

Piotr Tomczyk¹, Dominika Tomczyk²

PULMONARY EMBOLISM IN PATIENTS IN ACUTE COVID-19, LONG-COVID AND POST-COVID SYNDROME

ZATOROWOŚĆ PŁUCNA U PACJENTÓW W OSTREJ FAZIE COVID-19, LONG-COVID I ZESPOLE POST-COVID

¹Department of Infectious Epidemiology and Surveillance, National Institute of Public Health NIH - National Research Institute

Zakład Epidemiologii Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego PZH – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie

²7 Naval Hospital with SP ZOZ Clinic in Gdańsk

7 Szpital Marynarki Wojennej z Przychodnią SP ZOZ w Gdańsku

ABSTRACT

COVID-19 is a disease caused by the SARS-CoV-2 virus, which, after entering a living organism, uses the ACE-2 protein as a receptor and several other proteins as cofactors of infection. Disease symptomatology is extensive, involving mostly predominant respiratory symptoms, as well as those of the nervous, gastrointestinal, circulatory and other systems. Incidence of COVID-19 also results in markedly different laboratory findings on the hemostatic system with the predominant feature of increased D-dimer levels. In the pathogenesis of thromboembolic complications in COVID-19, all elements of Virchow's triad are involved: endothelial damage, coagulation disorders and blood flow disorders. Coagulopathy increases with the severity of the clinical course of COVID-19. One of the causes of mortality associated with COVID-19 is pulmonary embolism. SARS-CoV-2 infection increases the risk of thromboembolic complications not only in the acute period of the disease. Also in the period of about a month after recovery, there is an increased risk of venous thrombosis and consequently, life-threatening pulmonary embolism. The classic biomarker of pulmonary embolism in the general population is D-dimers. Among imaging studies, the gold standard for diagnosing this disease is computed tomography of the pulmonary arteries (CTPA). Other useful diagnostic tests are ventilation-perfusion lung scintigraphy (VQ Scans) or echocardiography. Currently reviewed guidelines and recommendations recommend extensive thromboprophylaxis in COVID-19 patients in both acute and chronic phases of the disease.

Keywords: *COVID-19, pulmonary embolism, laboratory and imaging diagnostics, thromboprophylaxis*

STRESZCZENIE

COVID-19 jest chorobą wywołaną przez wirusa SARS-CoV-2, który po wnikięciu do żywego organizmu wykorzystuje białko ACE-2 jako receptor oraz kilka innych białek w roli kofaktorów zakażenia. Symptomatologia chorobowa jest bardzo rozległa, obejmuje przeważnie dominujące objawy ze strony układu oddechowego, a także ze strony układów: nerwowego, pokarmowego, krążenia i innych. Zachorowanie na COVID-19 powoduje także znaczne odmienności badań laboratoryjnych w zakresie układu hemostazy z dominującą cechą zwiększenia stężenia dimeru D. W patogenezie powikłań zakrzepowo-zatorowych w COVID-19 biorą udział wszystkie elementy triady Virchowa: uszkodzenie śródbłonna, zaburzenia krzepnięcia oraz zaburzenia przepływu krwi. Koagulopatia narasta wraz z ciężkością przebiegu klinicznego COVID-19. Jedną z przyczyn śmiertelności związanej z COVID-19 jest zatorowość płucna. Infekcja SARS-CoV-2 zwiększa ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych nie tylko w ostrym okresie choroby. Również w okresie około miesiąca po wyzdrowieniu, występuje zwiększone ryzyko powstania zakrzepicy żyłnej i w konsekwencji, groźnej dla życia zatorowości płucnej. Klasycznym biomarkerem zatorowości płucnej w populacji ogólnej są D-dimery. Spośród badań obrazowych, złotym standardem w rozpoznaniu tej choroby jest tomografia komputerowa tętnic płucnych (CTPA).

Innymi przydatnymi badaniami diagnostycznymi są: wentylacyjno-perfuzyjna scyntygrafia płuc (VQ Scans) czy badanie echokardiograficzne. Obecnie analizowane wytyczne i zalecenia rekomendują szeroką profilaktykę przeciwzakrzepową u chorych na COVID-19 zarówno w fazie ostrej jak i przewlekłej choroby.

Słowa kluczowe: COVID-19, zatorowość płucna, diagnostyka laboratoryjna i obrazowa, profilaktyka przeciwzakrzepowa

INTRODUCTION

COVID-19, a disease caused by the SARS-CoV-2 virus, has proven to be a condition with a complex pathogenesis with a high mortality rate among the elderly, but also many cases of death and severe courses in younger people that were difficult to explain with comorbidities. It turned out that the virus, entering the body via the droplet route (the fecal-oral route is also likely) (1), by using the common ACE-2 protein as a receptor and several proteins as binding cofactors, infects numerous cells of the body, not limited to the epithelium of the upper and lower respiratory tract. This results not only in a rich symptomatology of the disease, where in addition to pulmonary symptoms (fever, dry cough, shortness of breath, fatigue), olfactory and taste disorders, numerous neurological and psychiatric symptoms (indicating neurotropism of the virus), but also gastrointestinal (diarrhea, anorexia, nausea, vomiting, abdominal pain or gastrointestinal bleeding), dermatological, liver, pancreas, kidney and other organ damage are observed (2). The course of the disease includes a wide spectrum of symptoms of varying intensity over a fairly wide range of time. Depending on the duration, we distinguish:

- COVID-19 acute: COVID-19 complaints and symptoms last up to 4 weeks;
- COVID-19 prolonged symptomatic: complaints and symptoms of COVID-19 last from 4 to 12 weeks;
- post-COVID-19 syndrome: complaints and symptoms, developing during or after COVID-19, last longer than 12 weeks and are not due to another diagnosis (3).

Based on the results of numerous studies conducted worldwide in this group of patients, it can be concluded that one of the most important systems that is significantly disrupted by viral infection and leads to severe complications that threaten the lives of patients is the hemostatic system (4). Studies show that COVID-19 caused by the SARS-CoV-2 coronavirus is associated with an increased risk of thromboembolic incidents in both the venous and arterial beds (2). It is now known that the predominant coagulopathy in patients infected with SARS-CoV-2 is hypercoagulability. Its sequelae in the form of clots and congestion in the blood vessels of various

WSTĘP

COVID-19, czyli choroba wywoływana przez wirusa SARS-CoV-2, okazała się schorzeniem o złożonej patogenezie z wysoką śmiertelnością wśród osób starszych, ale też wieloma przypadkami zgonów i ciężkich przebiegów u osób młodszych, które trudno było wyjaśnić schorzeniami współistniejącymi. Okazało się, że wirus, przedostając się do organizmu drogą kropelkową (prawdopodobna jest również droga fekalno-oralna) (1), poprzez wykorzystywanie powszechnego białka ACE-2 jako receptora oraz kilku białek jako kofaktorów wiązania, zakaża liczne komórki organizmu, nie ograniczając się tylko do nabłonka górnych i dolnych dróg oddechowych. Powoduje to nie tylko bogatą symptomatologię choroby, gdzie poza objawami ze strony płuc (gorączka, suchy kaszel, duszność, zmęczenie) obserwuje się zaburzenia węchu i smaku, liczne objawy neurologiczne i psychiatryczne (wskazujące na neurotropizm wirusa), lecz także żołądkowo-jelitowe (biegunka, jadłowstręt, nudności, wymioty, bóle brzucha czy krwawienie z przewodu pokarmowego), dermatologiczne, uszkodzenia wątroby, trzustki, nerek i innych narządów (2). Przebieg choroby obejmuje szerokie spektrum objawów o różnej intensywności w dość szerokim zakresie czasowym. W zależności od czasu trwania wyróżniamy:

- COVID-19 ostry: dolegliwości i objawy COVID-19 trwają do 4 tygodni;
 - COVID-19 przedłużający się objawowy: dolegliwości i objawy COVID-19 trwają od 4 do 12 tygodni;
 - zespół post-COVID-19: dolegliwości i objawy, rozwijające się w trakcie lub po przebyciu COVID-19, trwają dłużej niż 12 tygodni i nie wynikają z innego rozpoznania (3).
- Na podstawie wyników licznych badań prowadzonych na całym świecie w tej grupie pacjentów można stwierdzić, że jednym z najważniejszych układów, który ulega istotnemu zaburzeniu w wyniku infekcji wirusowej i prowadzi do ciężkich powikłań zagrażających życiu chorych, jest układ hemostazy (4). Badania wykazują, że COVID-19 wywołany przez koronawirusa SARS-CoV-2 wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych zarówno w łożysku żylnym, jak i tętniczym (2). Obecnie wiadomo, że dominującą koagulopatią u chorych zakażonych SARS-CoV-2 jest nadkrzepliwość. Jej następstwem w postaci zakrzepów i zatorów w naczyniach krwionośnych różnych narządów, które w połączeniu

organs, which, combined with thrombocytopenia (immune thrombocytopenia caused by the formation of immune complexes on the surface of platelets, resulting in their removal by the reticuloendothelial system), lead to severe homeostatic disorders in some patients, require treatment in the intensive care unit (ICU) setting (4). Based on laboratory determinations of viral genotypes in the course of the pandemic, so far 10 SARS-CoV-2 variants have been identified, denoted numerically from 0 to 8 or colloquially according to the country where the virus was first detected. The number 0 is the Wuhan variant, 1 is the British variant (alpha), 2 is the South African variant (beta), 8 is the Indian variant (delta), etc. (5).

