

Koagulopatia spojená s infekciou COVID - 19

Bezpečná a efektívna tromboprofylaxia je zásadná pre prežívanie pacienta

MUDr. Ľubomíra Romanová, PhD.¹, MUDr. Erika Palenčíková¹, MUDr. Kováč Martin²

¹Klinika anestéziológie a intenzívnej medicíny, FNŠP J. A. Reimana, Prešov, Fakulta zdravotníckych odborov, Prešovská univerzita, Prešov

²Úrad pre dohľad nad zdravotnou starostlivosťou, Súdno – lekárska sekcia, Prešov

Pandémia COVID-19 sa stala naliehavým problémom v každej krajine. Pri infekcii týmto vírusom mnoho odborných správ uvádza prítomnosť koagulopatie spojenej s masívnou tvorbou intravaskulárnych trombov, čo sa podobá diseminovanej intravaskulárnej koagulácii (DIC). Pravidelné koagulačné testy a aktívne riešenie prokoagulačného stavu sú užitočné pre manažment závažných prípadov COVID-19. Klinickým prejavom koagulopatie spojenej s COVID-19 je predovšetkým orgánová dysfunkcia spojená s mikrotrombotizáciou v orgánoch a hemoragické príhody sú menej časté. Najdôležitejším hemostatickým biomarkerom je zvýšenie D-diméru a produktov degradácie fibrínu/fibrinogénu. Okrem aktivácie koagulácie s vysokou plazmatickou hladinou D-dimérov sú spolu s poklesom trombocytov a trombocytopeniou nepriaznivými prognostickými markermi a determinantom vysokej úmrtnosti pri COVID-19. Dôležitým znakom patogenézy respiračného syndrómu koronavírusu 2 je poškodenie endotelových buniek. Stratégia prevencie trombózy má zásadný význam pre zlepšenie funkcie orgánov a prežívanie pacientov.

Kľúčové slová: COVID-19, koagulopatia, D-dimér, antikoagulačná stratégia, heparín

Coagulopathy associated with COVID - 19 infection

Safe and effective thromboprophylaxis is essential for patient survival

The pandemic of COVID-19 has become an urgent problem in every country. In the case of infection with this virus, many experts have reported the presence of coagulopathy associated with massive intravascular thrombus formation, which is similar as disseminated intravascular coagulation (DIC). Regular coagulation tests and active procoagulant management are useful for the management of severe cases. The clinical manifestation of coagulopathy is associated with organ dysfunction caused by microthrombotic in organs. Haemorrhagic events are uncommon. The most important haemostatic biomarker is the increase in D-dimer and fibrin / fibrinogen degradation products. In addition to activating coagulation with high plasma D-dimer, platelet depletion and thrombocytopenia, together with unfavourable prognostic markers and determinants of high mortality. Endothelial cell damage is an important feature of the pathogenesis of respiratory syndrome COVID-19. A thrombosis prevention strategy is essential for improving organ function and patient survival.

Keywords: COVID-19, coagulopathy, D-dimer, anticoagulant strategy, heparin

Anestéziol. intenzívna med., 2021;10(1):17-22

Úvod

Koagulopatia a masívna tvorba intravaskulárnych trombov podobná diseminovanej intravaskulárnej koagulácii (DIC) je pozorovaná a kľúčová pre osud pacientov so SARS COVID-19 (1).

Mnohí autori sa domnievajú, že koagulačné testy a aktívne riešenie prokoagulačného stavu sú užitočné pre prognózu závažných prípadov COVID-19 (1,2). Klinickým prejavom koagulopatie spojenej s COVID-19 je predovšetkým orgánová dysfunkcia spojená s mikrotrombotizáciou v orgánoch spolu s komplexným postihnutím endotelu (3).

Existujú dôkazy, že podstatou koagulopatie je masívna tvorba fibrínu. V porovnaní s koagulopatiou/DIC

spojenou s bakteriálnou sepsou je pri COVID-19 predĺženie protrombínového času, aktivovaného parciálneho tromboplastínového času a zníženie aktivity antitrombínu menej časté (1). Trombocytopenia v prípade COVID-19 je akceptovaná ako nezávislý prognostický marker nepriaznivého vývoja (5).

Pafyziologický mechanizmus koagulopatie

Mechanizmy koagulopatie pri COVID-19 ešte nie sú úplne objasnené. Predpokladá sa, že sa paralelne a synergicky zapájajú do deja: dysregulovaná imunologická reakcia a koagulačná kaskáda vedená zápalovými cytokínmi, spojená s apoptózou lymfocytov a zmenami počtu

a kvality trombocytov. Nemenej významnú úlohu hrá hypoxia a poškodenie endotelu (6). Tendencia ku krvácaniu je skôr neobvyklá, zatiaľ čo incidencia trombózy s COVID-19 je veľmi vysoká (4, 5).

