

Prothrombotic milieu (arterial and venous thrombosis) in COVID-19 disease and its clinical impact

Protrombotické milieu (artériová a venózná trombóza) pri ochorení COVID-19 a jeho klinický dopad

Nehaj F^{1,2}, Sokol J², Tomka J⁴, Chudej J³, Hatala R^{1,2}

¹Oddelenie arytmií a kardiostimulácie, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava, Slovenská republika

Nehaj F, Sokol J, Tomka J, Chudej J, Hatala R. **Prothrombotic milieu (arterial and venous thrombosis) in COVID-19 disease and its clinical impact.** Cardiology Lett. 2021;30(2):119–125

Abstract. COVID-19 disease (Corona Virus Disease 19), especially its severe forms, is frequently accompanied by thrombotic or thromboembolic events with various organ localizations. These life-threatening complications are due to enhanced prothrombotic milieu of multifactorial aetiology. Main pathogenetic factors are: 1. dysregulation of the renin-angiotensin aldosterone system (RAAS) with decreased protective activity of ACE2 (angiotensin-converting enzyme), and 2. complex immune response of the infected organism. The incidence of venous thrombosis in studies on severe COVID-19 cases can be as high as 30% and is frequently refractory to prophylactic anticoagulation. Results of both basic and clinical research of the SARS-CoV2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) infection have demonstrated that severe COVID-19 disease is associated with generalized endothelial dysfunction with resulting thrombophilia. This concise review article focuses on current pathophysiological and clinical aspects of both venous and arterial thrombosis in COVID-19 disease. Fig. 1, Schema 1, Tab. 4, Ref. 33, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: COVID-19 – venous thrombosis – arterial thrombosis – renin-angiotensin system

Nehaj F, Sokol J, Tomka J, Chudej J, Hatala R. **Protrombotické milieu (artériová a venózná trombóza) pri ochorení COVID-19 a jeho klinický dopad.** Cardiology Lett. 2021;30(2):119–125

Abstrakt. Ochorenie COVID-19 (Ochorenia koronavírusom 19), osobitne jeho závažné formy, sú často sprevádzané trombotickými, respektíve tromboembolickými komplikáciami v rôznych orgánoch. Tieto potenciálne fatálne komplikácie sú spôsobené protrombotickým milieu, ktoré vytvára reakcia organizmu na infekciu SARS-CoV2 (Závažný akútny respiračný syndróm koronavírus 2). Zvýšená trombogenita má multifaktoriálnu etiológiu, pričom hlavné patogentické faktory sú: 1. Porušená rovnováha renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS) v dôsledku poklesu protektívnej aktivity ACE2 (angiotenzín konvertujúci enzým) a 2. Vrodená (nešpecifická) imunitná odpoveď napadnutého organizmu. Výskyt venózneho tromboembolizmu v štúdiách chorých s ťažkým priebehom ochorenia dosahuje až 30 %, pričom nezriedka zostáva vysoké aj napriek profylaktickej antikoagulácii. Výsledky základného i klinického výskumu infekcie SARS-CoV2 potvrdzujú, že ťažký priebeh ochorenia COVID-19 je vo významnej miere spolupodmienенý generalizovanou endotelovou dysfunkciou s následnou trombofiliou. V práci rozoberáme viaceré súčasné patofyziologické a klinické aspekty venózne aj artériovej trombózy pri COVID-19. Obr. 1, Schéma 1, Tab. 4, Lit. 33, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: COVID-19 – venózná trombóza – artériová trombóza – renín-angiotenzínový systém

Z ¹Oddelenia arytmií a kardiostimulácie, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava, ²Kliniky kardiológie a angiológie, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s. a Lekárskej fakulty Slovenskej zdravotníckej univerzity, Bratislava, ³Kliniky hematológie a transfúziológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a ⁴Kliniky cievnej chirurgie, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., a Lekárskej fakulty Slovenskej zdravotníckej univerzity, Bratislava, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 17. mája 2021; prijaté dňa 1. júna 2021

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. František Nehaj, PhD., Národný ústav srdcových a cievnych chorôb a. s., Pod Krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava 37, Slovenská republika, e-mail: fnehaj@nusch.sk

COVID-19 je primárne koronavírusom SARS-CoV2 spôsobené pľúcne ochorenie, ktoré pri závažnom priebehu spôsobuje ťažkú pneumóniu s vysokým rizikom vzniku akútneho syndrómu respiračnej tiesne. Na rozdiel od iných pneumónií je však priebeh ochorenia podstatne častejšie komplikovaný multiorgánovým postihnutím, pri ktorom zohráva významnú úlohu venózna a artériová trombóza, respektíve tromboembolizmus.

