

---

Aleksandar Đenić<sup>1</sup>

## PLUĆNA TROMBOEMBOLIJA I PERIKARDNI IZLIV KAO KARDIOVASKULARNE KOMPLIKACIJE COVID-19 INFEKCIJE

**Sažetak:** Sistemska aktivacija koagulacije i pulmonalna trombo-inflamacija sa lokalnim vaskularnim oštećenjem uzrokovanim SARS-CoV-2 infekcijom povećava rizik za razvoj tromboembolijskih komplikacija: insulta, plućne arterijske tromboze (plućna tromboembolija) i duboke venske tromboze (venski tromboembolizam). Mioperikarditis se kod COVID-19 pacijenata može javiti u sklopu ili posle pojave respiratornih simptoma. Česte su manje perikardne efuzije do 1cm koje prate zahvaćenost perikarda. Kod naše pacijentkinje tokom hospitalizacije zbog obostrane upale pluća izazvane SARS-Cov-2 virusom tokom rutinske kontrole D-dimera uočene su povišene vrednosti 2.3 puta veće od referentnog opsega, uz povišene biomarkere inflamacije. Imala je simptome respiratorne infekcije, a bez izražene kliničke simptomatologije koja bi ukazivala na plućnu tromboemboliju. Urađena je MSCT pulmoangiografija i potvrđena je tromboembolija niskog stepena rizika. Započeta je antikoagulantna terapija– terapijske doze niskomolekularnog heparina (enoxaparin), koja je .produžena nakon otpusta iz bolnice sa DOAC (Rivaroxaban) prema protokolu za lečenje plućne tromboembolije. Na kontrolnom pregledu nakon 3 nedelje utvrđen je perikarditis sa perikardnom efuzijom umerenog stepena. Produžena je antikoagulantna terapija (DOAC) uz uključnje colchicin-a u terapiju prema protokolu za lečenje perikarditisa sa efuzijom. Nakon 3 meseca od hospitalizacije kod naše pacijentkinje uz blažu respiratornu simptomatologiju došlo je do razvoja bronhopneumonije desnog plućnog krila uz lako povišene biomarkere zapaljenja i uredne vrednosti D- dimera. Uz ordiniranu antibiotsku terapiju i tekuću terapiju (DOAC i colchicine) došlo je do povlačenja simptoma i regresije perikardne efuzije i smanjenja opterećenja desne komore. Na kontrolnom pregledu nakon 5 meseci od hospitalizacije potvrđena je kompletna regresija perikardne efuzije uz uredne biomarkere zapaljenja i vrednosti D-dimera. Savetovano je isključenje antikoagulantne terapije (DOAC) uz nastavak terapije malim dozama aspirina.

---

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

**Ključne reči:** COVID-19, SARS-CoV-2, plućna tromboembolija, perikarditis, perikardna efuzija, D-dimer, antikoagulantna terapija.

## *Uvod*

COVID-19 oboljenje izazvano SARS-CoV-2 virusom predstavlja oboljenje koje se manifestuje širokim spektrom tegoba kojim je primarno zahvaćen respiratorni sistem sa različitom simptomatologijom i težinom kliničke slike: od asimptomatskih slučajeva, preko groznice i blažih respiratornih tegoba do razvoja akutnog respiratornog distres sindroma, šoka i multiorganske insuficijencije koji dovode do povećanog rizika od smrtnog ishoda. Pored respiratornih komplikacija pacijenti sa COVID-19 infekcijom mogu imati brojne simptome koje uključuju kardiološke i neurološke komplikacije i stanja kao posledica hiperkoagulabilnosti. Postoji širok spektar kardiovaskularnih i tromboembolijskih komplikacija u okviru akutnog COVID-19 kardiovaskularnog sindroma. Kardijalne komplikacije uključuju: akutni koronarni sindrom sa obstrukcijom koronarnih arterija, akutno oštećenje miokarda u sklopu neobstruktivne koronarne arterijske bolesti, srčana insuficijencija, kardiogeni šok, neishemijska kardiomiopatija, stres kardiomiopatija, miokarditis, aritmije, perikarditis, perikardna efuzija i tamponada miokarda (1).

Sistemska aktivacija koagulacije i pulmonalna trombo-inflamacija sa lokalnim vaskularnim oštećenjem uzrokovanim SARS-CoV-2 infekcijom povećava rizik za razvoj tromboembolijskih komplikacija: insulta, plućne arterijske tromboze (plućna tromboembolija) i duboke venske tromboze (venski tromboembolizam) (2).

Observacione studije su pokazale da je incidenca venskog tromboembolizma (VTE) od 15 do 25 %, sa porastom incidence sa težinom kliničke slike: 58-69% u jedinicama intenzivne nege i pored primene farmakološke tromboprolifakse (3).

