

Dlhodobé následky po prekonaní ochorenia COVID-19

Štefan Porubčin, Alena Rovňáková, Ondrej Zahornacký,
Pavol Jarčuška

Dlhodobé následky po SARS-CoV-2 infekcii sa aktuálne stávajú významnou záťažou spoločnosti a zdravotníckeho systému. Medzi najčastejšie následky po akútnej infekcii COVID-19 patrí únava, pľúcne, kardiologické, neuropsychiatrické a hematologické komplikácie. V tomto prehľadovom článku by sme radi čitateľom priblížili problematiku následkov po prekonaní COVID-19, uviedli epidemiologické dáta, najnovšie patofyziologické poznatky, možnosti manažmentu a ambulantného sledovania.

Kľúčové slová: koronavírus, long COVID, komplikácie, liečba

Long term consequences of acute COVID-19

Longer-term consequences after SARS-CoV-2 infection are becoming an important burden to society and healthcare system. Among the most encountered are fatigue, pulmonary, cardiac, neuropsychiatric, and hematologic complications. In this article we would like to address the issues concerning protracted clinical symptoms in post-COVID scenario during an outpatient follow up, mainly epidemiological data, the latest pathophysiological aspects as well as possibilities of therapeutical management.

Keywords: coronavirus, long COVID, complications, management

Interná med. 2021; 21 (10): 445-452

Úvod

Globálna pandémia spôsobená koronavírusom (SARS-CoV-2) zapríčinila celosvetovo približne 210 000 000 prípadov ochorenia COVID-19 takmer so 4 400 000 úmrtiami (august 2021)⁽¹⁾. Klinické spektrum SARS-CoV-2 infekcie je v rozsahu od asymptomatického priebehu cez život ohrozujúci stav až po fatálny priebeh. Napriek uvedeným číslam bolo veľa pacientov vyliečených a prepustených z nemocníc do ambulantnej starostlivosti. Počas dlhodobej dispenzarizácie boli zistené pretrvávajúce tzv. dlhodobé následky, klinické symptómy, ktoré výrazne zhoršujú kvalitu života pacientov v rekonvalescencii. Vzhľadom na postihnutie rôznych orgánových systémov ide o multidisciplinárny zdravotnícky problém.

V dostupnej literatúre vieme nájsť veľké množstvo štúdií a odporúčaní venujúcich sa charakteristike, diagnostike a liečbe ochorenia COVID-19, ale prevalencia, etiopatogenéza, trvanie a rizikové faktory následkov po prekonaní ochorenia COVID-19 sú stále predmetom intenzívneho skúmania⁽²⁾.

Definícia a názvoslovie

Pojem „long covid“ bol prvýkrát použitý Peregom v sociálnych médiách na opísanie pretrvávajúcich symptómov, týždne alebo mesiace po iniciálnej SARS-CoV-2 infekcii a taktiež pojem „long haulers“, ktorí použili Watson a Yong^(3,4).

V literatúre sa však stretávame aj s rôznym iným názvoslovím dlhodobých následkov po prekonaní ochorenia COVID-19. Medzi najčastejšie patrí už spomínaný „long covid“ (dlhodobý covid), postakútne následky SARS-CoV-2 infekcie (PASC), postakútne covid, chronický covid, postcovidový syndróm.

Na základe záverov štúdie COVID Symptom Study, v ktorej participovali 4 milióny pacientov z USA, zo Spojeného kráľovstva a Švédska bol postakútne covidový syndróm definovaný

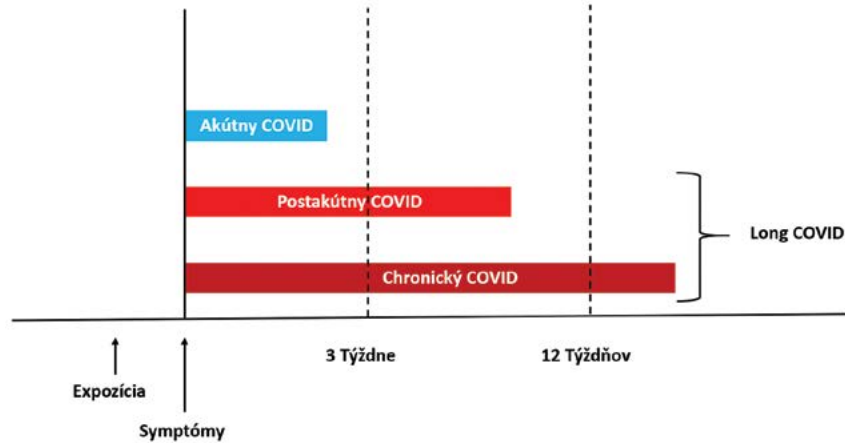
ako trvanie symptómov po 3 týždňoch od začiatku ochorenia a chronický covid v trvaní viac ako 12 týždňov⁽⁵⁾.

Všeobecne je teda možné povedať, že long covid delíme na dve fázy: postakútne covidové syndróm, ktorého symptómy trvajú od 3 do 12 týždňov od začiatku ochorenia a chronický covid, u ktorého symptómy pretrvávajú aj po 12 týždňoch a nemožno ich vysvetliť inou alternatívnou diagnózou (**graf 1**). Takéto časové vymedzenie vzniklo aj preto, že po 3 týždňoch ochorenia sa vedcom nepodarilo izolovať replikačne funkčný vírus SARS-CoV-2⁽⁶⁾. Samotné dlhodobé následky môžu byť vo svojej povahe kontinuálne, remitujúce a relapsujúce⁽⁵⁾.

Epidemiológia

V literatúre opísaný postcovidový syndróm je dobre známa entita u pacientov zotavujúcich sa zo závažného priebehu ochorenia, hlavne u pacientov, ktorí vyžadovali hospitalizáciu a príjem na jednotku intenzívnej starostlivosti (JIS). Carfi et al. zistili, že frekvencia výskytu aspoň jedného symptómu u pacientov, ktorí boli prepustení z JIS, s trvaním od 6 do 12 mesiacov po prepustení, dosahuje 84 % a týka sa hlavne kognitívneho deficitu, zhoršeného mentálneho zdravia alebo fyzických funkcií. Talianski autori dospeli k podobným záverom, pričom percento pacientov, ktorí boli po 60 dňoch úplne bezpríznakoví, dosahovalo iba 12,6 %^(7,8).

Postcovidový syndróm však nepozorujeme len u pacientov, ktorí prekonali závažnú formu ochorenia a boli hospitalizovaní. CDC na náhodnej vzorke 292 dospelých, ktorí boli RT-PCR pozitívni na SARS-CoV-2 a manažovaní ambulantne, zistilo, že 35 % pacientov sa nevrátilo k svojim bežným aktivitám v priebehu dvoch a viac týždňov po prekonaní akútneho ochorenia. Navyše, čím starší vek, tým vyššie percento pacientov malo pretrvávajúce symptómy⁽⁹⁾.

