

Venózný tromboembolizmus u pacientov s COVID-19

Správa z online webinára

Doc. MUDr. Juraj Sokol, PhD.¹, MUDr. Juraj Chudej, PhD.¹, MUDr. Lenka Lisá, PhD.¹, MUDr. František Nehaj, PhD.², prof. MUDr. Ján Staško, PhD.¹

¹Národné centrum hemostázy a trombózy, Klinika hematológie a transfúziológie, Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzitná nemocnica Martin

²I. interná klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave

Ochorenie COVID-19 je spôsobené vírusom, ktorý označujeme ako severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). Ohnisko nákazy bolo čínske mesto Wuhan (provincia Hubei), v ktorom boli identifikované prvé prípady pacientov, konkrétne v decembri 2019. Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) vyhlásila dňa 30. januára 2020 stav globálnej zdravotníckej núdze a 11. marca vyhlásila celosvetovú pandémiu. Prvý identifikovaný prípad na Slovensku evidujeme od 6. marca 2020. Tento materiál obsahuje súhrn prezentovaných prác online webinára, ktorý sa uskutočnil pod záštitou Slovenskej lekárskej komory s technickou podporou spoločnosti SOLEN, s. r. o.

Vask. med., 2021,13(1):53-54

Dňa 31. 3. 2021 sa uskutočnil webinár s názvom „Manažment prevencie venózneho tromboembolizmu u pacientov s COVID-19“. Na spomínanom podujatí odzneli prednášky od doc. MUDr. Juraja Sokola, PhD. (hematológ) a MUDr. Ivara Vaculu, PhD. (angiológ a internista) venované prevencii a liečbe trombózy u pacientov s COVID-19, ktorí nevyžadujú hospitalizáciu a trombofyzikálnu profylaxiu. Prednášky boli určené predovšetkým všeobecným lekárom. Záznam z podujatia je možné si prehrať zo stránok spoločnosti SOLEN, s. r. o. (www.mudr.online/podujatia).

Koronavírusy patria do širokej skupiny obalených, jednovláknových, zoonotických RNA vírusov z čeľade *Coronaviridae*, z radu *Nidovirales*. U ľudí koronavírusy spôsobujú najčastejšie postihnutie respiračného a gastrointestinálneho traktu, ktoré sa môže prejavovať od mierneho prechladnutia cez závažnejšie ochorenia, ako sú bronchitída, zápal pľúc, syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS), koagulopatie, multiorgánové zlyhanie až smrť. Odhaduje sa, že 5 – 10 % respiračných infekcií, ktoré nazývame nádcha, je spôsobená podčeľadou *Coronaviridae*, ktorú nazývame *Orthocoronavirinae*. Dnes poznáme 7 *Orthocoronavirinae*, ktoré spôsobujú ochorenia u ľudí (229E, B814, OC43, NKU1, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2) (1).

U pacientov s COVID-19 dochádza k rozvoju hyperkoagulačného stavu, ktorý označujeme ako COVID-19-associated hemostatic abnormalities (CAHA). Najčastejším pozorovaním je elevácia D-dimérov. D-dimér je degradačný produkt

Tabuľka. Laboratórne nálezy pri SIC, DIC, trombotickej mikroangiopatii a CAHA

Premenná	SIC	DIC	Mikroangiopatia	CAHA
Protrombínový čas	↑	↑↑	↔	↑↑
Aktivovaný parciálny tromboplastínový čas	↑↑	↑↑↔↑	↔	↑
Fibrinogén	↓	↓	↔	↑↑
Fibrinogén degradačný produkt	↑	↑↑	↔	↑↑
D-diméry	↑	↑↔	↔	↑↑ alebo ↑+
Počet trombocytov	↓	↓↓	↓	↑ alebo ↔
von Willebrandov faktor	↑	↑↑	↔	↑↑
ADAMTS13	↔	↔	↓	↔
Antitrombín	↓	↓	↓	↑
Antikardioliopínové protilátky	↔	↔	↔	+
Proteín C	↓	↓	↔	+
Proteín S	↓	↓	N/A	↓
Faktor VIII	↑	↑	N/A	↑
Plazminogén	↓	↓	N/A	↑

CAHA - COVID-19 – associated hemostatic abnormalities, DIC – diseminovaná intravaskulárna koagulácia, SIC – sepsou indukovaná koagulopatia
+ > 6-násobné zvýšenie oproti hornému limitu normy

fibrínu; jeho prítomnosť v obehú signalizuje rozpad fibrínových polymérov plazmínom a môže korelovať s trombusovou záťažou. Nešpecifikuje však miesto vzniku trombózy (2 – 5). Ostatné zmeny hemostázy sú zhrnuté v tabuľke (6 – 8). International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) navrhla hodnotiť tieto parametre v klesajúcom význame: D-diméry, protrombínový čas, počet trombocytov a množstvo fibrinogénu. Použitie týchto parametrov pomáha rozhodnúť, ktorého pacienta je potrebné dôkladne sledovať, resp. hospitalizovať. Autori navrhujú, že pri elevácii D-dimérov o 3- až 4-krát, pri predĺženom protrombínovom čase, pri poklese počet trombocytov < 100 × 10⁹/l a pri poklese fibrinogénu < 2,0 g/l by sa mala zvážiť hospitalizácia aj pri chýbaní iných príznakov ochorenia (3).

