

Późna zatorowość płucna u pacjenta z łagodnym przebiegiem COVID-19. Związek z reinfekcją i prowadzonym leczeniem

Tomasz Czerski¹, Monika Landzberg¹, Kamil Mytkowski¹, Krzysztof J. Filipiak² 

¹Oddział Internistyczno-Kardiologiczny, Szpital w Węgrowie

²Instytut Nauk Klinicznych, Uczelnia Medyczna im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Czerski T, et al. Late pulmonary embolism in a patient with a mild COVID-19. An association with reinfection and the instituted treatment. 2022; 17(3): 187–190. DOI: 10.5603/2022.0038. Należy cytować wersję pierwotną

Streszczenie

W tekście opisano przypadek 49-letniego pacjenta bez czynników ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej hospitalizowanego z zatorowością płucną po przebytej chorobie koronawirusowej 2019 (COVID-19) leczonej przez krótki okres amantadyną. Skuteczne leczenie zachowawcze z regresją zmian zakrzepowych nastąpiło po trzech miesiącach. W pracy zawarto rozważania na temat potencjalnych przyczyn wystąpienia zatorowości i ewentualnych zaleceń dotyczących profilaktyki.

Słowa kluczowe: zator tętnicy płucnej, tomografia komputerowa, marskość płuca, COVID-19, profilaktyka

Folia Cardiologica 2022; 17, 3: 191–194

Wstęp

Od początku pandemii choroby koronawirusowej 2019 (COVID-19) wielokrotnie raportowano przypadki zatorowości płucnej wśród pacjentów hospitalizowanych, szczególnie na oddziałach intensywnej terapii, słabiej reprezentowane są opisy przypadków późnych powikłań zakrzepowych u pacjentów z łagodnym przebiegiem zakażenia koronawirusem zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2 (SARS-CoV-2, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) i/lub nadkażeniem bakteryjnym bez innych czynników ryzyka oraz ich ewentualny związek z prowadzoną terapią.

Opis przypadku

Mężczyzna, 49 lat, dotychczas bez wywiadu chorobowego, szczupły (wskaźnik masy ciała 26 kg/m²), przyjęty do

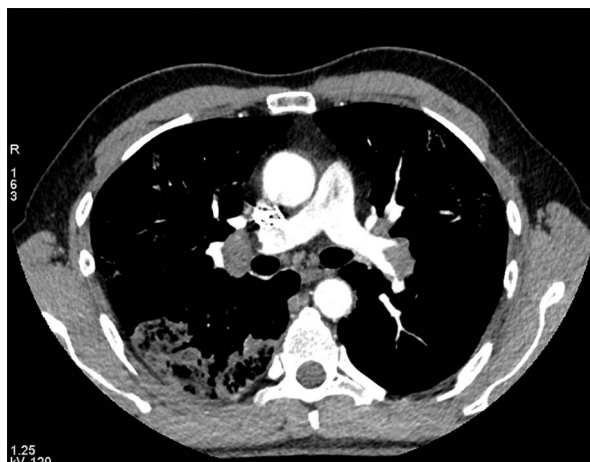
szpitala w 20. dobie od pierwszych objawów zakażenia wirusem SARS-CoV-2 z powodu nieznacznej duszności i występującego od trzech dni krwioplucia oraz stwierdzenia wysokiego stężenia białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) z ujemnym wynikiem testu antygenowego (test BIONOTE® Rapid MERS-CoV Ag Test Kit) przez lekarza rodzinnego. Chory nie był szczepiony przeciwko COVID-19. Zakończenie izolacji zaleconej przez lekarza rodzinnego 8 dni przed przyjęciem. Leczony amantadyną od 5. doby, od początku występowania objawów przez 4 dni, a następnie azytromycyną przez 5 dni. Przy przyjęciu chory w stanie ogólnym dobrym z prawidłowym ciśnieniem tętniczym (skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi 130/90 mm Hg), obniżoną saturacją 94% oraz tachykardią (częstość akcji serca, HR 115/min). W badaniu osłuchowym występowały trzeszczenia u podstawy płuca prawego. Początkowo wykonano badanie tomograficzne klatki

Adres do korespondencji: lek. Tomasz Czerski, Oddział Internistyczno-Kardiologiczny, Szpital w Węgrowie, ul. Kościuszki 201, 07–100 Węgrów, e-mail: czerski4@2com.pl



