

# Koagulopatie provázející těžší formy koronavirové infekce (COVID-19) – incidence trombotických komplikací, jak jim předcházet a jak je léčit

(Coagulopathy accompanying severe forms of coronavirus infection (COVID-19) – incidence of thrombotic complications, how to prevent and treat them)

Debora Karetová<sup>a</sup>, Jan Bultas<sup>b</sup>

<sup>a</sup> II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

<sup>b</sup> Farmakologický ústav, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

## INFORMACE O ČLÁNKU

### Historie článku:

Vložen do systému: 12. 5. 2020

Přijat: 19. 5. 2020

Dostupný online: 27. 5. 2020

### Klíčová slova:

COVID-19

D-dimery

LMWH

SARS-CoV-2

Tromboembolická nemoc

Trombóza

## SOUHRN

Koronavirová infekce COVID-19 má řadu klinických manifestací, těžší průběh bývá provázen hyperkoagulačním stavem a poškozením endotelu, s následně vyšším rizikem žilních trombotických a tromboembolických komplikací (TEN). Tyto komplikace významně zvyšují riziko úmrtí. Žilní tromboembolická nemoc při COVID-19 je přítomna u čtvrtiny až třetiny hospitalizovaných osob. Naopak trombotické příhody v tepenném řečišti (infarkt myokardu, ischemické cévní mozkové příhody či periferní trombózy) se objevují asi u 5 % nemocných s těžším průběhem. V etiopatogenezi TEN se účastní jak vlastní zánět, tj. uvolnění řady prokoagulačně působících reaktantů akutní fáze (např. C-reaktivního proteinu, fibrinogenu) a aktivace trombocytů, tak poškození endoteliální výstelky při virové infekci, invazivních cévních přístupech a současně oblenění krevního toku při pobytu na lůžku. V etiopatogenezi infarktu myokardu či ischemických mozkových příhod spojených s infekcí virem SARS-CoV-2 se pravděpodobně dominantně uplatní poškození endotelu a hlubších vrstev stěny tepny. O významu trombotických komplikací pro průběh a prognózu koronavirové infekce svědčí i velký negativně prognostický význam přítomnosti degradačních produktů fibrinu, zejména D-dimerů. Zjištění, že trombotické komplikace jsou u nemocných se závažnějším průběhem COVID-19 časté a že se zásadním způsobem podílejí na zhoršené prognóze, vede k zařazení antikoagulační léčby (konkrétně nízkomolekulárních heparinů, LMWH) mezi základní léčebné přístupy. U hospitalizovaných nemocných bez průkazu TEN volíme vyšší profylaktické dávky LMWH, při podezření na TEN či při potvrzení diagnózy je indikována plná léčebná dávka dle hmotností. U nemocných s lehčím průběhem infekce v ambulantní léčbě je antikoagulační profylaxe indikována jen při anamnéze již prodělané TEN či při celkově vyšším riziku trombózy (hormonální léčba, obezita, kouření, chronická žilní nemoc apod.). Dobrá hydratace, udržování žilní perfuze cvičením a bandáží, spolu s co nejkratší dobou imobility, je pravidlem u všech nemocných, zejména však u starších nemocných.

© 2020, ČKS.

## ABSTRACT

COVID-19 coronavirus infection has a number of clinical manifestations. More serious course is accompanied by hypercoagulation status and endothelial damage, with a higher risk of venous thrombotic and thromboembolic complications (VTE). These complications significantly increase the risk of death. The incidence of VTE at COVID-19 differs in subpopulations, could be present in a quarter to a third of hospitalized patients. Conversely, thrombotic events in the arterial bed (myocardial infarction, ischemic stroke or peripheral embolism) occur in about 5% of patients with a serious course. In the pathogenesis of thromboembolic disease many factors are involved – inflammation, i.e. release of a number of prothrombotic acute phase reactants (e.g. C-reactive protein, fibrinogen) and platelet activation, as well as damage of the endothelial lining usual in viral infection and inserted catheters, along with slowing flow during bed rest. In the pathogenesis of myocardial infarction or ischemic strokes associated with SARS-CoV-2 infection, damage of the endothelium and the deeper layers of the artery wall is likely to be dominantly affected. The importance of thrombotic complications on the course and prognosis of coronavirus infection is also evidenced by the large negative significance of the presence of fibrin degradation products, especially D-dimers.

