

SARS-CoV-2 – respiračný vírus spôsobujúci aj cievne postihnutie u pacientov s COVID-19

Autor:



doc. Juraj Maďarič, PhD., MPH.

Klinika angiológie LF UK a NÚSCH, a.s., Bratislava

Riziko trombotických príhod u pacientov s infekciou COVID-19

Od začiatku pandémie infekcie COVID-19 štúdie opakovane potvrdili zvýšený výskyt venózných a arteriálnych trombotických príhod u infikovaných pacientov.

Začiatkom tohto roku boli formou “*Research letter*” publikované aktuálne výsledky pacientov hospitalizovaných v rámci Cleveland Clinic (Severné Oháio a Južná Florida). Analyzované boli údaje od 3678 pacientov so SARS-CoV-2, liečených v marci až máji 2020 ambulantne alebo hospitalizačne (24% hospitalizovaných a z nich 8% na JIS).

U pacientov hospitalizovaných pre COVID-19 bol, **napriek agresívnej profylaxii**, ktorá bola použitá, **výskyt akútnych trombotických príhod 5.2%** - 2.8% VTE, 1.2% akútna CMP a 1.2% akútny koronárny syndróm. **Na JIS bol výskyt trombotických príhod 8.8%** - 5.1% VTE, 1.7% akútna CMP a 2.4% akútny koronárny syndróm.

Pacienti s trombotickými komplikáciami častejšie vyžadovali respiračnú podporu (58% vs 37%), vazopresori, hemodialýzu a dlhší čas hospitalizácie (7.5 dní vs 6 dní). Hospitalizačná mortalita bola len numericky, nie však štatisticky vyššia u pacientov s trombotickými príhodami (17.5% vs 12%, $p=0.21$).

Ako jediný nezávislý prediktor trombotických komplikácií bol identifikovaný vyšší počet leukocytov (OR 1.1; 95% CI 1.02-1.19), predovšetkým neutrofilov, nie lymfocytov, čo je netypické pre vírusovú infekciu a súvisí to s faktom, že systémový zápal je významným faktorom v patomechanizme tohto ochorenia. Zaujímavým nálezom bola absencia nezávislej asociácie koncentrácií D-diméru s trombotickým rizikom (1).

O výrazne vyššom výskyte trombotických komplikácií referovala štúdia zo 4 nemocníc v oblasti New Yorku publikovaná v *JAMA* (2). U vyše 3000 pacientov hospitalizovaných nie len na JIS oddeleniach zaznamenali až **16% výskyt arteriálnych a venózných trombotických príhod**. Podľa komentárov je možným vysvetlením diskrepancií vo výskyte trombotických komplikácií fakt, že v čase zberu dát bol New York epicentrom pandémie, alebo možnosť dôslednejšej prevencie VTE a agresívnejšej profylaxie na Cleveland Clinic.

COVID-19 a antikoagulačná liečba

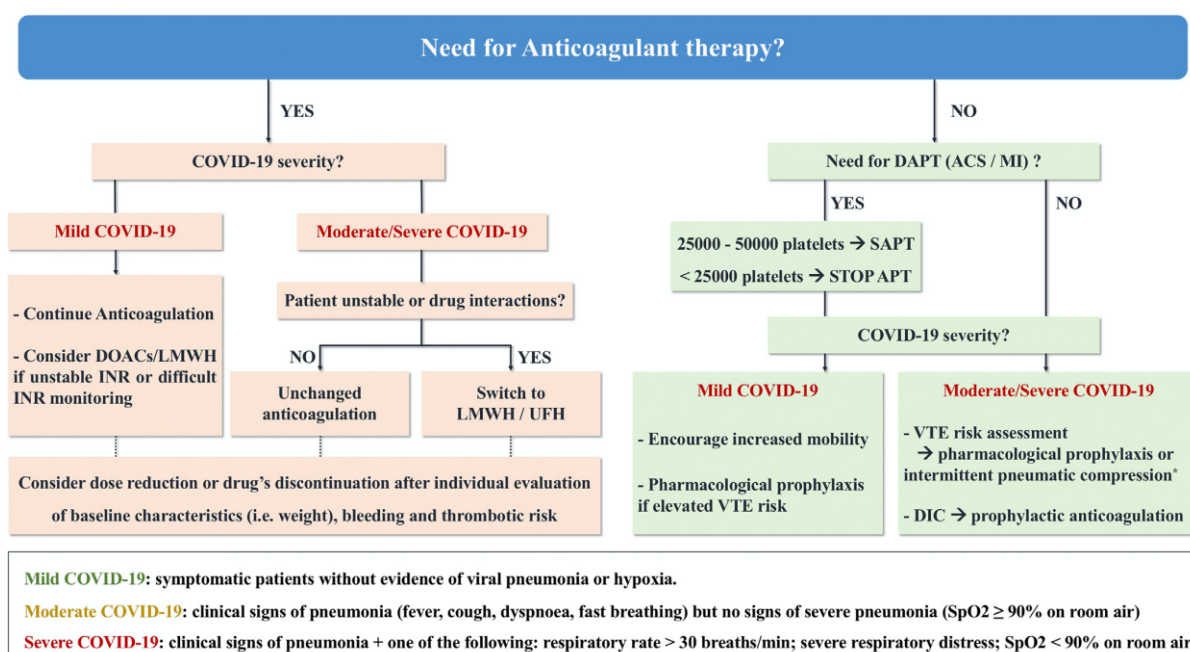
Použitie antikoagulantov a ich dávkovanie u pacientov s COVID-19 nie je jednotné, čo je odzrkadlením zatiaľ nedostatku kvalitných dát. Dôležité sa ukazuje **začať s antikoagulačnou (AK) liečbou u závažných a kritických stavov COVID-19 čo najskôr a to že antikoagulantia sú dôležitejšie ako antiagregačná liečba.**