Rycina 1. Masywne zwłóknienia w płucach ze zmianami marskimi w płacie dolnym PP po przebytych zapaleniu w przebiegu COVID-19

piersiowej bez kontrastu, stwierdzając w oknie płucnym masywne zwłóknienia w płucach ze zmianami marskimi w płacie dolnym płata prawego, które zidentyfikowano jako wtórne, charakterystyczne dla przebytego zapalenia w przebiegu COVID-19, oraz powiększone węzły chłonne w śródpiersiu i we wnętrzu płata prawego (ryc. 1). Po otrzymaniu badań laboratoryjnych: CRP 119 mg/dl; leukocytoza 11,2 G/l; płytki krwi 409 G/l; D-dimery 9496 ng/ml; tropoina 32,6 ng/l; N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) 74 pg/ml; SARS-CoV-2 IgG > 40 000 AU/ml; SARS-CoV-2 IgM 10,98; test w kierunku SARS-CoV-2 wykonany metodą reakcji łańcuchowej polimerazy – ujemny. Uzupełniono diagnostykę o badanie naczyniowe, w którym stwierdzono dużą ilość materiału zatorowego w podziałach obu tętnic płucnych, we wszystkich gałęziach płatowych obustronnie, w największej ilości w gałęziach dolnopłatowych oraz w gałęziach segmentalnych płata dolnego prawej tętnicy płucnej. Niewielka ilość materiału zatorowego w gałęziach segmentalnych płata środkowego prawej tętnicy płucnej i płata dolnego lewej tętnicy płucnej (ryc. 2). W wykonanym badaniu echokardiograficznym: wymiar prawej komory 28 mm; prawa komora/lewa komora 0,8; wymiar tętnicy płucnej 23 mm; przesunięcie amplitudy ruchu pierścienia zastawki trójdzielnej – 28 mm; łagodna niedomykalność trójdzielna z ciśnieniem skurczowym w tętnicach płucnych (PASP, *pulmonary artery systolic pressure*) – 55 mm Hg; czas akceleracji napływu płucnego (ACT, *acceleration time*) – 71 ms. Maksymalna prędkość fali zwrotnej płucnej 1,5 m/s. Pacjenta oszacowano na 79 punktów w skali PESI (*Pulmonary Embolism Severity Index*) (ryzyko niskie), odstąpiono od raportowania pacjenta w systemie multidyscyplinarnego Zespołu Leczenia Zatorowości Płucnej (PERT, *Pulmonary Embolism Response Team*), która ma za zadanie szybką ocenę ryzyka i leczenie pacjentów z ostrą zatorowością płucną. Podjęto decyzję o hospitalizacji



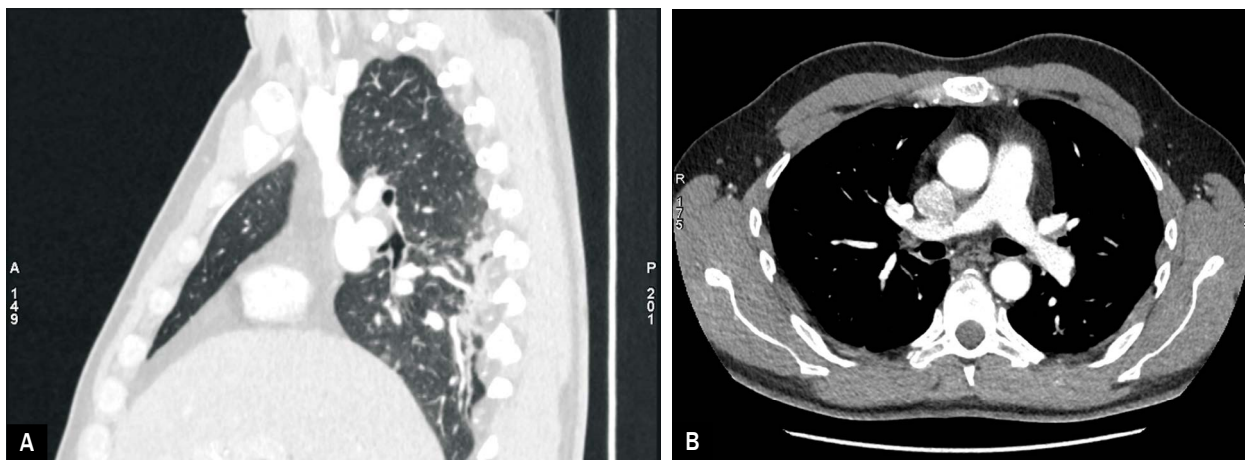
Rycina 2. Masywna zatorowość płucna. Duża ilość materiału zatorowego w podziałach obu tętnic płucnych, we wszystkich gałęziach płatowych obustronnie