**Adresa pro korespondenci:** Doc. MUDr. Debora Karetová, CSc., II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, U Nemocnice 2, 128 02 Praha 2, e-mail: Debora.Karetova@vfn.cz

**DOI:** 10.33678/cor.2020.045

**Keywords:**

COVID-19

D-dimers

LMWH

SARS-CoV-2

Thrombosis

Venous thromboembolic events

The finding that thrombotic complications are common and are involved in impaired prognosis in more complicated patients with COVID-19 logically leads to the inclusion of anticoagulant treatment (specifically with low molecular weight heparins, LMWH) among the basic treatment approaches. In patients without thromboembolic disease evidence, we choose higher prophylactic doses, when suspected VTE or when confirming the diagnosis, a full therapeutic dose of LMWH according to weight is indicated. In patients with outpatient treatment anticoagulant prophylaxis is indicated only with a history of thromboembolic disease or in conditions associated with a higher risk of thrombosis (hormonal treatment, obesity, smoking, chronic venous disease, etc.). Good hydration, maintaining venous perfusion with exercise, and bandages, along with the restriction of immobility, is the rule in all patients, especially the sick elderly.

## Úvod

Nový koronavirus (SARS-CoV-2) byl identifikován na konci roku 2019 a choroba jím způsobená pojmenována COVID-19 (coronavirus disease). Jde o systémovou infekci s velmi diferencovanou klinickou manifestací: od asymptomatických forem přes mírné nebo středně těžké projevy (s „chřipkovými příznaky“ v podobě horečky, kašle a myalgií) po těžké plicní infiltrace, akutní respirační syndromy a možný vznik sepse. Popisovány jsou i zcela atypické příznaky, a sice postižení čichu, chuti nebo dyspeptické či kožní projevy. Těžší formy postihující primárně plicní parenchym vykazují obvykle abnormality laboratorní a vzhledem k vlivu na krvetvorbu a hemostázu lze u nich předpokládat vyšší riziko vzniku trombózy (tabulka 1). Lymfopenie je zásadním laboratorním nálezem, její závažnost má i prognostický potenciál. Kromě absolutního počtu lymfocytů je důležitý poměr k počtu neutrofilů či trombocytů. Zánětlivé markery (reaktanty akutní fáze), charakterizované především koncentracemi C-reaktivního proteinu (CRP), fibrinogenu a interleukinů (zejména IL-6), spolu s prokalcitoninem a feritinem, mohou též pomoci při určení závažnosti stavu. Dalším znakem závažnějšího průběhu nemoci je přítomnost hyperkoagulačního stavu, jeho laboratorním odrazem jsou vyšší koncentrace D-dimerů. Přítomnost aktivované hemostázy dostala již i specifické označení: **koagulopatie asociovaná s COVID-19 (CAC)**. Podobně jako při koronavirové infekci je známo, že řada jiných infekčních, resp. obecně řečeno zánětlivých nemocí působí vzestup D-dimerů.

