

Hyperkoagulačný stav pri infekcii COVID-19, patofyziológia, liečba a jej komplikácie

MUDr. Evelína Kováčsová¹, doc. MUDr. Augustín Prochotský, CSc.¹, MUDr. Alexander Dobrovanov, PhD.², MUDr. Svetlana Bodíková, PhD.³, MUDr. Jana Andrisová⁴

¹II. chirurgická klinika LF UK a UNB, NsP sv. Cyrila a Metoda, Bratislava-Petržalka

²Klinika pre deti a dorast A. Getlíka, NsP sv. Cyrila a Metoda, Bratislava-Petržalka

³IV. interná klinika LF UK a UNB, NsP sv. Cyrila a Metoda, Bratislava-Petržalka

⁴Radiológia, s.r.o., Bratislava

Úvod: Infekcia COVID-19 ako prebiehajúca pandémie sa manifestuje rôznou škálou príznakov, od ľahkej formy respiračného infektu až po ťažkú respiračnú tieseň s multiorgánovým zlyháváním. Zatiaľ čo v úvode pandémie sa infekcia COVID-19 považovala prioritne za respiračné ochorenie, postupne pribúdajúce štúdie priniesli poznatky o tom, že infekcia COVID-19 spôsobuje aj závažný hyperkoagulačný stav, ktorý vyúsťuje do arteriálnej a venózneho trombozy.

Metodika: Ochorenie COVID-19 je možné charakterizovať aj ako komplexnú, multisystémovú a zápalovú vaskulopatiu so významným rizikom mortality. Koagulopatia je jednou z najzávažnejších následkov ochorenia COVID-19 a taktiež aj zlým prognostickým faktorom. Liečba hyperkoagulačného stavu spočíva v podávaní profylaktickej alebo terapeutickú dávku nízkomolekulárneho heparínu (LMWH). Cieľom tejto práce bolo zistiť benefit a riziko plnej antikoagulačnej liečby LMWH pri infekcii COVID-19 analýzou súboru pacientov, ktorí boli hospitalizovaní na reprofilizovanom infekčnom COVID oddelení II. chirurgickej kliniky (CHIR. KL.) LF UK, IV. internej kliniky (INT. KL.) LF UK a Gastroenterologickej kliniky (GEK) SZU a UNB v období od 30. 9. 2020 do 28. 4. 2021.

Výsledky: Spracovaných bolo dokopy 717 pacientov, z ktorých 468 pacientov dostávalo terapeutickú dávku LMWH, z nich u 13 pacientov došlo k závažnému krvácaniu a u 5 k úmrtiu v dôsledku krvácania.

Záver: Aj keď optimálne dávkovanie LMWH zostáva naďalej nejasné, benefit plnej antikoagulačnej liečby u kriticky chorých pacientov s infekciou COVID-19 prevyšuje riziko krvácania.

Kľúčové slová: COVID-19, koagulopatia, tromboza, krvácanie, heparín

The hypercoagulable state in COVID-19, pathophysiology, treatment and its complications

Introduction: The coronavirus disease (COVID-19) as a pandemic is manifested by a variety of symptoms from a mild form of respiratory infection to a severe respiratory distress syndrome and multiple organ dysfunction. While it was initially considered primarily as a respiratory illness, rapidly accumulating data suggests that COVID-19 results in a hypercoagulable state, leading to arterial and venous thrombosis.

Methods: COVID-19 can also be characterized as a complex, multisystemic and inflammatory vasculopathy with a significant risk of mortality. Coagulopathy is one of the most serious consequence of COVID-19 and also a poor prognostic factor. The treatment of hypercoagulable state consist of using prophylactic or therapeutic dose of low-molecular-weight heparin (LMWH). The aim of this study was to determine the benefit and risk of administering therapeutic dose of LMWH during COVID-19 infection by analyzing a group of patients who were hospitalized at reprofilizated infectious COVID departments (2nd. Department of Surgery LF UK, 4th. Department of Internal medicine LF UK, Gastroenterologic Department SZU) during a period from 30.9.2020 to 28.4.2021.

