

# COVID-19 a venózný tromboembolizmus

## Autori:



MUDr. Ľubomír Fľak, PhD.  
Klinika angiológie LF UK a NÚSCH, a.s., Bratislava



doc. Juraj Maďarič, PhD., MPH.  
Klinika angiológie LF UK a NÚSCH, a.s., Bratislava

## Infekcia COVID-19 a venózný tromboembolizmus (VTE)

Narastajúce množstvo informácií o pacientoch s infekciou COVID-19 poukazuje na zvýšený výskyt venózných a arteriálnych trombotických príhod u týchto pacientov, ktoré môžu byť významnou príčinou mortality. Podľa literárnych údajov bol výskyt VTE u hospitalizovaných pacientov s COVID-19 nad 7% (1), pričom u pacientov hospitalizovaných na JIS to bolo 25 až 31% (1, 2, 3). Vzhľadom na problematickú diagnostiku VTE príhod u týchto pacientov je takmer isté, že reálny výskyt je vyšší. Ukazuje sa, že ochorenie COVID-19 nevedie len k výraznému zápalovému stavu, ale aj k aktivácii koagulačného systému a trombotické príhody sú súčasťou klinického obrazu tohto ochorenia. Je preto dôležité na trombotické komplikácie, obzvlášť VTE myslieť, zlepšiť stav prevencie, diagnostiky a liečby. V predkladanom prehľade budú prezentované aktuálne údaje zamerané na COVID 19 a venózný tromboembolizmus (VTE) a to:

- COVID-19 a riziko VTE + prevencia VTE
- Diagnostika a liečba VTE u pacientov s COVID-19
- Invazívna (endovaskulárna) liečba VTE

## COVID-19 a riziko VTE

Zvýšený výskyt trombotických príhod sa dáva do súvisu s „excesívnym“ zápalovým procesom, ktorý vedie k aktivácii trombocytov, poškodeniu endotelu a abnormalitám koagulačného systému, ako je napr. disseminovaná intravaskulárna koagulácia (DIC). Okrem zápalového procesu sa za dôležitý provokujúci faktor pokladá tkanivová hypoxia. Zároveň sa uplatňuje i faktor „stázy“ a to ako u imobilizovaných pacientov s ťažkým priebehom ochorenia COVID-19, tak i u ľahším foriem, kedy pacienti v izolácii majú obmedzené možnosti pohybu (4).

Vrámci VTE profylaxie sa u pacientov s miernou formou ochorenia, ktorí sú menej fyzicky aktívni, odporúčajú pre domácu karanténu nefarmakologické opatrenia. Len u pacientov s pridruženými vysokorizikovými faktormi VTE (malignita, predchádzajúca VTE príhoda, imobilizácia napr. po mozgovej príhode) je na zváženie farmakologická trombopofylaxia. Tá sa jednoznačne odporúča u pacientov s ťažkým priebehom ochorenia, hlavne počas hospitalizácie na JIS, u ktorých je popisovaný vyše 25% výskyt VTE (1, 2, 3). Medzi odborníkmi stále nie je zhoda na dávke LMWH, ktorá by mala byť podávaná. **Väčšinou sa odporúča profylaktická dávka, ale vzhľadom na údaje o vysokom (vyše 50%) výskyte VTE i pri užívaní profylaktickej dávky (1,**

**3) odporúčajú niektorí autori plnú terapeutickú či polovičnú dávku (3, 5).** U pacientov s HIT je najoptimálnejším liekom fondaparín (6), pri vysokom riziku krvácania u imobilných pacientov je indikovaná pneumatická kompresná bandáž.

## Diagnostika a liečba VTE u pacientov s COVID-19

Je potrebné upozorniť na takmer konštatné zvýšenie hladiny D-dimérov u pacientov s COVID-19, čo však pri neprítomnosti klinických znakov VTE nemá byť dôvodom na pátranie po VTE, hoci treba na zvýšené riziko VTE myslieť. Väčšina VTE príhod prebieha pod obrazom pľúcnej embólie (PE) (1) a preto varujúcimi príznakmi má byť hypoxia nezodpovedajúca respiračnému poškodeniu, zhoršenie respiračných funkcií hodnotených podľa pomeru  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ , náhla zmena morfológie či funkcie pravej komory ako aj výrazné zvýšenie hladiny D-dimérov (1).

Je pochopiteľné, že u pacientov s COVID-19 bude realizácia diagnostických testov (CT, USG, ECHOkg) na potvrdenie VTE príhody problematická. Jednak pre obavu z prenosu nákazy počas transportu a samotného vyšetrenia, ako aj pre sťažené vyšetrovacie možnosti u pacientov v celkovo ťažkom stave (ležiaci, imobilní, na ventilátore...). Toto vedie k **podhodnoteniu výskytu VTE príhod u COVID-19 pacientov**. Ukázalo sa totiž, že u pacientov, ktorí absolvovali diagnostické testy na VTE pri rôznom stupni klinického podozrenia bola diagnóza žilovej trombózy resp. PE potvrdená USG resp CT pulmonografiou vo vyše 1/3 prípadov (1). Toto tiež podporuje názory na **podávanie vyšších než profylaktických dávok antikoagulancií**.