## Prevalence žilní tromboembolie u nemocných s COVID-19

Jednu z prvních zpráv o incidenci trombotických příhod u kriticky nemocných pacientů s COVID-19, léčených na jednotkách intenzivní péče, podali čínští autoři přímo z Wu-chanu. Retrospektivně vyhodnotili u 81 těžkých pacientů (průměrného věku 60 roků) koagulační parametry a provedli duplexní ultrasonografii končetin ke zjištění žilní trombózy v oblasti dolních končetin a CT hrudníku ke zjištění plicní embolie. Z daného souboru měla téměř polovina další závažná přidružená onemocnění, jako jsou diabetes mellitus, hypertenze či aterosklerotická příhoda v anamnéze. U plné čtvrtiny nemocných, zpravidla vyššího věku, byla doložena přítomnost tromboembolické nemoci (TEN), u téměř poloviny z nich pak měla choroba letální průběh. Ze sledovaných ukazatelů koagulačního stavu nepřekvapují vysoké koncentrace D-dimerů.<sup>1</sup>

Incidenci všech trombotických komplikací (symptomatické plicní embolie, hluboké žilní trombózy, ischemické cévní mozkové příhody, infarktu myokardu a systémové periferní embolizace) zkoumali nizozemští autoři u 184 nemocných hospitalizovaných na jednotkách intenzivní péče. Všem těmto nemocným byla podávána farmakologická tromboprotekce. Kumulativní incidence všech tromboembolických příhod činila 31 %, dominantní byla tromboembolická žilní nemoc, konkrétně šlo o CT verifikovanou plicní embolii či ultrasonograficky potvrzenou žilní trombózou (ve 27 %

**Tabulka 1 – Rizika vzniku trombózy a laboratorní abnormality ve vztahu k poruchám hemostázy u nemocných s COVID-19**

RIZIKOVÉ FAKTORY	LABORATORNÍ ABNORMALITY	KLINICKÉ PROJEVY HYPERKOAGULACE
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Akutní onemocnění s upoutáním na lůžko</li> <li>- Horečka, dehydratace</li> <li>- Plicní insuficience</li> <li>- Sepse</li> <li>- Zhoršení oběhové stability</li> <li>- Poškození jaterní funkce</li> </ul> <p>+ Případně další individuální faktory vzniku trombózy: obezita, varixy, hereditární trombofilie, jiná autoimunitní onemocnění, případně aktuální léčba (chemoterapie, hormonální léčba apod.)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ D-dimery, FDP nebo ↓ trombocyty</li> <li>↓ lymfocyty</li> <li>↓ TFPI</li> <li>↑ cytokiny (zejména IL-6)</li> <li>↑ protrombinový čas a aPTT (většinou mírně prodloužené)</li> </ul>	<p>Tromboembolická nemoc (TEN), dominantně akutní plicní embolie</p> <p>Infarkt myokardu Trombotická cévní mozková příhoda Tromboembolie systémová</p> <p>Diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC) – vzácně</p>

aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas; FDP – fibrin-degradační produkty; IL-6 – interleukin 6; TFPI – inhibitor cesty tkáňového faktoru.

z celkového počtu vyšetřených nemocných). Zbylá 4 procenta byla na vrub trombotických příhod v tepenném řečišti. Věk a koagulopatie (definovaná spontánním prodloužením protrombinového času nad 3 sekundy nebo aktivovaným parciálním tromboplastinovým časem nad 5 sekund) byly nezávislými prediktory trombotických komplikací.<sup>2</sup>

Celkově lze i na podkladě dalších zpráv shrnout, že **tromboembolické příhody se vyskytují asi u třetiny všech hospitalizovaných pro COVID-19** (v publikovaném rozmezí 20–43 %), přičemž **dominující manifestací je tromboembolická nemoc, zejména plicní embolie**.

## Patofyziologie vzniku trombózy u COVID-19

Klasická trias vzniku trombózy dle Virchowa zahrnuje stázu, hyperkoagulační stav a endoteliální poškození, přičemž většina pacientů s COVID-19 vykazuje kombinaci těchto faktorů. Systémová zánětlivá odpověď organismu (SIRS) způsobuje nerovnováhu v prokoagulačních a antikoagulačních mechanismech hemostázy.