V súčasnosti neexistuje definícia CAHA. Skupina expertov však navrhla kla-

sifikáciu CAHA, pričom za epicentrum hemostatických zmien sú považované pľúca (4). Fáza 1 zahŕňa pacientov, ktorí sú doma alebo v nemocnici na oddeleniach, ktoré nie sú jednotkami intenzívnej starostlivosti (JIS), často s miernymi príznakmi. Pľúcne mikrotromby sú lokalizované v periférnej mikrovaskulature a počítačová tomografia (CT) ich nemusí detegovať. Fáza 2 zahŕňa pacientov, u ktorých sa môžu rozvinúť závažné príznaky a môžu vyžadovať podporu na JIS. Títo pacienti môžu mať poruchu pľúcnej ventilácie/perfúzie, ktorá je spôsobená trombózou alebo embóliou, ktorú zaznamená CT vyšetrenie; môžu mať aj asymptomatickú alebo symptomatickú hlbokú žilovú trombózu (HVT). Fáza 3 zahŕňa kriticky chorých pacientov, ktorí potrebujú invazívnu mechanickú ventiláciu. U týchto pacientov môže vzniknúť venózný tromboembolizmus (VTE)

a mimoplúcna trombóza postihujúca niekoľko orgánov, ako sú črevá, končatiny a koronárny alebo cerebrálny obeh. Treba si uvedomiť, že CAHA je klinická entita odlišná od iných koagulopatií. V štádiách 1. a 2. ochorenia sa zvyčajne zvyšuje fibrinogén a pacienti vykazujú silnú protrombotickú poruchu s výrazným zvýšením D-dimérov. Avšak pacienti v štádiu 3, ktorí sú kriticky chorí, môžu rozvinúť kozumpčnú koagulopatiu s predĺžením protrombinového času (> 50 %) a znížením počtu krvných doštičiek a fibrinogénu. Vo všetkých štádiách CAHA sú spoločným znakom zvýšené hladiny D-dimérov, čo naznačuje, že endogénny fibrinolytický systém je funkčný. Avšak v pokročilých štádiách (stupeň 3) nemusí fibrinolytický systém zvládať rozsah odstránenia fibrínu a nekrotického materiálu (9).

Prevalencia venózne trombózy u hospitalizovaných pacientov (mimo JIS), ktorí nemajú COVID-19, je 1 %, napriek trombopropylaxii. U pacientov, ktorí sú hospitalizovaní na JIS, je prevalencia 5 – 6 %, napriek adekvátnej trombopropylaxii (10). Prevalencia VTE u COVID-19 pozitívnych pacientov nie je známa. Nopp a kol. v septembri 2020 publikovali svoju metaanalýzu (n = 28 173; 66 štúdií) o prevalencii VTE u COVID-19 pozitívnych pacientov. Táto štúdia udáva prevalenciu u hospitalizovaných pacientov mimo JIS na úrovni 7,9 %, napriek trombopropylaxii. U pacientov, ktorí boli na JIS, bola miera prevalencie až 22,7 % (11).

Prezentované odporúčania prevencie VTE u nehospitalizovaných pacientov s COVID-19 na webináre vychádzali z publikovaných prác Slovenskej angiologickej spoločnosti a Českej spoločnosti pre trombózu a hemostázu (12,13). V úvode boli uvedené odporúčania pre ultrazvukový skrining VTE a laboratórne monitorovanie zmien hemostázy. Odporúčania je možné zhrnúť do troch bodov:

- Neodporúča sa rutinný skrining VTE pomocou bedside ultrazvuku dolných končatín alebo len na základe elevácie D-dimérov.
- U pacientov s COVID-19 sa neodporúča rutinne monitorovať hemostázu (D-diméry, protrombinový čas, fibrinogén) v ambulatnom prostredí.
- Dynamické zvyšovanie D-dimérov, predlžovanie protrombinového času, pokles počtu trombocytov pod 100 x

10⁹/l a koncentrácie fibrinogénu pod 2 g/l alebo známky intravaskulárnej hemolýzy a syndrómu uvoľnenia cytokínov môžu byť indikátorom intenzifikácie terapie vrátane trombopropylaxie.