Results: A total of 717 patients were included, 468 patients received therapeutic dose of LMWH, 13 patients had severe bleeding and 5 died of bleeding.

Conclusion: Although the optimal dosing of LMWH remains unclear, the benefit of anticoagulation therapy in critically ill patients with COVID-19 outweighs the risk of bleeding.

Key words: COVID-19, coagulopathy, thrombosis, bleeding, heparin

Slov. chir., 2022;19(1):20-23

Úvod

COVID-19 je infekčné ochorenie vyvolané koronavírusom SARS-CoV-2. Prvýkrát bol identifikovaný u pacientov so závažným respiračným ochorením v decembri roku 2019 v čínskom meste Wu-chan, z ktorého sa rozšíril do celého sveta a spôsobil pandémiu (1). Manifestuje

sa rôznou škálou príznakov, od ľahkej formy respiračného infektu až po ťažkú respiračnú tieseň s multiorgánovým zlyháváním. Zatiaľ čo v úvode pandémie sa infekcia COVID-19 považovala prioritne za respiračné ochorenie, postupne pribúdajúce štúdie priniesli poznatky o tom, že infekcia COVID-19 spôsobuje závaž-

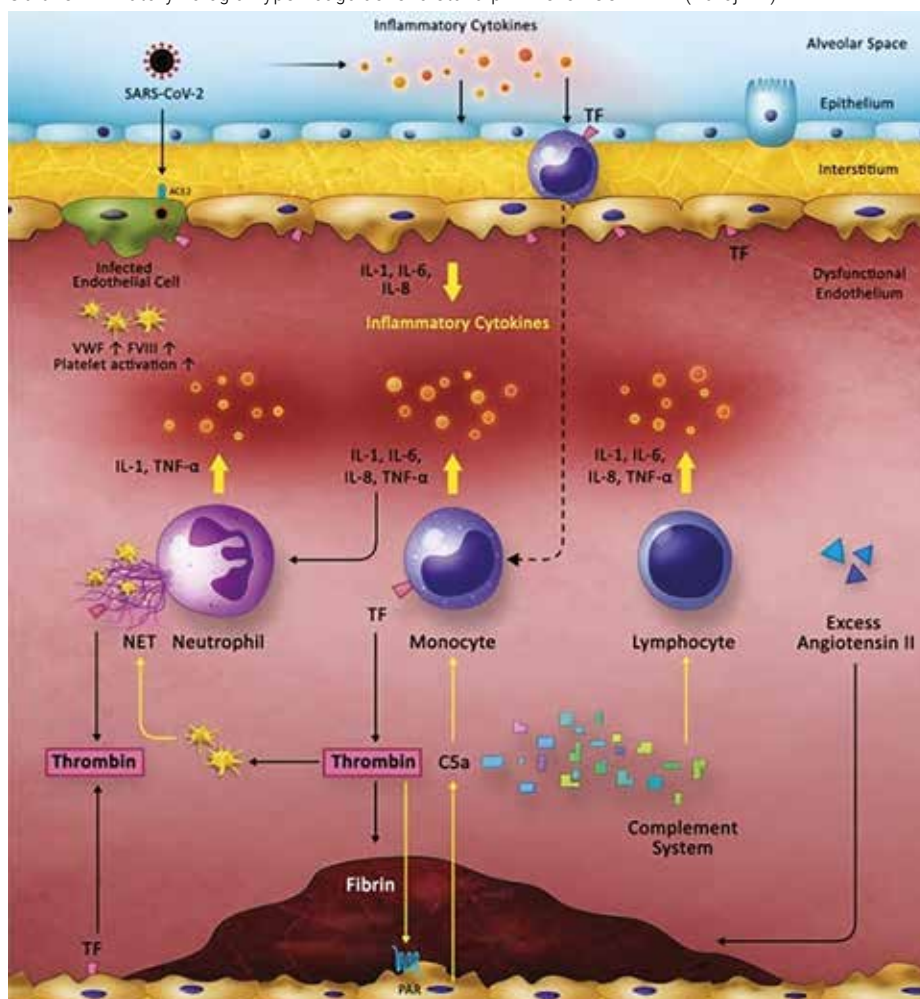
ný hyperkoagulačný stav, ktorý vyúsťuje do arteriálnej a venózneho trombozy. Koagulopatia je jedným z najzávažnejších následkov ochorenia COVID-19, ale tiež aj zlým prognostickým faktorom. Existuje hypotéza, že COVID-19 je ochorenie endotelu. Hlavnou príčinou smrti je respiračné zlyhanie pri syndróme akútnej

