
Aleksandar Đenić¹

SLIČNOSTI I RAZLIKE KARDIOVASKULARNIH KOMPLIKACIJA COVID-19 INFEKCIJE I COVID-19 VAKCINACIJE

Sažetak: Pacijenti oboleli od COVID-19 infekcije mogu ispoljiti širok spektar kardiovaskularnih komplikacija tokom infekcije: opstruktivnu i neopstruktivnu koronarnu arterijsku bolest – akutni koronarni sindrom (infarkt miokarda tip 1 i tip 2), arterijska ili venska tromboembolijska oboljenja, miokarditis, perikarditis i perikardnu efuziju, stres kardiomiopatiju (Takotsubo sindrom), aritmije, akutnu srčanu insuficijenciju, šok i iznenadnu srčanu smrt, odnosno srčani zastoj (cardiac arrest). Kardiovaskularne komplikacije koje se mogu ispoljiti nakon COVID-19 vakcinacije su: miokarditis, perikarditis, tromboembolijski događaji, hipertenzija, akutni koronarni sindrom, stres kardiomiopatija, aritmije i srčani zastoj. Miokarditis i perikarditis su se u 3/4 svih slučajeva javili nakon druge doze mRNA vaccine protiv SARS-COV2 virusa i većinom kod mlađih odraslih. Vakcinom indukovana imuna trombotička trombocitopenija (VITT) je retko stanje koje se javlja nakon vakcinacije protiv SARS-COV2 sa većom prevalencom kod mlađih žena (mlađih od 50 godina). Incidenca akutnog infarkta miokarda je 0,02% i 0,03% zavisno od tipa mRNA vakcina (Pfizer ili Moderna), češće se javlja kod osoba muškog pola i starijih, sa pojavom simptoma najčešće do 24h nakon aplikacije vaccine. Najčešće aritmije koje se javljaju nakon COVID-19 vakcinacije su sinusna tahikardija, atrijska fibrilacija i supraventrikularna tahikardija. Odnos korist–rizik COVID-19 vakcinacije na pojavu kardiovaskularnih komplikacija snažno preovladava u korist vakcina za sve starosne grupe (stariji od 12 godina) i za oba pola.

Ključne reči: COVID-19, COVID-19 vakcinacija, kardiovaskularne komplikacije, miokarditis, perikarditis, infarkt miokarda, tromboza, aritmije

Pacijenti oboleli od COVID-19 infekcije mogu ispoljiti širok spektar kardiovaskularnih komplikacija tokom infekcije: opstruktivnu i neopstruktivnu koronarnu

¹ Aleksandar Đenić, Specijalna bolnica za bolesti štitaste žlezde i bolesti metabolizma Zlatibor, adjenic74@gmail.com

arterijsku bolest – akutni koronarni sindrom (infarkt miokarda tip 1 i tip 2), arterijska ili venska tromboembolijska oboljenja, miokarditis, perikarditis i perikardnu efuziju, stres kardiomiopatiju (Takotsubo sindrom), aritmije, akutnu srčanu insuficijenciju, šok i iznenadnu srčanu smrt, odnosno srčani zastoj (cardiac arrest) (1).

Postoji više mehanizama kojima se mogu objasniti kardiovaskularne komplikacije tokom COVID-19 infekcije. Endotelna disfunkcija se može posmatrati karakterističnom patološkom lezijom uzrokovanom SARS-COV2 virusom koji se vezuje za ACE-2 receptore na ćelijskim membranama i dovodi do direktnog oštećenja pluća, srca i krvnih sudova. Ulaskom u ćelije domaćina SARS-COV2 virus započinje generalizovani inflamatorni odgovor koji putem više mehanizama narušava homeostazu i imunološki odbrambeni sistem domaćina (2).