Analysis of D-dimer determinations in patients with COVID-19 has shown that thrombotic complications after the onset of virus mutation processes to currently isolated variants are most at risk for infection with the B.1.617 variant of the virus (delta variant) (6).

The purpose of this paper is to present current scientific data and expert guidelines for assessing the risk of pulmonary embolism as a severe complication of SARS-CoV-2 virus infection.

DISSIMILARITIES OF HEMOSTASIS LABORATORY TESTS IN COVID-19 PATIENTS

The most characteristic abnormality in hemostasis laboratory test results in COVID-19 patients requiring hospitalization is increased D-dimer levels. In a study conducted in China, increased D-dimer levels were found in 260 of 560 (46%) COVID-19 patients. In another Chinese study, mean D-dimer levels were lower (0.61 µg/ml; range 0.35-1.29; normal: <0.50 µg/ml) in SARS-CoV-2-infected patients who subsequently recovered, compared with those whose disease led to death (2.12 µg/ml; 0.77-5.27) (7).

Increased D-dimer levels are the most common and earliest occurring, and the most characteristic indicator of hemostatic dysfunction found in COVID-19 patients, and studies indicate the prognostic significance of elevated D-dimer levels (2, 4).

According to the recommendation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), SARS-CoV-2 infected patients with a significant (defined as 3-4 times the upper limit of normal) increase in blood D-dimer levels should be hospitalized for further diagnosis and treatment, even if there are no other signs of infection (8).

Most COVID-19 patients have mild thrombocytopenia. It may be more severe in severe COVID-19, and its degree may have prognostic

z trombocytopenią (trombocytopenia immunologiczna spowodowana tworzeniem się kompleksów immunologicznych na powierzchni płytek krwi, co powoduje ich usunięcie przez układ siateczkowo-śródbłonkowy) prowadzą u części pacjentów do ciężkich zaburzeń homeostazy, wymagają leczenia w warunkach oddziału intensywnej terapii (OIT) (4).

Na podstawie laboratoryjnych oznaczeń genotypów wirusa w przebiegu pandemii, dotychczas wyodrębniono 10 wariantów SARS-CoV-2 oznaczanych liczbowo od 0 do 8 lub potocznie w zależności od państwa, gdzie po raz pierwszy danego wirusa wykryto. Liczba 0 to wariant Wuhan, 1 – wariant brytyjski (alfa), 2 – południowoafrykański (beta), 8 – indyjski (delta) itd. (5).

Analiza oznaczeń stężenia D-dimeru u pacjentów z COVID-19 wykazała, że powikłania zakrzepowe po rozpoczęciu procesów mutacji wirusa do obecnie izolowanych wariantów najbardziej zagrażają w przypadku infekcji wariantem B.1.617 wirusa (wariant delta) (6).

Celem pracy jest przedstawienie aktualnych danych naukowych oraz wytycznych eksperckich, dotyczących oceny ryzyka zatorowości płucnej jako ciężkiego powikłania zakażenia wirusem SARS-CoV-2.

ODMIENNOŚCI BADAŃ LABORATORYJNYCH Z ZAKRESIE HEMOSTAZY U CHORYCH NA COVID-19

Najbardziej charakterystycznym odchyleniem od normy w wynikach badań laboratoryjnych hemostazy u pacjentów z COVID-19 wymagających hospitalizacji jest zwiększone stężenie dimeru D. W badaniu przeprowadzonym w Chinach zwiększone stężenie dimeru D stwierdzono u 260 spośród 560 (46%) chorych na COVID-19. W innym chińskim badaniu, średnie stężenie dimeru D było mniejsze (0,61 µg/ml; zakres 0,35-1,29; norma: <0,50 µg/ml) u pacjentów zakażonych SARS-CoV-2, którzy następnie wyzdrowieli, w porównaniu z tymi, u których choroba doprowadziła do zgonu (2,12 µg/ml; 0,77-5,27) (7).

Zwiększone stężenie D-dimerów jest najczęściej i najwcześniej występującym oraz najbardziej charakterystycznym wskaźnikiem zaburzenia układu hemostazy występującym u chorych na COVID-19. Badania wskazują na istotne znaczenie prognostyczne podwyższonego stężenia D-dimerów (2, 4).

Zgodnie z zaleceniem International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) pacjentów zakażonych SARS-CoV-2 z istotnym (zdefiniowanym jako 3-4-krotność górnej granicy normy) zwiększeniem stężenia dimeru D we krwi, powinno się hospitalizować w celu przeprowadzenia dalszej diagnostyki i leczenia, nawet jeśli nie ma innych objawów zakażenia (8).

U większości chorych na COVID-19 występuje łagodna małopłytkowość. Może być ona bardziej na-

significance (2). Studies published to date show that thrombocytopenia, defined as a reduction in platelet count $<150,000/\mu\text{l}$. A meta-analysis of 9 studies showed that platelet counts are statistically significantly lower in severe COVID-19 clinical course with respiratory failure and that decreasing platelet counts correlate with increased mortality in COVID-19 patients (8).

Fibrinogen levels in COVID-19 patients are at the upper limit of normal or elevated (sometimes significantly) as a result of increased inflammation (2). However, a sudden decrease in fibrinogen levels $<1.0\text{ g/L}$ shortly before death was typical of many COVID-19 patients (7, 8).

The activated partial thromboplastin time (APTT), which reflects the coagulation process dependent on the coagulation factors of the so-called intrinsic pathway (coagulation factors XII, XI, IX and VIII) and the common pathway (coagulation factors X, V, II and I), is longer in the group of COVID-19 patients who subsequently died compared to the group of patients who survived, although the difference was not statistically significant (8).

Studies indicate that prothrombin time (PT) – an indicator of the clotting process that depends on the so-called extrinsic pathway – is prolonged in COVID-19 patients requiring ICU hospitalization (compared to other hospitalized patients) and in patients who died (compared to patients who survived) (2). The Chinese authors showed that PT measured at the time of hospital admission was slightly longer in COVID-19 patients who subsequently died (15.6 sec; 14.4-16.3) compared to PT in patients who survived (13.6 sec; 13.0-14.3) – the range of normal PT values in this study: 11,5-14,5 s. PT was minimally longer at the time of hospitalization in patients requiring ICU treatment (12.2 s; 11.2-13.4) compared to COVID-19 patients who did not require ICU treatment (10.7; 9.8-12.1). ISTH experts caution against presenting PT determination results in terms of the international normalized ratio (INR), for subtle differences in PT length become invisible when PT is converted to INR (4). Prolongation of PT while APTT is more often found to be within reference values may indicate that hemostatic disturbances in SARS-CoV-2 infection are mainly related to the extrinsic coagulation pathway.

