλικίας > 18 ετών, οι πιθανότητες θανάτου αυξήθηκαν 1.048 φορές (95% CI (1,25-5,27)) (19).

Συμπερασματικά, η συχνότητα της απόλυτης βραδυκαρδίας βρέθηκε στο 24,9% της κοόρτης της μελέτης και τα άτομα αυτά βρέθηκαν να έχουν σημαντική αύξηση στη θνησιμότητα (19).

## **2.8. Φλεβοκομβική βραδυκαρδία σε ασθενείς με νόσο COVID-19**

Μια πρόσφατη αναφορά περιέγραψε την ανάπτυξη φλεβοκομβικής βραδυκαρδίας σε 8 από τους 26 ασθενείς με σοβαρή πνευμονία COVID-19 (χωρίς να αναφέρει την παρουσία πυρετού). Οι συγγραφείς υπέθεσαν μια ανασταλτική επίδραση του SARS-CoV-2 στη δραστηριότητα του φλεβοκομβικού κόμβου. Συμπερασματικά, η σχετική βραδυκαρδία είναι ένα συχνό κλινικό χαρακτηριστικό του COVID-19, που εμφανίζεται στο 56% των εμπύρετων ασθενών που νοσηλεύονται στους θαλάμους των νοσοκομείων.

Αυτό το γεγονός θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την αξιολόγηση των εμπύρετων ασθενών στο πλαίσιο μιας πιθανής λοίμωξης SARS-CoV-2. Η σχετική βραδυκαρδία σε μη βαρέως πάσχοντες ασθενείς δεν φαίνεται να σχετίζεται με χειρότερη

κλινική έκβαση (20).

Διάφορες καρδιακές εκδηλώσεις του ιού COVID-19 έχουν αναφερθεί από τις αρχές του 2020, συμπεριλαμβανομένης μιας σειράς αρρυθμιών, αλλά από ό,τι είναι γνωστό υπάρχουν μόνο 2 αναφορές περιστατικών που περιγράφουν νέα βραδυκαρδία σε ασθενείς με λοίμωξη COVID-19. Στόχος της έρευνας που θα αναφέρουμε, ήταν να εξετάσουν τη συσχέτιση μεταξύ της φλεβοκομβικής βραδυκαρδίας και της σοβαρότητας της λοίμωξης από Covid-19, συμπεριλαμβανομένων των αποτελεσμάτων επιβίωσης (21).

Πραγματοποιήθηκε αναδρομική ανάλυση για 1535 ασθενείς με λοίμωξη από SARS-CoV2 που εισήχθησαν σε τέσσερα πανεπιστημιακά νοσοκομεία σε αστική περιοχή το 2020. Η μέση ηλικία ήταν 66 έτη (SD 16,7, εύρος 18-99), με 774 άνδρες (50,4%) . Χρησιμοποιήθηκαν μέθοδοι πολυμεταβλητής λογιστικής παλινδρόμησης για την ανάλυση των συσχετίσεων μεταξύ ανεξάρτητων μεταβλητών και αποτελεσμάτων. Οι μεταβλητές του παλμού καταγράφηκαν ως συχνότητα σφυγμού την ημέρα 0, ημέρα 3, ημέρα 7 και επίπτωση βραδυκαρδίας σε 3 διαδοχικές ημέρες κατά την εισαγωγή.

Άλλες μεταβλητές που καταγράφηκαν ήταν η ηλικία, το φύλο, οι συννοσηρότητες, το προηγούμενο ιστορικό καρδιακών παθήσεων/αρρυθμιών, η ταυτόχρονη λήψη φαρμάκων (συμπεριλαμβανομένων των κολποκοιλιακών κομβικών αποκλειστών, η δεξαμεθαζόνη, η ρεμδεσιβίρη, η αλβουτερόλη και το Lasix) και η εισαγωγή στη ΜΕΘ. Η σοβαρότητα της λοίμωξης COVID-19 βαθμολογήθηκε με βάση την ανάγκη εισαγωγής στη ΜΕΘ έναντι μη εισαγωγής στη ΜΕΘ. Έγινε ανάλυση επιβίωσης για θνησιμότητα 7 ημερών και 30 ημερών, καθώς και για την επιβίωση έως την έξοδο από το νοσοκομείο (21).

Στην τελική ανάλυση συμπεριλήφθηκαν 1415 ασθενείς, καθώς 120 ασθενείς με προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου αποκλείστηκαν, 508 ασθενείς (33,1%) χρειάστηκαν εισαγωγή στη ΜΕΘ λόγω σοβαρής υποξίας, 708 ασθενείς (46,2%) είχαν τουλάχιστον ένα επεισόδιο σημαντικής βραδυκαρδίας. Ο πληθυσμός του δείγματός μας είχε θνησιμότητα από κάθε αιτία νοσηλείας 18,1%. Μετά την προσαρμογή για τις συγχυτικές /ανεξέλεγκτες μεταβλητές, φάνηκε ότι οι ασθενείς με περιστατική βραδυκαρδία σε 3 συνεχόμενες ημέρες ήταν πιο πιθανό να χρειαστούν εισαγωγή στη ΜΕΘ σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς αυτά τα συμβάντα βραδυκαρδίας (OddsRatio 1,58, p=0,001).

Δεν υπήρξε σημαντική συσχέτιση της βραδυκαρδίας με την επιβίωση έως την έξοδο



από το νοσοκομείο ( $p=0,761$ ). Φάνηκε επίσης σε μια υπο-ανάλυση ότι η ταχυκαρδία την ημέρα 3 σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με τη θνησιμότητα των 7 ημερών, έτσι ώστε οι ασθενείς με ταχυκαρδία την ημέρα 3 είχαν 2,9 ( $p<0,001$ ) φορές περισσότερες πιθανότητες θνησιμότητας 7 ημερών σε σύγκριση με αυτούς με φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό. Ελέγχτηκε επίσης η συνολική σημασία του παλμού την ημέρα 0, την ημέρα 3, την ημέρα 7 και την επίμονη βραδυκαρδία και βρέθηκε ότι ο παλμός την ημέρα 3 ήταν ένας στατιστικά σημαντικός προγνωστικός παράγοντας θνησιμότητας 7 ημερών ( $p=0,001$ ) (21).

Τα ευρήματά της έρευνας υποδηλώνουν μια πιθανή συσχέτιση μεταξύ της βραδυκαρδίας και της σοβαρότητας των συμπτωμάτων του COVID-19, οι πιο σοβαρές περιπτώσεις COVID-19 συσχετίστηκαν με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης νέων επεισοδίων βραδυκαρδίας. Η παροδική φλεβοκομβική βραδυκαρδία μπορεί να προκληθεί από σοβαρή υποξία, φλεγμονώδη βλάβη στα κολποκομβικά κύτταρα ή υπερβολική ανταπόκριση στα φάρμακα, αλλά η ακριβής αιτιολογία είναι ακόμα άγνωστη. Η βραδυκαρδία μπορεί να είναι προειδοποιητικό σημάδι πιθανής οξείας επιδείνωσης των συμπτωμάτων και θα πρέπει να παρακολουθείται στενά. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την επιβεβαίωση αυτών των ευρημάτων (21).

## **2.9. Συμπεράσματα – Ερευνητικό κενό**

Σύμφωνα με την ανασκόπηση που πραγματοποιήθηκε διαπιστώνουμε ότι οι έρευνες για τη διερεύνηση της βραδυκαρδίας σε ασθενείς με νόσο COVID-19 αφορούν κυρίως σε καταγραφή περιπτώσεων μεμονωμένων περιστατικών είτε εξέταση φακέλων ασθενών με νόσο COVID-19. Αν και έχουν αναφερθεί καρδιακές εκδηλώσεις και αποτελούν πλέον αναγνωρισμένη επιπλοκή της πνευμονίας COVID-19, η διερεύνηση της βραδυκαρδίας δεν έχει περιγραφεί επαρκώς και απαιτούνται περαιτέρω έρευνες (19).