SARS-CoV-2 virus ulazi u alveolarni epitel preko angiotenzin konvertirajućeg enzima 2 (ACE2) receptora dovodeći do ekstenzivnog oslobađanja proinflamatornih citokina (IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alfa i dr.) koji dalje dovode do aktivacije epitelnih ćelija, monocita i neutrofila, koji dovode do vazokonstrikcije i započinju sistemski inflamacioni odgovor- „citokinska oluja” (4). Endotelne ćelije mogu biti direktno inficirane preko ACE2 receptora dovodeći do endotelne aktivacije i disfunkcije koja aktivira koagulacionu kaskadu stvarajući trombinske i fibrinske ugruške. To stanje dovodi do signifikantnog porasta fibrinogena, C-reaktivnog proteina (CRP), sedimentacije eritrocita (SE), interleukina-6 (IL-6) i nivoa feritina. COVID-19 infekcija dovodi i do sveobuhvatnog hiperkoagulabilnog stanja organizma koji dovodi do makrovaskularne i mikrovaskularne tromboze (5). Studije su pokazale da abnormalni koagulacioni parametri kod COVID-19 pacijenata su često udruženi sa lošijom prognozom i povećanim mortalitetom. Signifikatni porast D-dimera, kao znak aktivacije koagulacije i fibrinolize, je dobar indikator za identifikaciju visoko-rizične populacije

za razvoj venskog tromboembolizma (VTE) u okviru COVID-19 infekcije. D-dimer je test visoke senzitivnosti, ali niske specifičnosti za detekciju aktivnog trombotičkog procesa. Porast neutrofilno-limfocitnog odnosa (NLR) i smanjen broj limfocita povećavaju rizik za trombozu i razvoj VTE. Prolongirano protrombinsko vreme (PT) i povišen fibrinogen su udruženo sa težom kliničkom slikom i većim mortalitetom (6,7). U težim COVID-19 infekcijama su pronađena i antifosfolipidna antitela (lupus antikoagulans-LA, antikardiolipin i anti-beta-2 glikoproteinska antitela) što dalje povećava rizik za razvoj tromboze (8).

Faktori rizika za razvoj venskog tromboembolizma (VTE) kod COVID-19 pacijenata uključuju starije životno doba, muški pol, gojaznost, imobilizacija, pušenje i komorbiditeti kao što su šećerna bolest, prethodna istorija VTE, hronično oboljenje bubrega, maligniteti, srčana i respiratorna insuficijencija, sepsa, hipoksija, infekcija (9).

Kao i drugi virusi i SARS-Cov-2 virus može uzrokovati miokarditis izolovano ili u sklopu mioperikarditisa. Tamponada miokarda je retka kao komplikacija COVID-19 infekcije. Mioperikarditis se kod COVID-19 pacijenata može javiti u sklopu ili posle pojave respiratornih simptoma. Česte su manje perikardne efuzije do 1cm koje prate zahvaćenost perikarda. Prethodni kardiovaskularni komorbiditeti mogu povećati rizik COVID-19 mioperikarditisa. Troponin kao senzitivni marker miokardnog oštećenja je povišen kod gotovo svih slučajeva mioperikarditisa. Mioperikardno oštećenje se može diferencirati transtorakalnom ehokardiografijom (TTE) ili kardijalnom magnetnom rezonancom (MRI) (10). Na EKG-u se može uočiti ST elevacija u više odvoda ili nespecifične ST promene. Terapija mioperikarditisa uključuje: nesteroidne anti-inflamatorne lekove (NSAIL), acetil-salicilnu kiselinu, glukokortikoide i colchicin (11,12).

### ***Prikaz slučaja***

Pacijentkinja životne dobi 68 godina javlja se na prvi ambulanti pregled kardiologa, nakon preležane COVID-19 infekcije. Tri nedelje pre ambulantsnog pregleda pacijentkinja je 8 dana bila hospitalizovana na infektivnom odeljenju zbog obostrane pneumonije. Tri dana pre hospitalizacije imala zamaranje, suv kašalj, bolove u mišićima, febrilnost tokom 2 dana- najviše izmerene vrednosti telesne temperature do 37,6 C, zbog čega se i javila na ambulanti pregled u COVID ambulantu. U urađenim laboratorijskim analizama bila povišena sedimentacija: SE: 28 mm/h i CRP: 36 mg/L (normalno manje od 5 mg/L) uz leukopeniju ( $Le-2.7 \times 10^9$ ), limfopeniju ( $Ly-0.9 \times 10^9$ ), blagu trombocitopeniju ( $Tr-131 \times 10^9$ ) i povišene vrednosti LDH:405 U/l (normalno manje od 241 U/L) i feritina:560 ng/mL (normalni opseg 15-160 ng/mL). Na urađenom rentgenskom snimku pluća viđene obostrano bazalno nehomogene trakaste senke koje su ukazivale na obostranu bronhopneumoniju uz auskultatorno oslabljen disajni šum pri bazama pluća. Upućena je na hospitalno lečenje na infektivno odeljenje. Testirana na SARS-CoV-2 (urađen nazofaringealni bris) koji je bio pozitivan.