Graf 1. Časové vymedzenie pojmov postakútneho covid a chronický covid (Greenhalgh et al. 2020)

Rizikové faktory

Sledovanie pacientov, ktorí prekonali ochorenie COVID-19, odhalilo niektoré rizikové faktory, ktoré sú bežne asociované s rozvojom dlhodobých následkov. Hlavným rizikovým faktorom závažného priebehu SARS-CoV-2 infekcie je obezita. Okrem uvedeného je obezita významným rizikovým faktorom vzniku postcovidového syndrómu, pričom štúdie naznačujú, že stredne až závažne obézni pacienti (BMI ≥ 35 kg/m²) majú vyššie riziko postcovidového syndrómu. Riziko rehospitalizácie v porovnaní s pacientmi s normálnym BMI je zhruba o 30 % vyššie⁽¹⁰⁾. Čo sa týka pohlavia, je postcovidový syndróm po prekonaní COVID-19 dvakrát častejší u žien ako u mužov. Aj narastajúci vek je rizikovým faktorom, pričom bolo zistené, že pacienti s postcovidovým syndrómom sú asi o 4 roky starší ako pacienti bez dlhodobých následkov. Prítomnosť viac ako piatich symptómov počas akútnej infekcie SARS-CoV-2 je spojená so zvýšeným rizikom rozvoja uvedeného syndrómu. V súčasnosti je stále v štádiu skúmania, či komorbidita ako napr. diabetes mellitus, obličkové, kardiovaskulárne ochorenia, malignita alebo stav po transplantácii zvyšujú riziko vzniku dlhodobých následkov⁽¹¹⁾.

Patofyziológia

Dôvodom na perzistenciu spomínaných symptómov môže byť orgánové poškodenie, jeho rozsah, rozdielny čas potrebný na zotavenie jednotlivých orgánových systémov, pretrvávajúce chronickej inflamácie (konvalescentná fáza), typ imunitnej odpovede s tvorbou autoprotílátok, zriedkavé pretrvávajúce vírusu v tkanivách, nešpecifické aspekty hospitalizácie, dôsledky závažnej formy ochorenia, komplikácie v spojitosti s komorbiditami a nežiaduce účinky samotnej liečby. Sociálny a finančný dosah ochorenia COVID-19 takisto prispieva k postcovidovým ťažkostiam, hlavne vo forme psychologických problémov. Vedieť adekvátne rozpoznať rozdiel medzi reziduálnymi symptómami a možnou reinfekciou je dôležité aj z hľadiska verejného zdravia⁽¹²⁾.

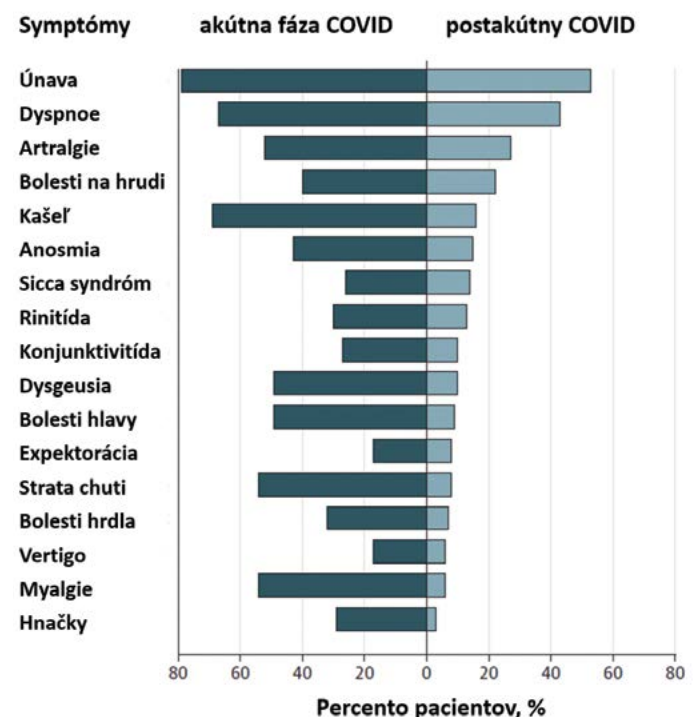
Medzi potenciálne mechanizmy, ktoré prispievajú k patofyziológii postcovidového syndrómu, patria:

- (1) vírusové špecifické patofyziologické zmeny,
- (2) imunologické aberácie a zápalové poškodenie ako reakcia na akútnu infekciu,
- (3) očakávané následky kritického ochorenia.

Prvé dva mechanizmy budú bližšie opísané pri jednotlivých orgánových systémoch ďalej, pričom syndróm post JIS hospitalizácie je už dnes dobre známym pojmom a zahŕňa zhoršenie abnormalít vo fyzických, kognitívnych a psychiatrických sférach^(13,14).

Manifestácia a orgánové postihnutie

Klasické príznaky akútneho ochorenia ako napr. horúčka u väčšiny pacientov s postcovidovým syndrómom nepozorujeme. K najčastejšie uvádzaným problémom patrí únava (53,1 %), zhoršenie kvality života (44,1 %), dyspnoe (43,4 %), bolesti kĺbov (27,3 %) a bolesti na hrudi (21,7 %). Kašeľ, exantém, palpítácie, bolesti hlavy, strata vlasov, hnačky, anosmia a pocity „ihličiek“ v končatinách patria k ďalším menej častým symptómom (graf 2). Okrem prezentovaných všeobecných symptómov po-

Graf 2. Frekvencia symptómov akútneho COVID-19 ochorenia a postcovidového syndrómu (Arnold et al. 2021)

zorujeme špecifické orgánové poškodenia, pričom primárne ide o pľúca, srdce a mozog (bližšie ďalej v článku)⁽¹⁵⁾.

Konštitučné symptómy

Najbežnejšie konštitučné symptómy u pacientov s postcovidovým syndrómom sú závažná únava, dýchavica, bolesti na hrudi, artralgie a kašeľ. Prítomné môžu byť aj viaceré symptómy naraz. Vedci identifikovali dve skupiny príznakov u pacientov s postcovidom:

(1) únava, bolesti hlavy, respiračné ťažkosti (dýchavica, bolesti hrdla, kašeľ, anosmia)

(2) multisystémové príznaky (subfebrilita, artralgie, gastroenterologické symptómy) Prvé príznaky postcovidového syndrómu pacienti najčastejšie opisujú 3-4 týždne od začiatku akútneho ochorenia⁽¹⁶⁾.

Závažná únava je jedným z najčastejších problémov, pričom v jednej štúdií počas 10-týždňového sledovania pacientov po infekcii SARS-CoV-2 bola prítomná až v 50 % prípadov. Nebola zistená spojitosť rozvoja únavy so závažnosťou ochorenia COVID-19 a výškou zápalových parametrov. Ženské pohlavie a diagnóza depresie/úzkosti sú častejšie u pacientov s únavou⁽¹⁷⁾.