Ďalej boli prezentované odporúčania pre prevenciu vzniku VTE u pacientov s COVID-19, ktorí sú liečení v domácom prostredí:

- Nie sú k dispozícii dostatočné údaje pre podporu rutinnej farmakologickej trombopropylaxie VTE v domácom prostredí.
- Česká spoločnosť pre trombózu a hemostázu a Slovenská angiologická spoločnosť sa domnievajú, že symptomatickí COVID-19 pozitívni pacienti s vysokým rizikom VTE (anamnéza proximálnej HVT a/alebo PE bez antitrombotické medikácie, jedinici so závažnou trombofiliou: homozygot FVL, homozygot PT20210A, kombinovaný heterozygot PT20210A/ FVL, deficit antitrombinu, proteínu S alebo C) a obmedzenou hybnosťou by mohli profitovať z profylaktických dávok heparínu s nízkou molekulovou hmotnosťou (LMWH) po dobu trvania symptómov a po starostlivom zhodnotení krvácajúcich rizík.
- Česká spoločnosť pre trombózu a hemostázu sa domnieva, že COVID-19 pozitívni pacienti s obmedzenou hybnosťou v ambulatnom sledovaní a nahromadenými rizikovými faktormi (viac ako 1 rizikový faktor: obezita, fajčenie, dyslipidémia, cukrovka, vyšší vek) by mohli profitovať z protidoštičkovej liečby (100 mg kyseliny acetylsalicylovej denne) po starostlivom zhodnotení krvácajúcich rizík.

V závere prednášky autori uvádzali odporúčania pre dĺžku antikoagulačnej profylaxie u pacientov, ktorí sú prepustení z nemocnice:

- VTE profylaxia po prepustení z nemocnice sa vo všeobecnosti neodporúča.
- LMWH v trombopropylaktickú dávku (alebo DOAK ako off-label indikácia) sa majú použiť u pacientov vo vysokom riziku VTE aj po prepustení do domácej starostlivosti po dobu 14 dní. Riziko možno odhadovať pomocou skórovacieho systému IMPROVE VTE skóre. Odporúčanie platí pre skupinu pacientov so skóre ≥ 4; má sa zväžiť u pacientov so skóre nad 2 so súčasne zvýšenými D-dimérmí.

- Odporúča sa zväžiť predĺženie trombopropylaxie do 4 – 6 týždňov u selektovanej skupiny pacientov s vysokým rizikom VTE (anamnéza VTE, trombofilný stav, obezita, imobilizácia, onkologické ochorenie, sepsa, zvýšený D-dimér > dvojnásobok hornej hranice normy) pri súčasne nízkom riziku krvácania, a to aj keď už odzneli symptómy ochorenia COVID-19.

Táto práca bola podporená grantom APVV-17-0054.

Konflikt záujmov: Autori vyhlasujú, že nemajú žiadny konflikt záujmov.

Literatúra

- Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(5):355-368.
- Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1559-1561.
- Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of 66. coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1023-1026.
- Thachil J, Cushman M, Srivastava A. A proposal for staging COVID-19 coagulopathy. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(5):731-736.
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-2059.
- Astuti I, Ysrafil. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):407-412.
- Schmitt FCF, Manolov V, Morgenstern J, et al. Acute fibrinolysis shutdown occurs early in septic shock and is associated with increased morbidity and mortality: results of an observational pilot study. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):19.
- Becker RC. COVID-19 update: COVID-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(1):54-67.
- Medcalf RL, Keragala CB, Myles PS. Fibrinolysis and COVID-19: A plasmin paradox. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(9):2118-2122.
- Schiunemann HJ, Cushman M, Burnett AE, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv*. 2018;2(22):3198-3225.
- Nopp S, Moik F, Jilma B, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(7):1178-1191.
- Slovenská angiologická spoločnosť. Odborné stanovisko Slovenskej angiologickej spoločnosti k profylaxii venózneho tromboembolizmu u pacientov s infekciou COVID-19. [online]. [cit. 2021-05-23]. Dostupné na: < <https://www.angiology.sk/wp-content/uploads/2021/03/odborne-stanovisko-sas-k-profylaxii-venozneho-tromboembolizmu-u-pacientov-s-infekciou-covid-19.pdf> >.
- Česká spoločnosť pre trombózu a hemostázu. Antitrombotická profylaxie u nemocných s COVID-19. [online]. [cit. 2021-05-23]. Dostupné na: < https://csth.cz/wp-content/uploads/2020/11/COVID_trombopropylaxe_doporucu%C3%AD_CSTH_final_2020-11-13.pdf >.

Doc. MUDr. Juraj Sokol, PhD.

Klinika hematológie a transfuziológie,
JLF Martin, UK Bratislava
Kollárova 2, 036 59 Martin
juraj.sokol@uniba.sk