Lečena je terapijom po protokolu za COVID-19 infekciju. Primala i profilaktičke doze LMWH (enoxaparin). Tokom hospitalizacije je imala blagu dispneju uz suv kašalj i sve vreme je bila afebrilna. Nije imala bolove u grudima, niti ubrzan rad srca. Bila je bez kiseonične potpore, a saturacija kiseonika je bila u normalnom opsegu (SpO<sub>2</sub>: 94-96%). Pacijentkinja negira ranija hronična oboljenja i bez faktora rizika za kardiovaskularna oboljenja. Drugog dana hospitalizacije testiran je D dimer koji je bio povišen: 2320 ng/mL (normalno manje od 500 ng/mL) uz uredne vrednosti troponina TnI-0.1 ng/mL (normalno manje od 0,3 ng/mL). Pacijentkinja je bila hemodinamski stabilna –vrednosti krvnog pritiska bile u opsegu 110-120/70-80 mm Hg uz vrednosti pulsa (70-85/min). Zbog sumnje na tromboemboliju pluća urađena je MSCT pulmoangiografija na kojoj su viđeni defekti u punjenju grane plućne arterije za lateralni i prednji segment gornjeg reznja desno. Urađena je procena težine plućne tromboembolije, a anamnestički je bila bez značajnijih faktora rizika za razvoj venskog tromboembolizma. Ordinirana je terapijska doza LMWH (enoxaparin) po protokolu za lečenje tromboembolije niskog rizika (13). Vrednosti azotnih materija u krvi su bile u normalnom opsegu (urea-6.7 mmol/L, kreatinin-85 umol/L). Nakon 2 dana od uvođenja terapijskih doza LMWH, pacijentkinja je bila bez tegoba i sedmog.dana od započete terapije LMWH prevedena je na DOAC (Rivaroksaban 2x15 mg naredne 3 nedelje, a potom 20 mg jedanput dnevno) uz predlog za dalje kontrole kardiologa –prva predviđena kontrola kardiologa nakon 3 nedelje od otpusta.

Na kontrolnom pregledu nakon 3 nedelje od hospitalizacije pacijentkinja je bila bez tegoba - bez zamaranja, uz dobru toleranciju napora i bez aritmija. Auskultatorno nad plućima čujan normalan disajni šum, a na srcu duž donje leve ivice sternuma sistolni šum bez propagacije. Vrednosti krvnog pritiska u normalnom opsegu (TA: 110/70 mm Hg). EKG nalaz: sinusni ritam, fr: 65/min, niža voltaža, inkompletan RBBB, redukovan R od V1-4 uz ST depresiju do 0.5 mm u inferiornim odvodima. Na urađenom transtorakalnom ehokardiografskom pregledu uočava se aorta uredne širine u celom torakalnom delu: koren-29 mm, bulbus-32 mm, ascendens-29 mm, luk-26 mm, descendenta aorta-19 mm. Aortna valvula je trolisna, urednog protoka preko valvule-1.0 m/s sa malom aortnom regurgitacijom (AR:1+). Uočavaju se voluminozniji mitralni zalisci, bez kriterijuma za prolaps, uz mitralnu regurgitaciju (MR:1-2+) u normalnu levu pretkomoru (LP:35 mm). Leva komora je urednih dimenzija zidova: septum-9 mm, zadnji zid-9 mm i urednih endokavitarnih dimenzija (EDDLK/ESDLK:45/24 mm), usporene relaksacije-dijastolna disfunkcija prvog stepena, bez ispada segmentne kinetike, dobre kontraktilnosti i dobre EF: 65%. Desna komora (DK) je granične veličine: 28mm, dobre kontraktilnosti, bez prisustva trombnih masa. Uočava se trikuspidalna regurgitacija (TR:2-3+) uz SPDK:40-45 mmHg. Perikard je hiperehogeniji i zadebljao iza zadnjeg i donjeg zida, a iza zadnjeg zida leve komore izliv (efuzija perikarda) do 8 mm, a ispred desne komore izliv do 10 mm bez znakova kolapsa desne komore. Na color-duplex scan-u arterija i vena donjih ekstremiteta uočava

vaju se duboke i površinske vene donjih ekstremiteta urednog protoka, bez staze i bez znakova tromboze. Uočavaju se diskretni varikoziteti venskih grana sliva v.saphene magne i parvae u distalnom delu obe potkolenice, izraženije na levoj nozi. Arterije donjih ekstremiteta bez značajnih stenozantnih lezija, bez patoloških dilatacija, uz fiziološke talase protoka nad njima. Vrednosti D- dimera u referentnom opsegu: 84.28 ng/mL (normalno manje od 500 ng/mL), kao i vrednosti troponina TnI-0.02 ng/mL (normalno manje od 0,3 ng/mL) uz lako povišene vrednosti CRP: 9 mg/L i sedimentacije: 18 mm/h. Predložen je nastavak terapije sa DOAC (Rivaroxaban 20 mg dnevno) uz inhibitor protonске pumpe (Omeprazol 40 mg jedanput ujutro) i u terapiju uveden Colchicine 2 x 0.5 mg. Savetovano je izbegavanje težeg fizičkog napora.