Mehanizmi koji mogu dovesti do kardijalnog oštećenja obuhvataju: imunu aktivaciju posredovanu citokinima, direktni kardiotoksični efekti, mikro i makrovaskularna disfunkcija i hiperkoagulabilnost. Ovi mehanizmi mogu dovesti do destabilizacije koronarnog plaka, vazospazma, tromboembolijskih događaja, hipoksičnih lezija koje mogu dovesti do infarkta miokarda tipa 2, kateholaminima indukovane kardiomiopatije, aritmija i miokarditisa. Tokom težih oblika infekcije dolazi i do hemodinamskih poremećaja. Teža pulmonalna infekcija povećava pulmonalne pritiske i opterećenje desne komore (afterload), što dovodi do dilatacije desne komore i povećanja end-diastolnog volumena, smanjenja preloada u levu komoru, a smanjena kontraktilnost leve komore (hipoksija, inflamacija, koronarni spazam ili miokarditis) dovodi do smanjenja udarnog i minutnog volumena i hipotenzije. Teža inflamacija uzrokuje vazoplegiju (smanjenje sistemske vaskularne rezistencije, povećanje kapilarne permeabilnosti), što dovodi do hipotenzije i razvoja edema. Smanjenje kardijalnog outputa kombinovanog sa hipotenzijom i patološkom aktivacijom renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS) može dovesti do smanjenja perfuzije organa i njihovog oštećenja i razvoja cirkulatornog šoka (3).

KARDIOVASKULARNE KOMPLIKACIJE COVID-19 INFEKCIJE

Najčešća kardiovaskularna komplikacija COVID-19 infekcije je akutno miokardno oštećenje, koje se definiše povećanjem kardijalnog troponina > 99-og percentila. Povećanje troponina se pojavljuje kod 22% hospitalizovanih pacijenata sa COVID-19 infekcijom, što je značajno više u odnosu na hospitalizovane pacijente od drugih respiratornih infekcija (4). Miokardno oštećenje nije klinička dijagnoza za sebe, ali povećane vrednosti troponina su povezane sa lošijom prognozom i većim mortalitetom obolelih. Preporučuje se merenje troponina kod svih hospitalizovanih pacijenata radi stratifikacije rizika, a potom na svakih 48h kod visokorizičnih pacijenata (5).

Dijagnoza miokarditisa se uspostavlja na osnovu simptoma, elektrokardiograma (ECG), povećanja troponina i „imidžinga“ (ehokardiografija i/ili kardijalna magnetna

rezonanca). Koronarno oboljenje bi trebalo isključiti kod svih pacijenata sa suspektnim miokarditisom, a endomiokardna biopsija (EMB) predstavlja klasu I preporuka za dijagnozu perzistentne teške srčane insuficijencije i fulminantnog miokarditisa. Najčešći simptomi su groznica, dispnea i bol u grudima, što se može preklapati sa simptomima drugih oboljenja, što otežava dijagnozu. EKG promene se prezentuju ST-T promenama (ST elevacija, negativni T talasi) i/ili poremećajima ritma. Kod težih oblika miokarditisa ehokardiografski se registruje disfunkcija leve komore (smanjenje ejeckione frakcije), kao i regionalna hipokinezija/akinezija. Disfunkcija leve komore prati teže oblike COVID-19 oboljenja i smatra se da je prevalenca miokarditisa značajno veća nego što je registrovana, posebno kod težih oblika COVID-19 infekcije, a simptomi mogu perzistirati i nekoliko nedelja nakon preležane infekcije. COVID-19 miokarditis najverovatnije nastaje aktiviranjem T ćelija i makrofaga koji infiltriraju miokard i/ili direktnim oštećenjem kardiomiocita SARS-COV2 virusima, posebno kod fulminantnih formi miokarditisa (6, 7).

Izolovani perikarditis retko se registruje u korelaciji sa COVID-19 infekcijom, ali su perikardna efuzija i pridruženi mioperikarditis registrovani u oko 50% slučajeva miokarditisa registrovanih u okviru infekcije. Mehanizmi koji dovode do perikardne efuzije su povezani sa direktnim miokardnim i perikardnim oštećenjem SARS-COV2 virusima, inflamacijom tokom razvoja ARDS-a i „citokinskom olujom“. Izolovani perikarditis se manifestuje bolom u grudima i ima najčešće benigni tok. Perikardna efuzija može komplikovati kliničku sliku infekcije i produžiti period kliničkog oporavka. Nema jasnog vodiča za tretman perikardnog izliva u okviru COVID-19 infekcije, ali na osnovu više kliničkih studija u terapiji se može koristiti colchicine, kortikosteroidi i NSAIL. Kod velikih izliva i pacijenata koji su hemodinamski nestabilni indikovana je hitna drenaža (perikardiocenteza ili hirurškim putem) (8, 9).