CLINICAL PICTURE OF COAGULOPATHY IN THE COURSE OF SARS-COV-2 INFECTION

Initially, SARS-CoV-2 infection manifests itself with fever, muscular weakness, coughing and shortness of breath, less frequently with headache, diarrhea, nausea and vomiting, and impaired taste and smell sensation. The virus is transmitted with

silona w ciężkim COVID-19, a jej stopień może mieć znaczenie prognostyczne (2). Z dotychczas opublikowanych badań wynika, że małopłytkowość, definiowaną jako zmniejszenie liczby płytek krwi $<100\ 000/\mu\text{l}$, stwierdza się w chwili przyjęcia do szpitala jedynie u 5% pacjentów zakażonych SARS-CoV-2. U 70-95% chorych na COVID-19 o cięższym przebiegu klinicznym liczba płytek wynosiła $<150\ 000/\mu\text{l}$. Metaanaliza 9 badań wykazała, że liczba płytek jest istotnie statystycznie mniejsza w przypadku ciężkiego przebiegu klinicznego COVID-19, przebiegającego z niewydolnością oddechową i że zmniejszanie się liczby płytek krwi koreluje ze zwiększeniem śmiertelności chorych na COVID-19 (8).

Stężenie fibrynogenu u chorych na COVID-19 jest na górnej granicy normy lub podwyższone (nieraz znacznie) jako wynik nasilonego stanu zapalnego (2). Nagłe zmniejszenie stężenia fibrynogenu $<1,0\text{ g/l}$ niedługo przed śmiercią było jednak typowe dla wielu chorych na COVID-19 (7, 8).

Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT), który odzwierciedla proces krzepnięcia zależny od czynników krzepnięcia tzw. szlaku wewnątrzpochodnego (czynniki krzepnięcia XII, XI, IX i VIII) oraz drogi wspólnej (czynniki krzepnięcia X, V, II i I) jest dłuższy w grupie chorych na COVID-19, którzy następnie zmarli, w porównaniu z grupą chorych, którzy przeżyli, choć różnica nie była istotna statystycznie (8).

Badania wskazują, że czas protrombinowy (PT) – wskaźnik procesu krzepnięcia zależny od tzw. szlaku zewnątrzpochodnego – jest wydłużony u chorych na COVID-19 wymagających hospitalizacji na OIT (w porównaniu do pozostałych chorych hospitalizowanych) oraz u chorych, którzy zmarli (w porównaniu do chorych, którzy przeżyli) (2). Autorzy chińscy wykazali, że PT zmierzony w chwili przyjęcia do szpitala był nieznacznie dłuższy u pacjentów z COVID-19, którzy następnie zmarli (15,6 s; 14,4-16,3) w porównaniu z PT u chorych, którzy przeżyli (13,6 s; 13,0-14,3) – zakres wartości prawidłowych PT w tym badaniu: 11,5-14,5 s. PT był w chwili hospitalizacji minimalnie dłuższy u pacjentów wymagających leczenia na OIOM (12,2 s; 11,2-13,4) w porównaniu z pacjentami z COVID-19, którzy nie wymagali leczenia na OIOM (10,7; 9,8-12,1). Eksperti ISTH przestrzegają przed przedstawianiem wyników oznaczeń PT w postaci międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR), albowiem subtelne różnice w długości PT stają się niewidoczne po przeliczeniu PT na INR (4). Wydłużenie PT przy jednoczesnym częściej stwierdzanym APTT w granicach wartości referencyjnych może świadczyć, że zaburzenia hemostazy przy zakażeniu SARS-CoV-2 są związane głównie z zewnątrzpochodnym szlakiem krzepnięcia.

the bloodstream and localized mainly in the lungs, gastrointestinal tract and heart – organs with angiotensin-converting enzyme type 2, which is also a receptor for SARS-CoV-2, on its cells (8). In the pathogenesis of thromboembolic complications in COVID-19, all elements of Virchow's triad are involved: endothelial damage, coagulation disorders and blood flow disorders (4). Coagulopathy increases with the severity of the clinical course of COVID-19 (2). Invasion of SARS-CoV-2 virus into endothelial cells leads to their activation, which initiates local inflammation. This promotes increased vascular permeability, and impaired production of nitric oxide and prostacyclin impairs their anticoagulant properties. Activation of neutrophils leads to the formation of neutrophil extracellular traps (NETs), which can promote thrombosis. Endothelial activation also results in the second element of the triad – increased expression of plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1), tissue factor (TF) and von Willebrand factor (vWF) release. The activity of thrombomodulin and tissue plasminogen activator (TF) decreases. The third element of Virchow's triad is abnormal blood flow in blood vessels. In patients with COVID-19 treated in the ICU, it occurs due to immobilization and as a result of angiopathies arising from exacerbation of chronic cardiovascular diseases, diabetes, renal failure and age-related frailty (3).

Studies have shown that coronaviruses increase the risk of arterial and venous thromboembolism by inducing inflammatory reactions that are aggravated by immobility and local hypoxia and disseminated intravascular coagulation (DIC) in patients (9). In an attempt to summarize the observed abnormalities, it is possible to put forward the thesis that much more often than with acute DIC or SIC (sepsis-induced-coagulopathy), we may be dealing with a previously unobserved pattern of coagulopathy in patients infected with SARS-CoV-2 virus. In a paper published in the June 2020 issue of *Critical Care*, Iba et al. described the changes in hemostatic system observed in this group of patients as COVID-19-associated coagulopathy (CAC). Characteristic elements of CAC are:

- the presence of high levels of D-dimer and fibrinogen,
- the absence of diagnostically significant prolongation of clotting times,
- the absence of severe thrombocytopenia,
- the predominance of thromboembolic over hemorrhagic complications (6).

It should not be forgotten that in addition to changes in the microcirculation (DIC/CAC), COVID-19 patients are also prone to develop thromboses in larger vessels (8). It is estimated that the rate of thrombotic

OBRAZ KLINICZNY KOAGULOPATII W PRZEBIEGU ZAKAŻENIA SARS-COV-2

Początkowo zakażenie SARS-CoV-2 objawia się gorączką, osłabieniem mięśniowym, kaszlem i dusznością, rzadziej bólem głowy, biegunką, nudnościami i wymiotami oraz zaburzeniami odczuwania smaku i węchu. Wirus przenosi się z prądem krwi i umiejscawia głównie w płucach, przewodzie pokarmowym i sercu – narządach, w których na komórkach znajduje się konwertaza angiotensyny typu 2, będąca również receptorem dla SARS-CoV-2 (8). W patogenezie powikłań zakrzepowo-zatorowych w COVID-19 biorą udział wszystkie elementy triady Virchowa: uszkodzenie śródbłonna, zaburzenia krzepnięcia oraz zaburzenia przepływu krwi (4). Koagulopatia narasta wraz z ciężkością przebiegu klinicznego COVID-19 (2). Inwazja wirusa SARS-CoV-2 do komórek śródbłonna prowadzi do ich aktywacji, co zapoczątkowuje lokalny stan zapalny. Promuje to zwiększoną przepuszczalność naczyń, a zaburzenie wytwarzania tlenku azotu oraz prostacykliny upośledza ich właściwości przeciwzakrzepowe. Aktywacja neutrofilów prowadzi do formowania zewnątrzkomórkowych pułapek neutrofilowych (ang. *neutrophil extracellular traps* – NETs), które mogą sprzyjać zakrzepicy. Aktywacja śródbłonna powoduje również wystąpienie drugiego elementu triady – większą ekspresję inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (*plasminogen activator inhibitor type 1* – PAI-1), czynnika tkankowego (*tissue factor* – TF) i uwalnianie czynnika von Willebranda (*von Willebrand factor* – vWF). Zmniejsza się aktywność trombomoduliny i tkankowego aktywatora plazminogenu (*tissue plasminogen activator*). Trzecim elementem triady Virchowa jest nieprawidłowy przepływ krwi w naczyniach krwionośnych. U chorych z COVID-19 leczonych w OIT występuje on z powodu unieruchomienia oraz na skutek angiopatii powstających w wyniku zaostrzenia chorób przewlekłych układu krążenia, cukrzycy, niewydolności nerek oraz związanej z wiekiem kruchości (3).

Badania wykazały, że koronawirusy zwiększają ryzyko wystąpienia tętniczej i żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej poprzez wywoływanie reakcji zapalnych, które są spotęgowane bezruchem i miejscowym niedotlenieniem oraz rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (*disseminated intravascular coagulation*, DIC) u pacjentów (9).