Podľa retrospektívnej observačnej štúdie 4389 pacientov s COVID-19 bola terapeutická AK liečba (n=900) a profylaktická AK (n=1959) spojená s nižšou hospitalizačnou mortalitou v porovnaní s pacientami bez AK liečby (n=1530). Po zohľadnení vedľajších faktorov bola profylaktická AK spojená s 50% znížením rizika hospitalizačnej mortality (aHR:0.50; 95%CI: 0.45-0.57) a 28% znížením rizika intubácie (aHR:0.72; 95%CI: 0.58-0.89) a terapeutická AK znamenala podobne 47% redukcii mortality (aHR:0.53;95%CI: 0.45-0.62) a 31% redukcii rizika intubácie (aHR:0.69; 95%CI: 0.51-0.94). V porovnaní s profylaktickou AK bola terapeutická AK spojená numericky s nižšou mortalitou, ale rozdiel nedosahoval štatistickú významnosť (p=0.08). Treba však zdôrazniť, že pacienti indikovaní na plnú AK liečbu mali pred zaradením závažnejší priebeh ochorenia, ako aj vyššie koncentrácie D-diméru. Závažné krvácanie bolo prítomné u 3% pacientov na plnej AK, 1.7% pri profylaktických dávkach a 1.9% u pacientov neužívajúcich AK (3).

Záver tejto štúdie boli podkladom pre práve prebiehajúcu **FREEDOM COVID-19** štúdiu testujúcu profylaktickú verzus plnú AK liečbu enoxaparinom a apixabanom u hospitalizovaných pacientov s COVID-19. Aj štúdie **IMPROVE, ATTACK, ACTIV-4, INSPIRATION** poskytnú odpovede na otázky správneho dávkovania AK liečby u pacientov s COVID-19.

Godino a spol publikovali algoritmus antitrombotickej liečby ako pomôcku pre klinickú prax podľa závažnosti klinického priebehu ochorenia COVID-19 (4).

Obr.1: Algoritmus antitrombotickej liečby u pacientov s COVID-19 (Godino et al.) (4)



U vysoko rizikových pacientov je liečba LMWH rovnako účinná ako liečba UFH, ale s rýchlejším nástupom účinku. UFH väčšinou nedosiahne terapeutickú účinnosť niekoľko hodín, zatiaľ čo terapeutický účinok LMWH nastupuje za 60-90 minút. Zníženie expozície zdravotníkov infekcii pri podávaní LMWH v porovnaní s UFH je taktiež nezanedbateľným faktorom v prospech využitia LMWH.

Nedávna publikácia v časopise *Circulation* upozorňuje na riziko vzniku heparínom indukovaného trombocytopenie (HIT) u pacientov so závažnou formou COVID-19, ktorí sú liečení terapeutickými AK dávkami, a to vo vyššej frekvencii ako sa bežne očakáva (<1%) (5). Z celkového počtu 86 pacientov so závažnou klinickou formou COVID-19 hospitalizovaných na JIS sa HIT rozvinula u siedmych (8%) a u 5-tich z nich aj s výskytom závažných tromboemblických komplikácií vrátane hlboknej venóznei trombózy a cievej mozgovej príhody. Hoci benefit AK liečby u pacientov s COVID-19 rozhodne prevyšuje toto riziko, **kladú tieto dáta výkričník k príliš liberálnemu používaniu terapeutických dávok UFH/LMWH pri liečbe COVID-19 a poukazujú na potrebu monitoringu trombocytov počas liečby, ako aj na potrebu myslieť na možný vznik HIT.**