respiračnej tiesne (ARDS) (2). V máji 2021 Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) označila za varianty „vzbudzujúce obavy“ variant alfa (predtým B.1.1.7 – „britský“), beta („juhoafrický“ B.1.351), gama (P.1, detegovaný v Brazílii) a delta („indický“ variant B.1.617), ktorý sa podľa vyjadrenia WHO z 18. 6. 2021 stal vo svete dominantným (3). Sú nákazlivejšie, môžu čiastočne unikať účinku vakcín a niektorých iných liekov a spôsobiť ťažší priebeh ochorenia. V novembri 2021 sa v Juhoafrickej republike objavil variant omikron, u ktorého sa pri síce vyššej nákazlivosti predpokladá miernejší priebeh ochorenia. Ochorenie COVID-19 je možné charakterizovať ako komplexnú, multisystémovú a zápalovú vaskulopatiu so signifikantným rizikom mortality (4).

Patofyziológia hyperkoagulačného stavu

Pri infekcii COVID-19 dochádza k dysregulácii koagulačnej kaskády, tzn. k narušeniu rovnováhy prokoagulačných a antikoagulačných mechanizmov hemostázy, a to v prospech prokoagulačných mechanizmov (4). Primárny patologický proces sa začína v pľúcnych alveolách, kde SARS-CoV-2 vstupuje do buniek alveolárneho epitelu a endotelu prostredníctvom angiotenzín-konvertujúceho enzýmu 2 (ACE2) (5). Aktivuje sa endotel, trombocyty, lymfocyty, monocyty a neutrofil, zvyšuje sa expresia tkanivového faktora (TF), hladina von Willebrandovho faktora (vWF) a koagulačného faktora VIII, spúšťa sa závažná zápalová reakcia, tzv. cytokínová búrka a vzniká lokálna mikrovaskulárna tromboza pľúc. Ďalšia progresia tohto stavu vedie k diseminovanej intravaskulárnej koagulopatii (DIC) a následne k multiorgánovému zlyhaniu. Monocyty a makrofágy zohrávajú dôležitú úlohu v procese zápalu a koagulácie. Aktivované monocyty zvyšujú expresiu TF, ktorý spúšťa koagulačnú kaskádu a vedie k produkcii fibrínu, aktivácii krvných doštičiek a k amplifikácii prozápalových dráh (6). SARS-CoV-2 sa prostredníctvom Spike proteínu viaže na ACE2, ktorého úlohou je degradácia angiotenzínu II (ANG II) (obrázok 1). ACE2 sa nachádza na povrchu epitelových buniek pľúcnych alveol, obličiek a na povrchu enterocytov

Obrázok 1. Patofyziológia hyperkoagulačného stavu pri infekcii COVID-19 (Zdroj: 11)



a kardiomyocytov (7). Naviazanie vírusu na ACE2 spôsobuje zníženú degradáciu ANG II, ktorý okrem vazokonstrikcie, stimulácie sekrécie aldosterónu a noradrenalínu, fibrotickej prestavbe srdca a ciev prispieva aj k zvýšenému uvoľňovaniu interleukínu 6 (IL-6) a TF, zvyšuje tiež expresiu inhibítora plazminogénu, čím prispieva k hyperkoagulačnému stavu (8). Následkom toho môže vzniknúť hlboká žilová tromboza, embólia do arteria pulmonalis (AP), akútny koronárny syndróm, ischemia mezenterických ciev, trombotická cievna mozgová príhoda, akútna končatinová ischemia a už vyššie spomínaná DIC (9).