Patofyziologické úvahy

Únavový syndróm je často opisovaný u pacientov po prekonaní vírusového ochorenia (EBV, ebola, chrípka, SARS, MERS). Prítomnosť chronického oxidatívneho stresu, tlejúca chronická zápalová aktivita a narušená produkcia proteínov tepelného šoku sú predpokladané mechanizmy vzniku svalovej únavy. Závažná únava je nielen problémom pre pacienta, ale aj pre poskytovateľa zdravotnej starostlivosti, keďže máme limitované objektívne metódy jej diagnostiky⁽¹⁸⁾.

Sledovanie a manažment

V rámci diagnostiky možno použiť test 6-minútovej chôdze (6MWT) alebo test EuroQoL-5D-5L. Tieto štandardizované funkčné testy môžeme navyše využiť aj na monitoring progresie ochorenia v čase⁽¹⁹⁾.

Aktuálne v literatúre nenachádzame práce hodnotiace účinnosť farmakologickej a nefarmakologickej liečby únavy po ochorení COVID-19. Dostupné odporúčania, ktoré by sme vedeli extrapolovať pre pacientov s postcovidovou únavou sú založené na nepriamej evidencii a zahŕňajú napr. odporúčania pre návrat atlétov k cvičeniu a postupnému zvyšovaniu záťaže⁽²⁰⁾. Existuje veľa kontroverzie o význame postupného zvyšovania cvičebného zaťaženia u pacientov s chronickým únavovým syndrómom a u pacientov s ochorením COVID-19 obzvlášť. Do času, kým nebudú publikované dôkazy z adekvátnych štúdií, odporúčame, aby sa k cvičeniu u týchto pacientov pristupovalo s opatrnosťou a bolo redukované v prípade, že sa u pacienta objaví horúčka, dýchavica, závažná forma únavy alebo myalgie^(21,22).

Všeobecné odporúčania zahŕňajú:

(1) adekvátny oddych a adekvátnu dĺžku spánku

(2) metódu šetrenia energie 4P (planing, pacing, prioritizing, positioning)

U pacientov s významne limitovanou výdržou alebo toleranciou cvičenia pre svalovú slabosť väčšinou odporúčame rehabilitáciu. U tých, ktorí netolerujú cvičenie z dôvodu kardiopulmonálnej patológie, využívame špecifické kardiálne a pľúcne rehabilitačné programy⁽²³⁾.

Pľúcne následky

Spektrum pľúcnych komplikácií je široké, od kašľa a dýchavice až po náročné odpojenie od ventilátora, event. fibrotické zmeny pľúcneho tkaniva. Podobne ako pacienti, ktorí sa zotavili po akútnom syndróme respiračnej tiesne (ARDS) z dôvodu inej etiológie, aj pacienti po akútnom ochorení COVID-19 udávajú dyspnoe ako najčastejší trvalý symptóm s prevalenciou od 42 % do 66 % pri kontrole na 60. a 100. deň ochorenia^(24,25). Malé percento pacientov (6,6 %) vyžaduje dlhodobu doplnkový kyslík pre trvajúcú hypoxémiu alebo potrebu kontinuálneho pretlaku v dýchacích cestách (CPAP), eventuálne inú formu dychovej podpory⁽²⁴⁾. V španielskej kohortovej štúdií bolo zistené, že medzi tracheostomovaných pacientov počas akútneho ochorenia COVID-19 bolo po jednom mesiaci úspešne odpojených od umelej pľúcnej ventilácie (ÚPV) iba 52 % pacientov⁽²⁶⁾.

Z hľadiska narušenia fyziologických funkcií je najčastejšie uvádzaná redukcia difúznej kapacity pľúc, priamoúmerná závažnosti akútneho ochorenia^(27,28). Tieto údaje sú v zhode s pozorovaním v štúdiách na pacientoch po prekonaní SARS, MERS a chrípky H1N1 v nedávnej minulosti⁽²⁹⁾. Menej často bola opísaná aj reštriktívna porucha pľúcnych funkcií na 3. až 6. mesiac po akútnom ochorení⁽³⁰⁾. Zhruba 50 % pacientov, ktorí podstúpili vysokorozlišovacie CT (HRCT) pľúc po 6 mesiacoch od začiatku ochorenia, mali aspoň jednu abnormalitu⁽³¹⁾. Väčšina patologických nálezov zobrazených HRCT boli opacity mliečneho skla (GGO). Fibrotické zmeny sú zväčša vo forme retikulácií a trakčných bronchiektázií s frekvenciou výskytu pri miernej forme ochorenia okolo 25 % a pri závažnej forme ochorenia do 65 % po troch mesiacoch sledovania. Pacienti, ktorí počas hospitalizácie vyžadovali vysokoprietokový kyslík (HFNC), neinvazívnu ventiláciu (NIV) alebo ÚPV, sú v najvyššom riziku dlhodobých pľúcnych komplikácií, ako je napr. porucha difúzie a rozvoj rádiologickej abnormality typu fibrózy⁽³²⁾.

Patofyziologické úvahy

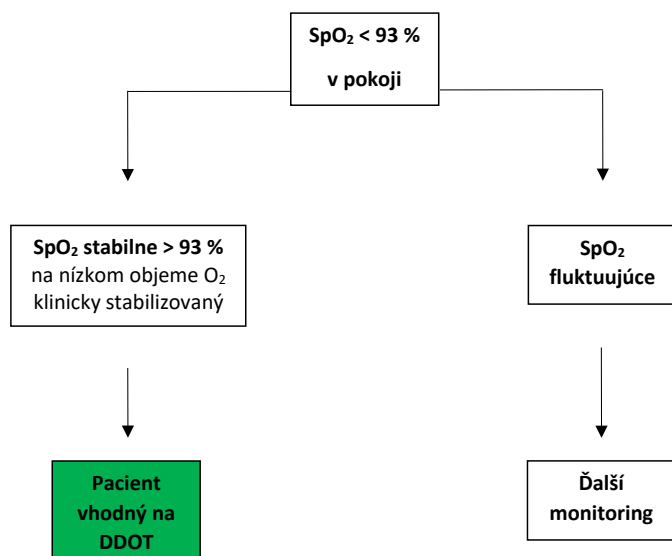
K poškodeniu endotelialno-epiteliálnej bariéry pľúc prispievajú od vírusu závislé (invázia SARS-CoV-2 do alveolárneho epitelu a endotelialných buniek) aj vírusovo nezávislé mechanizmy (imunologické poškodenie, perivaskulárna inflamácia) s následnou inváziou monocytov, neutrofilov a extravazáciou exsudátu bohatého na proteíny do alveolárneho priestoru, čo klinicky koreluje s rozvojom ARDS⁽³³⁾.