Na kontrolnom pregledu nakon 6 nedelja od hospitalizacije je bila bez tegoba, bez zamaranja uz dobru toleranciju umerenog fizičkog napora. Na kontrolnom transtorakalnom ehokardiografskom pregledu uočava se perikardna efuzija u regresiji: iza zadnjeg zida leve komore izliv do 6 mm, a ispred desne komore izliv do 8 mm, bez znakova kolapsa desne komore, koja je manjih dimenzija u odnosu na prethodni pregled-27 mm, uz SPDK: 35-40 mm Hg. U laboratorijskim analizama vrednosti D dimera u referentnom opsegu: 87.6 ng/mL (normalno manje od 500 ng/mL), uz lako povišene vrednosti CRP: 6 mg/L, sedimentacije: 25 mm/h i feritina: 221 ng/mL (normalni opseg 15-160 ng/mL). Ostali biohemijski parametri krvi u referentnom opsegu. Uz tekuću terapiju savetovano da uzima malu dozu beta blokatora (Bisoprolol 1.25 mg ujutro).

Na kontrolnom pregledu nakon 10 nedelja od hospitalizacije i dalje je bila bez tegoba. Na kontrolnom transtorakalnom ehokardiografskom pregledu perikardna efuzija u regresiji: iza zadnjeg zida perikardna efuzija do 4 mm, a ispred desne komore efuzija do 6 mm bez znakova kolapsa desne komore, koja je dimenzija 27mm uz SPDK: 35 mmHg. U laboratorijskim analizama vrednosti D dimera u referentnom opsegu: 190 ng/mL (normalno manje od 500 ng/mL), uz lako povišene vrednosti CRP: 10 mg/L i sedimentacije: 15 mm/h. Ostali biohemijski parametri krvi u referentnom opsegu. Savetovano je da uradi kontrolnu MSCT pulmoangiografiju. Predloženo je da nastavi sa tekućom terapijom.

Na kontrolnom pregledu nakon 3 meseca od hospitalizacije, osećala se dobro do pre 10 dana kada se ispoljila povišena temperatura do 37,4 C uz malaksalost tokom jednog dana, blagu dispneju i povraćanje. Uradila je laboratorijske analize u kojima su bili povišeni parametri zapaljenja: vrednosti CRP: 33.7 mg/L i sedimentacije: 23mm/h. Vrednosti D dimera su bile u referentnom opsegu: 224 ng/mL (normalno manje od 500 ng/mL). Na urađenom MSCT grudnog koša: desno postero-bazalno u plućnom parenhimu se vidi šira zona nehomogene, slabo intenzivne konsolidacije izgleda mlečnog stakla. Levo bazalno u plućnom parenhimu se uočavaju trakaste fibrozne promene. Oba pleuralna prostora bez tečnog sadržaja. Torakalna aorta i plućne arterije urednih dimenzija. Bez perikardnog izliva. Nalaz MSCT toraksa odgovara

bronhopneumoniji desnog plućnog krila. Testirana na SARS-CoV-2-urađen nazofaringealni bris koji je bio negativan. Lečena je ambulantno antibiotskom terapijom. Od tada nije imala febrilnosti i malaksalosti. Prisutan je suv kašalj, povremeno glavobolja i zamaranje koje je izraženije pri hodu uz stepenice. U urađenim kontrolnim laboratorijskim analizama parametri zapaljenja bili su lako povišeni: CRP: 6 mg/L, sedimentacija: 17 mm/h, kao i vrednosti LDH: 395 U/l (normalno manje od 241 U/L). Nalaz krvne slike u referentnom opsegu: leukociti:  $5.2 \times 10^9$ , hemoglobin-144 g/L, trombociti- $187 \times 10^9$ . Vrednosti kreatinin kinaze i kardiospecifične kreatinin-kinaze su u normalnom opsegu (CK: 56 u/L, CK-MB: 14 u/L), kao i vrednosti D dimera: 74 ng/mL (normalno manje od 500 ng/mL). Na kontrolnom transtorakalnom ehokardiografskom pregledu perikardna efuzija u regresiji u odnosu na pretodni pregled: iza zadnjeg zida leve komore perikardna efuzija do 2mm, a ispred desne komore efuzija do 3 mm, bez znakova kolapsa desne komore, koja je urednih dimenzija: DK- 26mm, uz SPDK: 30-35 mmHg. Preporučeno je da nastavi da uzima ordiniranu antibiotsku terapiju još 3 dana. Savetovano je da nastavi terapiju Colchicine 2 x 0.5 mg još mesec dana, a potom da isključi iz terapije, a do naredne kontrole da nastavi sa DOAC (Rivaroxaban), inhibitor protonske pumpe (Omeprazol) i malu dozu beta blokatora ( Bisoprolol).

