



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



*Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία*

**«ΜΥΟΚΑΡΔΙΑΚΗ ΒΛΑΒΗ ΣΕ ΝΟΣΗΛΕΥΟΜΕΝΟΥΣ  
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ COVID-19: ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΣΕ  
ΙΔΙΑΙΤΕΡΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΡΑΣΗ  
ΣΤΗ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ»**

υπό

**ΑΝΑΣΤΑΣΙΑΣ Χ. ΜΑΤΑ**

Ειδικευμένης Καρδιολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους  
των απαιτήσεων για την απόκτηση του  
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών  
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2022

### **Επιβλέπων:**

Αικατερίνη Νάκα, Καθηγήτρια Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο  
Ιωαννίνων

### **Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:**

1. Αικατερίνη Νάκα, Καθηγήτρια Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο  
Ιωαννίνων- (Επιβλέπουσα),
2. Γεώργιος Ντάιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας,
3. Κωνσταντίνος Παππάς, Διευθυντής ΕΣΥ Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό  
Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

### **Αναπληρωματικό μέλος:**

Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

### **Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:**

Myocardial injury in hospitalized patients with COVID-19: review on special  
characteristics and effect on mortality

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Θα ήθελα να ευχαριστήσω καταρχήν την επιβλέπουσα αυτής της διπλωματικής εργασίας, κυρία Νάκα Αικατερίνη, Καθηγήτρια Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων για την αμέριστη βοήθεια και τις εύστοχες παρατηρήσεις της. Φυσικά δε θα μπορούσα να παραλείψω να ευχαριστήσω την οικογένειά μου, που αποτελεί για εμένα κινητήριο δύναμη σε όλο το έργο μου.

## Περίληψη

Η νόσος COVID-19 προκαλείται από το καινούριο στέλεχος κορονοϊού SARS-CoV-2 και απασχολεί την ιατρική κοινότητα από την πρώτη συρροή περιστατικών πνευμονίας το Δεκέμβριο του 2019 στην πόλη Wuhan της Κίνας. Μεταξύ των πολυσυστηματικών εκδηλώσεων αυτής της νόσου στον ανθρώπινο οργανισμό φαίνεται ότι προσβάλλει και την καρδιά προκαλώντας μυοκαρδιακή βλάβη μέσω σύνδεσης της πρωτεΐνης ακίδας του SARS-CoV-2 με τον υποδοχέα ACE2 που βρίσκεται στην επιφάνεια των μυοκαρδιακών κυττάρων. Ο ακριβής μηχανισμός πρόκλησης της μυοκαρδιακής βλάβης δεν είναι ακόμα ξεκάθαρος, πιθανολογούνται όμως διάφοροι τρόποι. Στην παρούσα ανασκόπηση δεκαεφτά μελετών γίνεται καταγραφή του ποσοστού των νοσηλευόμενων ασθενών που παρουσίασαν μυοκαρδιακή βλάβη και στη συνέχεια επισημαίνονται κάποια ιδιαίτερα χαρακτηριστικά αυτών των ασθενών σε σχέση με αυτούς που δεν παρουσίασαν μυοκαρδιακή βλάβη, όπως η μεγαλύτερη ηλικία, τα αυξημένα ποσοστά συννοσηροτήτων (αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, στεφανιαία και γενικά καρδιαγγειακή νόσος), τα μεγαλύτερα ποσοστά εισαγωγής στη ΜΕΘ και ανάγκης για επεμβατικό ή μη μηχανικό αερισμό και τέλος η μεγαλύτερη θνητότητα ανάμεσα σε αυτούς τους ασθενείς. Σκοπός αυτής της εργασίας είναι να αναδειχθούν αυτά τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά, ώστε να γίνουν μεγαλύτερες πολυκεντρικές μελέτες που θα εξάγουν πιο ασφαλή συμπεράσματα για να υπάρξει ένας τρόπος ταξινόμησης των ασθενών με COVID-19 σε υψηλού ή χαμηλού κινδύνου για ανάπτυξη μυοκαρδιακής βλάβης και να γίνει πιο έγκαιρη αντιμετώπισή τους που θα βελτιώσει την πρόγνωση.

## Λέξεις- Κλειδιά:

Μυοκαρδιακή βλάβη, COVID-19

## **Abstract**

Covid-19 disease is caused by the new coronavirus strain SARS-CoV-2 and employs the medical community since the first influx of respiratory cases in December 2019 in the city of Wuhan, China. Among the multisystematic manifestations of this disease in the human body it also seems to affect the heart causing myocardial injury through binding of the SARS-CoV-2 spike protein to the ACE2 receptor on the surface of myocardial cells. The exact mechanism of myocardial injury is not yet clear, but several ways are possible. In the present review on seventeen studies is recorded the percentage of hospitalized patients who presented myocardial injury and then some special features of these patients are pointed out in relation to those who did not show myocardial injury, such as older age, increased rates of comorbidities (arterial hypertension, diabetes, coronary and cardiovascular disease in general), the highest rates of admission to the Intensive Care Unit and the need for invasive or non-invasive mechanical ventilation and finally the highest mortality among these patients. The purpose of this paper is to highlight these special features in order to make larger multicenter studies that will draw safer conclusions in order to find a way to classify COVID-19 patients at high or low risk of developing myocardial injury and to treat them more early to improve the outcome.

## **Key words:**

Myocardial injury, Covid-19

## **Πίνακας Περιεχομένων**

### **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

#### **Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή**

### **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

#### **Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία**

##### **2.1 Στόχος ανασκόπησης**

##### **2.2 Κριτήρια ένταξης**

##### **2.3 Στρατηγική αναζήτησης**

##### **2.4 Ορισμοί**

#### **Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα**

#### **Κεφάλαιο 4 Συζήτηση**

#### **Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα**

#### **Κεφάλαιο 6 Σύνοψη Διατριβής**

#### **Βιβλιογραφία**

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

1.1 Τα τελευταία δύο χρόνια ο πλανήτης έχει έρθει αντιμέτωπος με τη νόσο COVID-19. Τα πρώτα περιστατικά ασθενών περιγράφηκαν στην πόλη Wuhan της Κίνας το Δεκέμβριο του 2019 και έκτοτε ακολούθησε μία ευρεία εξάπλωση με αποτέλεσμα στις 11 Μαρτίου 2020 η COVID-19 να ανακηρυχθεί ως «πανδημία» από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας και να αριθμεί μέχρι τις 23 Μαρτίου 2022 472.816.657 περιπτώσεις επιβεβαιωμένων κρουσμάτων και 6.099.380 θανάτους παγκοσμίως <sup>1</sup>. Η τρέχουσα πανδημία COVID-19 προκαλείται από τον ιό SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2) που είναι καινούριο μέλος της οικογένειας των κορονοϊών. Οι κορονοϊοί (CoVs) χαρακτηρίζονται σαν ιοί με περίβλημα και έχουν RNA γονιδίωμα με μονή έλικα. Οι CoVs κωδικοποιούν δομικές πρωτεΐνες που περιλαμβάνουν την πρωτεΐνη ακίδας (S), την πρωτεΐνη νουκλεοκαψιδίου (N), την πρωτεΐνη της μεμβράνης (M) και την πρωτεΐνη του περιβλήματος (E) για την παραγωγή ιικών σωματιδίων. Επιπρόσθετα με τους ανθρώπους οι CoVs μολύνουν και άλλα σπονδυλωτά. Οι CoVs που μολύνουν τους ανθρώπους (HCoVs) χωρίζονται στους α-κορονοϊούς και στους β-κορονοϊούς. Οι χαμηλής παθογένειας α-κορονοϊοί (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU) επηρεάζουν το ανώτερο αναπνευστικό και οδηγούν συνήθως στο κοινό κρυολόγημα. Όμως οι υψηλής παθογένειας β-κορονοϊοί επηρεάζουν το κατώτερο αναπνευστικό και οδηγούν σε βρογχίτιδα και πνευμονία που μπορεί να προκαλέσουν καταστροφή των πνευμόνων και σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS)<sup>2</sup>, όπως στην περίπτωση των ασθενειών SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) και MERS (Middle East Respiratory Syndrome) που ανιχνεύθηκαν πρώτη φορά το 2003 και το 2012 αντίστοιχα και οι δύο με υψηλά ποσοστά θνητότητας <sup>3</sup>. Ο ιός SARS-CoV-2 μολύνει τα κύτταρα με τη σύνδεσή του μέσω της πρωτεΐνης ακίδας του (S) στον υποδοχέα ACE2 του κυττάρου. Η πρωτεΐνη ακίδα του (S) αποτελείται από δύο υπομονάδες (S1, S2) με μία θέση διάσπασης φουρίνης ανάμεσά τους. Η φουρίνη είναι μία πρωτεΐνη σύνδεσης της μεμβράνης και μεσολαβεί στη διάσπαση της πρωτεΐνης ακίδας μετά τη σύνδεσή της με τον ACE2 υποδοχέα, που είναι κρίσιμος για την είσοδο του ιού στα κύτταρα. Ο ιικός υποδοχέας ACE2 είναι ένας σημαντικός παράγοντας προστασίας του συστήματος ρενίνης-

αγγειοτενσίνης (RAS). Ο ACE2 μετατρέπει την Αγγειοτενσίνη I και την Αγγειοτενσίνη II σε Ang - (1-9) και Ang- (1-7), που προστατεύουν τη λειτουργία των ιστών. Υπάρχει σε δύο μορφές, στις διαλυτές και στις μορφές σύνδεσης με μεμβράνη. Στη μορφή σύνδεσης με μεμβράνη του ACE2 το ενζυματικό μοτίβο στη διαμεμβρανική περιοχή εντοπίζεται στην εξωτερική επιφάνεια των κυττάρων. Μετά τη διάσπαση και την απέκκριση, ο ACE2 υπάρχει σε διαλυτή μορφή που είναι σε χαμηλή συγκέντρωση στο κυκλοφορικό σύστημα. Σε καταστάσεις στρες, η μορφή σύνδεσης με μεμβράνη του ACE2 διασπάται από μία μεταλλοπρωτεάση της μεμβράνης, την ADAM17 (A Disintegrin and Metalloproteinase Domain-Containing Protein 17), απελευθερώνοντας τον ACE2 στο κυκλοφορικό σύστημα. Ο ρόλος του ACE2 στην κυκλοφορία είναι απροσδιόριστος, αν και τα επίπεδά του θα μπορούσαν να είναι αυξημένα στην αρτηριακή υπέρταση, το σακχαρώδη διαβήτη και τα καρδιαγγειακά νοσήματα <sup>2</sup>. Ο ACE2 εκφράζεται κυρίως στα επιθηλιακά κύτταρα των πνευμόνων, του εντέρου, των νεφρών, της καρδιάς και των αιμοφόρων αγγείων. Το προστατευτικό αποτέλεσμα του ACE2 στους πνεύμονες είναι γνωστό και επομένως η υπορρυθμισή του μέσω της σύνδεσης του ιού σε αυτόν παίζει ρόλο κλειδί στην οξεία βλάβη των πνευμόνων και στο σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας. Η γνώση μας όσον αφορά την παθοφυσιολογία της νόσου COVID-19 και τις ανοσιακές απαντήσεις στα κύτταρα ξενιστές συνεχώς εξελίσσεται. Σε προχωρημένα στάδια της νόσου συχνά ανευρίσκεται μυοκαρδιακή βλάβη και σχετίζεται με κακή πρόγνωση. Ο μηχανισμός πρόκλησης μυοκαρδιακής βλάβης σε ασθενείς με COVID-19 είναι υπό διερεύνηση. Οι πιθανοί μηχανισμοί μυοκαρδιακής βλάβης περιλαμβάνουν : 1) υπερφλεγμονή και καταγίδα κυτοκινών που μεσολαβείται μέσω παθολογικών T κυττάρων και μονοκυττάρων οδηγώντας σε μυοκαρδίτιδα, 2) αναπνευστική ανεπάρκεια και υποξαιμία που έχουν σαν αποτέλεσμα καταστροφή των καρδιακών μυοκυττάρων, 3) υπορρυθμισή της έκφρασης του ACE2 και των επακόλουθων προστατευτικών οδών σηματοδότησης στα καρδιακά μυοκύτταρα, 4) υπερπηκτικότητα και ανάπτυξη στεφανιαίας μικροαγγειακής θρόμβωσης, 5) διάχυτη ενδοθηλιακή βλάβη και ενδοθηλίτιδα σε αρκετά όργανα συμπεριλαμβανομένης και της καρδιάς σαν απευθείας συνέπεια της συμμετοχής του SARS-CoV-2 ή και σαν αποτέλεσμα της φλεγμονώδους απόκρισης του ξενιστή, 6) φλεγμονή ή και στρες που προκαλεί ρήξη αθηρωματικής πλάκας ή δυσαναλογία μεταξύ προσφοράς-



