



KOAGULOPATIJA PRI BOLNIKIH Z INFEKCIJO COVID-19 IN PRIPOROČILA ZA PREPREČEVANJE TROMBEMBOLIČNIH ZAPLETOV

Pripravili: dr. Nina Vene, dr. med., izr. prof. dr. Alenka Mavri, dr. med., izr. prof. dr. Matija Kozak, dr. med., dr. Tjaša Vižintin, dr. med, doc. dr. Gregor Tratar, dr. med, Marko Miklič, dr. med.

Sprejeto 6.4.2020 na kolegiju KO za žilne bolezni, usklajeno 8.4.2020 z RC Infekcijske klinike: prof.dr. Matjaž Jereb, dr. med., as.dr. Milica Lukič, dr. med in KOIIM: prof.dr.Marko Noč, dr. med.

Pri bolnikih z infekcijo COVID-19 je opisana povečana nagnjenost k strjevanju krvi in razvoj diseminirane intravaskularne koagulacije pri težjih oblikah bolezni (1-5). Verjetno je zvečano tudi tveganje za nastanek venskih trombembolizmov. V avtoptičnih vzrocih pa so dokazali mikrotromboze v pljučnem žilju (6-8). Mehanizem zvečane nagnjenosti k strjevanju krvi ima več vzrokov, vendar ni povsem pojasnjen. Koagulopatijo povezujejo s sistemskim vnetnim odgovorom na infekcijo, možnostjo neposredne poškodbe endotelija z virusom in staze ob akutnem obolenju. Zvečano nagnjenost k strjevanju krvi in diseminirano intravaskularno koagulacijo lahko spremljamo z različnimi koagulacijskimi testi, med katerimi ima najvidnejše mesto spremljanje vrednosti D-dimera, ki je hkrati tudi eden izmed najpomembnejših kazalcev prognoze bolnika z infekcijo s COVID-19 (1-4). Pogoste so tudi spremembe nespecifičnih koagulacijskih testov kot sta protrombinski čas (PTČ) in aktivirani parcialni tromboplastinski čas (APTČ), vendar so ti testi manj povedni. Trombocitopenija ob infekciji s COVID-19 je redka, tudi pri bolnikih z diseminirano intravaskularno koagulacijo.

Zanesljivih podatkov o vplivu antikoagulacijskih ali drugih protitrombotičnih zdravil na prognozo bolnikov s COVID-19 nimamo. Manjša retrospektivna raziskava je zajela 449 bolnikov hospitaliziranih zaradi COVID-19 v bolnišnici na Kitajskem (9). V celotni skupini ni bila dokazana razlika v umrljivosti med bolniki, ki so prejeli preventivne odmerke nizkomolekularnega heparina in tistimi, ki protitrombotične zaščite niso dobivali, viden pa je bil ugoden učinek zdravljenja v podskupini bolnikov z težjim potekom bolezni, diseminirano intravaskularno koagulacijo in zvečanimi vrednostmi D-dimera.

Na osnovi podatkov o koagulopatiji, pomembnem prognostičnem pomenu D-dimera in možnosti ugodnega učinka preventivnih odmerkov nizkomolekularnih heparinov pri bolnikih, ki so zaradi infekcije z COVID-19 zdravljeni v bolnišnici je Mednarodno združenje za trombozo in hemostazo izdalo priporočila za razpoznavo in zdravljenje koagulopatije pri bolnikih s COVID-19 (10). Podobne protokole in usmeritve so izdale tudi posamezne bolnišnice (11). V sodelovanju s strokovnjaki iz intenzivnih enot smo protokol preprečevanja in zdravljenja trombemboličnih dogodkov pri bolnikih s COVID-19 pripravili tudi pri nas.





Priporočila KO za žilne bolezni UKC Ljubljana za obravnavo hospitaliziranih bolnikov s COVID-19

Laboratorijski testi:

- koncentracija D-dimera
- število trombocitov
- protrombinski čas (PTČ), aktivirani parcialni tromboplastinski čas (APTČ), fibrinogen.

Določimo jih ob sprejemu in jih spremljamo redno (najmanj vsak 2. – 3. dan) ali ob poslabšanju bolezni.

Preprečevanje tromboemboličnih zapletov:

Hospitalizirani na navadnih oddelkih:

Ob sprejemu predpišemo **preventivne odmerke** nizkomolekularnega heparina:

- dalteparin (Fragmin) v odmerku 5000 E/24 s.c (preferenčno) ali
- nadroparin (Fraxiparine) 0,4ml/24 h s.c. pri TT pod 70 kg oz 0,6 ml/24 h sc pri TT nad 70 kg ali
- enoksaparin (Clexane) 40 mg/24 h s.c.