Podejmując próbę podsumowania obserwowanych zaburzeń, można przedstawić tezę, że znacznie częściej niż z ostrym DIC lub SIC (koagulopatia wywołana sepsą, ang. *sepsis-induced-coagulopathy*), u pacjentów zakażonych wirusem SARS-CoV-2 możemy mieć do czynienia z nieobserwowanym dotąd wzorcem koagulopatii. W opublikowanej w czerwcu 2020 r. w „*Critical Care*” pracy Iba i wsp. określili zmiany układu hemos-

complications, depending on the severity of the disease and location (arterial and venous thrombosis), ranges from 10-69%. This situation occurs despite the use of standard thromboprophylaxis (2).

Patients with COVID-19 are at increased risk of venous thromboembolism (VTE). In particular, COVID-19 patients admitted to the ICU have a high complication rate of VTE (about 10-30%) compared to COVID-19 patients in general wards (VTE incidence of about 6%). Importantly, most of these patients were receiving standard or higher dose thromboprophylactic therapy at the time of VTE diagnosis (11). In most COVID-19 patients, there was no association between traditional major risk factors (age, history of VTE, history of malignancy, smoking and cardiovascular comorbidities, including diabetes, hypertension, chronic heart failure and coronary artery disease) and VTE (12). The incidence of arterial thrombosis has been studied in small series and appears to be much lower than venous thromboembolism. A recent review study reported that the rate of arterial thrombosis in COVID-19 ranges from 2.8 to 3.8% (13).

PULMONARY EMBOLISM - ONE OF THE MOST SERIOUS COMPLICATIONS OF COVID-19

Because of the thromboembolic risk inherent in COVID-19, patients with this infection are highly predisposed to Pulmonary Embolism (PE). Patients diagnosed with COVID-19 are at risk for PE even in the absence of regular risk factors (14, 15). Acute pulmonary embolism is a cause of clinical deterioration in viral pneumonias, including SARS-CoV-2 infection (15).

Restricted mobility is the most common risk factor for PE and is present in 45% of patients with venous thromboembolism (VTE) complicating COVID-19, and a sedentary lifestyle is widely recognized to be closely associated with VTE (16). A meta-analysis including 4,382 patients hospitalized with COVID-19 showed an incidence of PE of 17.6%, with a significantly higher incidence among patients with severe disease (i.e., admitted to the intensive care unit) compared to other patients (i.e., not admitted to the intensive care unit): 21.7% vs. 12.5% (17). These observations confirm the reports of the Hong Kong researchers: among 170 patients with COVID-19, 20 (11.8%) were positive for PE, compared to 45 of 526 (8.6%) in patients without COVID-19. Among intubated patients (severe and very severe patients), 7 of 23 patients with COVID-19 (30.4%) had PE, compared to 6 of 33 patients without COVID-19 (18.2%). After diagnostic respiratory imaging (vascular CT

tazy obserwowane w tej grupie pacjentów jako koagulopatię związaną z COVID-19 (ang. *COVID-19-associated coagulopathy* – CAC). Charakterystycznymi elementami CAC są:

- obecność dużego stężenia D-dimeru i fibrynogenu,
- brak istotnego diagnostycznie wydłużenia czasów krzepnięcia,
- brak ciężkiej małopłytkowości,
- dominacja powikłań zakrzepowo-zatorowych nad krwotocznymi (6).

Nie można zapominać, że poza zmianami w mikrokroążeniu (DIC/CAC) chorzy na COVID-19 wykazują także skłonność do rozwoju zakrzepów w większych naczyniach (8). Szacuje się, że częstość powikłań zakrzepowych w zależności od ciężkości choroby i lokalizacji (zakrzepica tętnicza i żylna) waha się od 10-69%. Taka sytuacja ma miejsce pomimo stosowania standardowej profilaktyki przeciwzakrzepowej (2).

Pacjenci z COVID-19 są narażeni na zwiększone ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ, ang. *Venous Thromboembolism*, VTE). W szczególności pacjenci z COVID-19 przyjęci do OIT wykazują wysoką częstość powikłań w postaci występowania VTE (około 10-30%) w porównaniu z pacjentami z COVID-19 na oddziałach ogólnych (częstość występowania VTE około 6%). Co istotne, większość tych pacjentów otrzymywała standardową lub wyższą dawkę terapii trombotoprolaktycznej w momencie rozpoznania VTE (11). U większości pacjentów z COVID-19 nie stwierdzono związku między tradycyjnymi głównymi czynnikami ryzyka (wiek, choroba VTE w wywiadzie, historia nowotworów złośliwych, palenie tytoniu i współistniejące choroby układu sercowo-naczyniowego, w tym cukrzyca, nadciśnienie, przewlekła niewydolność serca i choroba wieńcowa) a VTE (12). Częstość występowania zakrzepicy tętniczej była badana w małych seriach i wydaje się być znacznie mniejsza niż żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. W niedawnych badaniach przeglądowych odnotowano, że odsetek przypadków zakrzepicy tętniczej w przebiegu COVID-19 mieści się w zakresie od 2,8 do 3,8% (13).

ZATOROWOŚĆ PŁUCNA – JEDNO Z NAJPOWAŻNIEJSZYCH POWIKŁAŃ COVID-19

Ze względu na ryzyko zakrzepowo-zatorowe charakterystyczne dla COVID-19, pacjenci cierpiący na tę infekcję są wysoce predysponowani do zatorowości płucnej (ang. *Pulmonary Embolism*, PE). Pacjenci, u których zdiagnozowano COVID-19 są narażeni na ryzyko wystąpienia PE nawet przy braku regularnych czynników ryzyka (14, 15). Ostra zatorowość płucna jest przyczyną pogorszenia stanu klinicznego w wi-

scan) within 1 day of COVID-19 diagnosis, 14 of 99 patients with COVID-19 (14.1%) had PE, compared to 29 of 375 patients without COVID-19 (7.7%) (18). Unfortunately, SARS-CoV-2 infection increases the risk of thromboembolic complications not only in the acute period of the disease. Also in the period of about a month after recovery (COVID prolonged symptomatic, post-COVID-19) there is an increased risk of VTE and, consequently, life-threatening PE. The incidence of embolism during this period can reach 2%. Some of the sudden deaths observed in post-COVID-19 healers were due to PE (3).

Male gender is significantly associated with a higher rate of PE diagnosis. In a meta-analysis involving more than 3 million reported global cases of COVID-19, men were almost three times more likely to require ICU admission and had a 40% higher probability of death than women. This advantage may be explained by sex differences in the immune system. The effect of androgens on endothelial function is also suspected to be a contributing factor, making male gender a potential risk factor for thromboembolic lesions, even more so in the context of COVID-19 (17).

In a study of the U.S. population 1-12 months after infection with SARS-CoV-2, 26 disease entities were listed that could be complications of the infection. The illnesses involved multiple systems and included cardiovascular, respiratory, hematopoietic, urinary, endocrine, gastrointestinal, musculoskeletal, neurological and psychiatric symptoms. In the 18-64 and ≥ 65 age groups, the highest risk ratios (RR) were for acute pulmonary embolism (RR = 2.1 and 2.2) (7).

Given that symptomatic Deep Vein Thrombosis (DVT) is much less frequently observed in PE in COVID-19 patients, the hypothesis has been proposed that thrombotic events are not actually embolisms, but rather primary pulmonary thromboses (11, 19).

Excessive, unexpected right ventricular overload has been observed in COVID-19 patients with PE. Right ventricular systolic dysfunction has previously been described in COVID-19 patients without PE due to the release of vasoactive mediators such as serotonin, thromboxane and histamine in response to acute hypoxic injury and platelet-rich clots, which may have contributed to right-sided cardiac strain in these patients (17). Among patients with COVID-19 and PE for whom echocardiographic results were available, right-sided cardiac burden was associated with greater embolic burden. Since an estimated 25% of the pulmonary vasculature must be obstructed for pulmonary hypertension to occur, and since acute right-sided heart failure requires more than 50% occlusion of pulmonary arterial vessels, it is not surprising to observe higher rates of right ventricular

rusowych zapaleniach płuc, w tym w infekcji SARS-CoV-2 (15).