ζήτησης οδηγώντας σε μυοκαρδιακή ισχαιμία/έμφραγμα <sup>4</sup>. Η παρούσα εργασία έχει δύο βασικούς άξονες. Αρχικά καταγράφεται το ποσοστό των ασθενών με COVID-19 που παρουσίασαν μυοκαρδιακή βλάβη κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους μέσα από διάφορες μελέτες. Κατά δεύτερον, γίνεται καταγραφή κάποιων χαρακτηριστικών που είχαν συχνότερα οι ασθενείς που παρουσίασαν μυοκαρδιακή βλάβη σε σχέση με αυτούς που δεν παρουσίασαν μυοκαρδιακή βλάβη, όπως η μεγαλύτερη ηλικία, οι συννοσηρότητες (αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, στεφανιαία νόσος), η εισαγωγή στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας και η θνητότητα.

- 1.2 Σήμερα υπάρχει ένας αναπτυσσόμενος όγκος δεδομένων σχετικά με τον επιπολασμό και την επίπτωση της μυοκαρδιακής βλάβης σε ασθενείς που νοσηλεύονται με COVID-19. Σε μία μελέτη των Majure et al. δημοσιευμένη το 2021 ανάμεσα σε 6247 ασθενείς που εισήχθησαν με COVID-19 και στους οποίους μετρήθηκε η τιμή της τροπονίνης έγιναν - μεταξύ άλλων- οι ακόλουθες παρατηρήσεις: α) ασθενείς με ήπια ή σοβαρά αυξημένα επίπεδα τροπονίνης είχαν πάνω από δύο με τέσσερις φορές αύξηση στον κίνδυνο θανάτου σε σχέση με αυτούς που είχαν φυσιολογικά επίπεδα τροπονίνης β) οι ασθενείς με αυξημένη τροπονίνη ήταν πιο συχνά μεγαλύτεροι και είχαν σημαντικά περισσότερα καρδιαγγειακά νοσήματα σε σχέση με τους ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα τροπονίνης γ) οι ασθενείς με αυξημένη τροπονίνη πιο συχνά εισήχθησαν στη ΜΕΘ και είχαν ανάγκη από μηχανική υποστήριξη της αναπνοής δ) η αυξημένη τροπονίνη ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας ενδονοσοκομειακής θνητότητας ανεξάρτητα από τη βασική καρδιαγγειακή νόσο, την ηλεκτροκαρδιογραφική απόδειξη οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου ή το βαθμό των αυξημένων δεικτών οξείας φάσης ή δεικτών φλεγμονής <sup>5</sup>. Σε μία συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση εικοσιτριών υψηλής ποιότητας αναδρομικών μελετών ένα από τα ευρήματα ήταν ότι οι COVID-19 ασθενείς με αυξημένα επίπεδα TnI βρίσκονται σε σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη σοβαρής νόσου, που απαιτεί εισαγωγή στη ΜΕΘ, ή θανάτου <sup>6</sup>.

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία/Methods**

#### 2.1 Στόχος ανασκόπησης

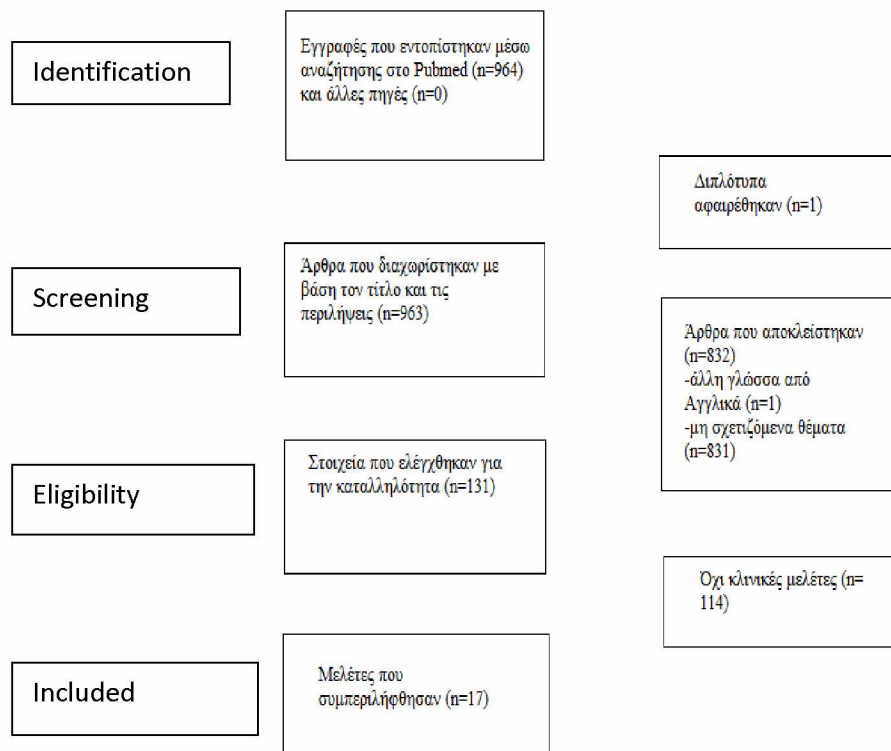
Οι ασθενείς με COVID-19 παρουσιάζουν συχνά εκδηλώσεις από τους πνεύμονες, την καρδιά, τους νεφρούς, το γαστρεντερικό και άλλα συστήματα. Όσον αφορά την καρδιά, η αύξηση των καρδιακών βιοδεικτών (όπως της υψηλής ευαισθησίας τροπονίνης και της κρεατινικής κινάσης MB) που αποτελούν δείκτες μυοκαρδιακής βλάβης είναι συχνή στους ασθενείς με COVID-19. Σε πολλές μελέτες έχει βρεθεί επίπτωση της μυοκαρδιακής βλάβης που μπορεί να κυμαίνεται από 5% μέχρι 38% <sup>4</sup>. Στην παρούσα εργασία στόχος είναι να παρουσιαστούν στοιχεία από διάφορες κλινικές μελέτες που αφορούν χαρακτηριστικά ασθενών με COVID-19 που εμφάνισαν μυοκαρδιακή βλάβη κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους σε σχέση με αυτούς που δεν εμφάνισαν μυοκαρδιακή βλάβη. Φαίνεται ότι αυτοί που είχαν μυοκαρδιακή βλάβη ήταν άτομα μεγαλύτερης ηλικίας και με συννοσηρότητες (μελετήθηκε το ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης, σακχαρώδη διαβήτη και στεφανιαίας νόσου) και μάλιστα είχαν περισσότερα ποσοστά εισαγωγής στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας και ανάγκη για μηχανικό ή μη επεμβατικό αερισμό και περισσότερα ποσοστά θανάτου. Μέσα σε αυτά τα δύο χρόνια της πανδημίας η γνώση που αφορά τη μυοκαρδιακή βλάβη στους ασθενείς με COVID-19 συνεχώς εξελίσσεται. Τα δεδομένα που παρουσιάζονται στη συγκεκριμένη εργασία ίσως δεν είναι ικανά για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα, αλλά θα μπορούσαν να γίνουν μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες πάνω σε αυτό το κομμάτι, ώστε κάποια στοιχεία από το ιστορικό του ασθενούς (όπως η ηλικία και οι συννοσηρότητες) να τον κατατάσσουν σε αυξημένου ή χαμηλού κινδύνου για ανάπτυξη μυοκαρδιακής βλάβης κατά τη νόσησή του και η ύπαρξη αυξημένων δεικτών μυοκαρδιακής βλάβης να οδηγούν σε μία πιο έγκαιρη υποστήριξη του ασθενή ώστε να βελτιωθεί η πρόγνωσή του.

## 2.2 Κριτήρια ένταξης

ΣΤΟΙΧΕΙΑ PICO	ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ	ΟΡΟΙ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ	ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ
P (Patient or Population)	COVID-19 patients	COVID-19	COVID-19 OR COVID-19 patients
I (Intervention)	Myocardial injury	Myocardial injury	Myocardial injury OR injury
C(Comparison)	No myocardial injury		
O(Outcome)	Older Age Presence of Comorbidities (Hypertension, Diabetes, CAD) ICU admission Mechanical ventilation Non-invasive mechanical ventilation Mortality	Age Comorbidities Hypertension Diabetes CAD ICU Mechanical ventilation Non-invasive mechanical ventilation Mortality	Age OR Comorbidities Hypertension Diabetes CAD OR ICU OR Mechanical ventilation OR Non-invasive mechanical ventilation OR Mortality