Multiple kohortne studije su pokazale da COVID-19 infekcija može biti okidač za razvoj akutnog koronarnog sindroma (AKS). Pacijenti sa COVID-19 infekcijom imaju 3,4 puta veći rizik za razvoj akutnog koronarnog sindroma tokom prve 2 nedelje od pojave simptoma. Akutni infarkt miokarda (AIM) može se javiti kao inicijalna prezentacija COVID-19 infekcije ili komplikovati njen klinički tok. Jedna danska studija, koja je obuhvatila 5.119 pacijenata sa COVID-19 infekcijom, pokazala je da je incidenca za razvoj AIM pet puta veća tokom 14 dana nakon uspostavljene dijagnoze COVID-19 oboljenja (10). Druga studija u Švedskoj, koja je analizirala 86.742 pacijenta sa simptomima COVID-19 infekcije, pokazala je da je incidenca za razvoj AIM 2,9 puta veća tokom prve nedelje nakon pojave simptoma infekcije (11). Infekcija i posledična inflamacija mogu započeti koronarnu trombozu putem multiplih mehanizama: infiltracija inflamatornim ćelijama aterosklerotičnog plaka (nestabilnost i ruptura plaka), sistemska aktivacija trombocita, koronarna vazokonstrikcija i endotelna disfunkcija. Klinička prezentacija akutnog koronarnog sindroma kod COVID-19 pacijenata može biti: AIM sa ST elevacijom (AIM tip 1), AIM sa

neopstruktivnim koronarnim arterijama (MINOCA), AIM tipa 2 (zbog neusklađenosti između snabdevanja miokarda kiseonikom i zahteva miokarda, a bez opstrukcije koronarne cirkulacije). Na osnovu angiografskih nalaza, nekoliko studija je pokazalo visoku prevalencu neopstruktivne koronarne bolesti kod pacijenata sa COVID-19 infekcijom – od 33% do 44% od onih koji su imali koronarografiju zbog suspektne AIM sa ST elevacijom. Terapija AKS trebalo bi da se sprovodi po važećim ESC preporukama za lečenje AKS sa ST elevacijom i bez ST elevacije (12).

Venske tromboze su česta komplikacija COVID-19 infekcije sa incidencom od 7,4% (13). Hipoksija i imobilizacija predstavljaju glavne etiološke faktore razvoja venskog tromboembolizma (VTE). SARS-COV2 preko ACE2 receptora oštećuje vaskularni endotel i započinje endotelnu inflamaciju i izloženost von Willebrandovom faktoru (vWF) koji ima značajnu ulogu u adheziji i agregaciji trombocita, što doprinosi razvoju tromboze. Neutrofilni aktivirani virusom preko ACE2 receptora oslobađaju medijator zapaljenja (NETs), koji je ključni medijator imunotromboze i preko aktivacije faktora XII započinje se koagulaciona kaskada (14).

Plućni embolizam (PE) predstavlja najtežu tromboembolijsku komplikaciju. Procenjuje se da je sveukupna incidenca PE kod COVID-19 pacijenata između 1,1% i 3,4%, sa porastom na 17% do 27% kod težih formi infekcije. Na autopsijskim studijama, plućna embolija (PE) je bila direktan uzrok smrti kod 33% COVID-19 pacijenata (15). Duboke venske tromboze (DVT) predstavljaju jedan od glavnih uzročnika PE, ali i in situ tromboze mikro i makrovaskularne plućne cirkulacije predstavljaju značajan uzročnik plućnih embolija kod COVID-19 pacijenata. Više retrospektivnih studija je pokazalo da rana primena profilaktičkih doza niskomolekularnih heparina (LMWH) kod svih hospitalizovanih pacijenata sa COVID-19 infekcijom bez kontraindikacija za primenu LMWH smanjuje mortalitet za 34%, a bez povećanog rizika od krvarenja (16).