Po istom čase dochádza k proliferácii myofibroblastov, murálnej fibróze a mikrocystickému plástovaniu. Tento stav fibrotizácie je sprevádzaný vysokými hladinami cytokínov IL-6 a TGF- β , ktoré sú nápomocné pri rozvoji pľúcnej fibrózy, čo môže predisponovať ku sekundárnym bakteriálnym infekciám⁽³⁴⁾. Okrem uvedených zmien dochádza v pľúcnom riečisku k tvorbe mikro- a makrotrombov v 20 – 30 % prípadov, čo je viac ako u kriticky chorých z inej príčiny. Navyše závažnosť endotelového poškodenia a rozsah trombotizácie s mikroangiopatiou pozorovaný pri autopsiách je väčší ako pri ARDS chrípkovej etiológie^(35,36).

Sledovanie a manažment

Aktuálne algoritmy Britskej hrudnej spoločnosti (BTS) na posudzovanie následnej starostlivosti pacientov po prekonaní COVID-19 sa riadia závažnosťou ochorenia a potrebou intenzívnej starostlivosti⁽³⁷⁾. Bolo zistené, že takmer 60 % pacientov, ktorí prekonali závažnú formu ochorenia (potreba HFNC, NIV, ÚPV), malo ešte na šiesty mesiac pretrvávajúce abnormality v difú-

Algoritmus 1. Zjednodušená schéma indikácie DDOU pri trvajúcej hypoxémii v štádiu rekonvalescencie COVID-19 (Sardesai et. al 2020)



znej kapacity pľúc⁽³¹⁾. U každého pacienta s miernym až so stredne závažným priebehom je odporúčané klinické zhodnotenie a rtg. hrudníka po 12 týždňoch od začiatku ochorenia, so zvážením vyšetrenia funkčných pľúcnych parametrov, 6MWT, spúta a echokardiografie podľa klinického uváženia. V prípade pacientov so závažným/kritickým priebehom ochorenia je odporúčaná kontrola už o 4-6 týždňov na zhodnotenie možných pľúcnych, psychiatrických, tromboembolických následkov a potreby rehabilitácie. Ak je klinicky relevantné, tak u pacienta robíme kontrolné HRCT, angiografiu pľúc, event. echokardiografické vyšetrenie.

Optimálne načasovanie funkčného vyšetrenia pľúc (spirometria, dychové objemy, difúzna kapacita) je medzi 6. až 12. týždňom po ukončení hospitalizácie. Ak pacient prekonal ARDS a má pri uvedenom vyšetrení patologický nález, odporúča sa ďalšia kontrola o 6 mesiacov a potom ročne počas piatich rokov⁽³⁸⁾.

V súčasnosti jediná overená farmakologická liečba dlhodobých pľúcnych následkov sú kortikosteroidy. Podľa jednej z observačných štúdií dochádza u časti pacientov s postcovidovým zápalovým pľúcny ochorením pri liečbe kortikosteroidmi k významnej úprave klinických symptómov a rádiologickému zlepšeniu v priebehu 6 týždňov po prepustení z nemocnice⁽³⁹⁾. Čínski autori zistili, že u pacientov liečených kortikosteroidmi nezaznamenali poruchy difúzie ani rádiologické abnormality pri kontrole na 6. mesiac⁽³¹⁾. Aktuálne prebieha veľa štúdií na zhodnotenie významu antifibrotickej liečby.

Vzhľadom na hypoxickú patofyziológiu pľúcneho poškodenia pri SARS-CoV-2 infekcii sa občas stretávame s protrahovanou hypoxémiou aj po stabilizácii stavu pacienta v rekonvalescentnej fáze ($\text{SatO}_2 < 93\%$). S cieľom ambulantnej liečby takýchto pacientov možno použiť krátkodobú aj dlhodobú domácu kyslíkovú liečbu (DDOU). DDOU je efektívna liečba pre pacientov s chronickým pľúcny ochorením. Primárnym cieľom je zlepšenie kvality života a zníženie morbidita a mortality pacientov. Kritériá, ktoré používame na indikáciu DDOU u pacientov s postcovidovým pľúcny postihnutím sú zjednodušene zhrnuté v nasledujúcom algoritme (**algoritmus 1**), pričom indikácia a ďalší manažment spadajú do pôsobnosti pneumológa^(40,41).

Dyspnoe ako symptóm po prekonaní pneumónie COVID-19 sa upravuje pomaly a môže mať protrahovaný priebeh, hlavne u pacientov so závažným pľúcny postihnutím alebo neuromuskulárnou slabosťou (6 až 12 mesiacov). V zásade je nutné optimalizovať farmakoterapiu základného ochorenia srdca a pľúc. V prípade pacientov s miernym dyspnoe (Borg skóre ≤ 3), ktorí nevyžadujú oxygenoterapiu, sú odporúčané dychové cvičenia. Pre tých, ktorí majú stredne závažné až závažné dyspnoe (Borg skóre > 3), trvajúcu hypoxémiu ($\text{SpO}_2 < 95\%$), je odporúčaná konzultácia špecialistu z odboru pneumológie so zvážením pľúcnej rehabilitácie a už spomínanej kortikosteroidnej liečby⁽⁴²⁾.

Hrudný diskomfort, pocit ťažoby a bolesti takisto ustupujú veľmi pomaly. Prioritné je vylúčenie kardiálnej patológie. Liečbu tieto symptómy väčšinou nevyžadujú, len v prípade zníženia kvality života pri závažnom diskomforte. Odporúčané sú nesteroidné antiflogistiká v najnižšom účinnom dávkovaní počas čo najkratšieho času, pri zohľadnení kontraindikácií (napr. ibuprofén 400 – 600 mg každých 8 hodín jeden až dva týždne). Ak predpokladáme podiel bronchospazmu, liekom voľby sú bronchodilatanciá.

Kardiologické následky

Zhruba 20 % pacientov prijatých s ochorením COVID-19 má klinicky závažné kardiálne postihnutie. Kardiálne komplikácie zahŕňajú myokarditídu, perikarditídu, infarkt myokardu a arytmie s výskytom niekoľko týždňov po akútnom ochorení. Bolesť na hrudníku sa vyskytuje u pacientov na 60. deň po prekonaní ochorenia takmer v 20 % prípadov, pričom trvajúce palpácie sú prítomné u 9 %. Údaje z magnetickej rezonancie myokardu (MRI) naznačujú pretrvávajúcu myokardiálnu inflamáciu v rozpätí od 30 do 60 % prípadov 2 mesiace po diagnóze COVID-19⁽⁴³⁾. Postcovidová systolická dysfunkcia ľavej komory a srdcové zlyhávanie sú manažované podľa štandardných protokolov.