Han a kol. (3) vyšetrili hemokoagulačné parametre u 94 pacientov infikovaných CoV-2 a uviedli, že aktivita protrombínového času (PT) bola u pacientov nižšia v porovnaní so zdravými jedincami (81 % oproti 97 %; $p < 0,001$). Rozdiely boli výraznejšie v testovaní D-diméru a fibrínu/fibrinogénových degradačných produktov (FDP) (10,36 oproti 0,26 ng / l; $p < 0,001$ a 33,83 oproti 1,55 mg / l; $p < 0,001$). Je pozoruhodné, že zvýšenie hodnoty D-diméru bolo významnejšie u kriticky chorých pacientov.

Tabuľka 1. Zhody a rozdiely pri tvorbe mikrotrombov v laboratórnom obraze medzi COVID 19 a inými chorobami (1).

	Prčina	Typ trombózy	Tr	D dimér	Fbg	ATIII	Komplex. aktivácia, vWF	Antifos. protilátky	Interleukíny IL6
COVID-19	Makrofágy/ endotel	Mikrotrombóza VTE	↓↑	↑	↑	→	+	+	↑
DIC/ sepsa	Makrofágy/ endotel	Mikrotrombóza	↓	↑	↓→	↓	-	-	↑
HPS	Cytokíny	Mikrotrombóza VTE	↓	→	→	→	-	-	↑
APS	Protilátky	Arteriová/ venózna trombóza	↓	→	→	→	-	+	-
TTP/ HUS TMA	ADAMIS 13 komplement	Mikrotrombóza Arteriová/ venózna trombóza	↓	→	→	→	HUS + TTP +/-	-	-

DIC – diseminovaná intravaskulárna koagulácia, HPS – hemofagocytový syndróm, APS – antifosfolipidový syndróm, TMA trombotická mikroangiopatia, TTP – trombotická trombocytopenická purpura, HUS – hemolyticko-uremický syndróm, WWF – von Willebrandov faktor, Tr- trombocyty, Fbg - fibrinogén

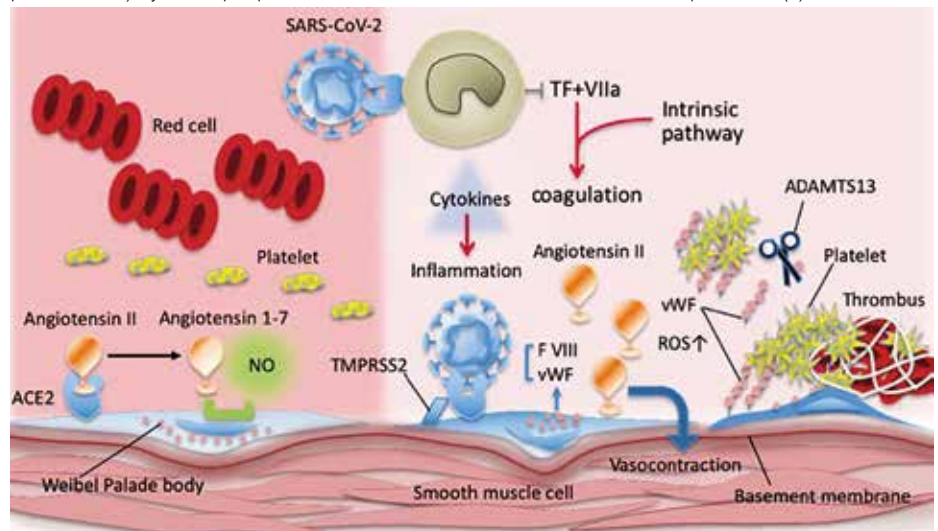
Guan a kol. (4) vykonali analýzu u 1099 pacientov so SARS spôsobených COVID-19 a uviedli, že hladiny D-diméru viac ako 0,5 mg / l boli zaznamenané v 260/560 (46,4 %) prípadoch. 43 % nezávažných prípadov malo zvýšený D-dimér, avšak vyššia incidencia zvýšeného D-diméru (viac ako 60 %) bola zistená u pacientov na JIS (6).

Existuje množstvo podobných pozorovaní, že u tých, ktorí neprežili, sa vyskytli pri prijatí na JIS signifikantne vyššie hladiny D-diméru a FDP, dlhšie PT a aPTT v porovnaní s tými, ktorí prežili (7). V tejto súvislosti autori uviedli, že existuje priamy vzťah medzi koagulačnou poruchou a rozvojom ARDS (8). Zároveň odporučili monitorovanie D-diméru ako užitočný marker pre závažnosť stavu, prognózu, triáž pacientov a korekciu liečby (4,8).