na oddziale intensywnej opieki kardiologicznej. Pacjent otrzymał: enoksaparynę 1 mg/kg we wstrzyknięciu podskórnym w dwóch dawkach dobowych, a także ceftriaxon oraz klaritromycynę w podaniu dożylnym. W 5. dobie włączono rywaroksaban w dawce 30 mg/dobę. Podczas kontroli laboratoryjnej w 5. dobie zanotowano spadek CRP do 17 mg/dl i prawidłowe pozostałe parametry zapalne, po 7 dniach w kontrolnym przezklatkowym badaniu echokardiograficznym: spadek parametru PASP do 40 mm Hg i wydłużenie ACT napływu płucnego do 82 ms. Kontynuowano leczenie przeciwkrzepliwie typowym schematem, zmniejszając dawki rywaroksabanu do 20 mg/dobę. Kontrolne badanie echokardiograficzne po 3 miesiącach wykazało ustąpienie cech nadciśnienia płucnego, a w tomografii komputerowej płuc nie wykazano ubytków zakontrastowania w obrębie naczyń płucnych (ryc. 3A, B). W związku z powyższym zdecydowano o odstawieniu rywaroksabanu po 3 miesiącach i włączeniu przewlekłego leczenia sulodeksydem 2 × 2 kapsułki/dobę.

Dyskusja

Opisany przypadek zatorowości płucnej w przebiegu COVID-19 wydaje się typowy, ale w dyskusji pisanej w odległym czasie od tego zdarzenia, gdy poszerzyła się nasza wiedza o konsekwencjach tej pandemii, warto zwrócić, naszym zdaniem, uwagę na cztery aspekty.

Po pierwsze, powikłania zakrzepowo-zatorowe mogą wystąpić także w przypadku łagodnego przebiegu zakażenia SARS-CoV-2. Może mieć to znaczenie w kontekście kolejnych fal pandemii związanych prawdopodobnie z łagodniejszymi pod kątem zjadliwości mutantami. Nie można wykluczyć bezpośredniego prokoagulacyjnego działania wirusa SARS-CoV-2, ale ważniejsze wydają się nieprawidłowości hemostazy związane z ogólnoustrojowym



Rycina 3A. W grzbietowej części płata dolnego płuca P widoczne są plamisto-pasmowate konsolidacje; B. Bez cech zatorowości płucnej. Całkowita regresja zmian zatorowych obecnych w poprzednim badaniu

stanem zapalnym w przebiegu COVID-19, zwłaszcza przebiegającym z nadkażeniem bakteryjnym jak w przedstawionym przypadku [1]. Opisany pacjent leczony był w warunkach domowych, bez unieruchomienia, nie stwierdzano u niego dodatkowych czynników ryzyka, miał początkowo łagodny przebieg gorączkowy, nie stosowano więc u niego leczenia przeciwzakrzepowego. W tego typu grupie opisywano jednak również zatory tętnicy płucnej, średnio po 19 dniach infekcji [2]. To niepokojąca informacja świadcząca o tym, że prokoagulacyjny efekt COVID-19 rozciąga się na okres dłuższy niż 5–7 dni izolacji i samoobserwacji pacjenta. Być może zatem warto mimo wszystko rozszerzać wskazania do profilaktyki przeciwzakrzepowej u części chorych, co sugeruje się w niektórych ze stanowisk ekspertów [3].

Po drugie, mogą istnieć dodatkowe czynniki zwiększające ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, nieuwzględniane w światowej literaturze a istotne dla opisanego polskiego pacjenta. Fakt niezaszczepienia i przebywania w populacji nisko wyszczepionej mógł dodatkowo nasilić przebieg chorobowy nawet u młodej, zdrowej osoby, bez dodatkowych czynników ryzyka zakrzepicy. Polski pacjent niezaszczepiony w pełni lub w ogóle przeciwko COVID-19 (aktualnie 40% obywateli naszego kraju, z przewagą we wschodniej części Polski), w małym stopniu zabezpieczony dodatkową dawką (aktualnie 70% osób nie przyjęło tzw. *boostera*, w większości we wschodniej części kraju) to osoba potencjalnie bardziej narażona na powikłania COVID-19, również zakrzepowo-zatorowe. Polscy pacjenci o takim profilu – jak przedstawiony w opisanym przypadku – przyjmują dodatkowo, bez żadnych uzasadnień lekarskich i wbrew medycynie faktów, amantadynę. Amantadyna podawana u pacjentów z zakażeniem SARS-CoV-2 może wywoływać zgony sercowo-naczyniowe [4]. Lek ten do dzisiaj nie ma żadnych wiarygodnych badań