Patofyziologické úvahy

Mechanizmy, ktoré sú zodpovedné za protrahované kardiovaskulárne následky u postcovidových pacientov zahŕňajú priamu vírusovú inváziu, down-reguláciu ACE2 receptorov, inflamačnú a imunologickú reakciu postihujúcu štruktúrnu integritu myokardu, perikardu a prevodových dráh. Následná zápalová odpoveď môže viesť k odumretiu kardiomyocytov a väzivo-tukovej prestavbe desmozomálnych proteínov, dôležitých pre intercelulárnu adhérenciu. Prítomnosť vírusu v srdcovom tkanive v sekčných nálezoch u pacientov COVID-19 dosahuje až 63 %⁽⁴⁴⁾. U pacientov často pretrváva zvýšená kardiometabolická potreba. Uvedené je spojené so zníženou kardiálnou rezervou, užívaním kortikosteroidov a dysreguláciou systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS). Myokardiálna fibróza alebo jazvovatenie s následnou kardiomyopatiou môže viesť k reentry arytmiám. Okrem iného bola pozorovaná autonómna dysfunkcia pri syndróme posturálnej ortostatickej tachykardie ako dôsledok adrenergnej modulácie⁽⁴⁵⁾.

Sledovanie a manažment

Odporúčané sú opakované klinické a zobrazovacie kontroly s vykonaním EKG a echokardiogramu na 4. – 12. týždeň u tých, ktorí mali kardiovaskulárne komplikácie počas akútnej infekcie SARS-CoV-2 alebo majú pretrvávajúce kardiálne symptómy⁽³⁷⁾.

Použitie transtorakálnej echokardiografie (TTE) sa bežne neodporúča u zotavujúcich sa COVID-19 pacientov. Naopak, TTE

je potrebné realizovať u pacientov s anamnézou a biochemickými znakmi myokardiálneho poškodenia, myokarditídou alebo u pacienta s dyspnoe a symptómami kardiálnej patológie (ortopnoe, zvýšená náplň jugulárnych vén, periférne edémy, nový šelest). Podľa posledných štúdií pacienti po prepustení z JIS a s pretrvávajúcimi kardiálnymi symptómami majú v 10 % po štyroch mesiacoch zníženú ejekčnú frakciu pod 50 %⁽⁴⁶⁾.

Súčasný dôkaz v literatúre nepodporujú rutinné používanie pokročilých zobrazovacích metód a ich indikácia sa deje na individuálnej báze a je plne v rukách kardiológov.

V prípade aktívnych športovcov s kardiovaskulárnou komplikáciou v spojitosti s ochorením COVID-19 sa odporúča abstinencia od aeróbnej aktivity počas 3 – 6 mesiacov do vymiznutia myokardiálnej inflamácie na kardiálnom MRI alebo normalizácie hladín troponínu^(47,48).

Napriek prvotným obavám zo zvyšovania hladín ACE2 a rizika akútneho COVID-19 pri použití RAAS inhibítorov sa zistilo, že sú bezpečné a ich vysadenie nie je nutné. Dokonca ich náhle vysadenie môže byť potenciálne rizikové⁽⁴⁹⁾.

Iniciácia a optimalizácia liečby pacientov s ventrikulárnou dysfunkciou sa riadi rovnakými odporúčaniami ako pre bežnú populáciu. Vysadenie takejto liečby je spojené so zvýšením mortality v postakútnej fáze COVID-19⁽⁵⁰⁾.

Pacienti s posturálnou ortostatickou tachykardiou a so sínusovou tachykardiou benefitujú z nízkej dávky betablokátoru na zníženie adrenergickej aktivity. Opatrnosť je na mieste u pacientov užívajúcich antiarytmiká (amiodarón) s postcovidovými fibriláciou zmenami pľúc^(51,52).

Neuropsychiatrické následky

Podobne ako pri syndróme po prekonaní SARS infekcie aj pacienti po ochorení COVID-19 majú častý výskyt chronických mylagií, bolestí hlavy, kognitívnych porúch, insomnie, depresii, anosmie, úzkosti, psychóz a dokonca suicidálneho správania. Bolesti hlavy sa vyskytujú v 38 % ešte 6 týždňov po akútnej infekcii^(53,54).

V prípade straty chuti a čuchu pozorujeme uvedený deficit približne u 10 % pacientov po 6 mesiacoch⁽⁵⁵⁾.

Podobne ako pri iných závažných ochoreniach komplikácie akútnej infekcie SARS-CoV-2, napr. ischemická alebo hemoragická cievna mozgová príhoda, hypoxické poškodenie mozgu, akútna diseminovaná myelitída, s COVID-19 asociovaná encefalopatia, vedú k protrahovaným alebo permanentným neurologickým deficitom vyžadujúcim extenzívnu rehabilitáciu⁽⁵⁶⁾. Navyše myopatia po prekonaní kritického ochorenia a neuropatia, či už v dôsledku akútneho COVID-19 alebo ako následok liečby nervosvalovými blokátormi môžu zanechať reziduálne symptómy v trvaní až niekoľko mesiacov⁽⁵⁷⁾.

Okrem uvedených neurologických príznakov majú pacienti po prekonaní COVID-19 širokú škálu psychiatrických symptómov pretrvávajúcich mesiace po odznení akútneho ochorenia. Patria sem kognitívne fluktuujúce poruchy, napr. zahmlenie myslenia manifestujúce sa poruchami koncentrácie, pamäti a výkonných funkcií. Klinicky závažná depresia a úzkosť sú opisované zhruba v 30-40 % prípadov po ochorení COVID-19^(58,59).

Zaujímavé je zistenie, že celková pravdepodobnosť rozvoja nového psychiatrického ochorenia v období do 90 dní od začiatku akútneho ochorenia COVID-19 je 5,8 % (úzkosť 4,7 %; poruchy nálady 2 %; nespavosť 1,9 %, demencia 1,6 %), čo bolo zistené na vzorke takmer 45 000 pacientov bez dokázaného

predchádzajúceho psychiatrického ochorenia. Uvedené čísla sú signifikantne vyššie ako v porovnateľnej skupine pacientov po prekonaní chrípky alebo iných respiračných infekcií⁽⁶⁰⁾.

Patofyziologické úvahy

Mechanizmy, ktoré prispievajú k neuropatológii pri COVID-19, môžeme zoskupiť do niekoľkých kategórií: priama vírusová infekcia, závažná systémová inflamácia, neuroinflamácia, mikrovaskulárna trombóza a neurodegenerácia⁽⁵⁸⁾.

Prenikajúc cez ACE2 receptory môže SARS-CoV-2 poškodiť endoteliálne bunky, čo vedie k inflamácii, tvorbe trombov a poškodeniu mozgu. Navyše systémová inflamácia vedie k poklesu monoamínov (sérotónín, dopamín, noradrenalín) a zvýšeniu glutamátu a N-metyl-D-aspartátu (NMDA) za účasti trofických faktorov aktivujúcich mikroglia. Týmto mechanizmom dochádza k odumieraniu neurónov a následnému narušeniu neurotransmisie⁽⁶¹⁾.