Výskyt trombocytopenie u pacientov s COVID-19 sa spočiatku ukazoval ako relatívne nízky (4). Trombocytopenia stanovená ako $<150 \times 10^9/l$ bola zaznamenaná u 36,2 % celkových prípadov a 57,7 % u pacientov s ťažkým ochorením. Ďalšie analýzy ukázali, že nízky počet krvných doštičiek je spojený so zvýšeným rizikom úmrtnosti na ochorenie u pacientov s COVID-19 (3,8).

V inej štúdií bola rozpoznaná trombocytóza a pacienti s výrazne zvýšeným počtom krvných doštičiek a lymfopéniou boli v nemocnici dlhšie (5). Je možné si myslieť, že trombocytóza a trombocytopenia sú jednoducho rozdielne fázy ochorenia a ukazujú stupne závažnosti. Pokiaľ ide o mechanizmus trombocytopenie, pri iných infekciách sa predpokladá priamy efekt infekčného agens

Obrazok 1. Tvorba trombov pri COVID-19. Vo fyziologickom stave angiotenzín- konvertujúci enzým 2 (ACE2) mení angiotenzín II na angiotenzín1-7, ktorý stimuluje endoteliálne bunky k produkcii oxidu dusnatého (NO). NO vedie k vazodilatácii a potláča agregáciu krvných doštičiek. Vírus COVID-19 pri SARS-CoV-2 obsadzuje ACE2 a zvyšuje sa hladina angiotenzínu II, čo vedie k vazokonstrikcii a zníženiu prietoku krvi v kapiláre. VonWillebrandov faktor (VWF) uložený v telieskach Weibel Palade sa uvoľňuje do obehu a podporuje tvorbu zrazeniny. Znížené hladiny ADAMTS13 (zatiaľ neregistrované pri COVID-19) by mohli prispieť k tvorbe trombov vo vaskulatúre. Prevzaté podľa Iba (9).



na krvotvorné bunky alebo spustenie autoimunitnej odpovede. Avšak, tieto mechanizmy neboli potvrdené pri infekcii SARS-CoV-2 (9).

Predpokladá sa, že existuje kontinuálna konzumpcia doštičiek v dôsledku pretrvávajúcej zápalovej odpovede, čo môže prispievať k trombocytopenii. Naopak, mechanizmy paradoxného nárastu počtu krvných doštičiek nemožno jasne vysvetliť, ale úlohu hrá produkcia tromboplastínu (6,8).

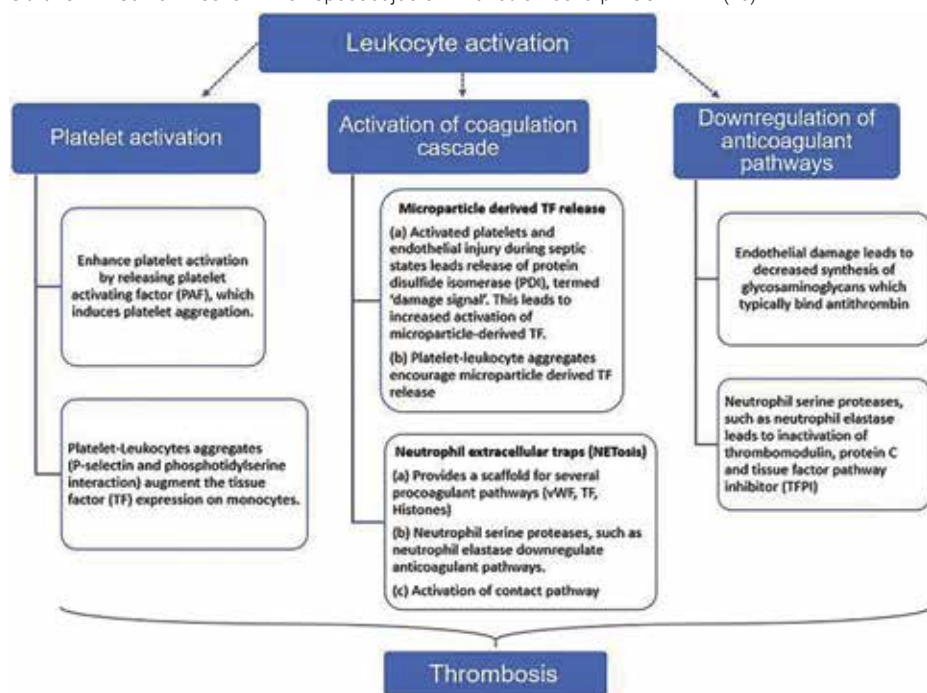
Zdá sa, že pri infekcii koronavírusmi, pri patogenéze tvorby mikrotrombov majú dôležitá účasť prozápalové cytokíny. „Cytokínová búrka“ dysregulovaných prozápalových cytokínov, ako je interleukín IL-1 β a IL-6, primárne stimuluje proliferáciu megakaryocytov, ktorá spôsobuje trombocytózu (5).