kwalifikujących go do podawania w zakażeniach SARS-CoV-2 [5], a za skandaliczne i naruszające dobre obyczaje w nauce należy uznać publikowanie niekontrolowanych obserwacji czy badań bez zgody komisji bioetycznej na łamach polskich czasopism naukowych [6]. Co więcej, istnieją obserwacje sugerujące zwiększoną śmiertelność w przebiegu COVID-19 na terenach tych polskich województw, w których odnotowywano dużą sprzedaż amantadyny w szczytach fal pandemicznych [7]. Nierozstrzygnięta pozostaje kwestia, czy jest to wynik stosowania amantadyny, a więc przedłużania fazy przedhospitalizacyjnej i w ten sposób pogorszenia rokowania pacjentów zbyt późno trafiających na oddziały szpitalne, czy być może bezpośredniego – na przykład proarytmicznego działania amantadyny.

Po trzecie, coraz więcej faktów świadczy o potrzebie długotrwałego leczenia takich pacjentów środkami o działaniu przeciwzakrzepowym. W przedstawionym opisie dostne leczenie przeciwkrzepliwe w profilaktyce wtórnej zatorowości płucnej zakończono po 3 miesiącach, traktując zakażenie SARS-CoV-2 jako przemijający czynnik ryzyka, zgodnie z powszechnie obowiązującymi wytycznymi. Zastosowano jednak kontynuację takiego leczenia środkiem o łagodnym działaniu anty-Xa, neutralizującym czynnik kaskady krzepnięcia, ale niepowodującym podwyższonego ryzyka krwawień. Takim lekiem jest sulodeksyd, który, przypomnijmy, znalazł się po raz pierwszy w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących ostrej zatorowości płucnej w 2019 roku [8]. Było to następstwem prospektywnego, randomizowanego, wieloośrodkowego, prowadzonego metodą podwójnego zaślepienia i kontrolowanego grupą placebo, badania klinicznego SURVET, w którym dodatkowe 2-letnie podawanie sulodeksydu po zakończeniu rutynowego leczenia przeciwkrzepliwego po

incydencie zakrzepowo-zatorowym, zmniejszało o połowę ryzyko nawrotu takiego incydentu bez zwiększenia ryzyka krwawienia [9]. W perspektywie danych z pandemii COVID-19 wiemy, że sulodeksyd jest jednym ze sposobów farmakologicznej naprawy i regeneracji śródbłonna, a zwłaszcza jego warstwy zewnętrznej – glikokaliksu [10]. Pojawiają się też pierwsze dane o łagodzeniu objawów zespołów post-COVID oraz *long COVID* w wyniku podawania sulodeksydu [11, 12].

Po czwarte, z perspektywy początku 2022 roku, pojawiły się nowe propozycje algorytmów poszukiwania odległych powikłań po przebyciu łagodnego/umiarkowanego COVID-19, które również uwiarygadniają schemat opieki przyjęty nad opisanym pacjentem. Duże uznanie wzbudził ostatnio model określany „algorytmem hamburskim” [13], w którym proponuje się rutynową ocenę wszystkich pacjentów po przebyciu nawet umiarkowanego i łagodnego COVID-19 w okresie 6–9 miesięcy po przebyciu zakażenia. Opisany pacjent, po obserwacji 3-miesięcznej, która była konieczna w zakresie decyzji o dalszym doustnym leczeniu przeciwkrzepliwym, powinien być zatem skonsultowany jeszcze raz po kolejnych 3–6 miesiącach z oceną czterech narządów: serca, płuc, nerek i układu żylnego, co sugeruje „algorytm hamburski”. W przypadku tego pacjenta obejmowałyby minimum: pełne badanie fizykalne i zebranie wywiadu w kierunku zespołów post-COVID, ocenę stężenia NT-proBNP i D-dimerów, wskaźnik filtracji kłębuszkowej, dokładne badanie osłuchowe płuc i ultrasonografię uciskową układu żylnego kończyn dolnych, ewentualnie innych, dalszych badań, gdyby pierwszy krąg badań to sugerował. Komentarze ekspertów podkreślają wysoką wartość kliniczną „algorytmu hamburskiego” [14], który mógłby być zastosowany u opisanego pacjenta w dalszej obserwacji.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Finansowanie

Brak.