Ograniczona możliwość poruszania się jest najczęstszym czynnikiem ryzyka PE i występuje u 45% pacjentów z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (VTE), wikłającą zachorowanie na COVID-19, a siedzący tryb życia jest powszechnie uznawany za ściśle związany z VTE (16). Metaanaliza obejmująca 4382 pacjentów hospitalizowanych z COVID-19 wykazała częstość występowania PE na poziomie 17,6%, z istotnie wyższą częstością wśród pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby (tj. przyjętych na oddział intensywnej opieki medycznej) w porównaniu do pacjentów pozostałych (tj. nie przyjętych na oddział intensywnej terapii): 21,7% vs. 12,5% (17). Spostrzeżenia te potwierdzają doniesienia badaczy z Hong Kongu: spośród 170 pacjentów z COVID-19, 20 (11,8%) było pozytywnych dla PE, w porównaniu z 45 z 526 (8,6%) u pacjentów bez COVID-19. Wśród pacjentów zaintubowanych (pacjenci w stanie ciężkim i bardzo ciężkim), 7 z 23 pacjentów z COVID-19 (30,4%) miało PE, w porównaniu z 6 z 33 pacjentów bez COVID-19 (18,2%). Po wykonaniu diagnostyki obrazowej układu oddechowego (badanie naczyniowe metodą tomografii komputerowej) w ciągu 1 dnia od rozpoznania COVID-19, 14 z 99 pacjentów z COVID-19 (14,1%) miało PE w porównaniu z 29 z 375 pacjentów bez COVID-19 (7,7%) (18). Niestety, infekcja SARS-CoV-2 zwiększa ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych nie tylko w ostrym okresie choroby. Również w okresie około miesiąca po wyzdrowieniu (COVID przedłużony objawowy, post-COVID-19) występuje zwiększone ryzyko powstania VTE i, w konsekwencji, groźnej dla życia PE. Częstość zatorowości w tym okresie może sięgać 2%. Część nagłych zgonów obserwowanych u ozdrowieńców po COVID-19 była spowodowana PE (3).

Płeć męska jest istotnie związana z częstszym rozpoznawaniem PE. W metaanalizie obejmującej ponad 3 miliony zgłoszonych globalnych przypadków COVID-19, mężczyźni prawie trzykrotnie częściej wymagali przyjęcia na OIT i mieli o 40% wyższe prawdopodobieństwo zgonu niż kobiety. Ta przewaga może być wyjaśniona przez różnice płciowe w układzie odpornościowym. Podejrzewa się, że czynnikiem sprzyjającym jest również wpływ androgenów na funkcję śródbłonna, co czyni płeć męską potencjalnym czynnikiem ryzyka zmian zakrzepowo-zatorowych, tym bardziej w kontekście COVID-19 (17).

W badaniach populacji USA w okresie 1-12 miesięcy od zakażenia wirusem SARS-CoV-2, wyszczególniono 26 jednostek chorobowych mogących być powikłaniem przebytej infekcji. Choroby dotyczyły wielu układów i obejmowały układ sercowo-naczyniowy, oddechowy, krwiotwórczy, moczowy, endokrynologiczny, pokarmowy, mięśniowo-szkieletowy, objawy neurologiczne

burden in those patients whose pulmonary vascular system was already impaired by infection (17).

USEFUL DIAGNOSTIC TESTS IN THE DIAGNOSIS OF PULMONARY EMBOLISM IN PATIENTS WITH COVID-19

Patients with COVID-19 often have respiratory symptoms that make it difficult to distinguish from pulmonary embolism in severe cases. The co-occurrence and clinical overlap between pulmonary embolism and COVID-19 has made the diagnosis and treatment of PE much more difficult (9). D-dimers are a classic biomarker of pulmonary embolism in the general population, although the cutoff needs to be adjusted in many situations, the most relevant of which is the patient's advanced age (19). ISTH experts recommend considering hospitalization of COVID-19 patients with a significant increase in D-dimers (arbitrarily proposed as $\geq 3-4$ times the upper limit of normal), even if there are no other signs of severe infection (2). Other peripheral blood laboratory tests in the opinion of ISTH experts:

1. Platelet count determination is recommended in any COVID-19 patient requiring hospitalization.
2. PT determination is recommended in all patients with COVID-19.
3. ISTH does not recommend routine APTT determination in all hospitalized patients.
4. The ISTH does not recommend routine determination of fibrinogen on hospital admission (per 2).

Chest X-ray – with low severity of lung lesions, this examination may give a false-negative result. Despite the non-specific nature of the x-ray, this test – along with a comprehensive clinical evaluation – can be helpful in making an initial diagnosis (21).

Computed tomography (CT) of the chest – in the initial period after COVID-19 infection, the CT scan may not show lesions. CT has a high sensitivity in detecting lung lesions, but the specificity of this test is very low. In addition, CT, along with evaluation of laboratory parameters, has prognostic value (22).

The most accurate method in the diagnosis of pulmonary embolism, especially in the critically ill COVID-19 patient, is CTPA – Computed Tomography Pulmonary Angiogram – which allows direct visualization of the pulmonary arteries after intravenous administration of iodinated contrast agent (8). Since the introduction of higher-resolution multislice computed tomography, CTPA has become the method of choice for imaging studies in cases of suspected PE. It allows direct visualization of the pulmonary arterial vessels down to at least the segmental level (21).

i psychiatryczne. W grupach wiekowych 18-64 lata i ≥ 65 lat najwyższe współczynniki ryzyka (ang. *Risk Ratio*, RR) dotyczyły ostrej zatorowości płucnej (RR = 2,1 i 2,2) (7).

Biorąc pod uwagę, że objawowa zakrzepica żył głębokich (ang. *Deep Vein Thrombosis*, DVT) jest znacznie rzadziej obserwowana w PE u pacjentów z COVID-19, zaproponowano hipotezę, że zdarzenia zakrzepowe nie są w rzeczywistości zatorami, ale raczej pierwotnymi zakrzepami płucnymi (11, 19).

U chorych na COVID-19 z PE obserwowano nadmierne, nieoczekiwane przeciążenie prawej komory serca. Dysfunkcja skurczowa prawej komory była wcześniej opisywana u pacjentów z COVID-19 bez PE z powodu uwalniania mediatorów wazoaktywnych, takich jak serotonina, tromboksan i histamina, w odpowiedzi na ostry uraz hipoksyjny i skrzepy bogato płytkowe, co mogło przyczynić się do prawostronnego obciążenia serca u tych pacjentów (17). Wśród pacjentów z COVID-19 oraz PE, dla których dostępne były wyniki badania echokardiograficznego, obciążenie prawej strony serca wiązało się z większym obciążeniem zatorowym. Ponieważ szacunkowo 25% naczyń płucnych musi być niedrożnych, aby doszło do nadciśnienia płucnego i ponieważ ostra prawostronna niewydolność serca wymaga więcej niż 50% okluzji naczyń tętniczych w płucach, nie jest zaskakujące, że obserwuje się wyższe wskaźniki obciążenia prawej komory u tych pacjentów, u których układ naczyniowy płuc był już upośledzony w wyniku zakażenia (17).

PRZYDATNE BADANIA DIAGNOSTYCZNE W ROZPOZNAWANIU ZATOROWOŚCI PŁUCNEJ U PACJENTÓW Z COVID-19

Pacjenci z COVID-19 często mają objawy ze strony układu oddechowego, które utrudniają odróżnienie od zatorowości płucnej w ciężkich przypadkach. Współwystępowanie i kliniczne nakładanie się objawów pomiędzy zatorowością płucną a COVID-19 spowodowało, że diagnostyka i leczenie PE są dużo trudniejsze (9). D-dimery są klasycznym biomarkerem zatorowości płucnej w populacji ogólnej, chociaż odcięcie należy dostosować w wielu sytuacjach, z których najistotniejszą jest podeszły wiek pacjenta (19). Eksperci ISTH zalecają rozważenie hospitalizacji chorych z COVID-19 z istotnym zwiększeniem stężenia D-dimerów (arbitralnie zaproponowane jako $\geq 3-4$ -krotność górnej granicy normy), nawet jeśli nie ma innych objawów ciężkiego zakażenia (2). Inne badania laboratoryjne z krwi obwodowej w opinii ekspertów ISTH:

1. U każdego pacjenta z COVID-19 wymagającego hospitalizacji zaleca się oznaczenie liczby płytek krwi.

Ventilation/Perfusion Scan (V/Q) – a type of imaging that uses scintigraphy to assess the circulation of air and blood in the patient's lungs. The technique is non-invasive and allows indirect diagnosis of PE, the so-called Mismatched defect (perfusion defect with normal ventilation) usually representing PE. The main drawbacks of V/Q scan are the high rate of non-diagnostic results (about 50% in recent series) and the inability to make an alternative diagnosis, unlike CTPA (20). Overall, the V/Q scan has been widely replaced by CTPA and remains mainly used in patients with contraindications to CTPA, most commonly in patients with renal failure (21).