### 2.3 Στρατηγική αναζήτησης

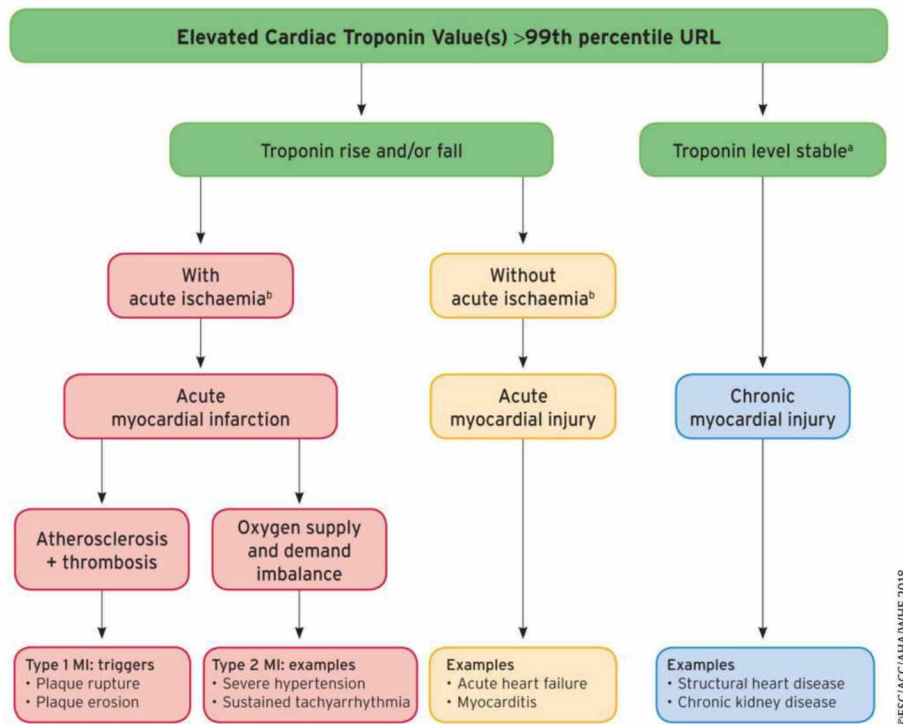
Αρχικά έγινε αναζήτηση στο Pubmed και όχι σε άλλη βάση δεδομένων με λέξεις κλειδιά “myocardial injury” and “COVID-19” για το χρονικό διάστημα από 1/1/2020 μέχρι 7/3/2022. Βρέθηκαν 964 άρθρα από διάφορες κατηγορίες (όπως βιβλία και έγγραφα, αναφορές περιστατικών, κλασικά άρθρα, κλινικές διασκέψεις, κλινικές μελέτες, κλινικές δοκιμές, οδηγίες, μετα-αναλύσεις, πολυκεντρικές μελέτες, μελέτες παρατήρησης, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή, ανασκοπήσεις και συστηματικές ανασκοπήσεις ) από τα οποία μόνο ένα ήταν διπλότυπο. Μετά από ανάγνωση των τίτλων και των περιλήψεων αποκλείστηκαν 832 άρθρα από τα οποία ένα ήταν σε άλλη γλώσσα εκτός από τα Αγγλικά και τα υπόλοιπα δεν είχαν σχετιζόμενα θέματα καθώς αφορούσαν μυοκαρδιακή βλάβη σε έγγυες ή παιδιά ή σε μυοκαρδιακή βλάβη που αποδεικνυόταν με απεικονιστικές εξετάσεις (υπερηχοκαρδιογράφημα, αξονική και μαγνητική τομογραφία καρδιάς). Επομένως τα στοιχεία που ελέγχθηκαν για την καταλληλότητα ήταν 131, από τα οποία τελικά συμπεριλήφθησαν 17 μελέτες. (Εικόνα 1)



Εικόνα 1. PRISMA flow diagram

## 2.4 Ορισμοί

Η μυοκαρδιακή βλάβη ορίζεται ως η ανίχνευση μίας αυξημένης τιμής τροπονίνης (cTn) πάνω από την 99<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση του ανώτερου σημείου αναφοράς με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας του 2018. Η βλάβη θεωρείται οξεία αν υπάρχει αύξηση ή πτώση της τιμής της τροπονίνης, ενώ θεωρείται χρόνια αν υπάρχουν μονίμως αυξημένα επίπεδα τροπονίνης <sup>7</sup>. (εικόνα 2 – Thygesen et al. “Fourth universal definition of myocardial infarction (2018)”, *European Heart Journal*)



Εικόνα 2. MI = myocardial infarction; URL = upper reference limit. <sup>a</sup> Stable denotes  $\leq$  20% variation of troponin values in the appropriate clinical context. <sup>b</sup> Ischaemia denotes signs and/or symptoms of clinical myocardial ischaemia.

### **Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα**

Στη μελέτη των Shi et al.<sup>8</sup> από τους 416 ασθενείς οι 82 (19,7%) είχαν μυοκαρδιακή βλάβη, ενώ οι 334 (80,3%) δεν είχαν μυοκαρδιακή βλάβη. Αυτοί με μυοκαρδιακή βλάβη ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία (74 έτη) σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν μυοκαρδιακή βλάβη (60 έτη). Από αυτούς με μυοκαρδιακή βλάβη, 49 (59,8%) είχαν αρτηριακή υπέρταση, 20 (24,4%) είχαν διαβήτη, 24 (29,3%) στεφανιαία νόσο, 38 (46,3%) χρειάστηκαν μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό, 18(22%) χρειάστηκαν επεμβατικό μηχανικό αερισμό και 42 (51,2%) πέθαναν, σε αντίθεση με αυτούς που δεν είχαν μυοκαρδιακή βλάβη από τους οποίους 78 (23,4%) είχαν αρτηριακή υπέρταση, 40 (12%) διαβήτη, 20 (6%) στεφανιαία νόσο, 13 (3,9%) χρειάστηκαν μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό, 14 (4,2%) χρειάστηκαν επεμβατικό μηχανικό αερισμό και 15 (4,5%) πέθαναν.

Στη μελέτη των Chagal et al.<sup>9</sup> από τους 268 ασθενείς οι 58 (21,6%) είχαν μυοκαρδιακή βλάβη, ενώ οι 210 (78,4%) δεν είχαν. Αυτοί με μυοκαρδιακή βλάβη ήταν μεγαλύτεροι (73+/- 14 έτη), σε αντίθεση με αυτούς χωρίς μυοκαρδιακή βλάβη (59 +/- 17 έτη). Από αυτούς με μυοκαρδιακή βλάβη 50 (86%) είχαν υπέρταση, 24 (41%) διαβήτη, 20 (35%) στεφανιαία νόσο, 13 (22%) χρειάστηκαν επεμβατικό αερισμό και 19 (33%) πέθαναν, ενώ αντίθετα από αυτούς χωρίς μυοκαρδιακή βλάβη υπέρταση είχαν 141 (67%), διαβήτη 73 (35%), στεφανιαία νόσο 33 (16%), 37 (18%) χρειάστηκαν επεμβατικό αερισμό και 22 (10%) πέθαναν.

Στη μελέτη των Nascimento et al.<sup>10</sup> από τους 61 ασθενείς 22 (36,1%) είχαν μυοκαρδιακή βλάβη, ενώ 39 (63,9%) δεν είχαν. Αυτοί με μυοκαρδιακή βλάβη ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία από αυτούς χωρίς μυοκαρδιακή βλάβη (67,8+/- 15,8 vs 65.2 +/- 16.3έτη). Από αυτούς με μυοκαρδιακή βλάβη 19 (86,4%) είχαν υπέρταση, 6 (27,3%) διαβήτη, 3 (13,6) στεφανιαία νόσο, 18 (81,8%) χρειάστηκαν μηχανικό αερισμό και 9 (40,9%) πέθαναν, ενώ από αυτούς χωρίς μυοκαρδιακή βλάβη 15 (38,5%) είχαν υπέρταση, 11 (28,2%) διαβήτη, 1 (2,6%) στεφανιαία νόσο, 17 (43,6%) χρειάστηκαν μηχανικό αερισμό και 6 (15,4%) πέθαναν.

Στη μελέτη των Karahan et al.<sup>11</sup> από τους 324 ασθενείς 77 (23,8%) είχαν μυοκαρδιακή βλάβη, ενώ οι 247 (76,2%) δεν είχαν μυοκαρδιακή βλάβη. Αυτοί με μυοκαρδιακή βλάβη ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία (64 +/- 12,96 έτη) σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν μυοκαρδιακή βλάβη (56,3 +/- 15,2 έτη). Από αυτούς με

μυοκαρδιακή βλάβη, 48 (62,3%) είχαν αρτηριακή υπέρταση, 25 (32,5%) είχαν διαβήτη, 23 (29,9%) στεφανιαία νόσο, 17 (22,1%) χρειάστηκαν μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό, 43 (55,8%) χρειάστηκαν επεμβατικό μηχανικό αερισμό και 42 (54,5%) πέθαναν, σε αντίθεση με αυτούς που δεν είχαν μυοκαρδιακή βλάβη από τους οποίους 92 (37,2%) είχαν αρτηριακή υπέρταση, 74 (30%) διαβήτη, 29 (11,7%) στεφανιαία νόσο, 14 (5,7%) χρειάστηκαν μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό, 4 (1,6%) χρειάστηκαν επεμβατικό μηχανικό αερισμό και 8 (3,2%) πέθαναν.

Στη μελέτη των Maino et al.<sup>12</sup> από τους 189 ασθενείς οι 31 (16,4%) είχαν μυοκαρδιακή βλάβη, ενώ οι 158 (83,6%) δεν είχαν. Αυτοί με μυοκαρδιακή βλάβη ήταν μεγαλύτεροι (77 έτη), σε αντίθεση με αυτούς χωρίς μυοκαρδιακή βλάβη (64 έτη). Από αυτούς με μυοκαρδιακή βλάβη 20 (64,5%) είχαν υπέρταση, 6 (19,4%) διαβήτη, 7 (22,6%) στεφανιαία νόσο, 10 (32,3%) χρειάστηκαν εισαγωγή στη ΜΕΘ και 17 (54,8%) πέθαναν, ενώ αντίθετα από αυτούς χωρίς μυοκαρδιακή βλάβη υπέρταση είχαν 60 (38%), διαβήτη 22 (13,9%), στεφανιαία νόσο 15 (9,5%), 18 (11,4%) χρειάστηκαν εισαγωγή στη ΜΕΘ και 15 (9,5%) πέθαναν.

Στη μελέτη των Wei et al.<sup>13</sup> από τους 101 ασθενείς οι 16 (15,8%) είχαν μυοκαρδιακή βλάβη, ενώ οι 85 (84,2%) δεν είχαν. Αυτοί με μυοκαρδιακή βλάβη ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία (67 έτη), σε αντίθεση με αυτούς χωρίς μυοκαρδιακή βλάβη (47 έτη). Από αυτούς με μυοκαρδιακή βλάβη 9 (56,3%) είχαν υπέρταση, 4 (25%) διαβήτη, 3 (18,8%) στεφανιαία νόσο, 10 (62,5%) χρειάστηκαν εισαγωγή στη ΜΕΘ, 7 (43,5%) χρειάστηκαν μηχανικό αερισμό και 3(18,8%) πέθαναν, ενώ αντίθετα από αυτούς χωρίς μυοκαρδιακή βλάβη υπέρταση είχαν 12 (14,3%), διαβήτη 10 (11,8%), στεφανιαία νόσο 2 (2,4%), 21 (24,7%) χρειάστηκαν εισαγωγή στη ΜΕΘ, 4 (4,7%) χρειάστηκαν μηχανικό αερισμό και δεν υπήρχε κανένας θάνατος.

Στη μελέτη των Zhu et al.<sup>14</sup> από τους 49 ασθενείς οι 13 (26,5%) είχαν μυοκαρδιακή βλάβη, ενώ οι 36 (73,5%) δεν είχαν. Αυτοί με μυοκαρδιακή βλάβη ήταν μεγαλύτεροι (68 /59.5-76/ έτη), σε αντίθεση με αυτούς χωρίς μυοκαρδιακή βλάβη (61.5 /48-66/ έτη). Από αυτούς με μυοκαρδιακή βλάβη 8 (61,5%) είχαν υπέρταση, 5 (38,5%) διαβήτη και 1 (7,7%) καρδιαγγειακή νόσο, ενώ αντίθετα από αυτούς χωρίς μυοκαρδιακή βλάβη υπέρταση είχαν 14 (38,9%), διαβήτη 4 (11,1%) και καρδιαγγειακή νόσο 3 (8,3%).

Στη μελέτη των Khawaja et al.<sup>15</sup> από τους 498 ασθενείς οι 215 (43,2%) είχαν μυοκαρδιακή βλάβη, ενώ οι 283 (56,8%) δεν είχαν. Από αυτούς με μυοκαρδιακή βλάβη 138 (64,2%) είχαν υπέρταση, 96 (44,7%) διαβήτη, 164 (76,3%) καρδιαγγειακή νόσο, 40 (18,6%) χρειάστηκαν εισαγωγή στη ΜΕΘ, 30 (14%) χρειάστηκαν διασωλήνωση και 102 (47,4%) πέθαναν, ενώ αντίθετα από αυτούς χωρίς μυοκαρδιακή βλάβη υπέρταση είχαν 128 (45,2%), διαβήτη 104 (36,7%), καρδιαγγειακή νόσο 155 (54,8%), 33 (11,7%) χρειάστηκαν εισαγωγή στη ΜΕΘ, 28 (9,9%) χρειάστηκαν διασωλήνωση και 52 (18,4%) πέθαναν.