Je známe, že vírus SARS-CoV-2 dokáže penetrovať cez čuchovú mukózu, spôsobujúci stratu čuchu a následne vstupuje do mozgu, migruje z kribriiformnej lamely pozdĺž čuchového nervu, vágových a trigeminálnych ciest. Vďaka nestabilite hematoencefalickej bariéry navodenej cytokínmi preniká SARS-CoV-2 aj cez túto bariéru.

Imunosenesencia (neschopnosť imunitného systému adekvátne reagovať na antigény) a mozgové poškodenie môžu hrať hlavnú úlohu v perzistencii neuropsychiatrických symptómov. Ďalším zvažovaným mechanizmom je dysfunkcia lymfatickej drenáže z cirkumventrikulárnych štruktúr aj prestup cez extracelulárne priestory čuchového epitelu⁽⁶²⁾.

Sledovanie a manažment

Na zvládnutie neurologických komplikácií (napr. bolesti hlavy) používame štandardnú liečbu a zobrazovacie metódy. Neuropsychologické vyšetrenie zvažujeme u pacientov s kognitívnym deficitom. V prípade anosmie je na zváženie návšteva otorinolaryngológa a čuchové cvičenia, ktoré zahŕňajú ovoniavanie vopred pripravených rôznych vôní (napr. citrón, ruža, eukalyptus, klinček) počas 20 sekúnd aspoň 2x denne v priebehu najmenej 3 mesiacov. Podľa štúdií je to odporúčaná liečba u pacientov s anosmiou trvajúcou viac ako mesiac a so zanedbateľnými nežiaducimi účinkami. Iné lieky, ktoré môžu mať liečebný účinok, sú: intranazálny citrát sodný (modulácia kaskády transdukcie čuchového receptora), intranazálny vitamín A (podpora čuchovej neurogenézy) a celkové omega-3 mastné kyseliny (neuroregenerácia a protizápalové účinky). Posledné dva spomínané sa používajú aj ako podporná liečba pri čuchových cvičeniach⁽⁶³⁾.

Liečba samotných psychiatrických diagnóz presahuje rámec tejto publikácie a plne spadá do rúk psychiatrov.

Hematologické následky

Retrospektívne údaje o postcovidových trombembolických príhodách naznačujú, že frekvencia ich výskytu nedosahuje ani 5 %. Štúdiá amerických autorov na 163 pacientoch prepustených do ambulantnej starostlivosti bez profylaxie trombembolizmu ukázala na 30. deň kumulatívnu incidenciu trombózy 2,5 % (pľúcna embólia, intrakardiálna trombóza, ischemická cievna mozgová príhoda, trombóza arteriovenóznej fistuly)⁽⁶⁴⁾. Podobné údaje publikovali aj autori zo Spojeného kráľovstva⁽⁶⁵⁾. Huang et al. publikovali štúdiu, v ktorej z 390 prepustených pacientov

Tabuľka 1. Implikácie pre praktických lekárov

Postcovidový syndróm	Hlavné klinické príznaky	Poznámky
Postcovidová únava	Závažná únava	Vylúčiť anémiu, hypotyreózu, elektrolytovú nerovnováhu
Postcovidový kardiorespiračný sy.	Kašeľ, subfebrilita, dýchavica, bolesti na hrudi	Náhle dyspnoe môže naznačovať tenzný pneumotorax, embóliu, srdcové zlyhanie
Postcovidový neuropsychiatrický sy.	Bolesti hlavy, anosmia, kognitívny deficit, nespavosť	Zvažujte vaskulitídu, trombózu, demyelinizáciu
Postcovidový gastrointestinálny sy.	Abdominálny diskomfort, hnačky, zápcha, vracanie	GIT symptómy môžu byť následkom covidového ochorenia
Postcovidový hepatobiliárny sy.	Nauzea, žltacka, zvýšené aminotransferázy	Liekové poškodenie hlavne remdesivir, favipiravir, lopinavir/ritonavir, tocilizumab
Postcovidový muskuloskeletový sy.	Myalgie, slabosť, artralgie	Časté po dlhodobom pobyte na JIS, artralgie v dif. dg. RA, SLE
Postcovidový tromboembolický sy.	V závislosti od povodia cievy (dyspnoe, bolesti na hrudi, slabosť končatiny, neurologický deficit)	Včasná diagnostika je život zachraňujúca, štandardný liečebný protokol
Postcovidový renálny sy.	Proteinúria, hematúria, renálne poškodenie	Endotelálna dysfunkcia, koagulopatia, aktivácia komplementu, priamy vplyv vírusu na obličky

Raveerdran et al. 2021: Long COVID: An overview

Tabuľka 2. Čo treba vedieť

• Manažment syndrómu long covid je založený na obmedzených dôkazoch
• Približne 5-10 % pacientov má dlhodobé následky
• Väčšinou dochádza k spontánnej úprave (oddych, symptomatická liečba a postupné zvyšovanie aktivity)
• Domáca oxymetria môže byť nápomocná pri monitoringu dýchavice
• Vyšetrenie špecialistom (pneumológ, kardiológ, psychiater, neurológ, hematológ) je indikované pri nových alebo progredujúcich symptómoch

Greenhalgh et al. 2020

po prekonaní COVID-19 ani jeden nemal trombotickú komplikáciu (USG žilového systému).

Patofyziologické úvahy

Na rozdiel od konzumpčnej povahy koagulopatie pri diseminovanej intravaskulárnej koagulácii (DIC) je koagulopatia COVID-19 spojená s hyperinflamačným a hyperkoagulačným stavom⁽⁶⁶⁾. Táto skutočnosť vysvetľuje disproporčne vysoký podiel (20 – 30 %) trombotických príhod oproti krvácajúcim príhodám u pacientov s COVID-19. Mechanizmy tromboinflamácie zahŕňajú endotelálne poškodenie, aktiváciu komplementu, trombocytov, vyplavenie prozápalových cytokínov, narušenie normálnej koagulačnej kaskády, hypoxiu. Riziká trombotických komplikácií u pacientov s postcovidovým syndrómom sú pravdepodobne závislé od trvania a závažnosti akútneho ochorenia. Ako dlho toto riziko pretrváva, však nie je úplne jasné⁽⁶⁷⁾.

Sledovanie a manažment

Tromboprofylaxia po prepustení z nemocnice (do 6 týždňov) alebo primárna tromboprofylaxia u pacientov liečených ambulantne môže mať priaznivý pomer risk-benefit u pacientov po ochorení COVID-19, aj keď jednoznačné dôkazy zatiaľ nie sú k dispozícii (aktuálne prebiehajúce štúdie COVID-PREVENT, ACTIV4 a PREVENT-HD)⁽⁶⁸⁾.