Avšak, následná konzumpcia tromboctov do mikrotrombov vedie k ich poklesu. Nález nízkej hladiny trombocytov v krvi pravdepodobne znamená prítomnosť trombozy v pľúcach (9,10).

Patogenéza imunotrombózy

Významnou schopnosťou vírusu COVID-19 je napadnutie endotelových buniek prostredníctvom receptorov pre angiotenzín-konvertujúci enzým 2 (ACE-2), ktorý je exprimovaný na povrchu endotelovej bunky. Nachádza sa vo všetkých endotelových bunkách, nielen v cievach. Následný endoteliálny zápal, aktivácia komplementu a prokoagulačnej siete vedie k tvorbe trombinu, zhlukovaniu doštičiek a leukocytov (10).

Zápalom indukované procesy vrodenných a adaptívnych imunitných

Obrázok 2: Sumár mechanizmov spôsobujúcich imunotrombózu pri COVID-19 (10).

a koagulačných reakcií vrcholia „**imunotrombózou**“. Imunotrombóza spôsobuje (mikro) trombotické komplikácie, pľúcne infarkty, hlbokú žilovú trombózu, pľúcnu embóliu, ale aj artériové uzávěry ako infarkt pľúc, pečene a NCMP (10,11,12).

Model imunotrombózy ilustruje komplikovaný presah medzi vrodenným imunitným systémom a koaguláciou. Vznik prokoagulačného stavu pri COVID-19 vzniká interakciou mnohých vrodenných imunitných ciest. Vírus SARS-CoV-2 môže priamo infikovať imunitné a endotelové bunky, čo vedie k endotelialnému poškodeniu a dysregulácii imunitného systému (11). Aktivované leukocyty potencujú prokoagulačný stav uvoľňovaním intravaskulárneho tkanivového faktora, aktiváciou krvných doštičiek, NETózou (neutrofil extracellular traps) a inhibíciou antikoagulačných mechanizmov (10). Medzi ďalšie cesty patrí uvoľňovanie cytokínov a aktivácia komplementu. Všetky tieto mechanizmy vedú k imunotrombóze, ktorá predstavuje beh synergických dráh súvisiacich s patogéznou SARS.

Kazuistika

70 ročný pacient s cholelitiázou a urolitiázou, v minulosti bola pozorovaná trombocytopenia. Prijatý pre respiračné zlyhanie s obojstrannou broncho-

pneumóniou spôsobenou koronavírusom COVID-19. Bol hospitalizovaný na našej klinike v auguste 2020. V tom čase to bol u nás už dvanásty pacient, ktorý bol hospitalizovaný pre respiračné zlyhanie spojené s COVID-om. V popredí jeho klinického stavu bolo oxygenačné zlyhanie. Pri prijatí bol intubovaný, napojený na UPV, vyžadoval agresívne nastavenie ventilačných parametrov. Bol napojený na UPV režim BILEVEL s vysokým FiO₂, pri oxygenačnom indexe 130. Pacient bol opakovane polohovaný do pronačnej polohy v prvých dňoch dlhšie ako 12–16 hodín, čo viedlo k zlepšeniu oxygenácie s indexom 180–200. Pacient v úvode hospitalizácie hemodynamicky instabilný s nutnosťou katecholaminovej podpory. Pre klinické a laboratórne známky myokardiálneho poškodenia pri vírusovej infekcii bol opakovane konzultovaný kardiológ, ktorý neindikoval akútnu koronarografiu. Pacientovi bola aplikovaná duálna antiagregačná terapia a nízkomolekulárny heparín v terapeutickom dávkovaní. ECHO vyšetrením bola zistená EF LK 60 %, hypokinéza apexu, apikálnej časti septa, anterosepta, prítomná pľúcna hypertenzia 40–45 mmHg. Pre epizódy bradykardie nutné opakované podávanie atropínu. Pre kultivačný nález *Klebsiella pneumoniae* a *Citrobacter freundii* v spúte upravená ATB liečba. Následne v kultiváciách spúta

prítomná MRSA a kvasinky, nasadená cieľená antibiotická a antimykotická terapia. Na CT vyšetrení v oboch pľúcnych krídlach prítomné rozsiahle postihnutie interstícia v zmysle zhrubnutia intralobulárnych sept, vo ventrálnych častiach pľúcnych krídel bilaterálne prítomné okrsky opacity mliečneho skla (obrázok 3). Realizovaná perkutánna dilatačná tracheostómia na 10 deň. Prechodne oxygenačne zlepšenie, avšak pokusy o weaning boli neúspešné, prítomné tachypnoe, hyposaturácia, opakovane nízke oxygenačné indexy a agresívne ventilačné parametre s vysokým FiO₂ a PEEP.