Στη μελέτη των Melillo et al.<sup>16</sup> από τους 750 ασθενείς οι 390 (52%) είχαν μυοκαρδιακή βλάβη, ενώ οι 360 (48%) δεν είχαν. Αυτοί με μυοκαρδιακή βλάβη ήταν μεγαλύτεροι (77 /64-81/ έτη), σε αντίθεση με αυτούς χωρίς μυοκαρδιακή βλάβη (58 /50-68/ έτη). Από αυτούς με μυοκαρδιακή βλάβη 240 (58,3%) είχαν υπέρταση, 84 (20,4%) διαβήτη, 95 (23,1%) στεφανιαία νόσο, 101 (25,9%) χρειάστηκαν εισαγωγή στη ΜΕΘ και 153 (39,2%) πέθαναν, ενώ αντίθετα από αυτούς χωρίς μυοκαρδιακή βλάβη υπέρταση είχαν 123 (34,1%), διαβήτη 45 (12,5%), στεφανιαία νόσο 19 (5,1%), 30 (8,3%) χρειάστηκαν εισαγωγή στη ΜΕΘ και 33 (9,2%) πέθαναν.

Στη μελέτη των Chen et al.<sup>17</sup> από τους 181 ασθενείς 42 (23,2%) είχαν μυοκαρδιακή βλάβη, ενώ οι 139 (76,8%) δεν είχαν μυοκαρδιακή βλάβη. Αυτοί με μυοκαρδιακή βλάβη ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία (63,5 /50-71/ έτη) σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν μυοκαρδιακή βλάβη (54 /43-64/ έτη). Από αυτούς με μυοκαρδιακή βλάβη, 17 (40,5%) είχαν αρτηριακή υπέρταση, 8 (19%) είχαν διαβήτη, 4 (9,5%) στεφανιαία νόσο, 20 (47,6%) χρειάστηκαν μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό, 2 (4,8%) χρειάστηκαν επεμβατικό μηχανικό αερισμό και 22 (52,4%) πέθαναν, σε αντίθεση με αυτούς που δεν είχαν μυοκαρδιακή βλάβη από τους οποίους 37 (26,6%) είχαν αρτηριακή υπέρταση, 21 (15,1%) διαβήτη, 4 (2,9%) στεφανιαία νόσο, 14 (10,1%) χρειάστηκαν μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό, κανένας δε χρειάστηκε επεμβατικό μηχανικό αερισμό και 12 (8,6%) πέθαναν.

Στη μελέτη των Saleh et al.<sup>18</sup> από τους 386 ασθενείς οι 115 (29,8%) είχαν μυοκαρδιακή βλάβη, ενώ οι 271 (70,2%) δεν είχαν. Από αυτούς με μυοκαρδιακή βλάβη 59 (51,3%) είχαν υπέρταση, 46 (40%) διαβήτη, 38 (33%) καρδιαγγειακή νόσο, 41 (35,7%) χρειάστηκαν εισαγωγή στη ΜΕΘ, 40 (34,8%) χρειάστηκαν μηχανικό αερισμό και 47 (40,9%) πέθαναν, ενώ αντίθετα από αυτούς χωρίς



μυοκαρδιακή βλάβη υπέρταση είχαν 83 (30,6%), διαβήτη 87 (32,1%), καρδιαγγειακή νόσο 59 (21,8%), 38 (14%) χρειάστηκαν εισαγωγή στη ΜΕΘ, 25 (9,2%) χρειάστηκαν μηχανικό αερισμό και 30 (11,1%) πέθαναν.

Στη μελέτη των Shi et al.<sup>19</sup> από τους 671 ασθενείς οι 106 (15,8%) είχαν μυοκαρδιακή βλάβη, ενώ οι 565 (84,2%) δεν είχαν. Αυτοί με μυοκαρδιακή βλάβη ήταν μεγαλύτεροι (73 /66 -80/ έτη), σε αντίθεση με αυτούς χωρίς μυοκαρδιακή βλάβη (57 /43-70/ έτη). Από αυτούς με μυοκαρδιακή βλάβη 63 (59,4%) είχαν υπέρταση, 25 (23,6%) διαβήτη και 29 (27,4%) στεφανιαία νόσο, ενώ αντίθετα από αυτούς χωρίς μυοκαρδιακή βλάβη υπέρταση είχαν 136 (24,1%), διαβήτη 72 (12,7%) και στεφανιαία νόσο 31 (5,5%).

Στη μελέτη των Yang et al.<sup>20</sup> από τους 91 ασθενείς ο ένας πέθανε από μη σχετιζόμενα με Covid-19 αίτια, οπότε από τους υπόλοιπους 90 ασθενείς οι 31(34,4%) είχαν μυοκαρδιακή βλάβη.

Στη μελέτη των Heberto et al.<sup>21</sup> από τους 254 ασθενείς οι 73 (28,7%) είχαν μυοκαρδιακή βλάβη, ενώ οι 181 (71,3%) δεν είχαν. Από αυτούς με μυοκαρδιακή βλάβη 34 (45,3%) είχαν υπέρταση, 27 (37%) διαβήτη, 5 (6,8%) στεφανιαία νόσο, 49 (67,1%) χρειάστηκαν μηχανικό αερισμό και 46 (63%) πέθαναν, ενώ αντίθετα από αυτούς χωρίς μυοκαρδιακή βλάβη υπέρταση είχαν 56 (31%), διαβήτη 53 (29,3%), στεφανιαία νόσο 9 (5%), 84 (46,4%) χρειάστηκαν μηχανικό αερισμό και 43 (23,7%) πέθαναν.

Στη μελέτη των Wang et al.<sup>22</sup> από τους 138 ασθενείς οι 10 (7,2%) είχαν μυοκαρδιακή βλάβη από τους οποίους 8 (80%) χρειάστηκαν εισαγωγή στη ΜΕΘ.

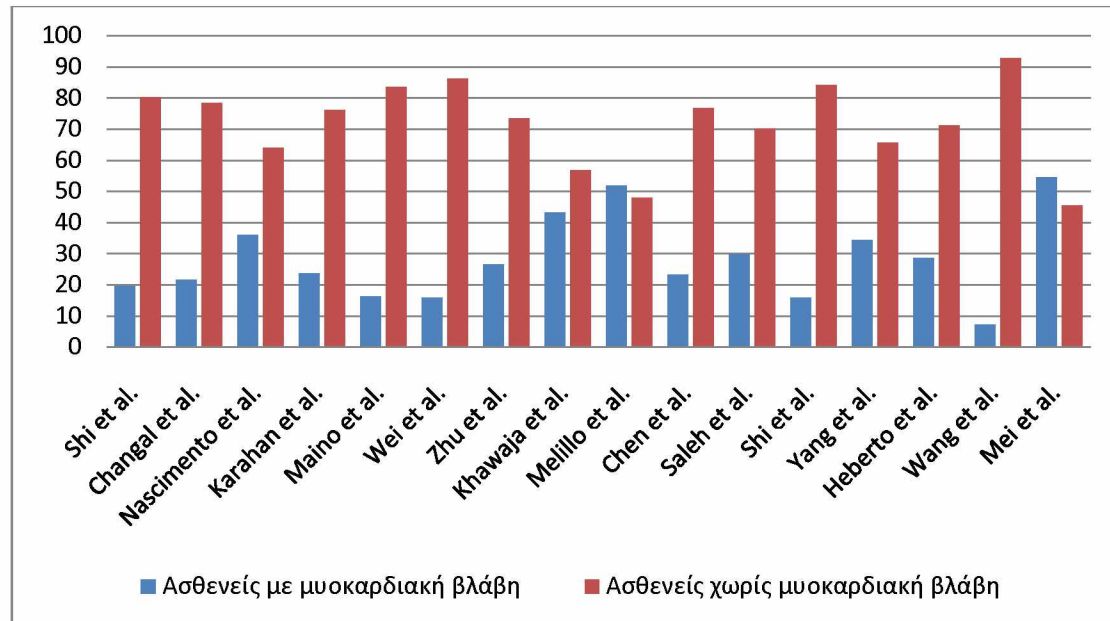
Στη μελέτη των Mei et al.<sup>23</sup> από τους 325 ασθενείς οι 177 (54,5%) είχαν μυοκαρδιακή βλάβη, ενώ οι 148 (45,5%) δεν είχαν. Από αυτούς με μυοκαρδιακή βλάβη 50 (28,2%) είχαν υπέρταση, 16 (9%) διαβήτη και 11 (6,2%) στεφανιαία νόσο, ενώ αντίθετα από αυτούς χωρίς μυοκαρδιακή βλάβη υπέρταση είχαν 20 (13,5%), διαβήτη 6 (4,1%) και στεφανιαία νόσο 5 (3,4%).

Πίνακας 1. Επίπτωση μυοκαρδιακής βλάβης στις επιμέρους μελέτες

Μελέτη	Ημερομηνία μελέτης	Σύνολο ασθενών	Ασθενείς με μυοκαρδιακή βλάβη	Ασθενείς χωρίς μυοκαρδιακή βλάβη
Shi et al. <sup>8</sup>	20 Ιαν.-10 Φεβ. 2020	416	82 (19,7%)	334 (80,3%)
Changal et al. <sup>9</sup>	1 Ιαν.-1Μαϊ. 2020	268	58 (21,6%)	210 (78,4%)
Nascimento et al. <sup>10</sup>	Μάρτιος-Απρίλιος 2020	61	22 (36,1%)	39 (63,9%)
Karahan et al. <sup>11</sup>	1 Ιαν.-15 Απριλ. 2020	324	77 (23,8%)	247 (76,2%)
Maino et al. <sup>12</sup>	20 Φεβ.-09 Απρ. 2020	189	31 (16,4%)	158 (83,6%)
Wei et al. <sup>13</sup>	16 Ιαν.-10Μαρτ. 2020	101	16 (15,8%)	85 (86,2%)
Zhu et al. <sup>14</sup>	10-23Φεβρ. 2020	49	13 (26,5%)	36 (73,5%)
Khawaja et al. <sup>15</sup>	7 Μαρτ.-7Απρ. 2020	498	215 (43,2%)	283 (56,8%)
Melillo et al. <sup>16</sup>	27 Φεβ. -29 Απρ. 2020	750	390 (52%)	360 (48%)
Chen et al. <sup>17</sup>	1 Ιαν.-27 Φεβ. 2020	181	42 (23,2%)	139 (76,8%)
Saleh et al. <sup>18</sup>	Μάρτιος-Μάϊος 2020	386	115 (29,8%)	271 (70,2%)
Shi et al. <sup>19</sup>	1 Ιαν.-23Φεβ. 2020	671	106 (15,8%)	565 (84,2%)
Yang et al. <sup>20</sup>	6 Ιαν.-25 Φεβ.2020	90	31 (34,4%)	59 (65,6%)
Heberto et al. <sup>21</sup>	Μάρτιος-Απρίλιος 2020	254	73 (28,7%)	181 (71,3%)

Wang et al. <sup>22</sup>	1 Ιαν.-3 Φεβ. 2020	138	10 (7,2%)	128 (92,8%)
Mei et al. <sup>23</sup>	20 Ιαν.- 26 Φεβ. 2020	325	177 (54,5%)	148 (45,5%)