Η ιογενής λοίμωξη SARS-CoV-2 φαίνεται να προκαλεί μια παροδική φλεβοκομβική βραδυκαρδία, όπως σημειώθηκε σε ορισμένους ασθενείς με COVID-19 στις έρευνες που αναλύθηκαν προηγουμένως. Είναι ιδιαίτερος σημαντικό να γνωρίζουμε για την πιθανή ανάπτυξη παροδικής φλεβοκομβικής βραδυκαρδίας ως μέρος των επακόλουθων νόσων και για τη στενή παρακολούθηση του βιογραφικού των ασθενών (19).

Μεγάλης κλίμακας πολυκεντρική αναδρομική μελέτη που περιελάμβανε

περισσότερους από 1000 ασθενείς με COVID-19 και απέδειξε ότι, η βραδυκαρδία ήταν επικρατούσα και σχετιζόταν με υψηλότερη θνησιμότητα μεταξύ τους. Τα ευρήματά τους παρουσιάζουν μεγάλο ενδιαφέρον επειδή η μόλυνση και ο υψηλός πυρετός είναι, γενικά, σχετίζεται με ταχυκαρδία. Έχουν διατυπωθεί αρκετές ανησυχίες (19).

Σε άλλο άρθρο, το οποίο μελετά τη διεθνή βιβλιογραφία, εξετάστηκα η σύνδεση τη βραδυκαρδίας, με την COVID-19 και το πολυσυστημικό φλεγμονώδες σύνδρομο στα παιδιά. Προτείνεται επίσης η φλεβοκομβική βραδυκαρδία ως πιθανή ένδειξη πολυσυστημικής φλεγμονής, σύνδρομο σε παιδιά με πρόσφατα αναπνευστικά συμπτώματα, το οποίο θα δικαιολογούσε στενή παρακολούθηση τέτοιων ασθενών (16).

Καθώς υπάρχουν πολλά φάρμακα που χρησιμοποιούνται εμπειρικά σε ασθενείς, υπάρχει ανάγκη για αυξημένη επίγνωση των πιθανών αλληλεπιδράσεων φαρμάκων και στενή παρακολούθηση λόγω πιθανών επιδράσεων στην κολποκοιλιακή αγωγιμότητα, την παράταση του διαστήματος QTc, καθώς και την επιδείνωση της βραδυκαρδίας. Η βραδυκαρδία θα μπορούσε επίσης να είναι ένας πιθανός προγνωστικός παράγοντας χειρότερης έκβασης του COVID-19. Η αιτιότητα μεταξύ βραδυκαρδίας και θνησιμότητας παραμένει ασαφής. Η βραδυκαρδία μπορεί να είναι δείκτης του προχωρημένου σταδίου του COVID-19 ή άμεση αιτία θανάτου. Η βραδυκαρδία μπορεί να είναι πιο διαδεδομένη σε ασθενείς με μυοκαρδίτιδα σχετιζόμενη με COVID-19, με αυξημένο επίπεδο τροπονίνης. Από την άλλη πλευρά, η βραδυκαρδία μπορεί να προκαλέσει χαμηλή καρδιακή παροχή που συνοδεύει το καρδιογενές σοκ. Εάν η βραδυκαρδία είναι επιβλαβής, η επιθετική παρέμβαση σε αυτή, συμπεριλαμβανομένης της θεραπείας με βηματοδότη, θα ήταν ευεργετική (16).

Για να αποσαφηνιστεί περαιτέρω ο μηχανισμός της βραδυκαρδίας που σχετίζεται με τον COVID-19, έχει μεγάλο ενδιαφέρον να διερευνηθεί ο τύπος της βραδυκαρδίας: φλεβοκομβική βραδυκαρδία, κολποκοιλιακός αποκλεισμός ή κολπική μαρμαρυγή. Τα μη καρδιακά αίτια θα πρέπει να αποκλείονται προσεκτικά, συμπεριλαμβανομένης της καταστολής, των φαρμάκων καταστολής της αγωγιμότητας και του υποθυρεοειδισμού (16).

Αυτό το οποίο είναι άξιο αναφοράς είναι το γεγονός ότι στην ελληνική βιβλιογραφία δεν καταγράφεται ούτε μια έρευνα αναφορικά με τη διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ της νόσου COVID-19 και βραδυκαρδίας παρόλο που εξετάζονται άλλες καρδιολογικές παθήσεις. Η παρούσα έρευνα λοιπόν, καλείται να καλύψει αυτό το κενό αναφορικά με τη

σχέση που καταγράφεται ανάμεσα στη βραδυκαρδία και σε Έλληνες ασθενείς με νόσο COVID-19. Ακόμη, θα επιχειρηθεί η σύνδεση των συμπτωμάτων βραδυκαρδίας με την νόσο αυτή καθαυτή κι όχι με τη φαρμακευτική θεραπεία που λήφθηκε είτε με άλλους παράγοντες που τυχόν επιδρούν στην εμφάνιση της βραδυκαρδίας.

## **Ρεμδεσιβίρη**

Η ρεμδεσιβίρη δρα αναστέλλοντας την RNA πολυμεράση του SARS COV-2 και αποτελεί βασική θεραπεία της νόσου COVID-19 καθώς εμποδίζει τον πολλαπλασιασμό του στο εσωτερικό των κυττάρων βοηθώντας έτσι στην καλύτερη και ταχύτερη ανάρρωση των ασθενών (21).

Η ρεμδεσιβίρη κατάφερε να μειώσει το χρόνο ανάρρωσης των νοσούντων κατά 5 ημέρες και να επιφέρει καλύτερη κλινική εικόνα μετά την έναρξη της αγωγής χωρίς όμως να μειώσει το ποσοστό θνησιμότητας από την νόσο (22).

Επίσης, έχει παρατηρηθεί ότι καθοριστικής σημασίας αποτελεί η έναρξη της θεραπείας όσον αναφορά την έναρξη των συμπτωμάτων καθώς παρατηρήθηκε ταχύτερη ανάρρωση όταν η χορήγηση γινόταν σε λιγότερες από 10 ημέρες (23) . Σύμφωνα με μία άλλη μελέτη, η ρεμδεσιβίρη έδειξε να είναι αρκετά ασφαλής με καλό ποσοστό ίασης έως και 84% κυρίως σε ασθενείς μέσης ηλικίας (24).

Εκτός όμως από τα οφέλη που αναφέρθηκαν παραπάνω, υπάρχουν μελέτες όπου έδειξαν πως δεν επιφέρει μεγάλη διαφορά στην θνησιμότητα των ασθενών ή στην διάρκεια νοσηλείας (25) καθώς και στην αποφυγή μηχανικής υποστήριξης (26).

Ως προς τις ανεπιθύμητες ενέργειες, σε ασθενείς με Covid-19 έχει παρατηρηθεί ως κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια η αίσθηση αδιαθεσίας (ναυτία) η οποία μπορεί να εμφανισθεί σε ένα ποσοστό 10% των ασθενών ενώ σε υγιείς εθελοντές η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια σε είναι οι αυξημένες τρανσαμινάσες σε ποσοστό 14% (21).