Liečba

Liečba spočíva v podávaní LMWH v profylaktickej alebo terapeutickej dávke v závislosti od hmotnosti pacienta (tabuľka 1). Terapeutická dávka sa podáva pri zvýšených D-diméroch ≥ 2 alebo pri rapidnom vzostupe D-dimérov počas hospitalizácie. Pri podávaní LMWH v te-

rapeutickej dávke monitorujeme hladinu anti-Xa. Aktivita anti-Xa však nie je priamo úmerná účinku ani eventúalnym krvácaným prejavom. Existujú rôzne odporúčania týkajúce sa rozmedzia hodnôt hladiny anti-Xa (tabuľka 2). Za normálnych okolností sa hladina anti-Xa monitoruje len u vybraných skupín pacientov (tabuľka 3). Odber sa má realizovať najskôr po aplikácii 2 alebo 3 dávok LMWH, a to 4 hodiny po podaní (najlepšie medzi 3 – 5 hod.). Doteraz však nie je jednoznačné, či je vôbec opodstatnené monitorovať hladinu anti-Xa u všetkých COVID-19 pozitívnych pacientov (10).

Kazuistika 1

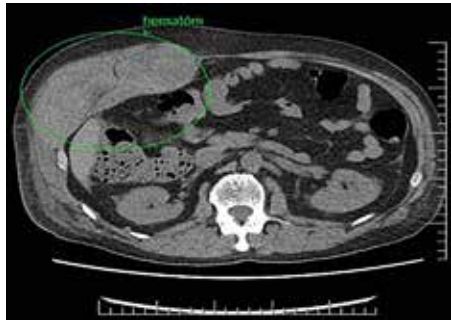
70-ročný neočkovaný COVID-19 pozitívny pacient (pac.) s arteriálnou hypertenziou a ischemickou chorobou srdca bol prevezený z Centrálného prijímacieho oddelenia (CPO) Kramáre do Centra intervenčnej neurorádiológie a endovaskulárnej liečby (CINRE) na reprofilizované COVID oddelenie (odd.)

Tabuľka 1. Profylaktická dávka LMWH

Pri hmotnosti < 75 kg	0,4 ml s. c. 1x denne
Pri hmotnosti ≥ 75 kg	0,6 ml s. c. 1x denne

Tabuľka 3. Kritériá monitoringu hladiny anti-Xa

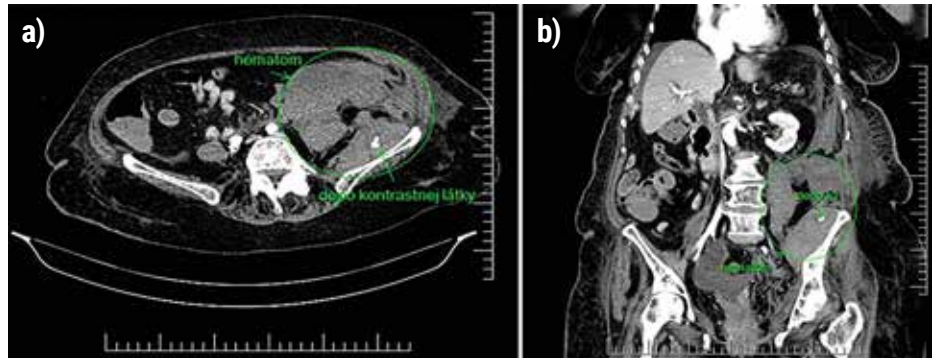
Pri hmotnosti ≤ 40 kg
Pri BMI ≥ 40
U detí
U gravidných žien
Pri renálnej insuficiencii s CrCl < 30 ml/min