U pacienta bola v koagulačnom skríningu pozorovaná už pri prijatí vysoká hladina D diméru 6,5...9mg/l. (Je potrebné povedať, že v ďalších dňoch sa u našich ďalších pacientov vyskytli aj omnoho vyššie hladiny D-diméru dosahujúce hodnoty až nad 35 mg/l). U pacienta bola prechodná trombocytopenia - hodnoty Tr 73 gpt/l, ktoré spontánne stúpali. Pri vysokej hladine D dimérov bola nasadená „zosilnená profylaktická dávka“ nízkomolekulárneho heparínu, fraxiparin 0,6 ml/ 2x denne (hmotnosť pacienta 75 kg) spolu s duálnou antigregačnou liečbou (kyselina acetylosalicylová + clopidrogel). Pri dennej kontrole zvýšená dávka na terapeutickú hodnotu 1,0ml/12 hod. Účinnosť lieku bola sledovaná dynamikou hladín D diméru, ktorý postupne klesal (0,9mg/l) a hladinou anti Xa faktora, ktorá bola udržiavaná na hladine 0,5–1,0. Pri komplexnej intenzívnej terapii, pri prechodnom klinickom zlepšení, u pacienta prebiehal weaning cez PSIMV režim s PEEP 5cmH₂O a FiO₂ 40 % pri oxygenačnom indexe nad 200. Avšak na 12. deň hospitalizácie došlo k obehovej instabilite s potrebou vazopresorov, závažnej poruche oxygenácie (oxygenačný index 88). Pacient po 16. dňoch skončil s obrazom septického šoku. V posledných 2 dňoch bola prítomná významná lividná farba na dolných končatinách a dolnej časti trupu. Od angiografie a cievnej intervencie upustené vzhľadom na nepriaznivý vývoj.

V sekčnom náleze dominoval jantárový trombus v oblasti bifurkácie aorty (obrázok 4), ďalší rozsiahly trombus (dĺžka 12 cm) nasadal na as-

Obrázok 3. CT nález COVID 19 – pľúcna forma - difúzne postihnutie interstícia pľúc



cententnú aortu. Patológ opísal ťažkú infarzáciu pľúc (obrázok 5). Tento fakt nás následne viedol k prehodnoteniu stratégie antikoagulačnej liečby. Dávky nízkomolekulárneho heparínu sme zvyšovali u ďalších pacientov s vyšším D dimérom tak, aby sme dosiahli terapeutické hladiny anti Xa (0,7 -1,0). Je potrebné zdôrazniť, že dávky LMWH boli u ďalších pacientov pri laboratórnom sledovaní koagulačného skríningu 1,5 – 2 násobne vyššie, ako by sme podávali v iných prípadoch.

V ďalších sekčných nálezoch u našich pacientov sa ukázalo, že táto stratégia vedie k významnému poklesu mikrotrombotizácie pľúc. Makroskopický a mikroskopický nález u našich pacientov vykazoval menšiu infarzáciu pľúc pri porovnaní so sekčnými nálezi v iných nemocniciach (ústna komunikácia).

Heparín a COVID-19

Prevalencia tromembólie u pacientov s pneumóniou COVID-19 je vysoká a predstavuje hlavnú patofyziologickú cestu vedúcu k závažnosti stavu a vysokej mortalite (12). Liečba heparínom/nízkomolekulárnym heparínom znižuje úmrtnosť u pacientov s COVID-19 so zvýšeným D dimérom alebo so sepsou indukovanou koagulopatiou. Stratégia používania terapeutických dávok alebo tzv. „zosilnenej profylaxie“ má svoje racionálne vysvetlenie (13).

Heparín má podobnú štruktúru ako heparansulfát - sulfátovaný polysacharid prítomný na bunkových povrchoch. Heparansulfátové proteoglykány sa nachádzajú na povrchu buniek a v extracelulárnej matici reagujú s množstvom molekúl ovplyvňujúcich glykokalix. Úloha heparansulfátu bola popísaná ako senzor stresového napätia v endotelových bunkách. Heparansulfát

Obrázok 4. Nástenná trombóza brušnej aorty u pacienta s obojstrannou bronchopneumóniou spôsobenou koróna vírusom SARS-CoV-2



na povrchu adherujúcich buniek moduluje účinky veľkého množstva extracelulárnych ligandov. Podieľa sa na snímaní mechanických signálov, ktoré je spojené s produkciou NO a reguláciou zápalových i koagulačných dejov (14).