Na kontrolnom pregledu nakon 5 meseci od hospitalizacije pacijentkinja navodi da je još 3 nedelje od prošle kontrole imala povremeno suv kašalj i zamaranje pri hodu uz stepenice, a unazad mesec dana je bez tegoba. Colchicine je prestala da uzima pre mesec dana kako je i savetovano. U urađenim kontrolnim laboratorijskim analizama parametri zapaljenja bili su u referentnom opsegu: CRP: 4.3 mg/L, sedimentacija: 10 mm/h, kao i vrednosti D dimera: 300 ng/mL (normalno manje od 500 ng/mL). Na kontrolnom transtorakalnom ehokardiografskom pregledu bez znakova perikardne efuzije. Perikard je zadebljao i hiperehogeniji iza zadnjeg i donjeg zida leve komore, desna komora je urednih dimenzija-26 mm, uočava se trikuspidalna regurgitacija (TR2+) uz SPDK:32 mmHg. Ostali ehokardiografski parametri srca su kao pri prvom pregledu. Preporučeno je da nastavi terapiju DOAC (Rivaroxaban 20 mg dnevno) još mesec dana, a potom da nastavi sa terapijom: acetil-salicilna kiselina (Aspirin 75 mg dnevno), mala doza beta blokatora (Bisoprolol 1.25 mg ujutro) i inhibitor protonske pumpe (Omeprazol 40 mg ujutro). Savetovan je kontrolni pregled za 2 meseca.

## ***Diskusija***

Venski tromboembolizam (VTE) je veoma česta komplikacija u kliničkom toku kod pacijenata sa COVID-19 infekcijom, bez obzira što primaju tromboprofilaksu (14). Metaanalize 11 kohortnih studija ukazuju da je među hospitalizovanim COVID-19 pacijentima 23,9% razvilo venski tromboembolizam (VTE), bez obzira što su primali antikoagulantnu terapiju tokom hospitalizacije. Plućna embolija (PE) je detektovana



kod 11,6%, a duboka venska tromboza (DVT) kod 11,9 %. Pacijenti u jedinicama intenzivne nege su imali viši rizik za VTE (30,4%) u odnosu na pacijente van intenzivne nege (13%). Plućna embolija (PE) tokom kliničke prezentacije često se preklapa sa pneumonijom kod COVID-19 infekcije, što otežava prepoznavanje simptoma PE kod pacijenata koji najčešće imaju i dispnoične tegobe (15).

Venski tromboembolizam (VTE) se javlja i kod hospitalizovanih pacijenata sa blažom formom COVID-19 infekcije, koji su hospitalizovani van jedinica intenzivne nege. U jednoj retrospektivnoj kohortnoj studiji od 289 pacijenata sa blažom kliničkom slikom, VTE je detektovana kod 17% pacijenata. PE je detektovana kod 14,5% pacijenata, cerebralna venska tromboza kod 1% i DVT kod 4,2% pacijenta (16).

Plućni embolizam (PE) u okviru COVID-19 infekcije se može razviti u odsustvu prepoznatljivih rizika za razvoj duboke venske tromboze i najčešće se razvija primarna in-situ tromboza (pulmonalna arterijska tromboza) pre nego embolizam, rezultujući u trombotičnoj okluziji malih i srednjih plućnih arterija i subsekventnim infarktima plućnog parenhima. COVID-19 pacijenti imaju široko rasprostranjenu trombozu sa mikroangiopatijom. Alveolarna kapilarna mikrotromboza ima 9 puta veću prevalencu kod COVID-19 pacijenata u odnosu na pacijente sa influencom. Ovaj vid tromboembolizma karakteriše hiperkoagulabilnost, udružena sa intenzivnom imuno-inflamatornom reakcijom, što rezultira u difuznoj okluzivnoj trombotičnoj mikroangiopatiji sa alveolarnim oštećenjem i vaskularnom angiogenezom. Oštećena fibrinoliza koja koegzistira sa egzacerbacijom trombotičnih procesa dovodi do perzistencije mikrotromboze (17).

Visoki nivoi D-dimera u inicijalnoj prezentaciji oboljenja su prediktivni za komplikacije povezane sa koagulacijom tokom hospitalizacije, razvoju kritičnog oboljenja i mortaliteta. D- dimer veći od 2500 ng/mL povećava rizik za trombozu za 6.79 puta, a za pojavu krvarenja 3,56 puta. Drugi biomarkeri tokom inicijalne prezentacije prediktivni za intrahospitalne tromboze uključuju trombocitozu (broj trombocita veći od  $450 \times 10^9$ ), C-reaktivni protein (CRP) veći od 100 mg/L i sedimentacija eritrocita (SE) veća od 40 mm/h. Fibrinogen, feritin i prokalcitonin su povećani kod pacijenata sa trombotičkim komplikacijama u odnosu na one bez tromboze (18).