Διάγραμμα 1. Επίπτωσης της μυοκαρδιακής βλάβης στις επιμέρους μελέτες

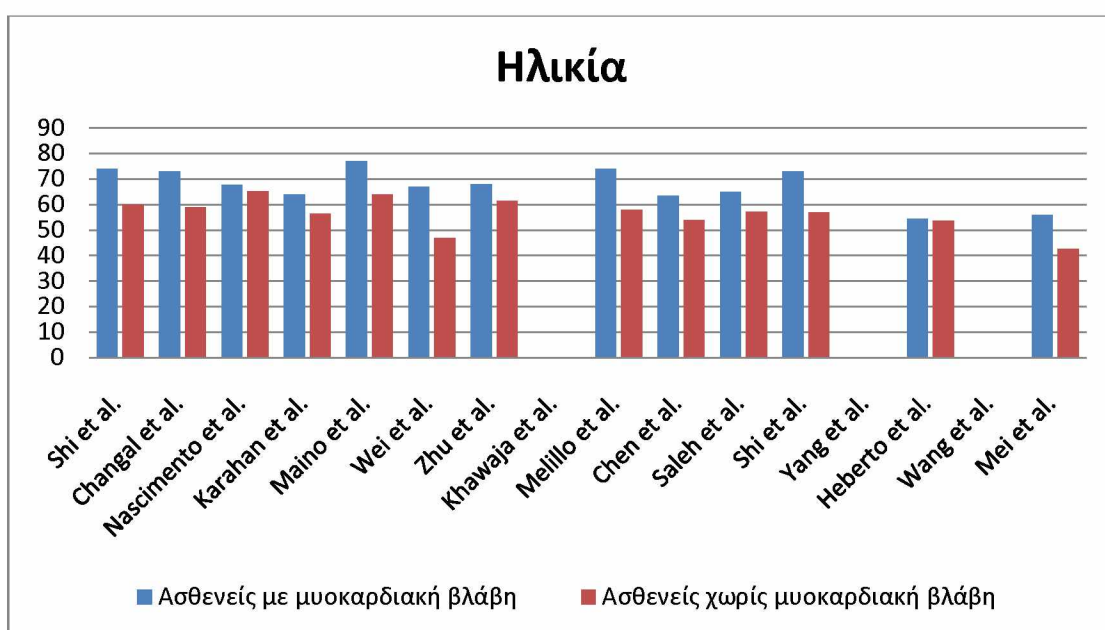


Πίνακας 2. Επίδραση της ηλικίας στη μυοκαρδιακή βλάβη

Μελέτη	Ηλικία	
	Ασθενείς με μυοκαρδιακή βλάβη	Ασθενείς χωρίς μυοκαρδιακή βλάβη
Shi et al. <sup>8</sup>	74	60
Changal et al. <sup>9</sup>	73+/-14	59+/-17
Nascimento et al. <sup>10</sup>	67,8+/-15,8	65,2+/-16,3
Karahan et al. <sup>11</sup>	64+/-12,96	56,3+/-15,2
Maino et al. <sup>12</sup>	77	64
Wei et al. <sup>13</sup>	67	47
Zhu et al. <sup>14</sup>	68 (59,5-76)	61,5 (48-66)
Khawaja et al. <sup>15</sup>	-	-

Melillo et al. <sup>16</sup>	74 (64-81)	58 (50-68)
Chen et al. <sup>17</sup>	63,5 (50-71)	54 (43-64)
Saleh et al. <sup>18</sup>	64,98+/-15,29	57,12+/-15,48
Shi et al. <sup>19</sup>	73 (66-80)	57 (43-70)
Yang et al. <sup>20</sup>	-	-
Heberto et al. <sup>21</sup>	54,3 SD 10,7	53,6 SD 13,1
Wang et al. <sup>22</sup>	-	-
Mei et al. <sup>23</sup>	56 (38-66)	42,5 (32,5-60)

Διάγραμμα 2. Συσχέτιση ηλικίας με ύπαρξη ή μη μυοκαρδιακής βλάβης

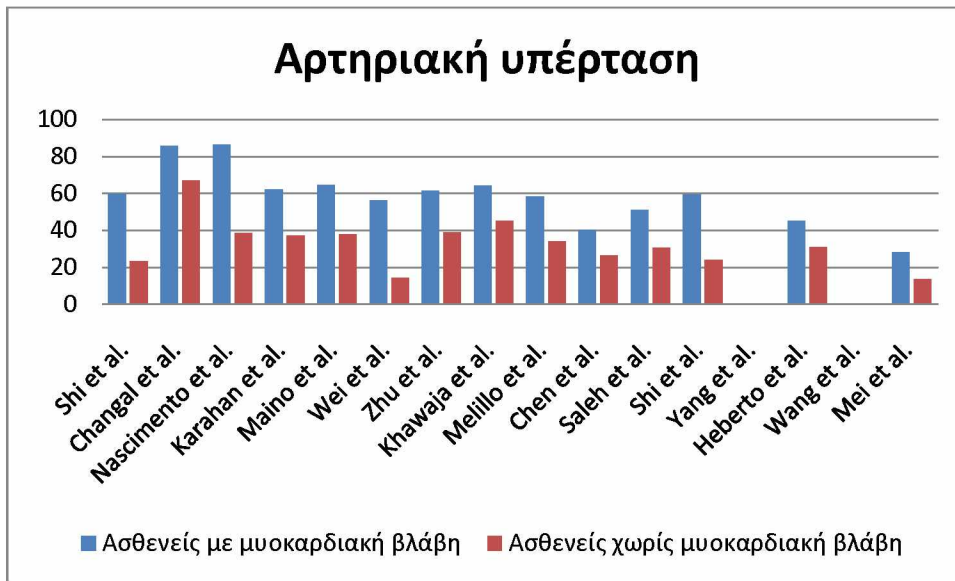


Πίνακας 3. Συννοσηρότητες και επίδρασή τους στη μυοκαρδιακή βλάβη (μ.β.= μυοκαρδιακή βλάβη)

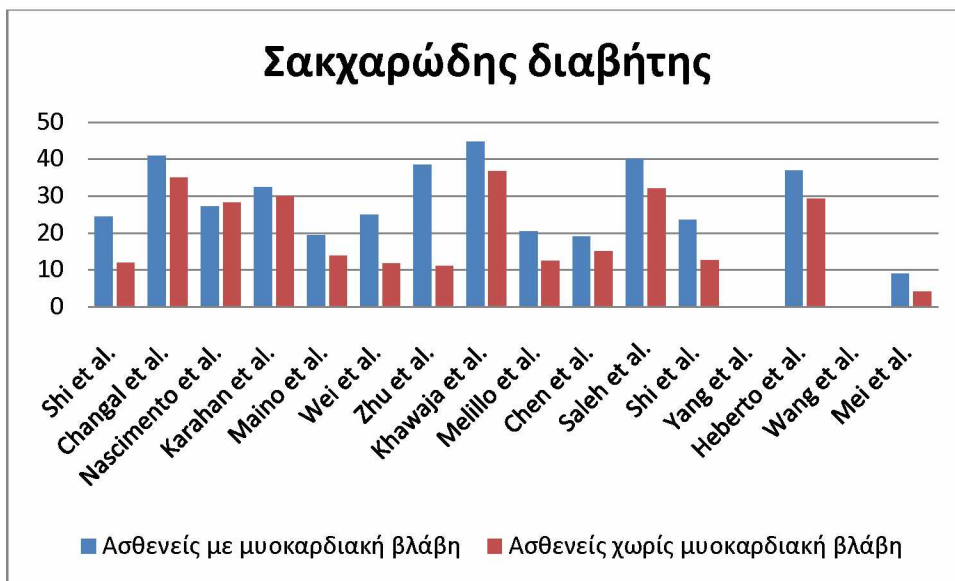
	Συννοσηρότητες							
	ΑΥ		ΣΔ		ΣΝ		Καρδιαγγειακή νόσος	
Μελέτη	Με μ.β.	Χωρίς μ.β.	Με μ.β.	Χωρίς μ.β.	Με μ.β.	Χωρίς μ.β.	Με μ.β.	Χωρίς μ.β.
Shi et al. <sup>8</sup>	49 (59,8%)	78 (23,4%)	20 (24,4%)	40 (12%)	24 (29,3%)	20 (6%)	-	-

Changal et al. <sup>9</sup>	50 (86%)	141 (67%)	24 (41%)	73 (35%)	20 (35%)	33 (16%)	33 (57%)	51 (24%)
Nascimento et al. <sup>10</sup>	19 (86,4%)	15 (38,5%)	6 (27,3%)	11 (28,2%)	3 (13,6%)	1 (2,6%)	-	-
Karahan et al. <sup>11</sup>	48 (62,3%)	92 (37,2%)	25 (32,5%)	74 (30%)	23 (29,9%)	29 (11,7%)	-	-
Maino et al. <sup>12</sup>	20 (64,5%)	60 (38%)	6 (19,4%)	22 (13,9%)	7 (22,6%)	15 (9,5%)	-	-
Wei et al. <sup>13</sup>	9 (56,3%)	12 (14,3%)	4 (25%)	10 (11,8%)	3 (18,8%)	2 (2,4%)	-	-
Zhu et al. <sup>14</sup>	8 (61,5%)	14 (38,9%)	5 (38,5%)	4 (11,1%)	-	-	1 (7,7%)	3 (8,3%)
Khawaja et al. <sup>15</sup>	138 (64,2%)	128 (45,2%)	96 (44,7%)	104 (36,7%)	-	-	164 (76,3%)	155 (54,8%)
Melillo et al. <sup>16</sup>	240 (58,3%)	123 (34,1%)	84 (20,4%)	45 (12,5%)	95 (23,1%)	19 (5,1%)	-	-
Chen et al. <sup>17</sup>	17 (40,5%)	37 (26,6%)	8 (19%)	21 (15,1%)	4 (9,5%)	4 (2,9%)	-	-
Saleh et al. <sup>18</sup>	59 (51,3%)	83 (30,6%)	46 (40%)	87 (32,1%)	-	-	38 (33%)	59 (21,8%)
Shi et al. <sup>19</sup>	63 (59,4%)	136 (24,1%)	25 (23,6%)	72 (12,7%)	29 (27,4%)	31 (5,5%)	-	-
Yang et al. <sup>20</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-
Heberto et al. <sup>21</sup>	34 (45,3%)	56 (31%)	27 (37%)	53 (29,3%)	5 (6,8%)	9 (5%)	-	-
Wang et al. <sup>22</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-
Mei et al. <sup>23</sup>	50 (28,2%)	20 (13,5%)	16 (9%)	6 (4,1%)	11 (6,2%)	5 (3,4%)	-	-