V patogenéze poškodenia endotelu koróna vírusom má heparansulfát významné miesto. Slúži ako **dokovacie miesto** pre telá koronavírusov, čo uľahčuje bunkové pripojenie vírusu na endotel a následnú vírusovú infekciu. Heparansulfát hrá dôležitú úlohu pri uľahčení vstupu koronavírusu do buniek. Funguje ako **adhéznny receptor** pre vírus na povrchu bunky. Receptor slúži pre pripojenie a väzbu koronavírusu cez „spike protein“ (15).

Podľa niektorých autorov na základe podobnej štruktúry, hrá heparín „protiinfekčnú úlohu“ pri koronavíruse. Zatiaľ čo ACE-2 je hlavným receptorom, ktorý sprostredkúva vstup vírusu do buniek, heparansulfát umožní zvýšenú hustotu vírusových častíc na povrchu bunky, čo potom uľahčuje vstup buniek cez ACE-2. Heparín svojou podobnou štruktúrou pôsobí ako „**návnadový receptor**“ a inhibuje väzbu koróna vírusu na bunky (in vitro) a zablokujú jeho vstup do bunky (obr. č.6) (16). Klinické pozorovania zistili, že systémové príznaky spôsobené infekciou SARS-CoV-2 sú tlmené pri použití heparínu, čo naznačuje, že heparín môže okrem prevencie trombotizácie hrať aj inú dôležitú úlohu pri liečbe COVID-19.

Antikoagulačná stratégia pri COVID-19

Na základe týchto poznatkov vznikajú v rôznych krajinách podobné usmernenia na profylaxiu a terapiu trom-

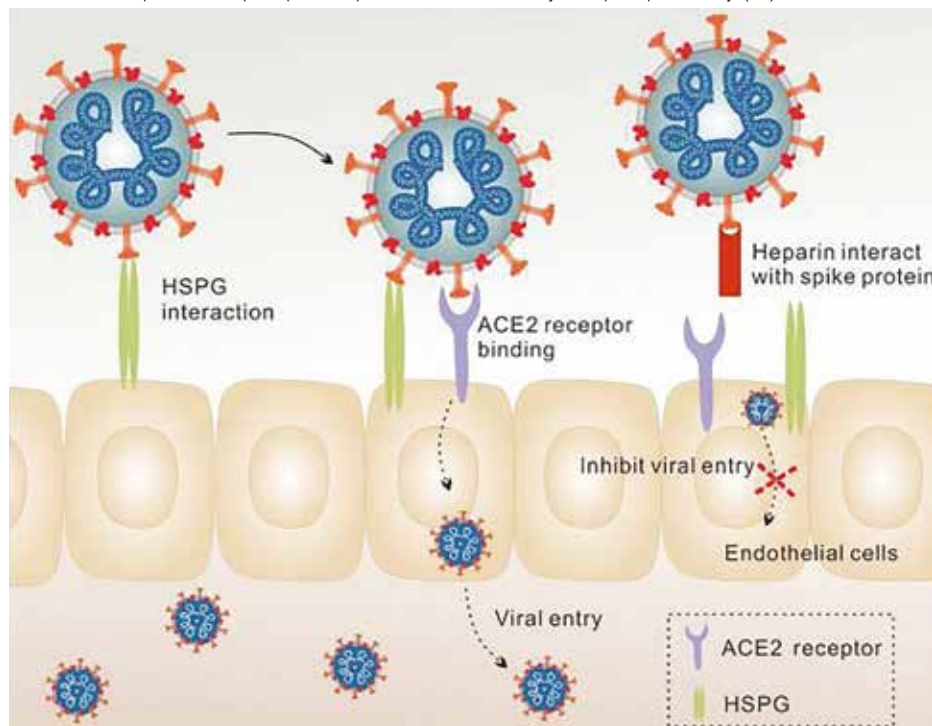
Obrázok 5. Infarzácia pľúc u pacienta s COVID 19 - SAR



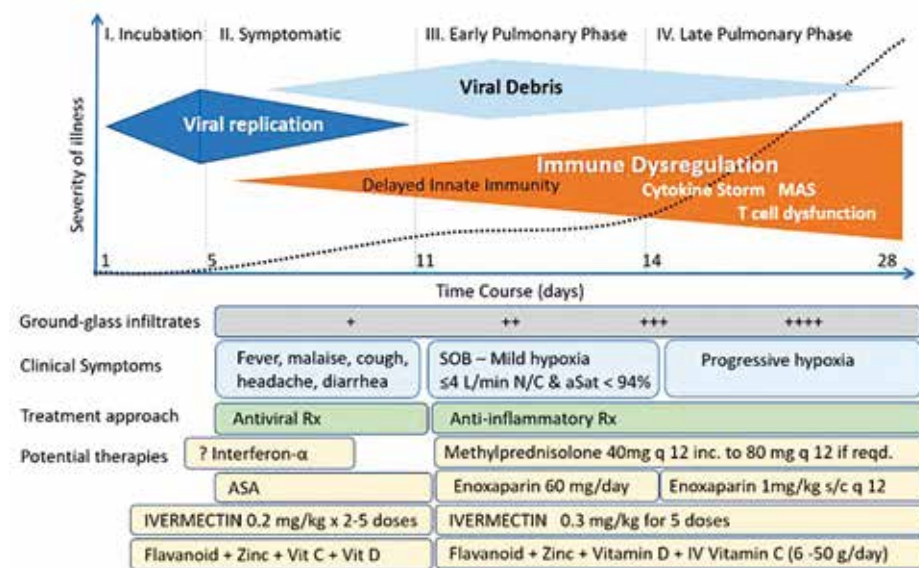
bózy (VTE) u pacientov s infekciou SARS COVID-19 (17,18).