Echocardiography continues to play an important role in the diagnosis of hemodynamically unstable patients with suspected pulmonary embolism. The finding of normal right ventricular (RV) morphology and function makes PE an unlikely cause of hemodynamic instability. However, it should be remembered that PK overload occurs in about 50% of patients with PE, thus half of patients have preserved normal morphology and PK function. In patients with hemodynamically significant PE, echocardiography is useful not only in diagnosis, but also in determining the prognosis of patients with already diagnosed pulmonary embolism (21).

Compression ultrasonography of lower extremity veins, can be used in patients with suspected PE. Compression ultrasonography may have some value in patients in whom CTPA is contraindicated, such as patients with renal failure, allergy to iodine contrast agents, or pregnant women (20).

ANTITHROMBOTIC PROPHYLAXIS AND TREATMENT IN PATIENTS AFTER DIAGNOSIS OF VIRUS INFECTION SARS-COV-2

Recent international guidelines recommend that hospitalized patients with COVID-19 who are immobilized, have respiratory failure or comorbidities, and require intensive care should receive pharmacological prophylaxis against VTE, in the absence of contraindications (22). Generally accepted contraindications to such therapy are severe thrombocytopenia (<25 G/L), active bleeding or high risk of bleeding with platelet counts <50 G/L (4).

The importance of thromboprophylaxis in hospitalized patients with COVID-19 is well known. The International Society on Thrombosis and Haemostasis and the American Society of Haematology have recommended that all hospitalized patients with COVID-19 receive low-molecular-weight heparin (LMWH) prophylaxis unless contraindicated. In addition, at the same

2. Zaleca się oznaczanie PT u wszystkich pacjentów z COVID-19.
3. ISTH nie zaleca rutynowego oznaczania APTT u wszystkich hospitalizowanych chorych.
4. ISTH nie zaleca rutynowego oznaczania fibrynogenu przy przyjęciu do szpitala (za 2).

RTG klatki piersiowej – przy małym nasileniu zmian w płucach, badanie to może dać wynik fałszywie ujemny. Pomimo nieswoistego obrazu RTG, badanie to – wraz z kompleksową oceną kliniczną – może być pomocne w postawieniu wstępnego rozpoznania. (21).

Tomografia Komputerowa (TK) klatki piersiowej – w początkowym okresie od zakażenia COVID-19, badanie TK może nie wykazać zmian. TK cechuje się wysoką czułością w wykrywaniu zmian w płucach, jednak swoistość tego badania jest bardzo niska. Ponadto, TK, wraz z oceną parametrów laboratoryjnych, ma wartość prognostyczną (22).

Najdokładniejszą metodą w diagnostyce zatorowości płucnej, zwłaszcza u krytycznie chorego na COVID-19 pacjenta, jest badanie CTPA – Tomografia Komputerowa Tętnic Płucnych (ang. *Computed Tomography Pulmonary Angiogram*) – umożliwia bezpośrednią wizualizację tętnic płucnych po dożylnym podaniu jodowanego środka kontrastowego (8). Od czasu wprowadzenia wielorządowej tomografii komputerowej o wyższej rozdzielczości, CTPA stała się metodą z wyboru w przypadku konieczności wykonania badań obrazowych w przypadku podejrzenia PE. Umożliwia ona bezpośrednią wizualizację płucnych naczyń tętniczych do co najmniej poziomu segmentów (21).

Wentylacyjno-Perfuzyjna Scyntygrafia Płuc (ang. *Ventilation/Perfusion Scan, V/Q*) – rodzaj obrazowania wykorzystujący scyntyografię do oceny krążenia powietrza i krwi w płucach pacjenta. Technika ta jest nieinwazyjna, pozwala na pośrednie rozpoznanie PE, tzw. Mismatched defect (defekt perfuzji przy prawidłowej wentylacji) zwykle reprezentujący PE. Głównymi wadami skanu V/Q jest wysoki odsetek wyników niediagnostycznych (około 50% w ostatnich seriach) oraz niemożność postawienia alternatywnej diagnozy, w przeciwieństwie do CTPA (20). Ogólnie rzecz biorąc, V/Q scan został szeroko zastąpiony przez CTPA i pozostaje głównie stosowany u pacjentów z przeciwwskazaniami do CTPA, najczęściej u pacjentów z niewydolnością nerek (21).

Echokardiografia nadal odgrywa istotną rolę w diagnostyce niestabilnych hemodynamicznie chorych z podejrzeniem zatorowości płucnej. Stwierdzenie prawidłowej morfologii i czynności prawej komory (PK) czyni PE mało prawdopodobną przyczyną niestabilności hemodynamicznej. Należy jednak pamiętać, że przeciążenie PK występuje u ok. 50% chorych z PE, tym samym połowa pacjentów ma zachowaną prawidłową morfologię i czynność PK. U chorych z istotną

time recommending routine thromboprophylaxis for COVID-19 patients in the ICU, preferably with standard-dose LMWH or unfractionated heparin (HNF). It was emphasized that a 50% increase in the dose of thromboprophylaxis should be considered in obese patients, and multimodal thromboprophylaxis using mechanical methods should be considered. An analysis of 2,733 hospitalized patients with COVID-19 in New York City, showed that anticoagulant use improved survival, and subgroup analysis indicated that the use of anticoagulant pharmacotherapy at a therapeutic dose (received by 28% of patients) may be associated with improved survival compared with no treatment or anticoagulation at a prophylactic dose, especially in patients those receiving mechanical ventilation (22). In each case of a diagnosis of VTE, the decision on the duration of anticoagulation should take into account the presence of additional (besides the underlying disease) risk factors. It is generally accepted that the minimum duration of treatment is 3 months if there is a risk of VTE. It is reasonable to consider the risk of VTE including PE in COVID-19-infected patients. In addition, it may be reasonable to consider extended thromboprophylaxis in COVID-19-infected patients without VTE, after the end of treatment (23).

Thromboembolic complications can also occur in mild SARS-CoV-2 infection, and this may be relevant in the context of subsequent pandemic waves, likely associated with milder virulence mutants of the virus (Delta, Omicron) (24). An analysis by U.S. researchers (25), admittedly conducted at a single clinical center but on a population of 8,829 patients, found a difference in the incidence of PE in patients infected with „older” COVID-19 variants and those infected with Delta and Omicron COVID-19 mutants. These results tentatively suggest that patients infected with Delta or Omicron COVID-19 variants may have a lower incidence of PE. Vaccination with at least two doses significantly reduces the risk of pulmonary embolism associated with COVID-19. Failure to vaccinate and being in a low-vaccinated population may further exacerbate the disease course, even in a young, healthy individual without additional thrombotic risk factors. There is growing evidence of the need for long-term treatment of such patients with anticoagulant agents.

Recently, there have been new proposals for algorithms to look for distant complications after mild/moderate COVID-19. Much acclaim has been given to a model termed the „Hamburg algorithm”, which proposes routine evaluation of all patients after even moderate and mild COVID-19, 6-9 months post-COVID. Management would include, at a minimum, a complete physical examination and history taking

hemodynamicznie PE, echokardiografia jest przydatna nie tylko w diagnostyce, ale również w określeniu rokowania u chorych z już rozpoznaną zatorowością płucną (21).

Ultrasonografia uciskowa żył kończyn dolnych – może być stosowana u pacjentów z podejrzeniem PE. Ultrasonografia kompresyjna może mieć pewne znaczenie u pacjentów, u których CTPA jest przeciwwskazana, jak np. u chorych z niewydolnością nerek, uczuleniem na jodowe środki kontrastowe lub kobiet w ciąży (20).

PROFILAKTYKA I LECZENIE PRZECIWKRZEPOWE U PACJENTÓW PO ROZPOZNANIU ZAKAŻENIA WIRUSEM SARS-COV-2

Ostatnie międzynarodowe wytyczne zalecają, aby hospitalizowani pacjenci z COVID-19, którzy są unieruchomieni, mają niewydolność oddechową lub choroby współistniejące, a także wymagający intensywnej terapii, otrzymywali farmakologiczną profilaktykę przeciw VTE, przy braku przeciwwskazań (22). Ogólnie przyjętymi przeciwwskazaniami do takiej terapii są: ciężka małopłytkowość (<25 G/L), aktywne krwawienie lub wysokie ryzyko krwawienia przy liczbie płytek krwi <50 G/L (4).