Zvýšené hodnoty D-dimérov (> 2x horná hranica normy) spolu s komorbiditami (napr. rakovina, imobilita) pomáhajú k selekcii pacientov v najvyššom riziku postakútnej trombózy,

Tabuľka 3. Ambulantné sledovanie

• Zdraví mladí pacienti s miernym ochorením, bez potreby hospitalizácie, ktorí sa zlepšujú: nerobíme kontroly, iba v prípade nových, perzistujúcich symptómov
• Starší pacienti s komorbiditami (hypertenzia, diabetes) a miernym a so stredne závažným priebehom bez potreby hospitalizácie: vykonávame kontrolu 3 týždne od začiatku ochorenia
• Pacienti so závažným ochorením a s nutnosťou hospitalizácie: robíme kontrolu ideálne týždeň po prepustení (najneskôr do 2-3 týždňov)
• Každý pacient s trvajúcimi symptómami (hlavne multisystémové príznaky alebo príznaky trvajúce > 12 týždňov) realizujeme vyšetrenie špecialistom podľa špecifických symptómov

aj keď zváženie antikoagulačnej profylaxie je vždy na individuálnej báze.

Priamo pôsobiace antikoagulanty a LMWH patria k preferovanej liečebnej stratégii v porovnaní s antagonistom vitamínu K, vzhľadom na absenciu nutnosti monitoringu terapeutických hladín, ako aj pre nižšie riziko liekových interakcií⁽⁶⁹⁾.

Terapeutická antikoagulácia pre pacientov s potvrdeným venóznym tromboembolizmom je odporúčaná počas ≥ 3 mesiacov. Význam antiagregačnej liečby (napr. aspirín) ako alternatívna stratégia (alebo v kombinácii s antikoagulantami) tromboprofylaxie ešte nebol stanovený a je v štádiu skúmania (štúdia ACTIV4).

Fyzická aktivita a dostatočný pohyb by mali byť odporúčané všetkým pacientom⁽⁷⁰⁾.

Ďalšie orgánovo špecifické následky po infekcii COVID-19 (gastrointestinálny trakt, dermatologické, renálne príznaky) sú zriedkavejšie a ich manažment je v pôsobnosti daných špecialistov.

Záver

Multiorgánové následky infekcie COVID-19 po prebehnutí akútnej fázy sa začínajú postupne dostávať do širšej pozornosti lekárov. Je zrejme, že starostlivosť o pacientov s COVID-19 sa nekončí ich prepustením z nemocnice, ale pokračuje medzi-odborovou spolupracou pri zabezpečovaní komplexnej starostlivosti. Pre globálny rozsah pandémie môžeme očakávať, že potreba adekvátnej zdravotnej starostlivosti pre pacientov s postcovidovými následkami bude narastať. Zdravotnícki pracovní-

ci manažujúci preživších po akútnej infekcii COVID-19 majú kľúčovú úlohu pri rozpoznaní, dokumentovaní, diagnostike a liečbe nových symptómov, ako aj ďalšom odsledovaní orgánovo špecifických komplikácií v ambulantnej sfére (**tabuľky 1, 2, 3**). Upradenosť následnej ambulantnej starostlivosti by malo byť zvažované u pacientov s vysokým rizikom rozvoja postcovidového syndrómu, zahŕňajúc tých, ktorí mali závažný priebeh akútnej infekcie, boli hospitalizovaní na JIS alebo sú náchylní na komplikácie (starí, početné komorbidity, posttransplantační, onkologickí).

Chceme upriamiť pozornosť aj na skutočnosť, že očkovanie proti COVID-19 má zásadný význam v prevencii závažných klinických prejavov akútnej infekcie COVID-19, a teda s tým súvisiacich dlhodobých následkov po ochorení COVID-19.

Literatúra

1. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
2. Qiutang X, Ming X, Jiao L, et al. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study. *Clin Microbiol Infect.* 2021; Jan 27(1): 89-95.
3. Perego E. Twitter 20 May. 2020. <https://twitter.com/elisaperego78/status/>
4. Edwards E. COVID-19 "long-haulers" report nearly 100 symptoms for more than 100 days. *NBC News*; 2020 Jul 31. <https://www.nbcnews.com/health/health-news/covid-19-long-haulers-report-nearly-100-symptoms-more-100-n1235217>
5. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ* 2020; 370: m3026.
6. Van Kampen J, Van de Vijver D, Fraaij P, et al. Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Nat. Commun.* 2021; Jan 11; 12(1): 267.
7. Maley JH, Brewster I, Mayoral I, et al. Resilience in survivors of critical illness in the context of the survivors' experience and recovery. *Ann Am Thorac Soc.* 2016; 13(8): 1351-1360.
8. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA.* 2020; 324(6): 603-605.
9. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, et al; IVY Network Investigators; CDC COVID-19 Response Team; IVY Network Investigators. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network: United States, March-June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69(30): 993-998.
10. Ali A, Bena J, Pantalone KM, et al. Association of Obesity with Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC). *Diabetes Obes Metab.* 2021 Jun; 10.1111/dom.14454.
11. NabaviNikki. Long covid: how to define it and how to manage it. *BMJ* 2020; 370.m3489.
12. Tay MZ, Poh CM, Renia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 2020; 20: 363e74.
13. Needham DM. Physical and cognitive performance of patients with acute lung injury 1 year after initial tracheostomy versus full enteral feeding. *EDEN trial follow-up.* *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188: 567-576.
14. Pandharipande PP. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 1306-1316.
15. Nalbandian A, Sehgal K, Wan EY. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine* volume 2021; 27: 601-615.
16. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, et al. Attributes and predictors of Long-COVID: analysis of COVID cases and their symptoms collected by the Covid Symptoms Study App. *medRxiv*; 2020.
17. Townsend L, Dyer AH, Jones K, et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One* 2020; 9: 15(11): e0240784.
18. Gerwyn M, Maes M. Mechanisms explaining muscle fatigue and muscle pain in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): a review of recent findings. *Curr Rheumatol Rep* 2017; Jan: 19(1):1.
19. Klok FA, Boon GJAM, Barco S, et al. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. *Eur Respir J.* 2020; 56(1).2001494.
20. Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratne KPP, et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br J Sports Med* 2020; 54(16): 949-959.
21. Larun L, Brurberg KG, Odgaard-Jensen J, et al. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 25: 4.(4): CD003200.
22. National Institute for Health and Care Excellence. Statement about graded exercise therapy in the context of COVID-19. In: Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: diagnosis and management (in development GID-NG10091) 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ng10091/documents/statement>
23. <https://www.rcot.co.uk/node/3540>
24. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann. Intern. Med.* 2021; 174(4): 576-578.
25. Halpin, S. J. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation. *J. Med. Virol* 2021; 93: 1013-1022.
26. Martin-Villares C, Perez Molina-Ramirez C, Bartolome-Benito M, et al. Outcome of 1890 tracheostomies for critical COVID-19 patients: a national cohort study in Spain. *Eur. Arch. Oto Rhino Laryngol* 2021; 278(5): 1605-1612.
27. Zhao, Y. M. et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine* 2020; 25: 100463.
28. Méndez, R. et al. Reduced diffusion capacity in COVID-19 survivors. *Ann. Am. Thorac.* 2021; doi: 10.1513
29. Liu W, Peng L, Liu H, et al. Pulmonary function and clinical manifestations of patients infected with mild influenza A virus subtype H1N1: a one-year follow-up. *PLoS ONE* 2015; 28: 10(7): e0133698.
30. Shah AS. A prospective study of 12-week respiratory outcomes in COVID-19-related hospitalisations. *Thorax* 2021; 76(4): 402-404.
31. Huang, C. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021; 16: 220-232.
32. Arnold, DT. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax* 2021; 76(4): 399-401.
33. Huppert LA, Matthey MA, Ware LB. Pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. *Semin. Respir. Crit. Care Med* 2019; 40: 31-39.
34. Coker RK. Localisation of transforming growth factor β 1 and β 3 mRNA transcripts in normal and fibrotic human lung. *Thorax* 2001; 56: 549-556.
35. Klok FA. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb. Res.* 2020; 191: 145-147.
36. Ackermann M. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383: 120-128.
37. George PM. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax* 2020; 75: 1009-1016.
38. You J, Zhang L, Ni-Jia-Ti MY, et al. Anormal pulmonary function and residual CT abnormalities in rehabilitating COVID-19 patients after discharge. *J Infect* 2020; 81(2): e150-e152.
39. Myall KJ. Persistent post-COVID-19 inflammatory interstitial lung disease: an observational study of corticosteroid treatment. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2021; 18(5): 799-806.
40. Hardinge M, Annandale J, Bourne S, et al. British thoracic society guidelines for home oxygen use in adults. *Thorax* 2015; 70: i143.
41. Sardesai I, Grover J, Garg M, et al. Short Term Home Oxygen Therapy for COVID-19 patients: The COVID-HOT algorithm. *J Family Med Prim Care* 2020; 9(7): 3209-3219.
42. Spruit MA, Holland AE, Singh SJ, et al. COVID-19: Interim Guidance on Rehabilitation in the Hospital and Post-Hospital Phase from a European Respiratory Society and American Thoracic Society-coordinated International Task Force. *Eur Respir J* 2020; 13;56(6): 2002197.
43. Puntmann VO. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; 5: 1265-1273.
44. Lindner, D. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA Cardiol* 2020; 5: 1281-1285.
45. Liu PP, Blet A, Smyth D, et al. The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system. *Circulation* 2020; 142: 68-78.
46. Morin L, Savale L, et al. Writing Committee for the COMEBAC Study Group. Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID-19. *JAMA* 2021; 325: 1525.