- U všetkých pacientov s potvrdenou infekciou a COVID-19 je potrebné pravidelne zhodnotiť indikáciu farmakologickej profylaxie trombotizácie s ASA alebo LMWH (alebo alternatívne s fondaparínom) bez ohľadu na potrebu hospitalizácie.
- Ak je indikovaná farmakologická profylaxia trombotizácie, LMWH sa má podávať v dávke schválenej ako pre vysoko rizikové situácie. V prípade kontraindikácií pre antikoaguláciu je potrebné použiť fyzikálne opatrenia (napr. kompresívna bandáž DK).
- Hladiny D-dimérov v plazme sa majú stanoviť u symptomatických pacientov s potvrdenou infekciou. V prípade významne zvýšených hladín D-diméru ($\geq 2,0$ mg/l) je potrebné začať farmakologickú profylaxiu a zväziť hospitalizáciu bez ohľadu na závažnosť klinických príznakov.
- Všetci hospitalizovaní pacienti s COVID-19 by mali dostať farmakologickú profylaxiu trombotizácie a VTE, pokiaľ nie sú kontraindikácie.
- U pacientov s ďalšími rizikovými faktormi (napr. index telesnej hmotnosti >30 kg/m², anamnéza), je potrebné uvažovať o „zosilnenej profylaxii“ VTE (semiterapeutická dávka LMWH) jedenkrát denne alebo u vysoko rizikových profylaktické dávky LMWH dvakrát denne - prekonaná VTE, známa trombofília, aktívna rakovina a/alebo potreba intenzívnej starostlivosti, a/alebo s rýchlo rastúce hladiny D-diméru (berúc do úvahy funkciu obličiek a riziko krvácania).

Obrázok 6: Heparín cez spike protein pôsobí ako návnadový receptor pre vírusy (16)



Obrázok 7: MATH protokol pre liečbu COVID-19, ktorý zahŕňa liečbu antikoagulantami vo včasnej a neskorej fáze pľúcneho postihnutia (19)



- V prípadoch podozrenia na VTE (napr. akútne zhoršenie dýchavičnosti, nevysvetliteľné zníženie pO₂, progresívny periférny edém, rýchle zvýšenie plazmatických D-dimérov) je potrebné nariadiť príslušné zobrazovacie vyšetrenia (angio CT, ultrasonografia).
- Hemostatické parametre by sa mali sledovať u všetkých hospitalizovaných pacientov s infekciou COVID-19. Adekvátne parametre sú D-diméry, PT/INR, počet krvných doštičiek, fibrinogén a antitrombín.
- Trombocytopenia a/alebo predĺžený APTT alebo PT bez klinických príznakov krvácania, samy o sebe nie sú kontraindikáciami pre farmakologickú profylaxiu VTE.
- U pacientov liečených ECMO, ktorí dostávali nefrakcionovaný heparín, je potrebné pravidelne laboratórne hodnotiť, či boli dosiahnuté ciele. Teda 1,5 – 1,8 násobné predĺženie základnej hodnoty APTT.
- V prípadoch závažného zápalu s „heparínovou rezistenciou“ sa odporúča sledovanie hladín aktivity anti-Xa

(cieľové rozpätie: 0,3 – 0,7 IU/ml (u všetkých pacientov s COVID-19 denne sledujeme hladina anti Xa, preferujeme spodnú hranicu 0,6).

- Po prepustení z nemocnice je dlhodobá farmakologická profylaxia trombózy v ambulantnom prostredí dôležitá u pacientov s imobilitou, vysokou zápalovou aktivitou a/alebo ďalšími rizikovými faktormi.
- Odporúča sa predĺžená profylaxiu VTE s pôvodnou predpísanou dávkou aj po prepustení, čo by malo byť zaznamenané v prepúšťacích dokumentoch, odporúča sa prehodnotenie hematológom alebo angiológom.