Kardijalne aritmije se javljaju kod 17% pacijenata sa COVID-19 infekcijom, a kod 50% pacijenata smeštenih u jedinice intenzivne nege. COVID-19 infekcija predstavlja 3,83 puta veći rizik za razvoj aritmija. Aritmije se javljaju dva puta češće kod pacijenata sa povećanim troponinom u serumu. Pojava aritmija predstavlja jedan od najznačajnijih rizika lošije prognoze i povećane incidence intrahospitalne smrti. Aritmije variraju od bradiaritmija (ređe se javljaju), preko sinusne tahikardije i atrijalnih aritmija, od kojih je najčešća atrijalna fibrilacija (81,8% svih aritmija kod hospitalizovanih COVID-19 pacijenata). Povećan nivo troponina kod pacijenata sa postojećim kardiovaskularnim oboljenjem i COVID-19 infekcijom se javlja kod 54,5% hospitalizovanih i predstavlja dodatni rizik za pojavu malignih aritmija, kao što je ventrikularna tahikardija (VT) i ventrikularna fibrilacija (VF), što može dovesti i do iznenadne srčane smrti i srčanog zastoja – 11,5% pacijenata sa prethodnim kardiovaskularnim oboljenjem razvija maligne aritmije, a 5,2% bez kardiovaskularnog oboljenja. Direktno miokardno oštećenje (ishemija i miokarditis), sistemska inflamacija – „citokinska oluja“, respiratorna insuficijencija, elektrolitni disbalans, hiperaktivnost

adrenergičkog sistema (povećani nivoi kateholamina), hiperkoagulabilno stanje i primena lekova koji produžavaju QT interval (hlorokin, azitromicin) predstavljaju okidače i faktore rizika za razvoj aritmija (17).

Srčana insuficijencija (SI) se češće razvija tokom COVID-19 infekcije kod starijih pacijenata sa komorbiditetima: ishemijsko oboljenje srca, hipertenzija i dijabetes i razvoj SI tokom infekcije udruženo je sa lošijom prognozom. Visoki nivoi NT-pro BNP i BNP-a tokom razvoja srčane insuficijencije su povezani sa većim mortalitetom COVID-19 oboljenja (18).

Stres kardiomiopatija ili Takotsubo sindrom se retko javlja kao komplikacija COVID-19 infekcije. Oba pola su jednako zahvaćena, a prosečne godine života su 57 (19). Većina pacijenata ima redukovanu ejakcionu frakciju uz normalni koronarni angiogram i reverzibilnu ventrikularnu disfunkciju sa većom smrtnošću u odnosu na stres kardiomiopatije koje nisu udružene sa infekcijom i češće su kod postmenopausalnih žena. Mogući mehanizmi koji uzrokuju stres kardiomiopatiju su visoki nivoi cirkulišućih kateholamina, direktna citotoksičnost i prenaplašen imuni odgovor (20).

Muškarci oboleli od COVID-19 infekcije imaju veći rizik od žena za teže forme infekcije. Većina pacijenata sa AIM sa ST elevacijom (STEMI) tokom COVID-19 infekcije su muškarci i koronarografijom potvrđenom koronarnom opstrukcijom, dok se kod žena AKS manifestuje neopstruktivnom koronarnom bolešću (MINOCA) ili mikrovaskularnom disfunkcijom. Povećani nivoi ACE2 receptora na kardiomiocitima kod muškarca mogu uticati na lakši ulazak virusa u kardiomiocite, veću virulenciju i veću zastupljenost kardijalnih komplikacija kod muškaraca, uključujući i akutne forme virusnog miokarditisa. Uticaj 17-beta estradiola na T-ćelijski fenotip i funkciju dovodi do značajne razlike u smanjenju redukcije hiperinflamatornog odgovora kod muškaraca, što dovodi i do težeg kliničkog ishoda COVID-19 infekcije. Povećani nivoi D-dimera kod muškaraca više nego kod žena predstavljaju nezavisni prediktor prijema u jedinice intenzivne nege, invazivne mehaničke ventilacije i intrahospitalne smrti (21).

KARDIOVASKULARNE KOMPLIKACIJE NAKON COVID-19 VAKCINACIJE

Kardiovaskularne komplikacije koje se mogu ispoljiti nakon COVID-19 vakcinacije su: miokarditis, perikarditis, tromboembolijski događaji, hipertenzija, akutni koronarni sindrom, stres kardiomiopatija, aritmije i srčani zastoj (22).