Οι ήπιες αυτές ανεπιθύμητες ενέργειες καθώς και τα καλά αποτελέσματα των ασθενών που έλαβαν ρεμδεσιβίρη προληπτικά οι οποίοι διέτρεχαν υψηλό κίνδυνο σοβαρής εμφάνισης από Covid-19 οδήγησαν στην άμεση έγκριση του φαρμάκου από την Ε.Ε. (Ευρωπαϊκή Ένωση)(21).

## **Ειδικό μέρος (Σκοπός-Μέθοδος-Αποτελέσματα-Συζήτηση)**

### **Εισαγωγή ειδικού μέρους**

Το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο (SARS-CoV-2) εμφανίστηκε στη Γιουχάν της Κίνας, τον Δεκέμβριο του 2019 και μετατράπηκε σε πανδημία μέσα σε λίγους μήνες (28). Η νόσος από τον νέο κορονοϊό (COVID-19), είναι πρωτίστως μια ασθένεια του αναπνευστικού, αλλά είναι πλέον γνωστό ότι προκαλεί ένα ευρύ φάσμα εξωπνευμονικών εκδηλώσεων, ειδικά στο καρδιαγγειακό σύστημα. Οι καρδιακές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν το έμφραγμα του μυοκαρδίου, την ιογενή μυοκαρδίτιδα και τις αρρυθμίες (29).

Η παθοφυσιολογία της αρρυθμιογένεσης ποικίλλει και εμπλέκονται ποικίλοι μηχανισμοί όπως η βλάβη του μυοκαρδίου, η υποξία, η υπόταση, ο καταρράκτης των κυτταροκινών, η μειωμένη έκφραση του υποδοχέα ACE-2 και/ή φαρμακευτική αγωγή (30). Επιπλέον, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η εμφάνιση βραδυκαρδίας σε ασθενείς με COVID-19 μπορεί να αυξήσει τη θνησιμότητα (31,32).

Ωστόσο, αυτές οι μελέτες δεν συμπεριέλαβαν ασθενείς που έλαβαν ρεμδεσιβίρη. Η ρεμδεσιβίρη είναι ένας αναστολέας της ιικής RNA-εξαρτώμενης πολυμεράσης RNA που εγκρίθηκε από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής για νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19 και σήμερα έχουν δημοσιευτεί πολλές περιπτώσεις ασθενών που δείχνουν ότι η ρεμδεσιβίρη μπορεί να προκαλεί βραδυκαρδία (33,34).

### **Σκοπός**

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της συχνότητας εμφάνισης βραδυκαρδίας σε ασθενείς που έλαβαν ρεμδεσιβίρη και η εξέταση της πιθανής συσχέτισης με τη βαρύτητα της νόσου και την επιβίωση.

## Υλικά και μέθοδοι

### Πληθυσμός

Πρόκειται για αναδρομική μελέτη στην οποία συμπεριελήφθησαν ασθενείς με πνευμονία COVID-19 που νοσηλεύονταν στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, μεταξύ Σεπτεμβρίου 2020 και Ιούνη 2021. Τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη ήταν: ενήλικες ασθενείς ( $\geq 18$  ετών) που νοσηλεύονταν λόγω COVID-19, επιβεβαιωμένη λοίμωξη από SARS-CoV-2 που διαγνώστηκε μέσω τεστ αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης ανάστροφης μεταγραφάσης (RT-PCR) σε ρινοφαρυγγικά ή στοματοφαρυγγικά δείγματα, θεραπεία με ρεμδεσιβίρη. Ασθενείς με επιβεβαιωμένη λοίμωξη SARS-CoV-2 που δεν εισήχθησαν με κυρίαρχο πρόβλημα την πνευμονία από COVID-19 και ασθενείς με ελλιπή δεδομένα αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν συμπληρωματική οξυγονοθεραπεία, δεξαμεθαζόνη και ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) σύμφωνα με τις συστάσεις του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας (NIH) των Η.Π.Α. (35). Η ρεμδεσιβίρη χορηγήθηκε σύμφωνα με τις ενδείξεις του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) ως εξής: 200 mg ως δόση φόρτισης την πρώτη ημέρα και 100 mg τις ημέρες 2-5 (36). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν ρεμδεσιβίρη για συνολικά 5 ημέρες.

### Συλλογή δεδομένων

Εξετάστηκαν οι ιατρικοί φάκελοι και τα ηλεκτρονικά ιατρικά αρχεία των ασθενών. Καταγράφηκαν τα δημογραφικά στοιχεία, οι συννοσηρότητες, ο δείκτης συννοσηρότητας Charlson (CCI), η χρόνια φαρμακευτική αγωγή, η ημέρα εμφάνισης της νόσου από την έναρξη των συμπτωμάτων, τα ζωτικά σημεία [αρτηριακή πίεση, καρδιακή συχνότητα, κορεσμός αρτηριακού οξυγόνου (SpO<sub>2</sub>), συγκέντρωση εισπνεόμενου οξυγόνου (FiO<sub>2</sub>) και θερμοκρασία], τα εργαστηριακά ευρήματα [συμπεριλαμβανομένων των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC), της φερριτίνης, της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και των D-διμερών], καθώς και τα φάρμακα κατά τη διάρκεια της νοσηλείας. Όλοι οι ασθενείς ταξινομήθηκαν βάσει της ταξινόμησης βαρύτητας του NIH στην εισαγωγή (37). Τα

ηλεκτροκαρδιογραφήματα (ΗΚΓ) που ελήφθησαν κατά την εισαγωγή των ασθενών και κατά τη διάρκεια των βραδυκαρδικών επεισοδίων εξετάστηκαν για να διαγνωστεί ο υποκείμενος καρδιακός ρυθμός. Η καταγραφή της καρδιακής συχνότητας γινόταν τρεις έως έξι φορές την ημέρα ανάλογα με την κλινική κατάσταση των ασθενών. Μετά τη διάγνωση της βραδυκαρδίας, γινόταν συνεχής παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού.

## Στατιστική ανάλυση

Ο έλεγχος κανονικότητας πραγματοποιήθηκε σε όλες τις αριθμητικές μεταβλητές χρησιμοποιώντας το Shapiro-Wilk. Οι αριθμητικές μεταβλητές που ακολούθησαν την κανονική κατανομή παρουσιάστηκαν ως μέση  $\pm$  τυπική απόκλιση (SD). Για δεδομένα που δεν ακολουθούσαν κανονική κατανομή, χρησιμοποιήθηκε διάμεσος με ενδοτεταρτημοριακό εύρος (IQR). Η σύγκριση μεταξύ των ομάδων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση ανεξάρτητου T-test και Mann Whitney Test για τις μεταβλητές που δεν ακολουθούσαν κανονική κατανομή. Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάστηκαν ως συχνότητες και ποσοστά (N, %). Χρησιμοποιήθηκε τεστ  $X^2$  ( $\chi^2$ ) για τη σύγκριση των κλινικών αποτελεσμάτων που σχετίζονται με την εμφάνιση βραδυκαρδίας. Οι τιμές  $P < 0,05$  θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές. Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση του στατιστικού λογισμικού SPSS 22.0 (IBM Statistics).