Zahrnuty jsou mnohočetné patofyziologické mechanismy: endoteliální dysfunkce přímou invazí viru SARS-CoV-2 do endotelií, cytokinovým poškozením a intravaskulárně zavedenými (často mnohočetnými) katétry. Aktivaci koagulace dokládá vzestup koncentrace von Willebrandova faktoru, fibrinogenu, aktivace tkáňového faktoru, vzestup koagulačního faktoru VIII. Do hry dále vstupují trombocyty, aktivované rozpoznáním antigenů, které interagují s leukocyty. Tato reakce je výsledkem snahy po odstranění patogenu aktivací leukocytů, paralelní aktivace trombocytů však vede k tvorbě trombů. Vznikající zánětlivé cytokiny (IL-6, IL-8 a TNF $\alpha$ ) při extenzivní tkáňové distribuci koronaviru akcelerují apoptózu buněk v plicích, játrech, ledvinách a dalších tkáních, čímž významně aktivují koagulaci v rámci syndromu mnohočetné orgánové dysfunkce. Výsledkem je **generalizovaná vaskulitida malých cév s extenzivní mikrotrombotizací**.

Imobilizace, běžná u těchto nemocných na jednotkách intenzivní péče, působí samostatným obleněním žilního návratu. Sepse obecně (nejen u koronavirové infekce) může těmito mechanismy vést až k **syndromu diseminované intravaskulární koagulace** (DIC). Nicméně u většiny nemocných s COVID-19 jde o klinickou komplikaci ve formě trombózy, a ne o krvácení – které je typické pro dekompenzovaný syndrom diseminované intravaskulární koagulace. Koagulační změny se v porovnání s DIC částečně liší – vysoká koncentrace fibrinogenu a koagulačního faktoru VIII nesvědčí pro „konsumpci“, nebývá též výrazná trombocytopenie.<sup>3</sup>

## Abnormality laboratorních parametrů u COVID-19

U hospitalizovaných nemocných s vysokými, obvykle sledovanými markery zánětu (CRP, feritin, prokalcitonin) bylo následně vysoké riziko jak respirační insuficience, tak sepse. Tyto formy nemoci jsou také ve velké míře provázeny abnormalitami koagulačních parametrů.

Rutině by u všech hospitalizovaných nemocných s infekcí SARS-CoV-2 měly být provedeny tyto testy: **kompletní krevní obraz, protrombinový (PT) a aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), fibrinogen a D-dimery**.

Obvyklými laboratorními nálezy u hospitalizovaných s COVID-19 jsou zejména lymfocytopenie a zvýšené koncentrace D-dimerů, dále elevace fibrinogenu a možnost prolongace protrombinového času a aPTT. Elevace D-dimerů je odrazem aktivované koagulační kaskády a hyperfibrinolýzy. Sledování D-dimerů u nemocných s COVID-19, které jsou zvýšeny u přibližně 40 % pacientů, je využitelné jak pro signál vyššího rizika trombózy, tak pro predikci celkově vážnějšího průběhu. Ve studii 199 COVID-19 nemocných byla hodnota D-dimerů nad 1 mg/ml spojena s vyšším rizikem úmrtí, spolu s věkem a hodnotou skóre SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) se jednalo o nejvýznamnější prognostický ukazatel.<sup>4</sup> Zhoršení prognózy bylo pozorováno nejen při vyšší koncentraci D-dimerů, resp. fibrin-degradačních produktů (FDP), ale zásadní význam mělo také prodloužení protrombinového času či aktivovaného parciálního tromboplastinového času.<sup>4,5</sup> Prodloužení již signalizovalo riziko diseminované intravaskulární koagulace.

Shrme-li, pak **u těžších nemocných s COVID-19 je stanovení D-dimerů, fibrinogenu, protrombinového času a aktivovaného parciálního tromboplastinového času přínosné nejen při odhadu prognózy, ale zejména při rozhodování o léčebné strategii**. Naopak je shoda, že **u ambulantně léčených nemocných s lehčím průběhem onemocnění není nutno testy s cílem zjištění koagulačního stavu provádět**.