Miokarditis i perikarditis su se u 3/4 svih slučajeva javili nakon druge doze mRNA vakcine protiv SARS-COV2 virusa i većinom kod mlađih odraslih. Incidenca mioperikarditisa je prosečno 12,6 slučajeva mioperikarditisa na million doza od druge doze mRNA vakcine životnog doba 12–39 godina, bez prethodne istorije o preležanoj COVID-19 infekciji ili komorbiditetima, sa predominacijom kod muškaraca (79%). Prosečna životna dob za pojavu miokarditisa kod oba pola je bila 24 godine, a kod perikarditisa 24 godine za muškarce a 54 godine za žene. Reda pojava miokarditisa

kod osoba ženskog pola može se objasniti inhibitornom ulogom estrogena na proinflamatorne T ćelije (23). Pojava miokarditisa kod obolelih od COVID-19 se javlja prosečno kod 11 osoba na 100.000 obolelih, a pojava miokarditisa nakon druge doze mRNA vakcine je 1–5/100.000 osoba, a kod muškaraca od 16–30 godina prevalenca miokarditisa je 5 puta češća (1/20000). Najčešća prezentacija mio-perikarditisa je pojava bola u grudima i groznice u periodu od 7 dana (najčešće dva do tri dana) od druge doze mRNA vaccine, udružena sa povišenim troponinom i CRP-om, ST elevacijom na EKG-u i kardijalnom magnetnom rezonancom (CMR) koja ukazuje na miokarditis. Mehanizam nastanka ovih komplikacija nije sasvim jasan, ali molekularna mimikrija može biti potencijalni mehanizam. Antitela na SARS-COV2 “spike” protein ukršteno reaguju sa sličnim sekvencama proteina srca uključujući alfa-miozin (autoimuna reakcija) i dovode do aktivacije imunoloških puteva i disregulacije ekspresije citokina. U nekim slučajevima miokardni mikrotrombi bez infiltracije inflamatornim ćelijama mogli bi biti mogući mehanizam. Lipidne nanopartikule i drugi adjuvansi koji su u sastavu mRNA vakcine ne utiču na imuni i inflamatorni odgovor (24). U većini slučajeva mio-perikarditisi imaju benigni tok nezavisno od terapije (povlačenje simptoma i znakova i normalizacija dijagnostičkih markera), a hospitalizuju se pacijenti sa miokardnim oštećenjem, aritmijama ili hemodinamskom nestabilnošću. U nekoliko slučajeva kod patohistološki potvrđenog miokarditisa koji se razvio tokom 2 nedelje nakon COVID-19 mRNA vakcine tok je bio fulminantan i završio se letalno. Sadašnje preporuke savetuju odlaganje druge doze mRNA vakcine u slučaju pojave mio-perikarditisa nakon prve doze, uz moguće razmatranje aplikacije druge doze vakcine nakon potpune rezolucije simptoma (25).

Vakcinom indukovana imuna trombotička trombocitopenija (VITT) je retko stanje koje se javlja nakon vakcinacije protiv SARS-COV2, posebno nakon aplikacije adenovirusne vektorske vakcine AstraZeneca i Janssen/Johnson&Johnson vakcine. VITT ima nisku incidencu (1/100.000–150.000), sa većom prevalencom kod mlađih žena (mlađih od 50 godina) i pojavom simptoma 4–28 dana nakon vakcinacije (najčešće 8–10. dana) i može imati letalni ishod – stopa mortaliteta je 20–30% (26). VITT se javlja kod osoba bez prethodno poznate predispozicije i poznatih faktora rizika za trombozu, a karakteriše se stvaranjem imunih kompleksa koji se sastoje od antitela usmerenih na trombocitni faktor 4 (PF4), što dovodi do aktivacije trombocita, njihove agregacije i stvaranja tromba – po mehanizmu, kliničkoj slici i biohemijskim parametrima stanje slično heparinom indukovanoj trombocitopeniji (HIT). VITT se najčešće klinički prezentuje trombozom cerebralnih venskih sinusa, ali se često mogu javiti i splanhničke venske tromboze, duboke venske tromboze (DVT), plućne embolije (PE) i arterijske tromboze (27). Tretman tromboza u okviru VITT stanja sastoji se u primeni intravenskih imunoglobulina (IVIg) – 1g/kg tokom 2 dana, primeni kortikosteroida i neheparinskih antikoagulanasa (fondaparinux, argatroban) (28).