## Αποτελέσματα

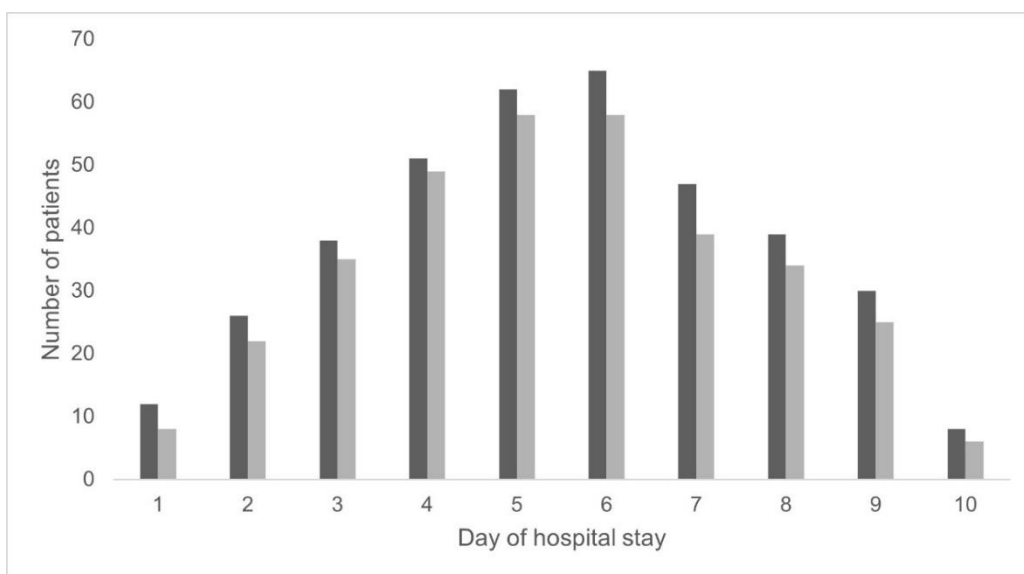
Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν 160 ασθενείς με μέση ηλικία  $61,9 \pm 16,48$  έτη. Από αυτούς, 82 (51,3%) ήταν άνδρες και 27 (16,9%) έλαβαν αντιαρρυθμικά φάρμακα. Ο μέσος χρόνος από την έναρξη των συμπτωμάτων ήταν  $6,78 \pm 3,77$  ημέρες. Όλοι οι ασθενείς είχαν σοβαρή COVID-19 νόσο κατά την εισαγωγή τους, με διάμεση τιμή για WBC, CRP, d-Dimers και φερριτίνη να είναι 6,20 K/ $\mu$ L, 4,58 mg/dl, 285,00  $\mu$ g/L και 399,65 ng/ml, αντίστοιχα.

## Επίπτωση βραδυκαρδίας

Από τους 160 ασθενείς, οι 118 (73,8%) υπέστησαν τουλάχιστον ένα επεισόδιο

βραδυκαρδίας (καρδιακός ρυθμός <60 σφύξεις/λεπτό) κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Σοβαρή βραδυκαρδία (καρδιακός ρυθμός <50 σφύξεις/λεπτό) παρατηρήθηκε σε 13 (7,5%) ασθενείς, ενώ η χαμηλότερη καρδιακή συχνότητα ήταν 38 σφύξεις/λεπτό. Όλοι οι ασθενείς είχαν φλεβοκομβική βραδυκαρδία. Ένας ασθενής εμφάνισε παράταση του διαστήματος QT και δύο ασθενείς πρώτου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό. Δεν παρατηρήθηκε κανένα επεισόδιο αιμοδυναμικής αστάθειας.

Βραδυκαρδία παρατηρήθηκε σε 12 (7,5%) ασθενείς πριν από την έναρξη της θεραπείας με ρεμδεσιβίρη. Η επίπτωση της βραδυκαρδίας αυξήθηκε μέχρι την 6<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας και ομαλοποιήθηκε εντός 5 ημερών από την τελευταία δόση ρεμδεσιβίρης (εικόνα 1). Η διακύμανση της επίπτωσης της βραδυκαρδίας παρέμεινε η ίδια ακόμη και μετά τον αποκλεισμό των ασθενών που βρίσκονταν υπό χρόνια αγωγή με αντιαρρυθμικά φάρμακα (εικόνα 1).



**Εικόνα 1** Επίπτωση της βραδυκαρδίας σε ασθενείς που έλαβαν ρεμδεσιβίρη (μαύρο) (10 πρώτες ημέρες νοσηλείας). Οι γκριζες στήλες υποδεικνύουν τους ασθενείς που δεν ελάμβαναν αντιαρρυθμικά φάρμακα.

## Σύγκριση μεταξύ ομάδων ανάλογα με την εμφάνιση βραδυκαρδίας

Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές σχετικά με την ηλικία, το φύλο, τον λόγο SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> κατά την εισαγωγή, τον λόγο SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> την 6<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας, τα αντιαρρυθμικά φάρμακα, τα WBC, την CRP, τον CCI, τα d-dimers, τη φερριτίνη και τη θερμοκρασία

σώματος κατά την εισαγωγή και την 6<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας, μεταξύ των ασθενών που εμφάνισαν ή δεν εμφάνισαν βραδυκαρδία την έκτη ημέρα νοσηλείας, όπως φαίνεται στον πίνακα 1.

<b>Έκτη ημέρα νοσηλείας στο νοσοκομείο</b>			
<b>Παράμετροι</b>	<b>Βραδυκαρδία (N=65)</b>	<b>Χωρίς βραδυκαρδία (N=95)</b>	<b>P-value</b>
Ηλικία, έτη, μέση τιμή ± τυπική απόκλιση	61.2 ± 14.7	62 ± 17.7	0.109
Φύλο, άνδρες, n (%)	44 (67,7%)	60 (63,2%)	0.167
SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> κατά την εισαγωγή, μέση τιμή ± τυπική απόκλιση	277 ± 53.6	274.1 ± 50.7	0.626
SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> την 6 <sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας, μέση τιμή ± τυπική απόκλιση	318.2 ± 67.6	314.9 ± 65.8	0.734
CCI, διάμεσος (IQR)	4 (1-5)	4 (2-5)	0.163
Καρδιαγγειακή νόσος, n (%)	33 (50.7%)	44 (46.3%)	0.652
Αντιαρρυθμικά φάρμακα, n (%)	6 (13,3%)	21 (18,3%)	0.454
WBC, Κ/μL, διάμεσος (IQR)	6.2 (5.40 - 9.00)	6.1 (4.85 - 7.95)	0.398
CRP, mg/dl, διάμεσος (IQR)	4.28 (1.51 - 8.03)	4.77 (1.66 - 8.25)	0.346
D-dimers, μg/L, διάμεσος (IQR)	250.00 (169.50 - 472.25)	311.55 (240.25 - 509.25)	0.381
Φερριτίνη, ng/ml, διάμεσος (IQR)	328.1 (90.70 - 900.30)	446.30 (239.80 - 768.00)	0.145
Θερμοκρασία κατά την εισαγωγή, °C, μέση τιμή ± τυπική απόκλιση	36.5 ± 4.9	36.9 ± 0.8	0.119
Θερμοκρασία την 6 <sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας, °C, μέση τιμή ± τυπική απόκλιση	36.2 ± 0.5	36.2 ± 0.4	0.180