Tromboinflamačný syndróm

Pacienti so závažnou formou COVID-19 majú príznaky **systémovej hyperinflamácie a endotelového poškodenia s mikrovaskulárnou trombózou** postihujúcou srdce, obličky, mozog a iné orgány. Mechanizmus poškodenia pľúc je výsledkom priameho vírusového poškodenia pneumocytov I. a II. typu a alveolárnych buniek s následnou nekontrolovanou zápalovou reakciou a mikrovaskulárnou trombózou. Ponúka sa patofyziologická hypotéza **tzv. tromboinflamačného syndrómu** – MircoCLOTS (microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome) (6).

Zaujímavý je údaj o možnom vzniku trombózy v arteria pulmonalis u pacientov s COVID-19 aj in-situ, s prítomnosťou krvnej zrazeniny v arteria pulmonalis bez prítomnosti končatinovej venóznei trombózy, a to mechanizmom aktivácie leukocytov a trombocytov – tzv. **imunotrombóza**. Riziko pľúcnej trombózy/embólie je prítomné aj napriek prítomnosti profylaktických dávok heparinu!

Výsledky ďalšieho výskumu publikovaného v *New England Journal of Medicine* ukázali, že vaskulárne tromby sú spojené aj s poškodením ciev a následnou reparačnou reakciou v zmysle **angiogenézy**, ktorá bola až 30x intenzívnejšia v porovnaní s nálezmi u pacientov bez COVID-19. Aj tieto mechanizmy pomáhajú vysvetliť závažné trombotické nálezy pozorované u pacientov s COVID-19 (7).

- Ochorenie COVID-19 je spojené so zvýšeným rizikom arteriálnej a venóznei trombózy napriek profylaxii
- Antikoagulačná liečba (terapeutická, profylaktická) redukuje hospitalizačnú mortalitu a potrebu intubácie u pacientov s COVID-19
- Rozhodnutie o účinnej a bezpečnej dávke antikoagulačnej liečby v prevencii trombotických komplikácií je predmetom prebiehajúcich štúdií
- Závažnosť klinického stavu pacienta môže byť jedným z kľúčových faktorov v rozlišovaní dávkovania antikoagulačnej liečby. U pacientov so závažným a kritickým klinickým stavom COVID-19 je potrebné začať s antikoagulačnou liečbou čo najskôr a dostatočne agresívne

- Patofyziologickým podkladom orgánového poškodenia u pacientov s COVID-19 je predovšetkým nekontrolovaná zápalová reakcia a mikrovaskulárna trombóza ako súčasť tromboinflamačného syndrómu.

Literatúra:

- 1) Elbadawi A, Elgendy IY, Sahai A, Bhandari R, McCarthy M, Gomes M, Bishop GJ, Bartholomew JR, Kapadia S, Cameron SJ. Incidence and Outcomes of Thrombotic Events in Symptomatic Patients With COVID-19. Among authors: sahai a. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2021;41:545-547.
- 2) Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. JAMA. 2020;324:799-801
- 3) Nadkarni GN, Lala A, Bagiella E, Chang HL, Moreno PR, Pujadas E, Arvind V, Bose S, Charney AW, Chen MD, Cordon-Cardo C, Dunn AS, Farkouh ME, Glicksberg BS, Kia A, Kohli-Seth R, Levin MA, Timsina P, Zhao S, Fayad ZA, Fuster V. Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients With COVID-19. J Am Coll Cardiol. 2020 Oct 20;76:1815-1826
- 4) Godino C, Scotti A, Maugeri N, Mancini N, Fominskiy E, Margonato A, Landoni G. Antithrombotic therapy in patients with COVID-19? -Rationale and Evidence. Int J Cardiol. 2020:S0167-5273(20)33894-8.
- 5) Daviet F, Guervilly C, Baldesi O, Bernard-Guervilly F, Pilarczyk E, Genin A, Lefebvre L, Forel JM, Papazian L, Camoin-Jau L. Heparin-Induced Thrombocytopenia in Severe COVID-19. Circulation. 2020 Nov 10;142(19):1875-1877
- 6) Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, Colombo S, Landoni G, Ruggeri A, Peccatori J, D'Angelo A, De Cobelli F, Rovere-Querini P, Tresoldi M, Dagna L, Zangrillo A. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. Crit Care Resusc. 2020;22:95-97.
- 7) Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. N Engl J Med 2020; 383:120-128.