Akutni infarkt miokarda (AIM) predstavlja retku, ali potencijalno visoko letalnu komplikaciju nakon primene COVID-19 vakcina. Incidenca AIM je 0,02% i 0,03% zavisno od tipa mRNA vakcina (Pfizer ili Moderna), češće se javlja kod osoba muškog pola i starijih, sa pojavom simptoma najčešće do 24h nakon aplikacije vakcine (češće nakon druge doze vakcine). Za sada su nejasni mehanizmi koji dovode do razvoja infarkta miokarda nakon aplikacije vakcine. Slični mehanizmi koji dovode do vakcinom indukovane tromboze (VITT) mogli bi objasniti većinu slučajeva AIM (29). Kounis sindrom, koji predstavlja alergijsku ili anafilaktičku reakciju na vakcinu, mogao bi biti jedan od mehanizama razvoja AIM – putem različitih mehanizama kao što je alergijski vazospazam i okluzija krvnog suda sa stvaranjem tromba koji je infiltrovan eozinofilima i/ili mast ćelijama. Stres tokom primene vakcine kod starijih osoba sa pridruženim komorbiditetima može dovesti do ishemije i razvoja AIM tipa 2 (nesklad između snabdevanja kiseonikom i zahteva miokarda). Pacijenti kojima je nakon ispoljavanja kliničke slike AIM i potvrde dijagnoze urađena koronarna angiografija (primarna PCI) imali su u 60% slučajeva kulprit leziju na prednjoj desendentnoj arteriji (LAD) (30).

Stres kardiomiopatija (Takotsubo sindrom) je retka komplikacija nakon primene COVID-19 vakcine uz medijanu ispoljavanja jedan do tri dana nakon aplikacije prve ili druge doze vakcine, sa većom incidencom kod osoba ženskog pola (31). Manifestuje se bolom u grudima, neopstruktivnim koronarnim angiogramom uz znake ST elevacije na EKG-u i apikalne hipokinezije na ehokardiografiji. Faktori rizika za razvoj stres kardiomiopatije su pol, životna dob, anksioznost povezana sa aplikacijom vakcine i vrsta vakcine (32).

Najčešće aritmije koje se javljaju nakon COVID-19 vakcinacije su sinusna tahikardija, atrijska fibrilacija i supraventrikularna tahikardija. Klinički se najčešće manifestuju palpitacijama. Nejasno je da li su aritmije povezane sa COVID-19 vakcinacijom ili prisutnim komorbiditetima i koencidencijom vremena pojave aritmija nakon aplikacije vakcina. Prevalenca palpitacija nakon vakcinacije je 0,006%, a prevalenca atrijske fibrilacije je 0,0009% (22). Zabeleženo je nekoliko slučajeva posturalne ortostatske tahikardije koja se javila kod zdravih pacijenata tokom narednih 6 dana od prve doze Pfizer vakcine. Mogući mehanizam nastanka je autoimuna reakcija na adrenergičke receptore u kardiovaskularnom sistemu koji dovode do oštećene vazokonstrikcije koja uzrokuje posturalnu tahikardiju (33).

Hipertenzivna reakcija nakon COVID-19 vakcinacije predstavlja 5,82% svih kardiovaskularnih komplikacija vakcinacije (22). Od svih slučajeva hipertenzivnih reakcija, incidenca hipertenzivnih kriza je 1,3%, a 0,8% je incidenca epizoda "hypertensive urgency". Hipertenzija nakon aplikacije vakcina se javlja kod oba pola i u svim starosnim grupama, a prosečna starosna dob je 73 godine. Stres i efekat „belog mantila“ su doprinoseći faktori u ispoljavanju hipertenzije uz postojeće komorbiditete (34).

Zaključci

COVID-19 vakcinacija ne prevenira samo hospitalizaciju i smanjuje mortalitet COVID-19 infekcije, već smanjuje i komplikacije nastale tokom i nakon infekcije. Rizik za pojavu miokarditisa nakon COVID-19 vakcinacije je 3,24 puta veći tokom 42 dana od prve doze Pfizer-BioNTech mRNA vakcine u kontrastu sa pojavom miokarditisa tokom COVID-19 infekcije gde je rizik 18,28 puta veći u odnosu na populaciju svih starosnih grupa. Pacijenti sa miokarditisom nakon mRNA vakcine imali su kratko vreme hospitalizacije (3–5 dana) i oporavak srčane funkcije tokom 1–5 nedelja nakon inicijalne hospitalizacije (35). COVID-19 vakcinacija značajno redukuje rizik od razvoja tromboza, aritmija i akutne bubrežne insuficijencije tokom SARS-COV2 infekcije i smanjuje rizik od razvoja miokardnog oštećenja i miokarditisa za 1.000 puta u svim starosnim grupama, sa nešto većim rizikom razvoja blažih formi miokarditisa (1–5 puta veći rizik) kod mladih odraslih osoba. Prevalenca tromboza kod COVID-19 pacijenata je 22%, sa porastom incidence na 43% nakon prijema u jedinice intenzivne nege, dok je incidenca trombotičnih događaja nakon COVID-19 vakcinacije mala (manja od 0,001%) (36).