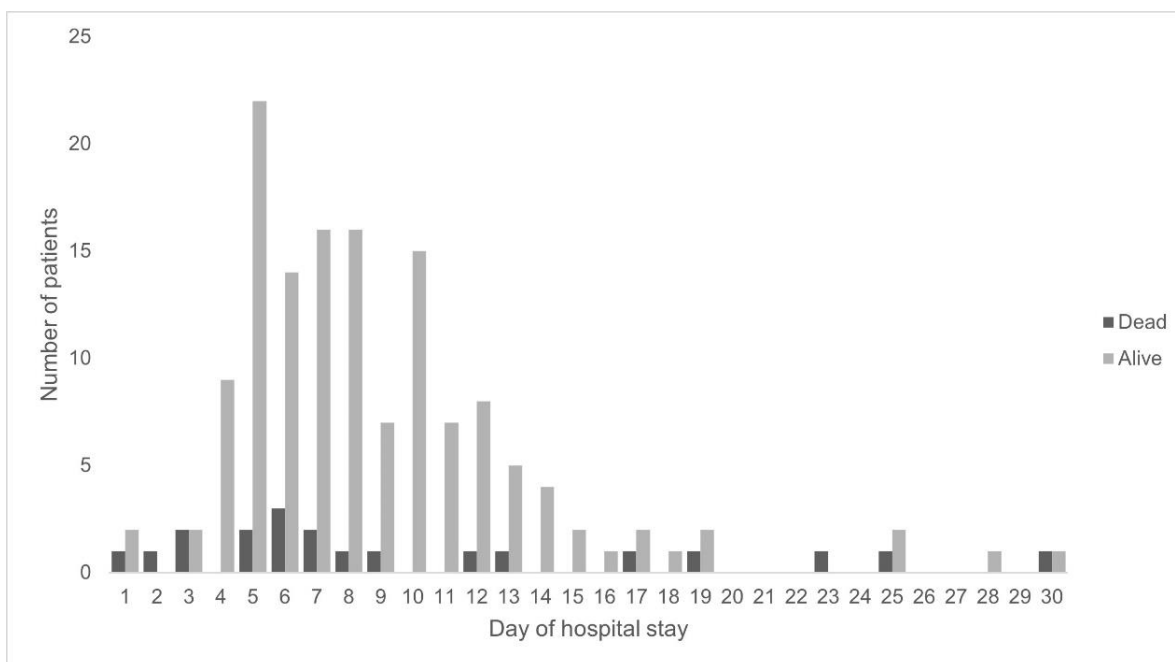
**Πίνακας 1** Διαφορές ανάλογα με την εμφάνιση βραδυκαρδίας την έκτη ημέρα νοσηλείας στο νοσοκομείο.

SpO<sub>2</sub>: κορεσμός αρτηριακού οξυγόνου, FiO<sub>2</sub>: συγκέντρωση εισπνεόμενου οξυγόνου, CCI: δείκτης συννοσηροτήτων Charlson, WBC: λευκά αιμοσφαίρια, CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, IQR: ενδοτεταρτημοριακό εύρος.

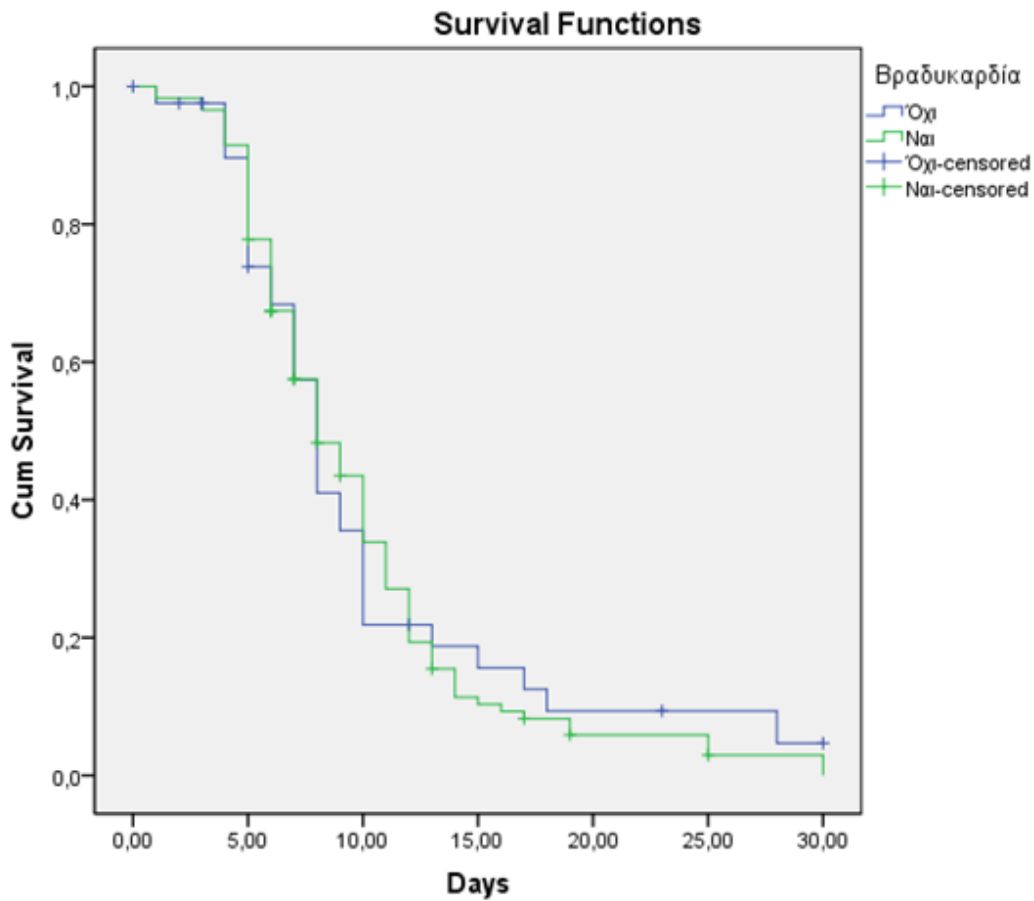


## Έκβαση

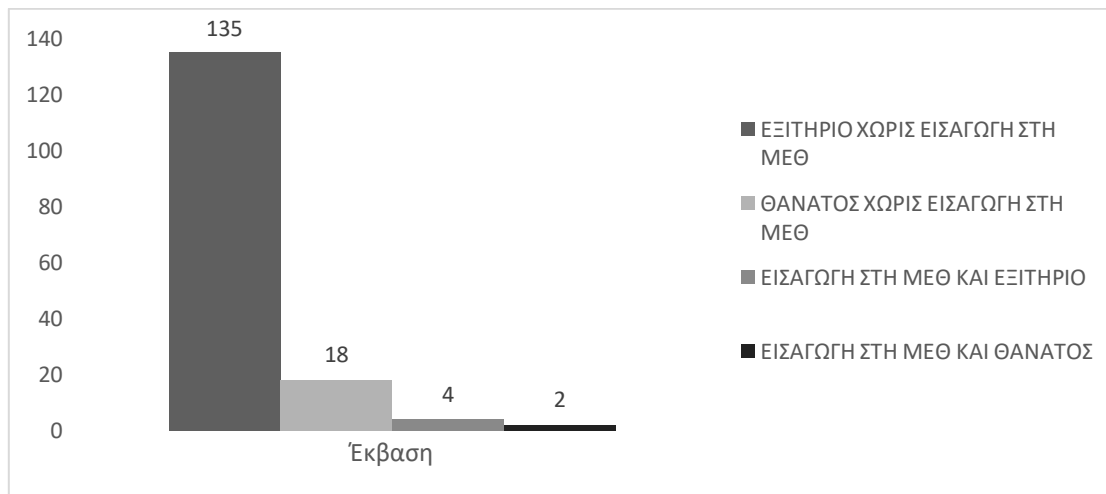
Όταν κατηγοριοποιήσαμε τους ασθενείς ανάλογα με την έκβαση (εξιτήριο έναντι θάνατος) ανά ημέρα νοσηλείας στο νοσοκομείο (εικόνα 2), δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην εμφάνιση βραδυκαρδίας. Συνολικά, 6 (3,8%) (Γράφημα 1) ασθενείς μεταφέρθηκαν στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) και 20 (12,6%) κατέληξαν (Γράφημα 2). Δεν παρατηρήθηκε κανένα επεισόδιο αιφνίδιου καρδιακού θανάτου. Από τους έξι ασθενείς που εισήχθησαν στη ΜΕΘ, οι τρεις είχαν βραδυκαρδία (50%). Δεν παρατηρήθηκε επίσης στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στον θάνατο ή επιβίωση των ασθενών όπως φάνηκε και από την ανάλυση επιβίωσης ( $p$ value = 0.853 ,  $mean_{nobrad} = 10.085$   $median_{nobrad} = 8.00$ ,  $mean_{brad} = 9.715$   $median_{brad} = 8.00$ ) (εικόνα 3).