Znaczenie tromboprofilaktyki przeciwkrzepowej u pacjentów hospitalizowanych z COVID-19 jest dobrze znane. International Society on Thrombosis and Haemostasis i American Society of Haematology zaleciły, aby wszyscy hospitalizowani pacjenci z COVID-19 otrzymywali profilaktycznie heparynę drobnocząsteczkową (ang. *Low-molecular-weight heparin*, LMWH), o ile nie ma przeciwwskazań. Dodatkowo jednocześnie zalecając rutynową tromboprofilaktykę u pacjentów z COVID-19 przebywających na OIT, najlepiej za pomocą LMWH w standardowej dawce lub heparyny niefrakcjonowanej (HNF). Podkreślono, aby u pacjentów z otyłością rozważyć zwiększenie o 50% dawki tromboprofilaktyki, a także rozważyć zastosowanie tromboprofilaktyki multimodalnej z zastosowaniem metod mechanicznych. Analiza 2733 hospitalizowanych pacjentów z COVID-19 w Nowym Jorku, wykazała, że stosowanie antykoagulantów poprawiło przeżycie, a analiza podgrup wskazała, że stosowanie farmakoterapii przeciwkrzepliwej w dawce leczniczej (otrzymywanej przez 28% pacjentów) może być związane z poprawą przeżycia w porównaniu z brakiem takiego postępowania lub antykoagulacją w dawce profilaktycznej, szczególnie u chorych otrzymujących wentylację mechaniczną (22). W każdym przypadku rozpoznania VTE decyzja dotycząca czasu trwania antykoagulacji powinna uwzględniać występowanie dodatkowych (poza chorobą zasadniczą) czynników

for post-COVID syndromes, assessment of NT-proBNP (B-type natriuretic peptide, the N-terminal fragment of B-type natriuretic propeptide) and D-dimers, glomerular filtration rate, a thorough lung auscultation and compression ultrasonography of the venous system of the lower extremities, possibly other further tests if the first round of investigations suggested it (24).

At present, the guidelines and recommendations reviewed do not recommend the routine use of oral antiplatelet therapy (ASA) unless it was used chronically prior to the need for hospitalization for COVID-19 (4). It is noteworthy, however, that for the first time in the 2019 European Society of Cardiology guidelines on acute pulmonary embolism, an oral drug, the heparin derivative Sulodexide, was included, reducing the risk of recurrent thromboembolic incident by half, without increasing the risk of bleeding. In the perspective of data from the COVID-19 pandemic, it is known that Sulodexide is one way to pharmacologically repair and regenerate the endothelium, especially its outer layer – the glycocalyx. There are also first data on the alleviation of symptoms of post-COVID and long-COVID syndromes as a result of Sulodexide administration (26, 27). It should be noted, however, that the recommendations of the Agency for Health Technology Assessment and Tarification „COVID-19 pharmacotherapy - update”, in effect since October 2021, do not recommend this drug for use in SARS-CoV-2 infected patients (28).

In children, unlike adults, there are no clear recommendations for the use of thromboprophylaxis. A mild to moderate course of COVID-19 in this group of patients is not an indication for prophylactic pharmacotherapy. In children hospitalized for COVID-19, the risk of embolism should be assessed, a coagulation test should be performed, and if the child has risk factors for embolism, consultation with a hematologist is advisable before initiating prophylaxis (29).

CONCLUSIONS

1. COVID-19, a disease caused by SARS-CoV-2 virus, has proven to be a condition of complex pathogenesis with multi-organ symptomatology.
2. SARS-CoV-2 infection is a leading prothrombotic risk factor. Coronaviruses increase the risk of arterial and venous thromboembolism by inducing inflammatory reactions, local tissue hypoxia and disseminated intravascular coagulation.
3. The changes in the hemostatic system observed in COVID-19 patients can be described as COVID-19-related coagulopathy.

ryzyka. Ogólnie przyjmuje się, że minimalny czas trwania leczenia wynosi 3 miesiące w przypadku niebezpieczeństwa wystąpienia VTE. Zasadne jest rozważanie ryzyka VTE w tym PE u pacjentów zakażonych COVID-19. Ponadto, zasadne może być rozważenie rozszerzonej profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów zakażonych COVID-19 bez VTE, po zakończeniu leczenia (23).

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 wirusa (Delta, Omikron) (24). Analiza badaczy amerykańskich (25), co prawda przeprowadzona w jednym ośrodku klinicznym, jednak na populacji 8829 pacjentów, wykazała różnicę w częstości występowania PE u pacjentów zakażonych „starszymi” wariantami COVID-19 i tych zakażonych mutacjami Delta i Omikron COVID-19. Wyniki te wstępnie sugerują, że pacjenci zakażeni wariantami Delta lub Omikron COVID-19 mogą mieć mniejszą częstość występowania PE. Szczepienie w co najmniej dwóch dawkach znacząco zmniejsza ryzyko zatorowości płucnej związanej z COVID-19. Niezaszczenie i przebywanie w populacji nisko wyszczepionej może dodatkowo nasilić przebieg chorobowy, nawet u młodej, zdrowej osoby, bez dodatkowych czynników ryzyka zakrzepicy. Coraz więcej faktów świadczy o potrzebie długotrwałego leczenia takich pacjentów środkami o działaniu przeciwzakrzepowym.

W ostatnim okresie pojawiły się nowe propozycje algorytmów poszukiwania odległych powikłań po przebyciu łagodnego/umiarkowanego COVID-19. Duże uznanie wzbudził model określany „algorytmem hamburskim”, w którym proponuje się rutynową ocenę wszystkich pacjentów po przebyciu nawet umiarkowanego i łagodnego COVID-19, w okresie 6-9 miesięcy po przebyciu zakażenia. Postępowanie obejmowałoby minimum: pełne badanie fizykalne i zebranie wywiadu w kierunku zespołów post-COVID, ocenę stężenia NT-proBNP (Peptyd natriuretyczny typu B, N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B) 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 (24).

Obecnie analizowane wytyczne i zalecenia nie rekomendują rutynowego, doustnego stosowania leczenia przeciwplateletowego (ASA), o ile nie było ono stosowane przewlekłe przed zaistnieniem konieczności hospitalizacji z powodu COVID-19 (4). Warty podkreślenia jest natomiast fakt, że po raz pierwszy w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2019 r,

4. Patients suffering from SARS-CoV-2 infection are highly predisposed to pulmonary embolism, which is one of the causes of COVID-19-related mortality.
5. The classic biomarker of pulmonary embolism in the patient population is D-dimers.
6. Embolic changes can be a complication of both acute-phase COVID-19 and long-COVID-19 and post-COVID-19 syndrome.
7. Pharmacological prophylaxis of VTE in patients with COVID-19 is widely recognized and recommended.