Većina ljudi starijeg životnog doba koji su primili vakcinu imaju komorbiditete i očekivano je da imaju kardiovaskularne događaje kao što je infarkt miokarda, hipertenzija i poremećaji ritma i verovatno neki od kardiovaskularnih događaja nakon aplikacije COVID-19 vakcine se javljaju nezavisno od vakcine, ali se prikazuju kao neželjeni efekti vakcine.

Odnos korist–rizik COVID-19 vakcinacije na pojavu kardiovaskularnih komplikacija snažno prevladava u korist vakcina za sve starosne grupe (stariji od 12 godina) i za oba pola.

Ne postoji sukob interesa.

Reference

1. Saeed S, Tadic M, Larsen TH, Grassi G, Mancia G. Coronavirus disease 2019 and cardiovascular complications: focused clinical review. *J Hypertens.* 2021; 39(7): 1282–1292.
2. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395:1417–1418.
3. Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol.* 2020; 17: 543–58.
4. Sandoval Y, Januzzi JL Jr, Jaffe AS. Cardiac troponin for assessment of myocardial injury in COVID-19: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76: 1244–58.
5. Saeed S, Rajani R. The cardiovascular complications in COVID-19 infection: Focus on acute cardiac injury. *Pak J Med Sci.* 2021; 37(3): 908–912.

6. Ho JS, Sia CH, Chan MY, Lin W, Wong RC. Coronavirus-induced myocarditis: a meta-summary of cases. *Heart Lung*. 2020; 49: 681–5.
7. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, Deo R, Santangeli P, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm*. 2020; 17: 1463–1471.
8. Faraj R, Belkhayat C, Bouchlarhem A, El Aidouni G, Bkiyar H, Housni B. Acute pericarditis revealing COVID-19 infection: case report. *Ann Med Surg*. 2021; 62: 225–7.
9. Kumar R, Kumar J, Daly C, Edroos S. Acute pericarditis as a primary presentation of COVID-19. *BMJ Case Rep*. 2020; 13: e237617.
10. Stefanini GG, Montorfano M, Trabattoni D, Andreini D, Ferrante G, Ancona M, et al. ST-elevation myocardial infarction in patients with COVID-19: clinical and angiographic outcomes. *Circulation*. 2020; 141: 2113–6.
11. Katsoularis I, Fonseca-Rodríguez O, Farrington P, Lindmark K, Fors Connolly A M. Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study. *Lancet*. 2021; 398: 599–607.
12. Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, Yatskar L, Harari R, Shah B, et al. ST-segment elevation in patients with Covid-19 - a case series. *N Engl J Med*. 2020; 382: 2478–80.
13. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020; 46: 1089–98.
14. Al-Gburi S, Beissert S, Günther C. Molecular mechanisms of vasculopathy and coagulopathy in COVID-19. *Biol Chem*. 2021; 402: 1505–1518.
15. Silva B, Rodrigues T, Cunha N, Brito J, Alves Da Silva P, Silverio Antonio P, et al. Pulmonary embolism during the COVID-19 pandemic. *Eur J Preventive Cardiol*. 2021; 28 zwab061.183.
16. Salabei JK, Fishman TJ, Asnake ZT, Ali A, et al. COVID-19 Coagulopathy: Current knowledge and guidelines on anticoagulation. *Heart Lung*. 2021; 50: 357–360.
17. Wang Y, Wang Z, Tse G, Zhang L, Wan EY, Guo Y, et al. Cardiac arrhythmias in patients with COVID-19. *J Arrhythm*. 2020; 36: 827–36.
18. Bader F, Manla Y, Atallah B, Starling RC. Heart failure and COVID-19. *Heart Fail Rev*. 2020; 26: 1–10.
19. Jabri A, Kalra A, Kumar A, Alameh A, Adroja S, Bashir H, et al. Incidence of stress cardiomyopathy during the coronavirus disease 2019 pandemic. *JAMA Netw Open*. 2020; 3: e2014780.
20. Desai HD, Jadeja DM, Sharma K. Takotsubo syndrome a rare entity in patients with COVID-19: an updated review of case-reports and case series. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020; 29: 100604.
21. Ritter O, Kararigas G. Sex-biased vulnerability of the heart to COVID-19. *Mayo Clin Proc*. 2020; 95: 2332–2335.
22. Jeet Kaur R, Dutta S, Charan J, Bhardwaj P, Tandon A, Yadav D, et al. Cardiovascular Adverse Events Reported from COVID-19 Vaccines: A Study Based on WHO Database. *Int J Gen Med*. 2021; 14: 3909–27.