Εικόνα 2 Έκβαση ασθενών που λάμβαναν remdesivir



Εικόνα 3 Survival analysis



Γράφημα 1 Έκβαση ασθενών που λάμβαναν remdesivir



Γράφημα 2 Ποσοστό θνητότητας ασθενών που λάμβαναν remdesivir

## Συζήτηση

Τα αποτελέσματα της παρούσας ερευνητικής μελέτης καταδεικνύουν ότι η βραδυκαρδία που σχετίζεται με τη χορήγηση ρεμδεσιβίρης σε ασθενείς που νοσηλεύονται με COVID-19 δεν επηρεάζει την πορεία της νόσου και δεν σχετίζεται με την εισαγωγή στη ΜΕΘ ή τη θνησιμότητα.

Τα αυξανόμενα στοιχεία σχετικά με τα οφέλη της ρεμδεσιβίρης σε σοβαρή πνευμονία από COVID-19 έχουν καταστήσει το φάρμακο ως ένα από τα πιο συχνά συνταγογραφούμενα φάρμακα κατά τη διάρκεια της πανδημίας. Ως εκ τούτου, διάφορες παρενέργειες έχουν αναγνωριστεί. Μια πρόσφατη μελέτη που αξιολόγησε τα καρδιαγγειακά συμβάντα και το προφίλ ασφάλειας της ρεμδεσιβίρης χρησιμοποιώντας μια διεθνή βάση δεδομένων του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) ανέφερε ότι η ρεμδεσιβίρη συσχετίστηκε με καρδιακή ανακοπή, βραδυκαρδία και υπόταση (38). Παρόλο που απαιτείται περισσότερη έρευνα σχετικά με τον μηχανισμό της βραδυκαρδίας μετά από έγχυση ρεμδεσιβίρης, ποικίλες θεωρίες έχουν αναπτυχθεί τα τελευταία δύο χρόνια.

Ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η ρεμδεσιβίρη έχει δομικές ομοιότητες με την αδενosίνη και δρα στον φλεβόκομβο προκαλώντας βραδυκαρδία και καθυστέρηση της αγωγιμότητας (39). Άλλοι, πιστεύουν ότι η ρεμδεσιβίρη προκαλεί μιτοχονδριακή

δυσλειτουργία και καρδιοτοξικότητα επηρεάζοντας την ανθρώπινη μιτοχονδριακή RNA πολυμεράση, αν και η συγγενειά της με την ιική RNA πολυμεράση είναι >500 φορές από αυτήν με την ανθρώπινη μιτοχονδριακή RNA πολυμεράση (33). Επιπλέον, χρονοεξαρτώμενη κυτταροτοξικότητα στις 24 και 48 ώρες από την έγχυση ρεμδεσιβίρης σε μυοκαρδιακά κύτταρα που έχουν μολυνθεί από τον SARS-CoV-2 έχει αναφερθεί σε μια *in vitro* μελέτη.

Η συχνότητα εμφάνισης βραδυκαρδίας στη μελέτη μας (73,8%) ήταν υψηλότερη από αυτή που αναφέρεται στην βιβλιογραφία (17-60%), γεγονός που μπορεί να αποδοθεί στην ηλικία, το φύλο, τις συννοσηρότητες, ακόμα και τον ορισμό της βραδυκαρδίας (40-42). Για παράδειγμα, οι Palloto et al. ανέφεραν ποσοστό 47% παροδικής βραδυκαρδίας έχοντας ορίσει την βραδυκαρδία ως καρδιακή συχνότητα <60 σφύξεις/λεπτό σε δύο διαδοχικές μετρήσεις ή καρδιακή συχνότητα <50 σφύξεις/λεπτό σε μία μέτρηση. Στη μελέτη μας, η συχνότητα της βραδυκαρδίας αυξήθηκε κατά τις πρώτες πέντε ημέρες νοσηλείας, φτάνοντας στο μέγιστο 24 ώρες μετά την τελευταία έγχυση ρεμδεσιβίρης και επέστρεψε στα προ της ρεμδεσιβίρης επίπεδα την 10<sup>η</sup> ημέρα. Αξίζει να σημειωθεί ότι αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει ότι τόσο τα συμπτώματα όσο και οι βλάβες του πνευμονικού παρεγχύματος στις αξονικές τομογραφίες θώρακα είναι πιο σοβαρά 10 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων (43,44).

Δεδομένου ότι οι ασθενείς μας εισήχθησαν κατά μέσο όρο μετά από 6,78 ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων, η εμφάνιση βραδυκαρδίας αλληλεπικαλύπτεται όχι μόνο με τη χορήγηση ρεμδεσιβίρης αλλά και με την κορυφή των συμπτωμάτων και των ακτινολογικών ανωμαλιών. Επομένως, το ερώτημα που τίθεται είναι αν η ρεμδεσιβίρη ή η βαρύτητα της νόσου αποτελεί την αιτία της βραδυκαρδίας. Δεδομένου ότι η βαρύτητα της νόσου σχετίζεται με την οξυγόνωση (37), όταν συγκρίναμε τον λόγο SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> την 6<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας, δεν βρήκαμε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά σε σύγκριση με αυτόν της εισαγωγής ή με αυτόν των ασθενών χωρίς βραδυκαρδία.

Όταν κατηγοριοποιήσαμε τους ασθενείς μας ανάλογα με την έκβαση, διαπιστώσαμε ότι η βραδυκαρδία δεν συσχετίστηκε με τη θνησιμότητα ή την εισαγωγή στη ΜΕΘ. Αυτή η παρατήρηση είναι σύμφωνη με προηγούμενες μελέτες (39,40). Μάλιστα, οι Bistronic et al., υποστήριξαν ότι η βραδυκαρδία που προκαλείται από τη ρεμδεσιβίρη μπορεί να σχετίζεται

με μια πιο ευνοϊκή πορεία νόσου λόγω έλλειψης της συμπαθητικο-αδρενεργικής καρδιαγγειακής διέγερσης που παρουσιάζεται συχνά σε ασθενείς με επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας (45).

Στη μελέτη μας, όλοι οι ασθενείς με βραδυκαρδία επαγόμενη από τη ρεμδεσιβίρη είχαν φλεβοκομβικό ρυθμό, ελάχιστοι (7,6%) είχαν σοβαρή βραδυκαρδία, και κανένας δεν εμφάνισε αιμοδυναμική αστάθεια. Βασισμένοι στα αποτελέσματά της μελέτης μας και τη διεθνή βιβλιογραφία, όλοι οι ασθενείς με βραδυκαρδία επαγόμενη από τη ρεμδεσιβίρη θα πρέπει να τίθενται σε συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση, αλλά οι ιατροί δεν θα πρέπει να διακόπτουν το φάρμακο σε όσους παραμένουν αιμοδυναμικά σταθεροί. Επιπλέον, οι γιατροί θα πρέπει να έχουν υπόψη τους ότι η καρδιακή συχνότητα μπορεί να ομαλοποιηθεί εντός 5 ημερών μετά την τελευταία δόση ρεμδεσιβίρης. Ωστόσο, σε περίπτωση επιδείνωσης, οι ανεπιθύμητες καρδιαγγειακές επιδράσεις της ρεμδεσιβίρης θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η αιμοδυναμική βελτιστοποίηση, π.χ. με χορήγηση ισοπρεναλίνης είναι υποχρεωτική για τον περιορισμό των επιπλοκών (46,47).