Piśmiennictwo

- Jayarangaiah A, Kariyanna PT, Chen X, et al. COVID-19-associated coagulopathy: an exacerbated immunothrombosis response. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020; 26: 1076029620943293, doi: [10.1177/1076029620943293](https://doi.org/10.1177/1076029620943293), indexed in Pubmed: [32735131](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32735131/).
- Vechi HT, Maia LR, Alves Md. Late acute pulmonary embolism after mild Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a case series. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2020; 62: e63, doi: [10.1590/S1678-9946202062063](https://doi.org/10.1590/S1678-9946202062063), indexed in Pubmed: [32901760](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32901760/).
- Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(5): 1023–1026, doi: [10.1111/jth.14810](https://doi.org/10.1111/jth.14810), indexed in Pubmed: [32338827](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32338827/).
- Bakhati B, Sibi VM, Mekala AP, et al. Amantadine-induced cardiac arrest in a patient with COVID-19. *Cureus.* 2022; 14(1): e21345, doi: [10.7759/cureus.21345](https://doi.org/10.7759/cureus.21345), indexed in Pubmed: [35186602](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35186602/).
- Drożdżal S, Rosik J, Lechowicz K, et al. An update on drugs with therapeutic potential for SARS-CoV-2 (COVID-19) treatment. *Drug Resist Updat.* 2021; 59: 100794, doi: [10.1016/j.drug.2021.100794](https://doi.org/10.1016/j.drug.2021.100794), indexed in Pubmed: [34991982](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34991982/).
- Bodnar W, Aranda-Abreu G, Słaboń-Willand M, et al. The efficacy of amantadine hydrochloride in the treatment of COVID-19 - a single-center observation study. *Pol Merkur Lekarski.* 2021; 49(294): 389–393, indexed in Pubmed: [34919079](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34919079/).
- Filipiak KJ. Wykład pt. „COVID-19; gdzie jesteśmy? Stan na 30.11.2021”. <https://instagram.com/p/CW6d999PznO/> (2022-04-14).
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. ESC Scientific Document Group, The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J.* 2019; 54(3): 543–603, doi: [10.1183/13993003.01647-2019](https://doi.org/10.1183/13993003.01647-2019), indexed in Pubmed: [31473594](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31473594/).
- Andreozzi GM, Bignamini AA, Davì G, et al. SURVET Study Investigators. Sulodexide for the prevention of recurrent venous thromboembolism: the sulodexide in secondary prevention of recurrent deep vein thrombosis (SURVET) study: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation.* 2015; 132(20): 1891–1897, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016930](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016930), indexed in Pubmed: [26408273](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26408273/).
- Yamaoka-Tojo M. Endothelial glycocalyx damage as a systemic inflammatory microvascular endotheliopathy in COVID-19. *Biomed J.* 2020; 43(5): 399–413, doi: [10.1016/j.bj.2020.08.007](https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.08.007), indexed in Pubmed: [33032965](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33032965/).
- Szolnoky G, González-Ochoa AJ. Sulodexide: a benefit for cardiovascular sequelae of long COVID patients? *Clin Appl Thromb Hemost.* 2022; 28: 10760296221084300, doi: [10.1177/10760296221084300](https://doi.org/10.1177/10760296221084300), indexed in Pubmed: [35333125](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35333125/).
- Charfeddine S, Hadjamor HI, Torjmen S, et al. Sulodexide in the treatment of patients with long COVID 19 symptoms and endothelial dysfunction: The results of TUN-EndCOV study. *Arch Cardiovasc Disease Suppl.* 2022; 14(1): 127, doi: [10.1016/j.acvdsp.2021.10.007](https://doi.org/10.1016/j.acvdsp.2021.10.007).
- Petersen EL, Goßling A, Adam G, et al. Multi-organ assessment in mainly non-hospitalized individuals after SARS-CoV-2 infection: the Hamburg City Health Study COVID programme. *Eur Heart J.* 2022; 43(11): 1124–1137, doi: [10.1093/eurheartj/ehab914](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab914), indexed in Pubmed: [34999762](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34999762/).
- Berry C, Bayes HK. Post-COVID-19 illness trajectory in community patients: mostly reassuring results. *Eur Heart J.* 2022; 43(11): 1138–1140, doi: [10.1093/eurheartj/ehac057](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac057), indexed in Pubmed: [35165717](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35165717/).