23. Diaz GA, Parsons GT, Gering SK, Meier AR, Hutchinson IV, Robicsek A. Myocarditis and Pericarditis After Vaccination for COVID-19. *JAMA*. 2021; 326(12): 1210–1212.
24. Verma AK, Lavine KJ, Lin CY. Myocarditis after Covid-19 mRNA Vaccination. *N Engl J Med*. 2021; 385(14): 1332–1334.
25. D'Angelo T, Cattafi A, Carerj ML, Booz C, Ascenti G, Cicero G, et al. Myocarditis after SARS-CoV-2 Vaccination: A Vaccine-induced Reaction? *Can J Cardiol*. 2021; 37(10): 1665–7.
26. Marcucci R, Marietta M. Vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia: the elusive link between thrombosis and adenovirus-based SARS-CoV-2 vaccines. *Intern Emerg Med*. 2021; 16(5): 1113–9.
27. McGonagle D, De Marco G, Bridgewood C. Mechanisms of Immunothrombosis in Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia (VITT) Compared to Natural SARS-CoV-2 Infection *J Autoimmun*. 2021; 121: 102662.
28. Rizk JG, Gupta A, Sardar P, Henry BM, Lewin JC, Lippi G, et al. Clinical Characteristics and Pharmacological Management of COVID-19 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia With Cerebral Venous Sinus Thrombosis: A Review. *JAMA Cardiol*. 2021; 6(12): 1451–60.
29. Sung JG, Sobieszczyk PS, Bhatt DL. Acute Myocardial Infarction Within 24 Hours After COVID-19 Vaccination. *Am J Cardiol*. 2021; 156: 129–31.
30. Ozdemir IH, Ozlek B, Ozen MB, Gunduz R, Bayturan O. Type 1 Kounis Syndrome Induced by Inactivated SARS-COV-2 Vaccine. *J Emerg Med*. 2021; 61(4): e71–6.
31. Jani C, Leavitt J, Al Omari O, Dimaso A, Pond K, Gannon S, et al. COVID-19 Vaccine-Associated Takotsubo Cardiomyopathy. *Am J Ther*. 2021; 28(3): 361–4.
32. Fearon C, Parwani P, Gow-Lee B, Abramov D. Takotsubo syndrome after receiving the COVID-19 vaccine. *J Cardiol Cases*. 2021; 24: 223–226.
33. Reddy S, Reddy S, Arora M. A case of postural orthostatic tachycardia syndrome secondary to the messenger RNA COVID-19 vaccine. *Cureus*. 2021; 13: e14837.
34. Meylan S, Livio F, Foerster M, Genoud PJ, Marguet F, Wuerzner G. Stage III hypertension in patients after mRNA-Based SARS-CoV-2 vaccination. *Hypertension*. 2021; 77(6): e56–e57.
35. Kim HW, Jenista ER, Wendell DC, Azevedo CF, Campbell MJ, Darty SN, et al. Patients With Acute Myocarditis Following mRNA COVID-19 Vaccination. *JAMA Cardiol* 2021; 6(10): 1196–201.
36. Sakr Y, Giovini M, Leone M, Pizzilli G, Kortgen A, Bauer M, et al. Pulmonary embolism in patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19) pneumonia: a narrative review. *Ann Intensive Care*. 2020; 10: 124.