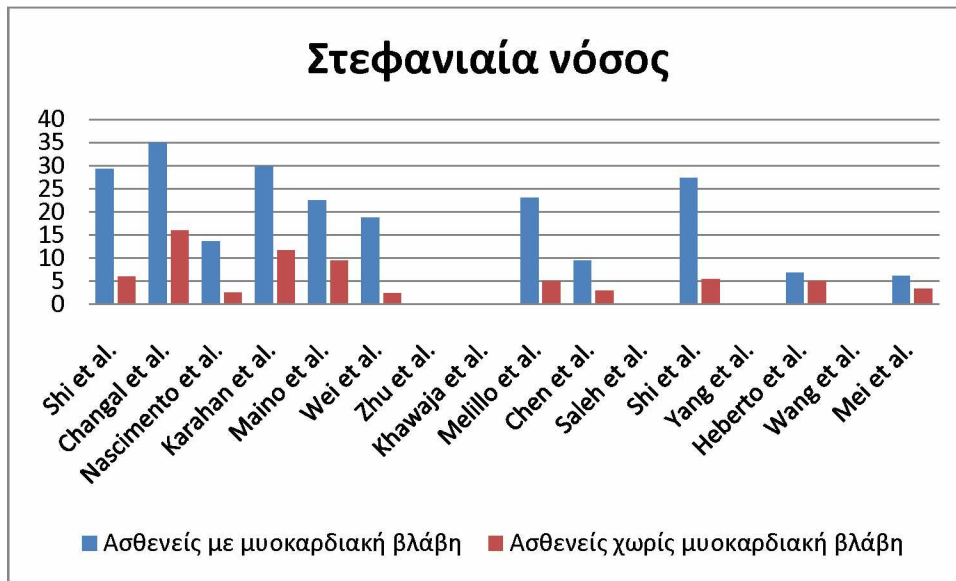
Διάγραμμα 3. Αρτηριακή Υπέρταση και μυοκαρδιακή βλάβη



Διάγραμμα 4. Σακχαρώδης διαβήτης και μυοκαρδιακή βλάβη



Διάγραμμα 5. Στεφανιαία νόσος και μυοκαρδιακή βλάβη



Διάγραμμα 6. Καρδιαγγειακή νόσος και μυοκαρδιακή βλάβη



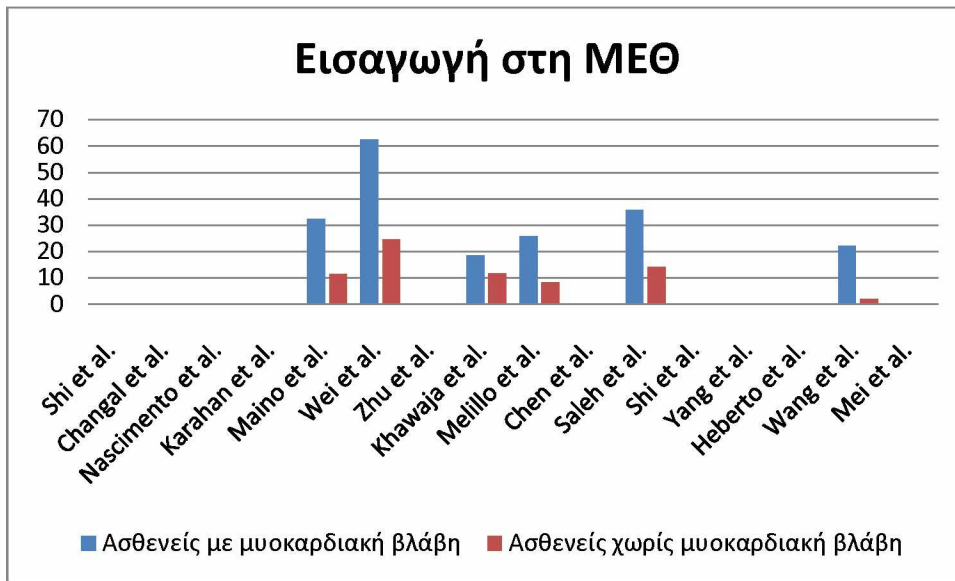
Πίνακας 4. Έκβαση των ασθενών σε σχέση με την ύπαρξη ή μη μυοκαρδιακής βλάβης (μ.β.= μυοκαρδιακή βλάβη)

Μελέτη	Εισαγωγή στη ΜΕΘ		Μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός		Επεμβατικός μηχανικός αερισμός	
	Με μ.β.	Χωρίς μ.β.	Με μ.β.	Χωρίς μ.β.	Με μ.β.	Χωρίς μ.β.
Shi et al. <sup>8</sup>	-	-	38 (46,3%)	13 (3,9%)	18 (22%)	14 (4,2%)

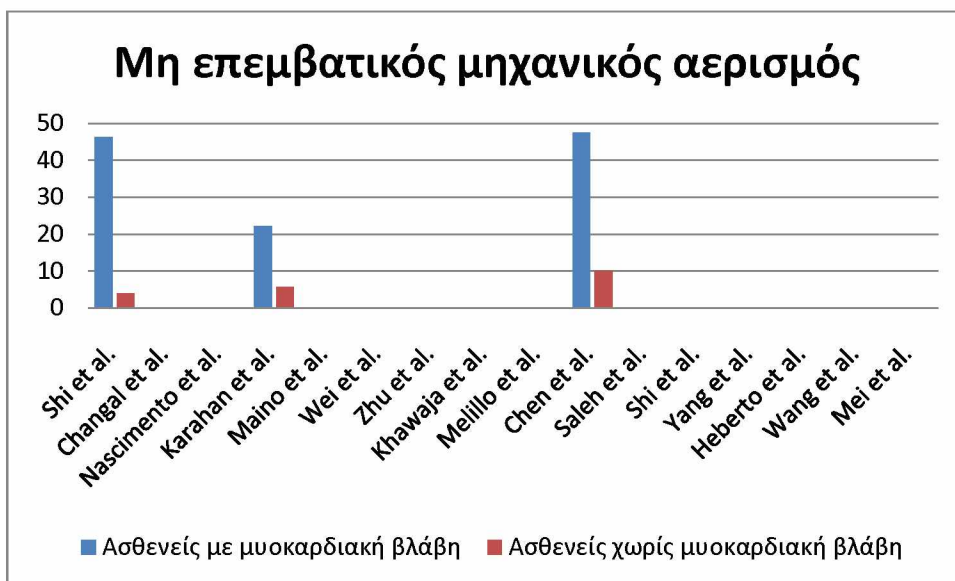
Changal et al. <sup>9</sup>	-	-	-	-	13 (22%)	37 (18%)
Nascimento et al. <sup>10</sup>	-	-	-	-	18 (81,8%)	17 (43,6%)
Karahan et al. <sup>11</sup>	-	-	17 (22,1%)	14 (5,7%)	43 (55,8%)	4 (1,6%)
Maino et al. <sup>12</sup>	10 (32,3%)	18 (11,4%)	-	-	-	-
Wei et al. <sup>13</sup>	10 (62,5%)	21 (24,7%)	-	-	7 (43,5%)	4 (4,7%)
Zhu et al. <sup>14</sup>	-	-	-	-	-	-
Khawaja et al. <sup>15</sup>	40 (18,6%)	33 (11,7%)	-	-	30 (14%)	28 (9,9%)
Melillo et al. <sup>16</sup>	101 (25,9%)	30 (8,3%)	-	-	-	-
Chen et al. <sup>17</sup>	-	-	20 (47,6%)	14 (10,1%)	2 (4,8%)	0 (0%)
Saleh et al. <sup>18</sup>	41 (35,7%)	38 (14%)	-	-	40 (34,8%)	25 (9,2%)
Shi et al. <sup>19</sup>	-	-	-	-	-	-
Yang et al. <sup>20</sup>	-	-	-	-	-	-
Heberto et al. <sup>21</sup>	-	-	-	-	49 (67,1%)	84 (46,4%)
Wang et al. <sup>22</sup>	8 (22,2%)	2 (2%)	-	-	-	-
Mei et al. <sup>23</sup>	-	-	-	-	-	-



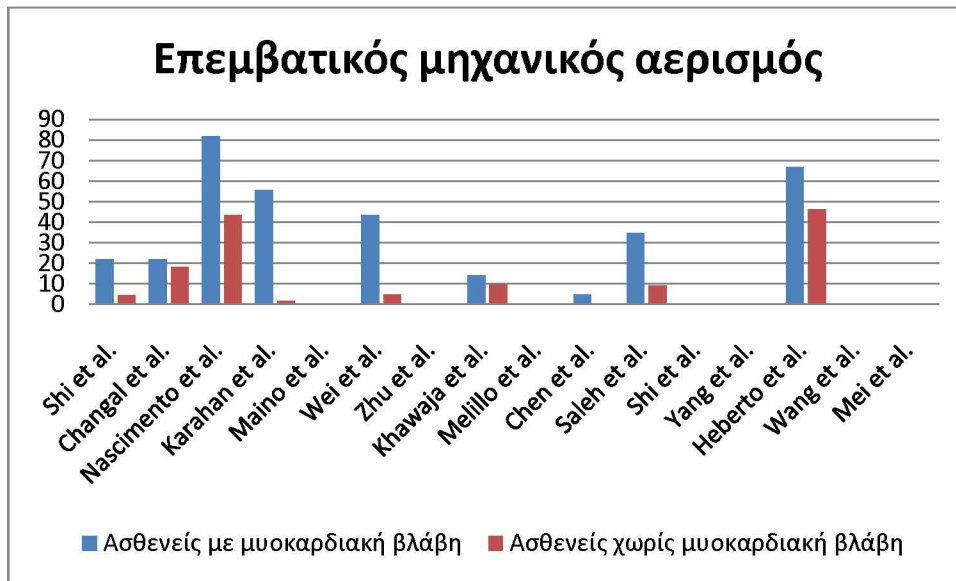
Διάγραμμα 7. Συσχέτιση μυοκαρδιακής βλάβης με εισαγωγή στη ΜΕΘ



Διάγραμμα 8. Μυοκαρδιακή βλάβη και ανάγκη για μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό



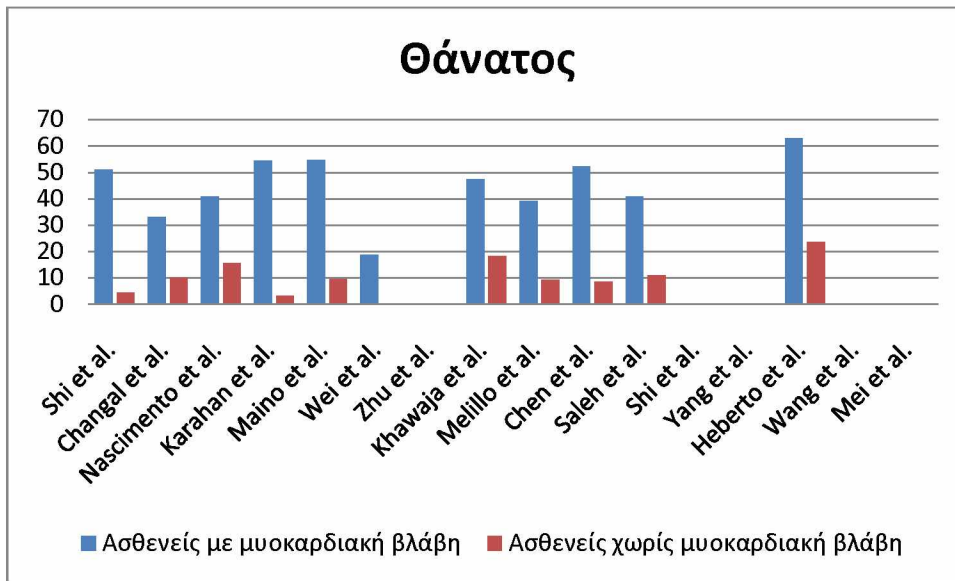
Διάγραμμα 9. Μυοκαρδιακή βλάβη και ανάγκη για επεμβατικό μηχανικό αερισμό