Strategija tromboprofilakse predstavlja ključni faktor za izbegavanje potencijalnih letalnih komplikacija. Potencijalne terapijske mogućnosti za prevenciju tromboze kod COVID-19 infekcije uključuju: niskomolekularni heparin (LMWH), nefrakcionisani heparin (UFH), direktne oralne antikoagulanse (DOAC), antitrombocitne lekove, inhibitore FXII i trombolitičke lekove. Većina ovih lekova poseduje pleomorfne efekte, pored antitrombotičkih i antiinflamatorne ili antivirusne efekte (19).

Kod dokumentovanog ili visokosuspektnog venskog tromboembolizma (VTE) antikoagulantna terapija predstavlja osnov terapije. Niskomolekularni heparin (LMWH) predstavlja najčešće korišćen i najsigurniji terapijski protokol. LMWH ima prednost u odnosu na nefrakcionisani heparin (UFH) zbog jednostavnije primene (jed-

nom ili dva puta tokom dana), manje mogućnosti kontaminacije osoblja, predvidljive farmakokinetike sa manje vezivanja za plazma proteine i ne zahteva praćenje aPTT koji je tokom COVID-19 infekcije nestabilan. Svi vodiči za terapiju COVID-19 infekcije se slažu da bi svi pacijenti hospitalizovani zbog COVID-19 infekcije trebalo da primaju tromboprolifaksu, najpogodnije niskomolekularni heparin (LMWH), bez obzira na nivo D- dimera u krvi. Direktni oralni antikoagulansi (DOAC), apixaban i rivaroxaban, imaju prednost zbog lakše primene i u kućnim uslovima i nije potrebno testiranje parametara iz krvi. U slučajevima submasivne plućne embolije (PE) trebalo bi razmotriti sistemsku fibrinolizu, sa primenom direktnim kateterom kroz plućnu arteriju kao alternativnom opcijom. Kod pacijenata sa PE koji su hemodinamski nestabilni sistemsku fibrinolizu ili direktna kateter terapija trebalo bi da budu terapije izbora. Interventne procedure, kao što je aspiraciona trombektomija, mogu redukovati trombnе mase i popraviti protok u plućnim arterijama, što može dovesti do kliničkog poboljšanja kod pacijenata sa masivnom ili submasivnom PE (20).

Opservaciona kohortna studija koja je obuhvatila 163 pacijenta sa COVID-19 infekcijom koji su otpušteni iz bolnice bez antikoagulantne terapije ukazuje da su imali kumulativnu incidencu tromboze (arterijske i venske trombotične događaje) od 2,5% tokom 30 dana nakon otpusta iz bolnice, od kojih je VTE bio kod 0,6%, a veliko krvarenje kod 0,7% (21).

Ne postoji jasan konsenzus o primeni profilaktičke antikoagulantne terapije nakon otpusta iz bolnice pacijenata sa COVID-19 infekcijom, a koji nisu imali tromboembolijski događaj. Pacijenti sa D-dimerom 6 puta većim od normalnih vrednosti pri otpustu iz bolnice, kao i pacijenti sa većim rizikom za tromboembolijske događaje (gojaznost, imobilizacija, postpartalni period) trebalo bi da primaju tromboprolifaksu nakon otpusta iz bolnice, uzimajući u obzir i procenu individualnog rizika od krvarenja (22, 23).

Ekstrapulmonalne manifestacije COVID-19 infekcije su u porastu i često su udružene sa promenama na plućima. Akutni efuzivni perikarditis je retka manifestacija COVID-19, posebno bez udruženog pulmonalnog oboljenja ili oštećenja miokarda (24).

Patofiziologija efuzivnog perikarditisa u COVID-19 je nepoznata, ali postoje hipoteze da se pojavljuje sekundarno tokom sistemskog inflamatornog odgovora kao posledica citotoksičnih i imuno-posredovanih efekata povezanih sa SARS-CoV2 infekcijom. Inflamatorni markeri i testovi autoantitela su često abnormalni tokom akutne infekcije i često zahtevaju kliničko ispitivanje za definisanje etiologije perikarditisa. Validni testovi za ispitivanje SARS-CoV-2 u perikardnoj tečnosti još su u procesu razvoja i preporučuje se kompletna biohemijska, bakteriološka i citološka analiza perikardne tečnosti u cilju isključenja drugih etiologija perikardne efuzije (25).

Trenutno nema ustanovljenih vodiča za terapiju perikarditisa tokom i nakon COVID-19 infekcije. U dosadašnjim objavljenim slučajevima pacijenti su tretirani sa colchicinom, hidrosihlorokinom, kortikosteroidima i antivirusnim lekovima.