Φυσικά η μελέτη μας έχει κάποιους περιορισμούς. Πρόκειται για μονοκεντρική μελέτη με σχετικά μικρό πληθυσμό. Επίσης, λόγω της αναδρομικής της φύσης, ενδέχεται να υπάρχει κάποιου βαθμού μεροληψία.

Συμπερασματικά, η θεραπεία με ρεμδεσιβίρη μπορεί να σχετίζεται με εμφάνιση βραδυκαρδίας σε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19. Στη μελέτη μας, η βραδυκαρδία ήταν παροδική και δεν συσχετίστηκε με αύξηση των εισαγωγών στη ΜΕΘ και της θνησιμότητας.

## Βιβλιογραφικές αναφορές

1. Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., & Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
2. Vlachakis, P.K., Tentolouris, A., Tousoulis, D., Tentolouris, N. (2020). Current data on the cardiovascular effects of COVID-19. *Hellenic J Cardiol.*, 61(1), 46-48. doi: 10.1016/j.hjc.2020.04.001.
3. Bansal, M. (2020). Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes MetabSyndr.*, 14(3), 247-250. doi: 10.1016/j.dsx.2020.03.013.
4. Driggin, E., Madhavan, M.V., Bikdeli, B., Chuich, T., Laracy, J., Biondi-Zoccai, G., Brown, T.S., DerNigoghossian, C., Zidar, D.A., Haythe, J., Brodie, D., Beckman, J.A., Kirtane, A.J., Stone, G.W., Krumholz, H.M., Parikh, S.A. (2020). Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol.*, 75(18), 2352-2371. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031.
5. Liu, P.P., Blet, A., Smyth, D., Li, H. (2020). The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation.*, 142(1), 68-78. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549.
6. Blomström-Lundqvist, C., Traykov, V., Erba, P.A., Burri, H., Nielsen, J.C., Bongiorni, M.G., et al. (2020). European Heart Rhythm Association (EHRA) international consensus document on how to prevent, diagnose, and treat cardiac implantable electronic device infections - Endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS), International Society for Cardiovascular Infectious Diseases (ISCVID) and the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Europace*, 22(4), 515–16.
7. Gulizia, M.M., Zecchin, M., Colivicchi, F., Francese, G.M., A Murrone, A.,

- Caldarola, P., Di Lenarda, A., Valente, S., Roncon, L., Amodeo, E., Aspromonte, N., Cipriani, M.G, Domenicucci, S., Imazio, M., di Uccio, F.S., Urbinati, S., Gabrielli, D. (2020). ANMCO POSITION PAPER: The management of suspect or confirmed COVID-19 patients needing urgent electrophysiology and/or electrostimulation procedures, *European Heart Journal Supplements*, 22 (Supplement\_G), G211–G216, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suaa109>
8. Jacobo-Vargas, T.B., Orozco-Gutiérrez, J.J., Rivero-Martínez, J.A. (2021). Early bradycardia in patients with COVID-19 and triple therapy. *Cardiovasc Metab Sci.*, 32 (1), 22-31. <https://dx.doi.org/10.35366/98227>
  9. Sidhu, S., Marine, J. E. (2020). Evaluating and Managing Bradycardia. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 30(5), 265-272.doi:10.1016/j.tcm.2019.07.001
  10. Kusumoto, F. M., Schoenfeld, M. H., Barrett, C., Edgerton, J. R., Ellenbogen, K. A., Gold, M. R., ... Varosy, P. D. (2018). 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: Executive Summary. *Journal of the American College of Cardiology*,74(7), 932-987. doi:10.1016/j.jacc.2018.10.043
  11. Amaratunga, E. A., Corwin, D. S., Moran, L., & Snyder, R. (2020). Bradycardia in Patients With COVID-19: A Calm Before the Storm?.*Cureus*, 12(6), e8599. <https://doi.org/10.7759/cureus.8599>
  12. Capoferri, G., Osthoff, M., Egli, A., Stoeckle, M., Bassetti, S. (2020). Relative bradycardia in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clinical Microbiology and Infection*, 27(2), 295-296.doi:10.1016/j.cmi.2020.08.013
  13. Ikeuchi, K., Saito, M., Yamamoto, S., Nagai, H., Adachi, E. (2020). Relative Bradycardia in Patients with Mild-to-Moderate Coronavirus Disease, Japan. *Emerg Infect Dis.*, 26(10), 2504-2506. doi: 10.3201/eid2610.202648).
  14. Srinivasan, A., Pansuriya, T., Wilson, B., Sarva, S.T., Jayaram, T., Alim, S., Kesavan, R., Raza, S. (2021). Systemic Inflammation-Related Bradycardia in COVID-19, *Case Reports in Cardiology*, 9986955. <https://doi.org/10.1155/2021/9986955>
  15. Chow, E.J., Maust, B., Kazmier, K.M., Stokes, C. (2021). Sinus Bradycardia in a Pediatric Patient Treated With Remdesivir for Acute Coronavirus Disease 2019: A

- Case Report and a Review of the Literature. *J Pediatric Infect Dis Soc.*,10(9), 926-929. doi: 10.1093/jpids/piab029.
16. Hallberg, T.C., Bjorklund, A.R., Slusher, T.M., et al. (2021). Sinus bradycardia in a toddler with multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) related to COVID-19. *BMJ Case Rep.*,14:e242058. doi:10.1136/bcr-2021- 242058
  17. Amir, M., Yoseph, H., Farisi, A.T.A., Phie, J.K.P., Adam, A.T.S. (2021). Symptomatic Bradycardia in Covid-19 Hospitalized Patients: A Case Series. *Int J Infect Dis.*,111:1-4. doi: 10.1016/j.ijid.2021.07.068.
  18. Talwar, D., Kumar, S., Acharya, S., Dubey, A., Hulkoti, V. (2021). Asymptomatic Bradycardia in COVID-19: Premonition of a cytokine storm? *Medical Science*, 25, 1291-1294
  19. Kumar S, Arcuri C, Chaudhuri S, et al. (2021). A novel study on SARS-COV-2virus associated bradycardia as a predictor of mortality-retrospectivemulticenteranalysis. *ClinCardiol.*, 44, 857-862
  20. Hu, L., Gong, L., Jiang, Z., Wang, Q., Zou, Y., Zhu, L. (2020). Clinical analysis of sinus bradycardia in patients with severe COVID-19 pneumonia. *Crit Care*, 24(1), 257. doi: 10.1186/s13054-020-02933-3.
  21. European Medicines Agency, Science Medicines Health EMA/771778/2021 EMEA/H/C/005622.
  22. Arsalan Zaidi, S., Bollam, R., Stalder, M., Amanzai, A., Mamauag, F., Saleem, K., &Abdulmajeed, F. (2021). Sinus bradycardia as a predictor of severity of covid-19 infection: tranquility before chaos. *Chest*, 160(4), A577. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.07.555>
  23. John H. Beigel, M.D., Kay M. Tomashek, M.D., M.P.H., Lori E. Dodd, Ph.D., Aneesh K. Mehta, M.D., Barry S. Zingman, M.D., Andre C. Kalil, M.D., M.P.H., Elizabeth Hohmann, M.D., Helen Y. Chu, M.D., M.P.H., Annie Luetkemeyer, M.D., Susan Kline, M.D., M.P.H., Diego Lopez de Castilla, M.D., M.P.H., Robert W. Finberg, M.D., et al., for the ACTT-1 Study Group Members\* November 5, 2020 *N Engl J Med* 2020; 383:1813-1826 DOI: 10.1056/NEJMoa2007764.
  24. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, Fu S, Gao L, Cheng Z, Lu Q, Hu Y,