REFERENCES

1. Nowakowska E, Michalak S. COVID-19 – choroba wywołana zakażeniem wirusem SARS CoV-2 globalnym zagrożeniem dla zdrowia publicznego. *Postępy mikrobiologii* 2020;59(3):227-236.
2. Jaroszewicz J, Gąsior M. Wprowadzenie. Oraz Hudzik B, Wiewióra M. Następstwa zaburzeń układu hemostazy COVID-19. W: Jaroszewicz J, Gąsior M, red. *Kompleksowa opieka nad chorym z zespołem Post-COVID-19 (PC19)*. Opinie ekspertów. Warszawa: 2021; p. 9-10 i 17-27.
3. Borkowski L, Fal AM, Filipiak K, et al. Objawy i powikłania zakażenia wirusem SARS-CoV-2. W: Fal AM, red. *Charakterystyka choroby COVID-19, objawy oraz skutki zdrowotne. Rekomendacje i doświadczenia polskich klinicystów*. Warszawa: 2021; p. 10.
4. Pluta J, Cieniewicz A, Trzebicki J. COVID-19: zaburzenia krzepnięcia i leczenie przeciwzakrzepowe pacjentów hospitalizowanych na oddziale intensywnej terapii. *Anestezjologia Intensywna Terapija* 2021;53(2):153-161.
5. Płytycz B. Ewolucja koronawirusa SARS-CoV-2 a skuteczność szczepionek przeciw COVID-19 (z addendum o pochodzeniu SARS CoV-2). *Wszechświat*, 2021;122(4-6):104-117.
6. Bouzid D, Visseaux B, Kassassey Ch, et al. Comparison of Patients Infected With Delta Versus Omicron COVID-19 Variants Presenting to Paris Emergency Departments. A Retrospective Cohort Study. *Ann Intern Med* 2022;175(6):831-837. doi: 10.7326/M22-0308.
7. Bull-Otterson L, Baca S, Saydah S, et al. Post-COVID Conditions Among Adult COVID-19 Survivors Aged 18–64 and ≥65 Years United States, March 2020–November 2021. *MMWR* 2021;71(21):713717
8. Windyga J. COVID-19 a zaburzenia hemostazy. *Med Prakt* 2020;7-8:59-68.
9. Hesam-Shariati S, Poya Fatehi P, Abouzaripour M, et al. Increased pulmonary embolism in patients with COVID-19: a case series and literature review. *Tro Dis Travel Med Vaccines* 2021;7:16

dotyczących ostrej zatorowości płucnej, uwzględniono lek doustny, pochodną heparyny – Sulodeksyd, zmniejszający o połowę ryzyko nawrotu incydentu zakrzepowo-zatorowego, bez zwiększenia ryzyka krwawienia. W perspektywie danych z pandemii COVID-19 wiadomo, że Sulodeksyd jest jednym ze sposobów farmakologicznej naprawy i regeneracji śródbłonna, a zwłaszcza jego warstwy zewnętrznej — glikokaliksu. Pojawiają się też pierwsze dane o łagodzeniu objawów zespołów post-COVID oraz long-COVID w wyniku podawania Sulodeksydu (26, 27). Należy podkreślić jednak, że obowiązujące w Polsce od października 2021 r. zalecenia Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji „Farmakoterapia COVID-19 – aktualizacja”, nie rekomendują tego leku do stosowania u zakażonych wirusem SARS-CoV-2 (28).

U dzieci, w odróżnieniu od dorosłych, nie ma jednoznacznych zaleceń dotyczących zastosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej. Łagodny i umiarkowany przebieg COVID-19 grupy tej grupie pacjentów nie stanowi wskazania do profilaktycznej farmakoterapii. U dzieci hospitalizowanych z powodu COVID-19 należy ocenić ryzyko zatorowości, wykonać badanie układu krzepnięcia, a jeśli u dziecka istnieją czynniki ryzyka zatorowości, to przed włączeniem profilaktyki wskazana jest konsultacja hematologa (29).

WNIOSKI

1. COVID-19, czyli choroba wywołana przez wirusa SARS-CoV-2 okazała się schorzeniem o złożonej patogenezie o wielonarządowej symptomatologii.
2. Zakażenie SARS-CoV-2 jest czołowym czynnikiem ryzyka prozakrzepowego. Koronawirusy zwiększają ryzyko wystąpienia tętniczej i żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej poprzez wywołanie reakcji zapalnych, miejscowego niedotlenienia tkanek i rozsianego wykrzepiania wewnątrznicyniowego.
3. Zmiany układu hemostazy obserwowane w grupie pacjentów z COVID-19 określić można jako koagulopatię związaną z COVID-19.
4. Pacjenci cierpiący z powodu infekcji SARS-CoV-2 są wysoce predysponowani do wystąpienia zatorowości płucnej, która jest jedną z przyczyn śmiertelności związanej COVID-19.
5. Klasycznym biomarkerem zatorowości płucnej w populacji pacjentów są D-dimery.
6. Zmiany zatorowo-zakrzepowe mogą być powikłaniem zarówno ostrej fazy COVID-19 jak i zespołu long-COVID-19 oraz post-COVID-19.
7. Farmakologiczna profilaktyka VTE u pacjentów z COVID-19 jest powszechnie uznana i zalecana.

10. Pluta J, Pihowicz A, Horban A. DIC, SIC czy CAC – profil hemostatyczny pacjentów z COVID-19 hospitalizowanych na OAIIT: jednośrodkowa analiza retrospektywna. *Anestezjologia Intensywna Terapia* 2021;53(2):108-114.
11. A von Meijenfeldt F, Havervall S, Adelmeijer J, et al. Prothrombotic changes in patients with COVID-19 are associated with disease severity and mortality. *Res Pract Thromb Haemost* 2021;5:132-141.
12. Kermani-Alghoraishi M, Ghahramani R. A Review of Venous Thromboembolism Phenomena in COVID-19 Patients. *Curr Probl Cardiol* 2021;46:100692.
13. Violi F, Ceccarelli G, Cangemi R, et al. Arterial and venous thrombosis in coronavirus 2019 disease (COVID 19): relationship with mortality. *Intern Emerg Med* 2021;16:1231-1237.
14. Desai R, Gandhi Z, Singh S, et al. Prevalence of Pulmonary Embolism in COVID-19: a Pooled Analysis. *SN Compr Clin Med* 2020;2:2722–2725.
15. Xie Y, Wang X, Yang P, et al. COVID-19 Complicated by Acute Pulmonary Embolism. *Radiol Cardiothorac Imaging* 2020;2(2):e200067
16. Tomidokoro D, Hayama H, Okazaki T, et al. The effect of the COVID-19 pandemic on incidence and characteristics of pulmonary embolism. *Glob Health Med* 2021;3(2):122-124.
17. Riyahi S, Dev H, Behzadi A, et al. Pulmonary Embolism in Hospitalized Patients with COVID-19: A Multicenter Study. *Radiology* 2021;301:E426-E433.
18. Hammer M M, Hunsaker A R, Gooptu M, et al. Frequency of Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19. *Cardiovascular Imaging* 2020;13:2457-79.
19. Miro O, Jimenez S, Mebazaa A, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: incidence, risk factors, clinical characteristics, and outcome. *Eur Heart J* 2021;42(33):3127-3142.
20. Righini M, Robert-Ebadi H. Diagnosis of acute Pulmonary Embolism. *Hämostaseologie* 2018;38:11-21.
21. Pruszczyk P. Echokardiografia w diagnostyce chorych z podejrzeniem zatorowości płucnej i w ocenie ich rokowania. *Kardiologia Polska* 2007;65:252-253
22. Jenner W, Kanji R, Mirsadraee S, et al. Thrombotic complications in 2928 patients with COVID 19 treated in intensive care: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis* 2021;51:595–607.
23. Akel T, Qaqa F, Abuarqoub A, et al. Pulmonary embolism: A complication of COVID-19 infection. *Thromb Res* 2020;193:79-82.
24. Czernski T, Landzberg M, Mytkowski K, et al. Późna zatorowość płucna u pacjenta z łagodnym przebiegiem COVID-19. Związek z reinfekcją i prowadzonym leczeniem. *Folia Cardiologica* 2022;17(3):191-194.
25. Law N, Chan J, Kelly Ch, et al. Incidence of pulmonary embolism in COVID 19 infection in the ED: ancestral, Delta, Omicron variants and vaccines. *Emerg Radiol* 2022;29:625–629.
26. 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
27. Charfeddine S, Ibn Hadjamor H, 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 Dis Suppl* 2022;14:125-135.
28. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji: Farmakoterapia COVID-19 – aktualizacja. Wersja 2.9 z 14-10-2021r
29. Marczyńska M, Pokorska-Śpiewak M, Talarek E, et al. Zaktualizowane zasady profilaktyki, diagnostyki i leczenia COVID-19 u dzieci w Polsce. Zalecenia dla pediatrów oraz lekarzy medycyny rodzinnej. *Przegląd Pediatryczny* 2022;51(1):7-17.

Received: 27.12.2022

Accepted to publication: 18.07.2023

Otrzymano: 27.12.2022 r.

Zaakceptowano do publikacji: 18.07.2023 r.

Address for correspondence:

Adres do korespondencji:

Piotr Tomczyk

Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru
Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH

– Państwowy Instytut Badawczy

Ul. Chocimska 24,

00-791 Warszawa

E-mail: ptomczyk@pzh.gov.pl

Tel.: 22 542 13 48