## Antikoagulační léčba nemocných s COVID-19

Koagulopatie, zpravidla hyperkoagulační stav, se vyskytla u většiny nemocných, kteří na koronavirovou infekci následně zemřeli. Dosud je nejasné, zda hlavním vyvolávajícím faktorem je „zánět“ (iniciálně virový s následnou bakteriální superinfekcí), zda se jedná o následek autoimunitního poškození cévní stěny, a nevíme, jak významnou úlohu má imobilizace nebo zda dominují specifická přídatná rizika samotné choroby. Podíl může mít též charakteristika nemocných postižených významněji koronavirovou infekcí, tj. přítomnost obézních, kuřáků, případně nemocných s „klasickými“ riziky trombózy (hereditární trombofilie, pozitivní rodinná anamnéza apod.).

Uvažujeme-li o indikaci antikoagulační léčby, máme data 449 čínských pacientů se závažným průběhem (prokázány vysoké koncentrace D-dimerů a zjištěna sepsí indukovaná koagulopatie). Nemocní s takto doloženou aktivací hemostázy, kteří byli léčeni nízkomolekulárním heparinem, měli mortalitu nižší než neléčení nemocní.<sup>7</sup> Při přítomnosti SIC (sepsis-induced coagulopathy) se skóre  $\geq 4$  byla 28denní mortalita významně nižší (40 % vs. 64 %,  $p = 0,029$ ), při hodnotě D-dimerů nad šestinásobek horní meze fyziologických hodnot byl rozdíl opět vysoce významný (33 % vs. 52 %,  $p = 0,017$ ).

S užitím perorálních antikoagulancií (zejména xabanů či dabigatranu) v tromboprofylaxi v rámci COVID-19 zkušenosti nejsou.

Tabulka 2 – Souhrn doporučení antitrombotické léčby v rámci COVID-19

Ambulantní nemocní s lehčím průběhem	Nefarmakologická tromboprofylaxe s důrazem na mobilizaci
	Individuální zvážení antikoagulační léčby při vysokém riziku tromboembolické nemoci a nízkém riziku krvácení, preferenčně volba LMWH
	Nemocné léčené antikoagulancii doporučeno ponechat na stávající léčbě, převedení z antagonistů vitamínu K na DOAC či LMWH jen při nemožnosti stabilizace INR v optimálních hodnotách
Hospitalizovaní nemocní s těžším průběhem (bez DIC)	Stratifikace rizika TEN a rizika krvácení
	Profylaktické dávky antikoagulancií (zejm. LMWH), v kombinaci s nefarmakologickou tromboprofylaxí
	Intermediální až terapeutické dávky LMWH u selektovaných, kriticky nemocných
	Při kontraindikaci farmakoprofylaxe zvážení indikace intermitentní pneumatiké komprese
	Sledování koagulace (D-dimery aj.)
	Duplexní USG žil dolních končetin jen při zvýšení D-dimerů
	Farmakologická tromboprofylaxe i po dimisi, do doby plné rekonvalescence

DIC – diseminovaná intravaskulární koagulace; DOAC – přímá perorální antikoagulancia; LMWH – nízkomolekulární hepariny; USG – ultrasonografie. Upraveno podle <sup>9</sup>.

U většiny nemocných s COVID-19, jejichž soubory byly v posledních týdnech podrobeny analýze, jsou podávány **nízkomolekulární hepariny**. Problémem je, jak vysoké dávky v tromboprofylaxi podávat. Zdá se, že zejména **u nemocných v intenzivní péči je nutno přistoupit k podávání středně vysokých až terapeutických profylaktických dávek. Je-li vysloveno podezření na přítomnost trombotické příhody, je indikována plná léčebná dávka.** Dávku LMWH dále upravujeme dle hmotnosti, závažnosti stavu, vyhodnocení přidružených rizik vzniku trombózy a také dle výše rizika krvácení.