- Luo G, Wang K, Lu Y, Li H, Wang S, Ruan S, Yang C, Mei C, Wang Y, Ding D, Wu F, Tang X, Ye X, Ye Y, Liu B, Yang J, Yin W, Wang A, Fan G, Zhou F, Liu Z, Gu X, Xu J, Shang L, Zhang Y, Cao L, Guo T, Wan Y, Qin H, Jiang Y, Jaki T, Hayden FG, Horby PW, Cao B, Wang C. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020 May 16;395(10236):1569-1578. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9. Epub 2020 Apr 29. Erratum in: *Lancet*. 2020 May 30;395(10238):1694. PMID: 32423584; PMCID: PMC7190303
25. Vaishali Gupte , Rashmi Hegde, Sandesh Sawant, Kabil Kalathingal, Sonali Jadhav, Rohit Malabade and Jaideep Gogtay, Safety and clinical outcomes of remdesivir in hospitalised COVID-19 patients: a retrospective analysis of active surveillance database <https://doi.org/10.1186/s12879-021-07004-8>.
26. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Abdool Karim Q, Alejandria MM, Hernández García C, Kieny MP, Malekzadeh R, Murthy S, Reddy KS, Roses Periago M, Abi Hanna P, Ader F, Al-Bader AM, Alhasawi A, Allum E, Alotaibi A, Alvarez-Moreno CA, Appadoo S, Asiri A, Aukrust P, Barratt-Due A, Bellani S, Branca M, Cappel-Porter HBC, Cerrato N, Chow TS, Como N, Eustace J, García PJ, Godbole S, Gotuzzo E, Griskevicius L, Hamra R, Hassan M, Hassany M, Hutton D, Irmansyah I, Jancoriene L, Kirwan J, Kumar S, Lennon P, Lopardo G, Lydon P, Magrini N, Maguire T, Manevska S, Manuel O, McGinty S, Medina MT, Mesa Rubio ML, Miranda-Montoya MC, Nel J, Nunes EP, Perola M, Portolés A, Rasmin MR, Raza A, Rees H, Reges PPS, Rogers CA, Salami K, Salvadori MI, Sinani N, Sterne JAC, Stevanovikj M, Tacconelli E, Tikkinen KAO, Trelle S, Zaid H, Røttingen JA, Swaminathan S. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021 Feb 11;384(6):497-511. doi: 10.1056/NEJMoa2023184. Epub 2020 Dec 2. PMID: 33264556; PMCID: PMC7727327
27. WHO Solidarity Trial Consortium\*. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results *N Engl J Med* 2021; 384:497-511. DOI: 10.1056/NEJMoa2023184

28. Pantazopoulos I, Tsikrika S, Kolokytha S, Manos E, Porpodis K. Management of COVID-19 Patients in the Emergency Department. *J Pers Med.* 2021 Sep 27;11(10):961.
29. AlShahrani I, Hosmani J, Shankar VG, AlShahrani A, Togoo RA, Yassin SM, et al. COVID-19 and cardiovascular system-a comprehensive review. *Rev Cardiovasc Med.* 2021 Jun 30;22(2):343–51.
30. Pandat S, Zhu Z, Fuentes-Rojas S, Schurmann P. Arrhythmias in COVID-19. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2021;17(5):73–82.
31. Kumar S, Arcuri C, Chaudhuri S, Gupta R, Aseri M, Barve P, et al. A novel study on SARS-COV-2 virus associated bradycardia as a predictor of mortality-retrospective multicenter analysis. *Clin Cardiol.* 2021 Jun;44(6):857–62.
32. Chalkias A, Pantazopoulos I, Papagiannakis N, Skoulakis A, Laou E, Kolonia K, et al. Sinus bradycardia is associated with poor outcome in critically ill patients with COVID-19 due to the B.1.1.7 Lineage. *Toxicol Rep.* 2021;8:1394–8.
33. Gubitosa JC, Kakar P, Gerula C, Nossa H, Finkel D, Wong K, et al. Marked Sinus Bradycardia Associated With Remdesivir in COVID-19: A Case and Literature Review. *JACC Case Rep.* 2020 Nov 18;2(14):2260–4.
34. Ching PR, Lee C. Remdesivir-associated bradycardia. *BMJ Case Rep.* 2021 Sep 3;14(9):e245289.
35. Hospitalized Adults: Therapeutic Management [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [cited 2022 Feb 5]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/hospitalized-adults--therapeutic-management/>
36. CZARSKA-THORLEY D. First COVID-19 treatment recommended for EU authorisation [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [cited 2022 Jan 23]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-covid-19-treatment-recommended-eu-authorisation>
37. Clinical Spectrum [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [cited 2022 Feb 5]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/>

38. Jung SY, Kim MS, Li H, Lee KH, Koyanagi A, Solmi M, et al. Cardiovascular events and safety outcomes associated with remdesivir using a World Health Organization international pharmacovigilance database. *Clin Transl Sci*. 2021 Oct 31;
39. Zhang L, Zhou R. Structural Basis of the Potential Binding Mechanism of Remdesivir to SARS-CoV-2 RNA-Dependent RNA Polymerase. *J Phys Chem B*. 2020 Aug 13;124(32):6955–62.
40. Attena E, Albani S, Maraolo AE, Mollica M, De Rosa A, Pisapia R, et al. Remdesivir-Induced Bradycardia in COVID-19: A Single Center Prospective Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2021 Jul;14(7):e009811.
41. Pallotto C, Blanc P, Esperti S, Suardi LR, Gabbuti A, Vichi F, et al. Remdesivir treatment and transient bradycardia in patients with coronavirus diseases 2019 (COVID-19). *J Infect*. 2021 Aug;83(2):237–79.
42. Pallotto C, Suardi LR, Gabbuti A, Esperti S, Mecocci L, Blanc P. Potential remdesivir-related transient bradycardia in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Med Virol*. 2021 Dec;93(5):2631–4.
43. Faes C, Abrams S, Van Beckhoven D, Meyfroidt G, Vlieghe E, Hens N, et al. Time between Symptom Onset, Hospitalisation and Recovery or Death: Statistical Analysis of Belgian COVID-19 Patients. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Oct 17;17(20):E7560.
44. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology*. 2020 Jun;295(3):715–21.
45. Bistrovic P, Manola S, Lucijanic M. Bradycardia during remdesivir treatment might be associated with improved survival in patients with COVID-19: a retrospective cohort study on 473 patients from a tertiary centre. *Postgrad Med J*. 2021 Dec 7;postgradmedj-2021-141079.
46. Russotto V, Myatra SN, Laffey JG, Tassistro E, Antolini L, Bauer P, et al. Intubation Practices and Adverse Peri-intubation Events in Critically Ill Patients From 29 Countries. *JAMA*. 2021 Mar 23;325(12):1164–72.
47. Chalkias A, Barreto EF, Laou E, Kolonia K, Scheetz MH, Gourgoulianis K, et al. A

Critical Appraisal of the Effects of Anesthetics on Immune-system Modulation in Critically Ill Patients With COVID-19. Clin Ther. 2021 Mar;43(3):e57–70.