Zadržki za uporabo nizkomolekularnih heparinov :

- Ledvična okvara z oGFR < 30/ml/min ali akutna ledvična odpoved. V tem primeru posežemo po nefrakcioniranem heparinu: heparin 5000 E/12 h s.c.
- Trombocitopenija < 30 x10⁹/L
- Aktivna krvavitev
- Bolnik, ki že prejema antikoagulacijsko zdravljenje

Hospitalizirani v enotah intenzivne terapije:

Bolniki v intenzivnih enotah, še posebej tisti z večkrat povečanimi vrednostmi D-dimera in hiperfibrinogenemijo, imajo dodatno povečano tveganje za tromboembolične zaplete. Pri teh bolnikih se lahko, če za to ni zadržkov, odločimo za večji odmerek heparina:

- polovični terapevtski odmerek nizkomolekularnega heparina, prednostno dalteparin 50 E/kgTT/12 ur. Pri bolnikih s stabilno ledvično boleznijo z oGFR 30 – 60/ml/min odmerek zmanjšamo za 25-30 %) ali
- nefrakcionirani heparin v infuziji z vzdrževanjem aPTČ 45 do 60 sekund. Predlagamo začetni odmerek 12 E/kg TT/uro, brez bolusa. Kontrole aPTČ opravljamo enkrat dnevno oziroma 6 ur po vsaki spremembi odmerka.

Pri izboru zdravila in odmerka upoštevamo ledvično funkcijo, telesno težo, število trombocitov, vrednosti koagulacijskih testov, tveganje za krvavitev ter druge značilnosti bolnika in poteka bolezni. Ledvična okvara z oGFR < 30/ml/min ali akutna ledvična odpoved sta zadržka za uporabo nizkomolekularnega heparina.

Bolniki z indikacijo za antikoagulacijsko zdravljenje:

Pri bolnikih z indikacijo za antikoagulacijsko zdravljenje (atrijska fibrilacija, venski tromboembolizmi, umetne zaklopke), ki so zdravljeni z zaviralci vitamina K (Marevan, Sintrom) ali neposrednimi antikoagulacijskimi zdravili kot so dabigatran (Pradaxa), apiksaban (Eliquis) ali rivaroksaban (Xarelto) priporočamo začasno premostitveno zdravljenje s terapevtskimi odmerki heparina, najraje nizkomolekularnega. Odmerek je treba natančno prilagoditi ledvični funkciji, telesni teži bolnika, upoštevati je treba tudi število trombocitov, vrednosti koagulacijskih testov ter druge značilnosti bolnika in poteka bolezni.



Bolniki s COVID-19 in akutno vensko trombembolijo

Bolnike zdravimo s terapevtskimi odmerki heparina, če za to ni zadržkov:

- terapevtski odmerek nizkomolekularnega heparina, prednostno dalteparin 100E/kgTT/12 ur. Pri bolnikih s stabilno ledvično boleznijo z oGFR 30 – 60/ml/min odmerek zmanjšamo za 25-30 %. Anti-Xa za nizkomolekularni heparin določamo le ob zapletih. Kri odvzamemo 4 ure po aplikaciji zdravila. (Laboratorij KOŽB, ciljno območje 0,5-1,0 IU/ml) ali
- nefrakcionirani heparin v infuziji z vzdrževanjem aPTČ med 70 in 100 sekund. Predlagamo bolus 80 E/kg TT iv, nato infuzija v odmerku 18 E/kg TT/uro. Kontrole aPTČ opravljamo enkrat dnevno oziroma 6 ur po vsaki spremembi odmerka, po potrebi določamo tudi anti-Xa za standardni heparin (laboratorij KOŽB, ciljno območje 0,3-0,7 IU/ml).

Pri izboru zdravila in odmerka upoštevamo ledvično funkcijo, telesno težo, število trombocitov, vrednosti koagulacijskih testov, tveganje za krvavitev ter druge značilnosti bolnika in poteka bolezni. Ledvična okvara z oGFR < 30/ml/min ali akutna ledvična odpoved sta zadržka za uporabo nizkomolekularnega heparina.

Konziliarna služba za antikoagulacijsko zdravljenje in preprečevanje tromboemboličnih bolezni

Priporočamo, da pod nadzorom konziliarne službe poteka:

- preprečevanje venskih tromboembolizmov pri bolnikih, ki so zdravljeni v intenzivnih enotah
- zdravljenje bolnikov, ki so bili pred sprejemom zdravljeni z antikoagulacijskimi zdravili
- zdravljenje akutnih tromboemboličnih zapletov pri bolnikih s COVID-19.
- obravnava bolnikov z zadržki za priporočeno antikoagulacijsko zdravljenje

Literatura

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Feb 28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
2. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020; doi: 10.1001/jama.2020.1585.
3. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, 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 (10229):1054-1062.
4. 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.
5. Li T, Lu H, Zhang W. Clinical observation and management of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9:687-690.
6. Xie Y, Wang X, Yang P, Zhang S. COVID-19 Complicated by Acute Pulmonary embolism. *Images in Cardiothoracic Imaging* 2020. doi.org/10.1148/ryct.2020200067.
7. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J* 2020; doi: 10.1093/eurheartj/ehaa254.
8. Luo W; Yu H; Gou J; Li X; Sun Y; Li J; Liu L. Clinical Pathology of Critical Patient with Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19). *Preprints* 2020, 2020020407.
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 Mar 27. doi: 10.1111/jth.14817.
10. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2020 doi: 10.1111/jth.14810.
11. Brigham and Women's Hospital COVID-19 Critical Care Clinical Guidelines. <https://www.covidprotocols.org/>