Stále chýbajú dôkazy, či je nízko molekulárny heparín (LMWH) prvou voľbou. Podľa Langeru LMWH môže potenciálne zlepšiť výsledok nielen prostredníctvom prevencie VTE, ale aj potlačením imunotrombózy (17). Spolu s Tangom (18) odporúčajú použitie LMWH u pacientov s hodnotou D-diméru 2 až 4-krát vyššou ako je horná hranica normy. Odporúčaná dávka LMWH však zatiaľ nie je explicitne stanovená. Odporúča sa sledovať trendy D-dimérov, trombocytov a faktoru anti-Xa. V sledovaných štúdiách sú dávky lieku podstatne vyššie ako odporúča liekopis pre vysokorizikové situácie. Vysoké dávky LMWH odporúča aj Marik v svojom MATH protokole pre liečbu COVID-19 z decembra 2020 (19).

Záver

Výskyt trombózy u kriticky chorých pacientov so SARS COVID 19 je vysoký. Napriek klasickým dávkam profylaktického použitia LMWH sa vyskytli závažné trombotické príhody. Článok venuje pozornosť koagulopatii spojenej s COVID, kde hlavnú úlohu hrá synergické spojenie koagulačných a zápalových sietí. Podľa štúdií sa zdá, že nízkomolekulárny heparín nepôsobí v tejto situácii len antikoagulačne, ale môže hrať antiinfekčnú úlohu. Stratifikácia pacientov podľa hodnôt d-diméru predstavuje možnosť individualizácie antikoagulačnej liečby a použitia vyšších dávok nízkomolekulového heparínu v prevencii tromboembolických komplikácií.

Literatúra

1. Iba T, Levy J H, Levi, M Thachil J, Coagulopathy in COVID 19 JTH-2020-00349R3

2. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J, Song Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020:e200994
3. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu KL, Li J, Liu XH, Zhu CL. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020. doi: 10.1515/cclm-2020-0188
4. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Feb 28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
5. Yang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(04):844–847.
6. Qu R, Ling Y, Zhang YH, Wei LY, Chen X, Li X, Liu XY, Liu HM, Guo Z, Ren H, Wang Q. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with Corona Virus Disease-19. *J Med Virol.* 2020. doi: 10.1002/jmv.25767.
7. Fogarty H, Townsend L, Ni Cheallaigh C et al. COVID-19 coagulopathy in Caucasian patients *Br J Haematol* 2020 (e-pub ahead of print)10.1111/bjh.16749
8. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan. *China Intensive Care Med.* 2020;46(5):846–8
9. Iba T, Levy JH, Connors JM, Warkentin TE, Thachil J, Levy M. The unique characteristic of COVID 19 coagulopathy *Critical Care* (2020) 24:360
10. Jayarajah A, Katiyana PT COVID-19-Associated Coagulopathy: An Exacerbated Immunothrombosis Response, *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020 Jan-Dec; 26: 1076029620943293.
11. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection--a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect.* 2020:1-14.
12. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020. doi: 10.1111/jth.14830.27.
13. Haimej, MA Pathogenesis and Treatment Strategies of COVID-19-Related Hypercoagulant and Thrombotic Complications. *Clin Appl Thromb Hemost* 2020, „Jan-Dec, 26, 1076029620944497.
14. Sarrazin S, Lamanna WC, Esko JD, Heparan Sulfate Proteoglycans, *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011 Jul; 3(7): a004952.
15. Shi CH, Tingting W, Li JP, Sullivan MA. Comprehensive Landscape of Heparin Therapy for COVID-19, *Carbohydr Polym.* 2021 Feb 15; 254: 117232. Published online 2020 Oct 22.
16. Nasser NJ, Sariq G, Brenner B, Nevo E, Goldshmidt O, Zcharia E. Heparanase neutralizes the anticoagulation properties of heparin and low-molecular-weight heparin. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2006;4(3):560–565
17. Langer F, Kluge S, Klamrotg R. Coagulopathy in COVID-19 and Its Implication for Safe and Efficacious thromboprophylaxis *Hamostaseologia.* 2020; 40(3): 264–269. Published online 2020 Jun 4. 264–269
18. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020. doi: 10.1111/jth.1481
19. Marik P. EVMS COVID-19 management protokol. An overview of the MATH+ and I-MASK+ Protocols. EVMS COVID website: https://www.evms.edu/covid-19/medical_information_resources/ Short url: [evms.edu/covidcare](https://www.evms.edu/covidcare)

MUDr. Lubomíra Romanová, PhD.

Klinika anestéziológie a intenzívnej medicíny,
FNsP J. A. Reimana, Prešov
Fakulta zdravotníckych odborov, Prešovská
univerzita, Prešov
romanova@fnspresov.sk