Zejména u závažnějších stavů je namístě i stanovení koncentrace antitrombinu a pravidelná monitorace koagulačních parametrů: protrombinového času, D-dimerů, fibrinogenu, hodnoty trombocytů – k včasnému zachycení rozvíjející se koagulopatie. U nemocných na jednotkách intenzivní péče s vysokým vzestupem hodnoty D-dimerů a počínajícími známkami orgánové dysfunkce je nutno vždy zvážit přechod na vyšší dávky nízkomolekulárního heparinu. Ty preferovat, je-li riziko krvácení nízké a není-li vyjádřena trombocytopenie.

U nemocných prodávajících nemoc v ambulantním režimu, tj. zpravidla při lehčím průběhu, výši rizika žilní tromboembolie bohužel neznáme. Nicméně i zde bychom měli podle míry přidružených rizik jistou tromboprofylaxi doporučit – od zvýšené hydratace, intermitentních cviků končetinami na lůžku, kompresivní bandáže a omezení doby imobilizace až po tromboprofylaxi pomocí LMWH u jednoznačně rizikových nemocných (tabulka 2). Toto riziko je dáno anamnézou prodělané žilní trombózy nebo plicní embolie, přítomností obezity, chronické žilní nemoci v podobě varixů nebo potrombotického syndromu, chronickou srdeční nebo respirační insuficiencí, hormonální léčbou či některou z hereditárních nebo získaných forem trombofilie.

komplikovat venózní nebo méně často i arteriální trombóza. Každá těžší infekce, koronavirovou pneumonii, nebo dokonce sepsi nevyjímaje, vede totiž k aktivaci koagulačního systému. Hyperkoagulační stav je výsledkem komplexního působení zánětu, přítomné hypoxie, imobilizace a intervenčních postupů.

Z předložených dat plyne, že riziko žilní trombózy a plicní embolie u hospitalizovaných nemocných s COVID-19 je výrazně zvýšeno a že je namístě řádná farmakologická tromboprofylaxe podáváním preventivních dávek nízkomolekulárního heparinu (LMWH) u hospitalizovaných bez nutnosti pobytu na jednotkách intenzivní péče, středně vysokých dávek v případě dalších rizik na straně nemocného, až po podání léčebných dávek buď v případě průkazu tromboembolické příhody, nebo u nemocných extrémně rizikových, tj. na umělé plicní ventilaci nebo na systému extrakorporální membránové oxygenace (ECMO). V takových případech je nutná při užití LMWH i monitorace anti-Xa aktivity.

Také u nemocných s lehčím průběhem onemocnění, ambulantních je tromboprofylaxe indikována. Tu realizujeme zpravidla nefarmakologicky, zejména dostatečně rychlou mobilizací, hydratací. Nezapomínejme, že každá choroba spojená s více než třídním pobytem na lůžku je stran rizika tromboembolické nemoci vysoce rizikovým stavem.

#### Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

#### Financování

Žádné.

#### Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Článek byl napsán v souladu s etickými standardy.

#### Literatura

1. Cui S, Chen S, Li X, et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost 2020 Apr 9. doi: 10.1111/jth.14830.

## Závěr

Z hlediska patofyziologie této nemoci není až tak překvapivé, že při aktivaci hemokoagulace může průběh nemoci

2. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research* 2020, Apr 10. pii: S0049-3848(20)30120-1. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
3. Subramaniam S, Scharrer I. Procoagulant activity during viral infections. *Front Biosci Landmark Ed* 2018;23:1060–1081.
4. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054–1062.
5. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708–1720.
6. Tang 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;18:844–847.
7. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020;18:1094–1099.
8. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J* 2020, Mar 18. pii: ehaa231. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa231.
9. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *JACC* 2020, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>