Obrázok 2. Natívne CT brucha – transverzálna rovina – masívny intramuskulárny hematóm prednej brušnej steny l. dx. o veľkosti 157 x 52 x 308 mm

anestéziológii a intenzívnej medicíny (OAIM) pre dyspnoe s bilaterálnou bronchopneumóniou s potrebou oxygénoterapie, za účelom ventilačnej podpory a komplexnej intenzivistickej starostlivosti. Objektívne pri prijatí dominovalo dyspnoe, hyposaturácia 82 % pri inhalácii kyslíka (O₂) 15 l/min. a suchý dráždivý kašeľ. Z laboratórnych výsledkov: CRP 362,99 mg/l, CREA 79 μmol/l, INR 0,98, APTTR 0,84, Leu 14,39 x 10⁹/l, Hb 125 g/l, Tro 433 x 10⁹/l. Pac. bol napojený na ventilačnú podporu high-flow nasal oxygen (HFNO) a dostal komplexnú liečbu na COVID-19 infekciu podľa protokolu s dvojkombináciou antibiotík (ATB) pre vysoké zápalové parametre. Pac. dostával LMWH v terapeutickú dávku podľa hmotnosti (tzn. FXP 0,8 ml s.c. 2x denne pri hmotnosti 85 kg). Hladina anti-Xa v CINRE nebola monitorovaná. Na 6. deň hospitalizácie bola zachytená paroxysmálna fibrilácia predsiení (FiP) s medikamentóznou verziou na sínusový rytmus. Pac. bol postupne odpojený z HFNO so suplementáciou kyslíka cez kyslíkové okuliare. Na 8. deň hospitalizácie pre zachytenú hypotenziu (80/50 mmHg) a bolesti v pravom hypogastriu s palpačnou rezistenciou bola doplnená ultrasonografia (USG) a CT vyšet-

Tabuľka 2. Monitoring hladiny anti-Xa**Hladina anti-Xa pri podávaní terapeutickú dávky LMWH**

podľa internistov:	0,2 – 0,5 IU/ml pri podávaní fraxiparinu (FXP) 2x denne 0,5 – 1,2 IU/ml pri podávaní FXP forte 1x denne
podľa hematológov:	0,5 – 1,0 IU/ml pri podávaní FXP 2x denne
podľa anestéziológov:	0,8 – 1,0 IU/ml pri podávaní FXP 2x denne

Obrázok 3 a, b. CT vyšetrenie brucha s kontrastom – retroperitoneálny hematóm so zakrvácaním do m. iliopsoas l. sin s depami aktívneho krvácania, a) transverzálna rovina, b) koronárna rovina

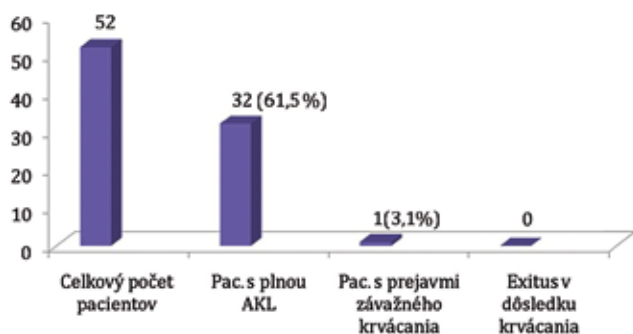
renie abdomenu s nálezom rozsiahleho hematómu v prednej brušnej stene (obrázok 2). V krvnom obraze bol zaznamenaný významný pokles hemoglobínu (Hb) zo 125 na 87 g/l. Pacient bol následne preložený na II. CHIR. KL. LF UK a UNB za účelom operačnej revízie. Počas operácie bolo evakuovaných 450 ml koagúl s revíziou zadného listu vagina m. rectus abdominis l. dx., ktorý bol ošetrený surgicelom a tachosilom v celom jeho priebehu. Bezprostredne po ukončení operačného výkonu došlo u pacienta na vrub hemoragického šoku k masívnemu infarktu myokardu s asystóliou, bola započatá kardiopulmonálna resuscitácia (KPR), po ktorej bol pacient následne preložený na OAIM s poruchou vedomia na úrovni kómy.