Visoke doze aspirina i NSAIL predstavljaju osnovu, tj. prvu liniju terapije akutnog perikarditisa. Drugi terapijski protokol uključuje colchicin. Kortikosteroidi u manjim dozama su rezervisani za slučajeve sa kontraindikacijama ili neuspehom prve linije terapije. U nekim slučajevima kortikosteroidi i NSAIL su pogoršavali kliničko stanje pacijenata sa COVID-19 i njih treba izbegavati kod pacijenata sa pridruženim oštećenjem miokarda (STEMI i NSTEMI). NSAIL koji se koriste u hroničnim stanjima ne moraju se prekidati kod pacijenata sa COVID-19. Ne postoje jasni dokazi da primena NSAIL (ibuprofena) može izazvati neželjene kardiovaskularne ili respiratorne efekte kod COVID-19 pacijenata. Preporuka je da pacijenti sa infarktom miokarda i akutnim perikarditisom startuju sa visokim dozama aspirina. Upotrebu visokih doza aspirina u terapiji pacijenata sa akutnim perikarditisom tokom COVID-19 infekcije trebalo bi individualizovati. Colchicin se može dodati NSAIL ili Aspirinu za tretman akutnog virusnog perikarditisa, a može se koristiti kao monoterapija u dozi 2 x 0.5 mg dnevno do 3 meseca i dobro se toleriše. Nema kontraindikacija za primenu colchicina u terapiji perikarditisa kod COVID-19 pacijenata (26, 27).

Kod naše pacijentkinje tokom hospitalizacije zbog obostrane upale pluća izazvane SARS-CoV-2 virusom tokom rutinske kontrole D-dimera uočene su povišene vrednosti 2,3 puta veće od referentnog opsega, uz povišene biomarkere inflamacije. Imala je simptome respiratorne infekcije, a bez izražene kliničke simptomatologije koja bi ukazivala na plućnu tromboemboliju. Zbog povećane prevalencije tromboembolijskih komplikacija tokom COVID-19 infekcije i povećane vrednosti D-dimera u daljem dijagnostičkom postupku urađena je MSCT pulmoangiografija i potvrđena je tromboembolija niskog stepena rizika. Nije imala povišene biomarkere miokardnog oštećenja. Prema protokolu za lečenje plućne tromboembolije započeta je antikoagulantna terapija – terapijske doze niskomolekularnog heparina (enoxaparin), koja je produžena nakon otpusta iz bolnice sa DOAC (Rivaroxaban) prema protokolu za lečenje plućne tromboembolije (13). Na kontrolnom pregledu nakon 3 nedelje rutinskim transtorakalnim ehokardiografskim pregledom utvrđen je perikarditis sa perikardnom efuzijom umerenog stepena koja nije dovela do kolapsa srčanih šupljina, sa blažim opterećenjem desne komore nakon plućne tromboembolije – blago povećanje sistolnog pritiska desne komore (SPDK) i umerena trikuspidalna regurgitacija (TR). Nije imala povišene biomarkere miokardnog oštećenja, što je ukazivalo na izolovani perikarditis sa efuzijom bez miokardne lezije, kao komplikacija COVID-19 infekcije pluća i plućne tromboembolije. Dopunskom dijagnostikom color-duplex scan krvnih sudova donjih ekstremiteta nisu uočeni znaci duboke i površinske venske tromboze, što bi moglo ukazivati da se plućni tromboembolizam razvio in-situ u sklopu COVID-19 infekcije. Produžena je antikoagulantna terapija (DOAC), uz uključanje colchicina u terapiju prema protokolu za lečenje perikarditisa sa efuzijom. Zbog primene antikoagulantne terapije nije savetovano da pacijentkinja uzima aspirin ili NSAIL (kao terapija prve linije idiopatskog perikarditisa), zbog povećanog rizika od krvarenja (12).

Na kontrolnom pregledu nakon 6 nedelja od hospitalizacije ehokardiografskim pregledom utvrđena je regresija perikardne efuzije, uz smanjenje opterećenja desne komore i uredne biomarkere zapaljenja i vrednosti D-dimera.

Nakon 3 meseca od hospitalizacije kod naše pacijentkinje uz blažu respiratornu simptomatologiju došlo je do razvoja bronhopneumonije desnog plućnog krila, uz lako povišene biomarkere zapaljenja i uredne vrednosti D dimera. Nalaz nazofaringalnog brisa na SARS-CoV-2 je bio negativan. Uz ordiniranu antibiotsku terapiju i tekuću terapiju (DOAC i colchicine) došlo je do povlačenja simptoma i regresije perikardne efuzije i smanjenja opterećenja desne komore. Predloženo je da nastavi terapiju colchicinom do 3 meseca od početka primene leka prema preporukama, a produžena je antikoagulantna terapija (DOAC) i nakon 3 meseca od tromboembolije pluća, s obzirom na novonastalu infekciju i mogući povećan rizik od tromboembolijskih komplikacija, uz nizak individualni rizik od krvarenja.