Vyhlasenie o bezkonfliktosti: Nemám potenciálny konflikt záujmov.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Štefan Porubčin, PhD.
Klinika infektológie a cestovnej medicíny UNLP a UPJŠ
Rastislavova 43,
041 90 Košice
e-mail: stefan.porubcin@gmail.com

MUDr. Alena Rovňáková
MUDr. Ondrej Zahornacký, PhD.
prof. MUDr. Pavol Jarčuška, PhD.
Klinika infektológie a cestovnej medicíny UNLP a UPJŠ

47. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, et al. Description and proposed management of the acute COVID-19 cardiovascular syndrome. *Circulation* 2020; 141: 1903-1914.
48. Maron BJ. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: Task Force 3: hypertrophic cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and other cardiomyopathies, and myocarditis: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. *J. Am. Coll. Cardiol* 2015; 66: 2362-2371.
49. Vaduganathan M. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382: 1653-1659.
50. Rey JR. Heart failure in COVID-19 patients: prevalence, incidence and prognostic implications. *Eur. J. Heart Fail.* 2020; 22: 2205-2215.
51. Raj SR. Propranolol decreases tachycardia and improves symptoms in the postural tachycardia syndrome: less is more. *Circulation* 2009; 120: 725-734.
52. Kociol RD. Recognition and initial management of fulminant myocarditis: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020; 141: e69-e92.
53. Nordvig AS, Kathryn TF, Joshua Z, et al. Potential neurological manifestations of COVID-19. *Neurol. Clin. Pract.* 2021; 11(2): e135-e146.
54. Pozo-Rosich P. Headache & COVID-19: a short-term challenge with long-term insights. In *Proc. AHSAM 2020 Virtual Annual Scientific Meeting (Infomedica, 2020)*.
55. Garrigues E. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J. Infect.* 2020; 81: e4-e6.
56. Ellul MA. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol* 2020; 19: 767-783.
57. Tankisi, H. Critical illness myopathy as a consequence of COVID-19 infection. *Clin. Neurophysiol.* 2020; 131: 1931-1932.
58. Heneka MT, Golenbock D, Latz E, et al. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res. Ther.* 2020; 12: 69.
59. Rogers JP. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry* 2020; 7: 611-627.
60. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, et al. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry* 2021; 8: 130-140.
61. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci.* 2021; 24(2): 168-175.
62. Perrin R. Into the looking glass: post-viral syndrome post COVID-19. *Med. Hypotheses* 2020; 144: 110055.
63. Whitcroft KL, Hummel H. Olfactory Dysfunction in COVID-19 Diagnosis and Management *JAMA.* 2020; 323(24): 2512-2514.
64. Patell, R. Post-discharge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood* 2020;136: 1342-1346.
65. Roberts LN. Post-discharge venous thromboembolism following hospital admission with COVID-19. *Blood* 2020; 136: 1347-1350.
66. Pavoni V. Evaluation of coagulation function by rotation thromboelastometry in critically ill patients with severe COVID-19 pneumonia. *J. Thromb. Thrombolysis* 2020; 50: 281-286.
67. Merrill JT, Erkan D, Winakur J, et al. Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2020; 16: 581-589.
68. Bajaj NS. Extended prophylaxis for venous thromboembolism after hospitalization for medical illness: a trial sequential and cumulative meta-analysis. *PLoS Med.* 2019; 16: e1002797.
69. Bickdeli B. 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: 2950-2973.
70. Bickdeli B. Pharmacological agents targeting thromboinflammation in COVID-19: review and implications for future research. *Thromb. Haemost.* 2020; 120: 1004-1024.



Predstavujeme Vám prvé unikátne vydanie novej publikácie pre pacientov Život so sklerózou multiplex.

Dostupnosť: ihneď k odberu

Výrobca: A-medi management, s.r.o. 2021

Počet strán: 224

Rozmery: 167 x 224 mm

Typ väzby: tvrdá

Autor: Darina Slezáková a kolektív

Život

so sklerózou multiplex



Kniha pre pacientov na e-shope amedi.sk