Πίνακας 5. Επίπτωση της μυοκαρδιακής βλάβης στη θνητότητα

Μελέτη	Θάνατος	
	Ασθενείς με μυοκαρδιακή βλάβη	Ασθενείς χωρίς μυοκαρδιακή βλάβη
Shi et al. <sup>8</sup>	42 (51,2%)	15 (4,5%)
Changal et al. <sup>9</sup>	19 (33%)	22 (10%)
Nascimento et al. <sup>10</sup>	9 (40,9%)	6 (15,4%)
Karahan et al. <sup>11</sup>	42 (54,5%)	8 (3,2%)
Maino et al. <sup>12</sup>	17 (54,8%)	15 (9,5%)
Wei et al. <sup>13</sup>	3 (18,8%)	0 (0%)
Zhu et al. <sup>14</sup>	-	-
Khawaja et al. <sup>15</sup>	102 (47,4%)	52 (18,4%)
Melillo et al. <sup>16</sup>	153 (39,2%)	33 (9,2%)
Chen et al. <sup>17</sup>	22 (52,4%)	12 (8,6%)
Saleh et al. <sup>18</sup>	47 (40,9%)	30 (11,1%)
Shi et al. <sup>19</sup>	-	-
Yang et al. <sup>20</sup>	-	-
Heberto et al. <sup>21</sup>	46 (63%)	43 (23,7%)
Wang et al. <sup>22</sup>	-	-
Mei et al. <sup>23</sup>	-	-

Διάγραμμα 10. Μυοκαρδιακή βλάβη και επίπτωση στη θνητότητα



## **Κεφάλαιο 4 Συζήτηση**

Από τις μελέτες που συμπεριλήφθησαν στη συγκεκριμένη εργασία προκύπτει ότι η μυοκαρδιακή βλάβη είναι ένα κοινό εύρημα σε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19 και μάλιστα η επίπτωσή της παρουσιάζει μεγάλο εύρος που κυμαίνεται από 7,2% μέχρι 54,5%. Σε μία πολυκεντρική μελέτη από 13 καρδιολογικές μονάδες στην Ιταλία όπου μελετήθηκαν 614 ασθενείς το 45,3% των ασθενών είχε αυξημένα επίπεδα τροπονίνης που ήταν ενδεικτικά για μυοκαρδιακή βλάβη<sup>25</sup>. Σε μια άλλη μελέτη που περιλάμβανε 483 ασθενείς οι 301 (62,3%) είχαν μυοκαρδιακή βλάβη<sup>26</sup>. Σε μια άλλη μελέτη των Liu et al<sup>27</sup> το 28.37% των ασθενών είχαν αυξημένα επίπεδα τροπονίνης. Στη μελέτη των Majure et al.<sup>5</sup> από τη Νέα Υόρκη από τους 6247 ασθενείς με COVID-19 στους οποίους έγινε μέτρηση της τροπονίνης οι 902 (14%) είχαν σοβαρά αυξημένα τα επίπεδά της.

Οι ασθενείς με μυοκαρδιακή βλάβη είχαν κάποια συγκεκριμένα χαρακτηριστικά όπως μεγαλύτερη ηλικία και πιο συχνά ιστορικό υπέρτασης, διαβήτη, στεφανιαίας ή γενικά καρδιαγγειακής νόσου σε σχέση με αυτούς χωρίς μυοκαρδιακή βλάβη. Οι Kim et al.<sup>24</sup> μελέτησαν την επίδραση των βιοδεικτών που είναι ενδεικτικοί για μυοκαρδιακή βλάβη στην COVID-19 στα αποτελέσματα των ασθενών και κατέληξαν στο ότι οι ασθενείς με μυοκαρδιακή βλάβη ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία (69,6+/-14,9 vs 58.6+/-13.9). Από τη μελέτη των Lombardi et al.<sup>25</sup> προκύπτει ότι οι ασθενείς με μυοκαρδιακή βλάβη ήταν μεγαλύτεροι (71,3 [12] vs 64 [13]) και είχαν περισσότεροι ιστορικό υπέρτασης και στεφανιαίας νόσου (65,9% vs 50.5% και 31.5% vs 15% αντίστοιχα). Σε μία μελέτη παρατήρησης από μία νεόχτιστη ΜΕΘ της πόλης Wuhan της Κίνας φάνηκε ότι οι ασθενείς με μυοκαρδιακή βλάβη ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία (68,4+/-10,1 vs 62.1+/-13.5) και είχαν υψηλότερη παρουσία υποκείμενης καρδιαγγειακής νόσου (34,1% vs 11.1%)<sup>30</sup>. Στη μελέτη των Liu et al.<sup>27</sup> οι ασθενείς με μυοκαρδιακή βλάβη ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν αυξημένα επίπεδα τροπονίνης. Στη μελέτη των Majure et al.<sup>5</sup> επίσης ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία σε σχέση με αυτούς που είχαν φυσιολογικά επίπεδα τροπονίνης και η υπέρταση ήταν πιο συχνή ανάμεσα σε αυτούς με αυξημένα επίπεδα τροπονίνης.

Αξιοσημείωτο είναι ότι αυτοί με μυοκαρδιακή βλάβη είχαν μεγαλύτερα ποσοστά εισαγωγής στη ΜΕΘ και ανάγκη για μηχανικό αερισμό, επεμβατικό ή μη. Σε μια μετα-ανάλυση των Li et al.<sup>28</sup> φάνηκε ότι οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα τροπονίνης είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο για εισαγωγή στη ΜΕΘ σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν αυξημένα επίπεδα τροπονίνης (56% vs 11.8%). Από τη μελέτη των Majure et al.<sup>5</sup> το 30% του συνόλου των ασθενών εισήχθη σε ΜΕΘ και το 48% από αυτούς είχαν αυξημένα επίπεδα τροπονίνης. Οι ασθενείς με μέτρια ή σοβαρά αυξημένα επίπεδα τροπονίνης ήταν πιο πιθανό να χρειαστούν μηχανικό αερισμό σε σχέση με αυτούς που είχαν φυσιολογικά επίπεδα.

Τέλος αξιοσημείωτη είναι η πολύ μεγαλύτερη επίπτωση της θνητότητας στην ομάδα των ασθενών με μυοκαρδιακή βλάβη σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν μυοκαρδιακή βλάβη. Στη μελέτη των Kim et al.<sup>24</sup> οι ασθενείς με μυοκαρδιακή βλάβη είχαν μεγαλύτερη επίπτωση ενδονοσοκομειακής θνητότητας (27,3% vs 6,3%) σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν αυξημένους δείκτες μυοκαρδιακής βλάβης. Οι Lombardi et al.<sup>25</sup> κατέληξαν στο ότι τα αυξημένα επίπεδα τροπονίνης σχετίστηκαν με αυξημένη ενδονοσοκομειακή θνητότητα (37% vs 13%). Στη μελέτη των Weber et al.<sup>26</sup> από τους ασθενείς με μυοκαρδιακή βλάβη το 28,6% είχαν θνητότητα κατά τη διάρκεια της νοσηλείας. Σε μία μελέτη από ένα πανεπιστημιακό νοσοκομείο της Γαλλίας<sup>29</sup> φάνηκε ότι οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα τροπονίνης είχαν τέσσερις φορές πιο αυξημένο κίνδυνο για θάνατο, υπογραμμίζοντας έτσι την προγνωστική αξία της μέτρησης της τροπονίνης σε ασθενείς με COVID-19. Στη μελέτη των Qian et al. η διαπίστωση μυοκαρδιακής βλάβης κατά την εισαγωγή αύξησε τον κίνδυνο της θνητότητας κατά τις 28 πρώτες ημέρες<sup>30</sup>. Στη μελέτη των Majure et al. η επιβίωση ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε αυτούς με μέτρια ή σοβαρά αυξημένα επίπεδα τροπονίνης σε σχέση με αυτούς στους οποίους ήταν φυσιολογικά (13% των θανάτων σε ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα τροπονίνης, 33% σε αυτούς με μέτρια αυξημένα επίπεδα τροπονίνης και 54% σε αυτούς με σοβαρά αυξημένα επίπεδα τροπονίνης)<sup>5</sup>.

Όσον αφορά τους περιορισμούς της συγκεκριμένης μελέτης ο κυριότερος όλων είναι ότι οι περισσότερες μελέτες αφορούν μονήρη κέντρα με μικρό αριθμό μελετηθέντων ασθενών και είναι κυρίως μελέτες παρατήρησης. Επίσης μεγάλη μερίδα των ασθενών που εισήχθησαν δεν είχαν καταληκτικό σημείο αναφοράς τη στιγμή της ανάλυσης. Πολλές μελέτες χρησιμοποίησαν ορισμούς για τη

μυοκαρδιακή βλάβη μη βασισμένους σε κατευθυντήριες επίσημες οδηγίες, αλλά βασισμένους σε ηλεκτροκαρδιογραφικές ή υπερηχοκαρδιογραφικές ανωμαλίες ή χρησιμοποίησαν όρια διαφορετικά από την 99<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση. Παραμένει ασαφές αν τα επίπεδα αυξημένης τροπονίνης οφείλονται σε ισχαιμική μυοκαρδιακή βλάβη λόγω ρήξης αθηρωματικής πλάκας ή θρομβωτικών επεισοδίων των στεφανιαίων αγγείων (τύπου I έμφραγμα), μη απευθείας βλάβη που σχετίζεται με τη σήψη που οδηγεί σε ανισορροπία προσφοράς και ζήτησης οξυγόνου (τύπου II έμφραγμα) ή απευθείας αποτέλεσμα της φλεγμονής. Σε αρκετές μελέτες τα επίπεδα της τροπονίνης μετρήθηκαν μόνο κατά την εισαγωγή, οπότε θα είχαμε καλύτερη κατανόηση της σχέσης μεταξύ δεικτών μυοκαρδιακής βλάβης και ενδονοσοκομειακής θνητότητας αν ανιχνεύαμε τα επίπεδα των δεικτών σε διαφορετικά χρονικά σημεία. Τέλος πολλές φορές στις ΜΕΘ λείπουν ορισμένα κλινικά δεδομένα, όπως υπερηχοκαρδιογραφικά ή ηλεκτροκαρδιογραφικά δεδομένα που περιορίζουν την αντικειμενική ανάλυση της μυοκαρδιακής βλάβης.