Na kontrolnom pregledu nakon 5 meseci od hospitalizacije naša pacijentkinja je bila bez simptoma. Ehokardiografskim pregledom potvrđena je kompletna regresija perikardne efuzije uz uredne biomarkere zapaljenja i vrednosti D-dimera. S obzirom na to da nije bilo povećanog rizika za tromboembolijske događaje savetovano je isključenje antikoagulantne terapije (DOAC) uz nastavak terapije malim dozama aspirina.

### ***Zaključak***

Tokom SARS-CoV-2 infekcije sa dominantnom respiratornom simptomatologijom moguće je ispoljavanje kardijalnih komplikacija, od kojih je najčešća plućna tromboembolija kao posledica tromboinflamatornog procesa u toku COVID-19 infekcije. Značajno povišene vrednosti D-dimera mogu imati prediktivnu vrednost za tromboembolijske komplikacije. Perikarditis sa perikardnom efuzijom kao kardijalna komplikacija može pratiti respiratornu simptomatologiju COVID-19 infekcije ili se javiti izolovano, o čemu bi kliničari trebalo da razmišljaju tokom dijagnostike i praćenja pacijenata sa COVID-19 infekcijom.

### ***Reference***

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395 (10223): 497–506.
2. Al-Ani F, Chehade S, Lazo-Langner A. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. *Thromb Res*. 2020; 192: 152–160.
3. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J*. 2020; 41(19): 1858.
4. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJHLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395(10229): 1033–1034.

5. Abou-Ismaïl MY, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y, Nayak L. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. *Thromb Res.* 2020; 194: 101–115.
6. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E, Dei Poli M, Resta M, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(07): 1747–1751.
7. Leisman DE, Deutschman CS, Legrand M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. *Intensive Care Med.* 2020; 46(06): 1105–1108.
8. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382 (17): e38.
9. Miesbach W, Makris M. COVID-19: coagulopathy, risk of thrombosis, and the rationale for anticoagulation. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020; 26: 1–7.
10. Inciardi R. M, Lupi L, Zacccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; 5(7): 819–824.
11. Imazio M, Brucato A, Lazaros G, Andreis A, Scarsi M, Klein A, et al. Anti-inflammatory therapies for pericardial diseases in the COVID-19 pandemic: safety and potentiality. *J Cardiovasc Med.* 2020; 21(9): 625–629.
12. Imazio M, Adler Y. Treatment with aspirin, NSAID, corticosteroids, and colchicine in acute and recurrent pericarditis. *Heart Fail Rev.* 2013; 18(3): 355–360.
13. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, GeersingGJ, HarjolaVP, et al. ESC Scientific Document Group 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020; 41: 543–603.
14. Manolis, AS, Manolis, TA. Cardiovascular complications of the Coronavirus (COVID-19) infection. *Rhythmos.* 2020; 15: 23–28.
15. Chi G, Lee JJ, Jamil A, Gunnam V, Najafi H, Memar Montazerin S, et al. Venous thromboembolism among hospitalized patients with COVID-19 undergoing thromboprophylaxis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2020; 9(8): E2489.
16. Whyte MB, Kelly PA, Gonzalez E, Arya R, Roberts LN. Pulmonary embolism in hospitalised patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020; 195: 95–99.
17. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 383(2): 120–128.
18. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JC, Fogerty A E, Waheed A, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood.* 2020; 136(4): 489–500.
19. McFadyen JD, Stevens H, Peter K. The emerging threat of (Micro)thrombosis in COVID-19 and its therapeutic implications. *Circ Res.* 2020; 127(4): 571–587.
20. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic

- therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75(23): 2950–2973.
21. Patell R, Bogue T, Koshy A, Bindal P, Merrill M, Aird WC, et al. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood.* 2020; 136(11): 1342–1346.
  22. Zhai Z, Li C, Chen Y, Gerotziafas G, Zhang Z, Wan J, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism associated with coronavirus disease 2019 Infection: a consensus statement before guidelines. *Thromb Haemost.* 2020; 120(6): 937–948.
  23. Ramacciotti E, Macedo AS, Biagioni RB, Caffaro RA, Lopes RD, Guerra JC, et al. Evidence-based practical guidance for the antithrombotic management in patients with coronavirus disease (COVID-19) in 2020. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020; 26: 1–8.
  24. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O, et al. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system. *JAMA Cardiol.* 2020; 5(7): 831–40.
  25. Farina A, Uccello G, Spreafico M, Bassanelli G, Savonitto S: SARS-CoV-2 detection in the pericardial fluid of a patient with cardiac tamponade. *Eur J Intern Med.* 2020; 76: 100–101.
  26. Chiabrando JG, Bonaventura A, Vecchié A, Wohlford GF, Mauro AG, Jordan JH, et al. Management of acute and recurrent pericarditis: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75: 76–92.
  27. Asif T, Kassab K, Iskander F, Alyousef T. Acute pericarditis and cardiac tamponade in a patient with COVID-19: a therapeutic challenge. *European J Case Rep Intern Med.* 2020; 7: 1–5.