**Základom liečby VTE je antikoagulačná liečba.** K výberu konkrétneho typu antikoagulancia u pacientov s COVID-19 treba pristupovať individuálne, so zohľadnením závažnosti stavu (plánované invazívne výkony, ambulantná alebo hospitalizačná liečba), so zohľadnením komorbidít (renálna či hepatálna insuficiencia, trombocytopénia, riziko krvácania...). U väčšiny hospitalizovaných pacientov je liekom voľby nízkomolekulárny heparín (LMWH). Nefrakcionovaný heparín (UFH) je preferovaný u hospitalizovaných pacientov s vysokým rizikom krvácania alebo s plánovaným či potenciálnym invazívnym výkonom, kedy je možné antikoagulačné pôsobenie UFH rýchle ukončiť podaním antidota (protaminsulfát). Význam aplikácie heparínov (UFH alebo LMWH) podporujú i štúdie dokazujúce ich protizápalové pôsobenie (7), dáta ukazujúce, že u pacientov s COVID-19 viedlo podávanie LMWH k vzostupu lymfocytov, poklesu hladiny D-dimérov, IL-6 (8), dokonca niektoré práce popisujú i pokles mortality (9).

U ambulantných pacientov sú preferované orálne antikoagulancia, hlavne NOAK, u ktorých nie je potreba monitorovania hemokoagulačných parametrov, čo je výhodou voči warfarínu.

## Invazívna (endovaskulárna) liečba VTE

Endovaskulárna liečba je „nadstavbovou“ možnosťou liečby extenzívnej žilovej trombózy. Nie sú dôkazy, že by znižovala riziko fatálnej pľúcnej embólie, dokáže však rýchlejšie viesť k rekanalizácii žilového systému a tým k rýchlejšiemu zmierneniu subjektívnych ťažkostí. Súčasne znižuje výskyt závažnejších foriem post-trombotického syndrómu. V kontexte pandémie COVID-19 by mala byť táto liečba indikovaná len u najťažších foriem trombózy a to pri významnej symptomatológii nedostatočne reagujúcej na antikoagulačnú liečbu, resp. pri rozvoji flegmázie.

Endovaskulárna liečba pľúcnej embólie (PE) u pacientov s infekciou COVID-19 by mala byť indikovaná len u kritických pacientov pri zlyhaní alebo kontraindikácii všetkých štandardných liečebných postupov. Základom má byť antikoagulačná liečba a u pacientov s „high-risk“ PE je indikovaná reperfúzna liečba podaním fibrinolytika.

## Zhrnutie manažmentu pacienta s COVID-19 z hľadiska VTE

- Ochorenie COVID-19 signifikantne zvyšuje riziko VTE, preto je u týchto pacientov dôležitá dôsledná *nefarmakologická a farmakologická trombopropylaxia*. Pri neprítomnosti zvýšeného rizika krvácania sa preferuje u pacientov s ťažším klinickým priebehom infekcie intermediálna alebo dokonca plná antikoagulačná dávka LMWH.
- V diagnostike VTE je obmedzený význam *D-diméru* (štandardne zvýšený), ale jeho významný vzostup môže signalizovať VTE príhodu.
- Trombotické komplikácie (hlavne PE) sú významnou príčinou mortality u pacientov s COVID-19, preto je dôležité ich diagnostickými testami *potvrdiť a adekvátne liečiť*, pričom obzvlášť efektívne sa javia LMWH.
- U pacientov s COVID-19 prepustených do domácej starostlivosti sa má podľa rizika VTE *zvážiť predĺžená profylaktická liečba*

### Literatúra:

- 1) Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, Kucher N, Studt JD, Sacco C, Alexia B, Sandri MT, Barco S; Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020 Apr 23;191:9-14.
- 2) 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.
- 3) Klok FA, Kruij MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, Kaptein FHJ, van Paassen J, Stals MAM, Huisman MV, Endeman H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb. Res.* 2020 doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013.
- 4) Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up, *J Am Coll Cardiol.* 2020 Apr 15. pii: S0735-1097(20)35008-7. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031. [Epub ahead of print] Review.
- 5) Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr 17. doi: 10.1111/jth.14849. [Epub ahead of print]
- 6) Bauman Kreuziger L, Lee A, Garcia D et al. COVID-19 and VTE/Anticoagulation: Frequently Asked Questions. American Society of Hematology - Update from April 17 2020. Získané 2.5.2020 z <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>
- 7) Mummery RS, Rider ChC. Characterization of the Heparin-Binding Properties of IL-6. *J Immunol.* 2000 Nov 15;165(10):5671-9.
- 8) Shi Ch, Wang C, Wang H et al. The potential of low molecular weight heparin to mitigate cytokine storm in severe COVID-19 patients: a retrospective clinical study. medRxiv 2020.03.28.20046144; doi:https://doi.org/10.1101/2020.03.28.20046144
- 9) 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 May;18(5):1094-1099.