Kazuistika 2

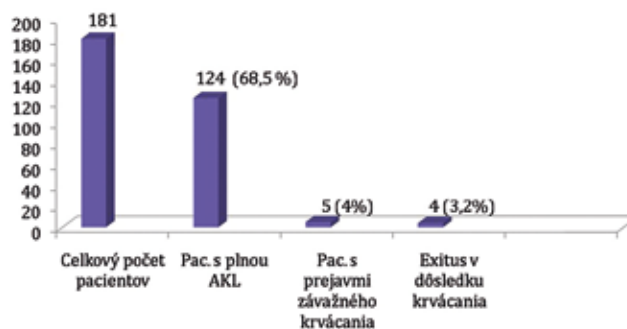
78-ročná neočkovaná COVID-19 pozitívna pac. s arteriálnou hypertenziou, permanentnou FiP na warfaríne bola prijatá na reprofilizované COVID odd. II. CHIR.KL. pre počínajúcu bilaterálnu bronchopneumóniu s hyposaturáciou. Objektívne pri prijatí: pacientka afebrilná, pokojovo eupnoická s hyposaturáciou 89 % bez kyslíka. Z laboratórnych parametrov: CREA 194 μmol/l, CRP 120 mg/l, IL – 6 28, Hb 166 g/l, Tro 88 x 10⁹/l, INR 1,87, D-diméry 1,27. Pacientke bola podaná komplexná liečba na COVID-19 podľa protokolu s oxygénoterapiou a ATB. Warfarín bol presta-

vený na LMWH v plnej antikoagulačnej dávke (tzn. FXP 0,6 ml s. c. 2x denne pri hmotnosti 75 kg). Neskôr pre zvýšené INR (2,65) bolo LMWH z liečby prechodne vysadené v spolupráci s hematológom a podaný kanavit. Po úprave hodnôt INR bolo LMWH vrátené späť do liečby v redukovanej dávke pre zhoršené renálne parametre (tzn. FXP 0,4 ml s. c. 2x denne pri poslednej hodnote anti-Xa 0,9). Na 15. deň hospitalizácie bola u pac. zaznamenaná hypotenzia s oligúriou a v krvnom obraze pokles Hb zo 150 na 74 g/l, následne bolo urgentne doplnené USG brucha s nálezom hematómu v ľavom mezo a hypogastriu. Vzhľadom na USG nález bolo doplnené CT vyšetrenie, kde bol zistený rozsiahly retroperitoneálny hematóm vľavo so zakrvácaním do m. iliopsoas s depami aktívneho krvácania a ako vedľajší nález ascites malého objemu s prímiesou krvi perihepatálne, subhepatálne, perisplenicky, v Douglasovom priestore a v malej panve (obrázok 3). Pac. bola následne preložená na COVID jednotku intenzívnej starostlivosti (JIS) s potrebou vysokých dávok inotropie. U pacientky bol zvolený konzervatívny postup, tzn. hemosubstitúcia, podanie hemostyptík aj vrátane podania antidota heparínu s nasledujúcim kontrolným odberom Hb s minimálnym poklesom. Napriek komplexnej liečbe a vysokých dávok noradrenalínu došlo u pacientky k asystólii, bola započatá KPR, ktorá bola neúspešná.

Graf 1. COVID odd. GEK SZU a UNB (23. 11. 2020 – 3. 4. 2021)



Graf 2. COVID odd. II. CHIR. KL. LF UK (9. 1. 2021 – 16. 4. 2021)



Graf 3. COVID odd. IV. INT. KL. LF UK (30. 9. 2020 – 28. 4. 2021)



Graf 4. Vyhodnotenie (30. 9. 2020 – 28. 4. 2021)



Diskusia

Vzhľadom na opakovane zaznamenané významné krvácanie u kriticky chorých pacientov s infekciou COVID-19 sme vypracovali štatistiku za účelom zhodnotenia rizika a benefitu plnej antikoagulačnej liečby. Spracovali sme súbor pacientov, ktorí boli hospitalizovaní na reprofelizovanom infekčnom COVID odd. II. CHIR. KL. LF UK, IV. INT. KL. LF UK a GEK SZU a UNB v období od 30. 9. 2020 do 28. 4. 2021. Na GEK bolo celkom v čase od 23. 11. 2020 – 3. 4. 2021 hospitalizovaných 52 pacientov, z ktorých 32, t. j. 61,5 %, malo plnú antikoagulačnú liečbu a z nich 1 pacient, t. j. 3,1 %, mal prejavy závažného krvácania (graf 1). Na II. CHIR. KL. bolo za obdobie od 9. 1. 2021 – 16. 4. 2021 hospitalizovaných 181 pacientov, z ktorých 124, t. j. 68,5 %, dostávalo terapeutickú dávku LMWH, z nich 5, t. j. 4 %, malo prejavy závažného krvácania a u 4, t. j. 3,2 %, došlo k úmrtiu v dôsledku krvácania (graf 2). Na IV. INT. KL. bolo v čase od 30. 9. 2020 – 28. 4. 2021 hospitalizovaných 484 pacientov, 312, t. j. 64,5 %, z nich malo plnú antikoagulačnú liečbu, u 7, t. j. 2,2 % pacientov, došlo k závažnému krvácaniu a exitoval jeden pacient, t. j. 0,3 % (graf 3). Celkom za obdobie od 30. 9. 2020 – 28. 4. 2021 bolo vyhodnotených 717