Μελέτες κοόρτης από ασθενείς που νοσηλεύτηκαν με COVID-19 έδειξαν ότι 5-40% των ασθενών είχαν αυξήσεις >ULN της καρδιακής τροπονίνης T/I, και το εύρημα αυτό ήταν πιο κοινό ανάμεσα στους ασθενείς που εισήχθησαν στη ΜΕΘ και ανάμεσα σε αυτούς που πέθαναν. Οι συγκεντρώσεις παρέμειναν στα φυσιολογικά όρια στην πλειονότητα των επιζώντων. Στους μη-επιζώντες, τα επίπεδα της τροπονίνης σταδιακά αυξάνονταν παράλληλα με τη σοβαρότητα της COVID-19 και την ανάπτυξη ARDS. Ήπιες αυξήσεις της συγκέντρωσης καρδιακής τροπονίνης (π.χ. <2-3 φορές του ULN), ειδικά στους πιο ηλικιωμένους ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιολογική νόσο δεν απαιτείται διερεύνηση ή θεραπεία για τύπου I μυοκαρδιακό έμφραγμα, εκτός αν υπάρχει στηθαγχικός πόνος ή αλλαγές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα. Τέτοιες ήπιες αυξήσεις γενικά εξηγούνται καλά από το συνδυασμό πιθανής προϋπάρχουσας καρδιολογικής νόσου ή/και την οξεία βλάβη που προκαλείται από τη νόσο COVID-19. Στους μη-κριτικά αρρώστους ασθενείς με COVID-19 ήπιες αυξήσεις (πάνω από 3 φορές του ULN) γενικά εξηγούνται καλά από το συνδυασμό προϋπάρχουσας καρδιολογικής νόσου και της οξείας βλάβης του μυοκυττάρου εξαιτίας της COVID-19. Ακόμα υψηλότερες συγκεντρώσεις είναι ενδεικτικές για την παρουσία οξείας καρδιακής νόσου όπως το τύπου I μυοκαρδιακό έμφραγμα, η μυοκαρδίτιδα και το σύνδρομο Takotsubo. Αξιοσημείωτες συγκεντρώσεις

καρδιακής τροπονίνης T/I (π.χ. >5 φορές του ULN) μπορεί να είναι ενδεικτικές για την παρουσία καταπληξίας σαν μέρος της COVID-19, σοβαρής αναπνευστικής ανεπάρκειας, ταχυκαρδίας, συστηματικής υποξίας, μυοκαρδίτιδας, συνδρόμου Takotsubo ή τύπου I μυοκαρδιακό έμφραγμα που προκαλείται από τη νόσο COVID-19. Αν δεν υπάρχουν συμπτώματα ή ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές που υποδεικνύουν τύπου I μυοκαρδιακό έμφραγμα, θα μπορούσε να γίνει υπερηχοκαρδιογράφημα για να ελεγχθεί η σφαιρική και η τμηματική λειτουργία της αριστερής κοιλίας της καρδιάς. Ασθενείς με συμπτώματα ή και ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές ενδεικτικά για τύπου I μυοκαρδιακό έμφραγμα θα έπρεπε να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας ανεξάρτητα από την κατάσταση στην οποία βρίσκονται λόγω της COVID-19<sup>31</sup>.

## **Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα**

Από τις μελέτες που συλλέχθηκαν, ελέγχθηκε αρχικά από το σύνολο των ασθενών της κάθε μελέτης πόσοι ασθενείς παρουσίασαν μυοκαρδιακή βλάβη. Φαίνεται ότι η μυοκαρδιακή βλάβη είναι ένα κοινό εύρημα σε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19. Από αυτούς τους ασθενείς παρατηρήθηκε ότι ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν μυοκαρδιακή βλάβη. Στη συνέχεια καταγράφηκαν οι συννοσηρότητες (αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, στεφανιαία νόσος και γενικά, καρδιαγγειακά νοσήματα) στους νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19 που παρουσίασαν μυοκαρδιακή βλάβη σε σχέση με αυτούς που δεν παρουσίασαν μυοκαρδιακή βλάβη. Παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με μυοκαρδιακή βλάβη είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό συννοσηρότητες όπως η υπέρταση, ο διαβήτης, η στεφανιαία ή άλλη καρδιαγγειακή νόσος σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν μυοκαρδιακή βλάβη. Επίσης, αυτοί που είχαν μυοκαρδιακή βλάβη κατέληγαν συχνότερα να εισαχθούν στη ΜΕΘ και να έχουν ανάγκη από επεμβατικό ή μη μηχανικό αερισμό. Τέλος, οι ασθενείς με μυοκαρδιακή βλάβη είχαν σημαντικά πιο αυξημένα ποσοστά ενδονοσοκομειακής θνητότητας σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν. Τα δεδομένα της παρούσας εργασίας εξήχθησαν βασισμένα σε μελέτες παρατήρησης που κατά βάση ήταν από μονήρη κέντρα με μικρό αριθμό συμπεριληφθέντων ασθενών. Υπάρχει ανάγκη να γίνουν αρκετές πολυκεντρικές μελέτες με μεγαλύτερο όγκο ασθενών ώστε να εξαχθούν πιο ασφαλή συμπεράσματα, ώστε να μπορούν αυτά να χρησιμοποιηθούν για την πιο έγκαιρη αξιολόγηση της βαρύτητας του κάθε ασθενή με COVID-19 και την πιο άμεση αντιμετώπισή του αν θεωρηθεί ότι είναι αυξημένου κινδύνου για επιδείνωση.



## **Κεφάλαιο 6 Σύνοψη Διατριβής**

Τα τελευταία δύο χρόνια η πανδημία της νόσου COVID-19 έχει απασχολήσει κατά κύριο λόγο την ιατρική κοινότητα και γίνονται ολοένα και περισσότερες μελέτες που αφορούν την επίδρασή της στα διάφορα συστήματα του οργανισμού που προσβάλλει. Όσον αφορά το καρδιαγγειακό σύστημα δεν είναι ακόμα ξεκάθαρος ο τρόπος με τον οποίο προκαλείται η μυοκαρδιακή βλάβη καθώς πιθανολογούνται διάφοροι μηχανισμοί. Η μυοκαρδιακή βλάβη, με την έννοια της ανόδου της τιμής της τροπονίνης πάνω από την 99<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση, παρατηρείται σε ποσοστό των νοσηλευόμενων ασθενών με COVID-19 που στη συγκεκριμένη εργασία κυμαίνεται από 7,2% μέχρι 54,5%. Αυτοί οι ασθενείς με μυοκαρδιακή βλάβη προκύπτει από τα στοιχεία της διατριβής ότι ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία, είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό συννοσηρότητες (ελέγχθηκαν η υπέρταση, ο διαβήτης, η στεφανιαία και άλλη καρδιαγγειακή νόσος), εισαγωγή στη ΜΕΘ και ανάγκη για επεμβατικό ή μη μηχανικό αερισμό και παρουσίασαν μεγαλύτερη ενδονοσοκομειακή θνητότητα σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς μυοκαρδιακή βλάβη <sup>31</sup>.

## **Βιβλιογραφία**

1. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. Xingjuan Shi, Mengying Chen, Yu Zhang “The cardiovascular disorders and prognostic cardiac biomarkers in COVID-19”, *Molecular Biology Reports*, 2021:48:1763-1771
3. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332197/WHO-2019-nCoV-FAQ-Virus\\_origin-2020.1-eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332197/WHO-2019-nCoV-FAQ-Virus_origin-2020.1-eng.pdf)
4. Bavishi C., Trivedi V., Abbott J.D. et al. “Special Article- Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infections: A review”, *Prog Cardiovasc Dis*, 2020:63(5):682-689.
5. Majure D.T., Saba S.G., Kvasnovsky C., Jauhar R. et al. “Usefulness of elevated troponin to predict death in patients with COVID-19 and myocardial injury”, *Am J Cardiol.*, 2021:138:100-106.
6. Li X., Pan X., Yang F., Xing Y., “Cardiac injury associated with severe disease or ICU admission and death in hospitalized patients with COVID-19: a meta-analysis and systematic review”, *Crit Care*, 2020:24:468
7. Thygesen et al. “Fourth universal definition of myocardial infraction (2018)”, *European Heart Journal*, 2019:40:237-269
8. Shi et al. “Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China”, *JAMA Cardiol.*, 2020:5(7):802-810
9. Chagal et al. “Myocardial injury in hospitalized COVID-19 patients : a retrospective study, systematic review, and meta-analysis”, *BMC Cardiovasc Disord.*, 2021:21:626
10. Nascimento et al. “COVID-19 and myocardial injury in a Brazilian ICU : high incidence and higher risk of in-hospital mortality”, *Arc Bras Cardiol.*, 2021:116(2):275-282
11. Karahan et al. “Impact of acute myocardial injury on prognosis in patients with COVID-19”, *Eur Rev Med Pharmacol Sci.*, 2021:25(5):2425-2434
12. Maino et al. “Prevalence and characteristics of myocardial injury during COVID-19 pandemic: a new role for high-sensitive troponin”, *Int J Cardiol.*, 2021:338:278-285
13. Wei et al. “Acute myocardial injury is common in patients with COVID-19 and impairs their prognosis”, *Heart*, 2020:106(15):1154-1159

14. Zhu et al. "Manifestation of cardiac injury in hospitalised patients with COVID-19", *Int J Clin Pract.*, 2021:75(7):e14197
15. Khawaja et al. "COVID-19 and its impact on the cardiovascular system", *Open Heart*, 2021:8(1):e001472
16. Melillo et al. "Myocardial injury in patients with SARS-CoV-2 pneumonia: pivotal role of inflammation in COVID-19", *Eur J Clin Invest.*, 2022:52(1):e13703
17. Chen et al. "Association of coagulation dysfunction with cardiac injury among hospitalized patients with COVID-19", *Sci Rep.*, 2021:11(1):4432
18. Saleh et al. "The association between cardiac injury and outcomes in hospitalized patients with COVID-19", *Intern Emerg Med.*, 2020:15(8):1415-1424
19. Shi et al. "Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019", *Eur Heart J.*, 2020:41(22):2070-2079
20. Yang et al. "Analysis of 92 deceased patients with COVID-19", *J Med Virol.*, 2020:92(11):2511-2515
21. Heberto et al. "Implications of myocardial injury in Mexican hospitalized patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19)", *Int J Cardiol Heart Vasc.*, 2020:30:100638
22. Wang et al. "Clinical Characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China", *JAMA*, 2020:323(11):1061-1069
23. Mei et al. "Risk factors for myocardial injury at admission of 325 patients with coronavirus disease 2019 in Shanghai, China", *Australas J Ageing.*, 2021:10.1111/ajag.13003
24. I. C. Kim, J. E. Song, H. J. Lee, J. H. Park, J. Hwang, C. H. Lee, Y. K. Cho, H. S. Park, H. J. Yoon, C. W. Nam, S. Han, S. H. Hur et al. "The implication of cardiac injury score on in-hospital mortality of Coronavirus disease 2019", *J Korean Med Sci.*, 2020:35(39):e349
25. C. M. Lombardi, V. Carubelli, R. Inciardi, G. Maccagni, D. Tomasoni et al. "Association of troponin levels with mortality in Italian patients hospitalized with Coronavirus disease 2019: results of a multicenter study", *JAMA Cardiol.*, 2020:5(11):1274-1280

26. B. Weber, H. Siddiqi, J. Vieira, A. S. Varshney, A. S. Bhatt, V. Nauffal, D. S. Atri, R. Blankstein, M. D. Carli, D. L. Bhatt et al. "Relationship between myocardial injury index hospitalization for SARS-CoV-2 infection and longer-term outcomes", *J Am Heart Assoc.*, 2022:11(1):e022010
27. D. Liu, Q. Yang, W. Chen, H. Chen, Y. Feng, Y. Xie, H. Lin, J. Yan, J. Qu et al. "Troponin I, a risk factor indicating more severe pneumonia among patients with novel coronavirus infected pneumonia", *Clin Infect Pract.*, 2020:7:100037
28. X. Li, X. Pan, F. Yang et al. "Cardiac injury associated with severe disease or ICU admission and death in hospitalized patients with COVID-19: a meta-analysis and systematic review", *Crit Care*, 2020:24(1):468
29. E. M. Cordeanu, N. Duthil, H. Lambach, J. Tusch, C. Mirea, D. Stephan, A. S. Frantz et al. "Prognostic value of troponin elevation in COVID-19 hospitalized patients", *J Clin Med.*, 2020:9(12):4078
30. H. Qian, P. Gao, R. Tian, X. Yang, F. Guo, Y. Song, X. Yan et al. "Myocardial injury on admission as a risk in critically ill COVID-19 patients: a retrospective in ICU study", *J Cardiothorac Vasc Anesth.*, 2021:35(3):846-853
31. The Task Force for the management of COVID-19 of the European Society of Cardiology "European Society of Cardiology guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 1, epidemiology, pathophysiology, and diagnosis", *European Heart Journal*, 2022:43, 1033-1058