pacientov, z ktorých 468, t. j. 65,3 %, dostalo terapeutickú dávku LMWH, u 13 z nich, t. j. 2,7 %, došlo k závažnému krvácaniu a 5 pacienti, t. j. 1 %, exitovali v dôsledku krvácania (graf 4).

Záver

Na základe vyššie uvedených faktov, numerického a grafického vyhodnotenia vlastného súboru pacientov sme dospeli k záveru, že benefit plnej antikoagulačnej liečby u kriticky chorých pacientov s infekciou COVID-19 jednoznačne prevyšuje potenciálne riziko život ohrozujúceho krvácania.

Vyhlasujem, že autor aj spoluautor sa oboznámili s pravidlami publikačnej etiky a nie je žiadna prekážka na publikovanie článku.

Literatúra

1. CDC. 2019 Novel Coronavirus, Wuhan, China. CDC. Available at <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/index.html>. January 26, 2020; Accessed: December 1, 2021.
2. Aslan A, Aslan C, Zolbanan NM, et al. Acute respiratory distress syndrome in COVID-19: possible mechanisms and therapeutic management. *Pneumonia* 2021;13(14). <https://doi.org/10.1186/s41479-021-00092-9>. Accessed December, 2021.
3. Vaughan A. Delta to dominate world. *New Sci.* 2021;250(3341):9. doi:10.1016/S0262-4079(21)01121-0.
4. Sherren PB, Ostermann M, Agarwal S, Meadows CIS, Ioannou N, Camporota L. COVID-19-related organ dysfunction and management strategies on the intensive care unit: a narra-

- ve review. *Br J Anaesth.* 2020;125(6):912-925. doi:10.1016/j.bja.2020.08.050. [https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912\(20\)30734-0/fulltext](https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912(20)30734-0/fulltext). Accessed November, 2021.
5. Zhu H, Wei L, Niu P. The novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Glob Health Res Policy.* 2020;5:6. Published 2020 Mar 2. doi:10.1186/s41256-020-00135-6.
 6. Foley JH, Conway EM. Cross Talk Pathways Between Coagulation and Inflammation. *Circ Res.* 2016;118(9):1392-1408. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.306853.
 7. Zores F, Rebeaud ME. COVID and the Renin-Angiotensin System: Are Hypertension or Its Treatments Deleterious?. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:71. Published 2020 Apr 23. doi:10.3389/fcvm.2020.00071.
 8. Tikellis C, Thomas MC. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Is a Key Modulator of the Renin Angiotensin System in Health and Disease. *Int J Pept.* 2012;2012:256294. doi:10.1155/2012/256294.
 9. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020;191:9-14. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.024.
 10. Hunt B, Retter A, McClintock C. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. <https://thrombosisuk.org/covid-19-thrombosis.php>. Accessed December, 2021.
 11. Abou-Ismael MY, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y, Nayak L. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management [published correction appears in *Thromb Res.* 2020 Nov 26;]. *Thromb Res.* 2020;194:101-115. doi:10.1016/j.thromres.2020.06.029

MUDr. Evelína Kováčová

II. chirurgická klinika LF UK a UNB
NsP sv. Cyrila a Metoda
Antolská 11, 851 07
Bratislava-Petržalka
evelinkovacsova@gmail.com