Od začiatku vypuknutia epidémie ochorenia COVID-19 boli publikované mnohé klinické práce o trombotických/tromboembolických komplikáciách, ktoré sú typické svojím multiorgánovým charakterom. K najčastejším lokalizáciám tromboembolických príhod patria pľúca, dolné končatiny, mozog, srdce, obličky a slezina. Ku klinicky najrelevantnejším syndrómom patrí hlboká venózna trombóza (HVT) a najmä pľúcna embólia (PE), ktorej incidencia v niektorých študovaných kohortách kriticky chorých dosahuje takmer 90 % (1).

Vo všeobecnosti sa však akceptuje, že výskyt venózneho TE (tromboembolizmus) v štúdiách chorých so závažným priebehom ochorenia dosahuje asi 30 %. Riziko venózneho tromboembolizmu zostáva vysoké aj napriek profylaktickej antikoagulácii, je však nižšie u chorých, ktorí boli na chronickej antikoagulačnej liečbe v čase nakazenia vírusom SARS-CoV2 (2).

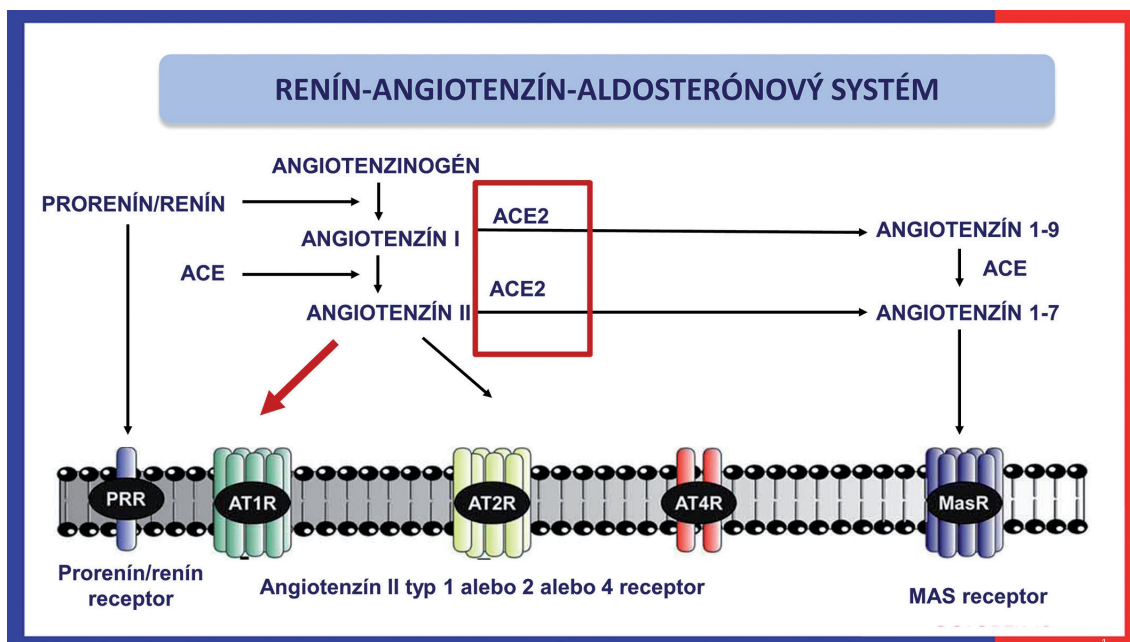
Artériové trombotické komplikácie sú zriedkavejšie, no nie výnimočné: Ischemický mozgový iktus sa podľa metaanalýzy

8 štúdií vyskytuje u 2 % pacientov s COVID-19, ale jeho incidencia stúpa takmer päťnásobne u chorých vyžadujúcich intenzívnu starostlivosť (3).

Poškodenie myokardu pri COVID-19 sa podľa literárnych údajov pohybuje v extrémne širokom rozpätí 1 – 100 % (!). Tieto zistenia sú však podmienené nejednotnou metodológiou stanovenia lézie myokardu, ktorá vychádza z neštandardizovaného stanovenia dynamiky hladiny biomarkerov, predovšetkým troponínov u chorých s COVID-19, ktorým však zvyčajne chýbajú iné prejavy myokardiálnej ischémie (4).

Etiológia poškodenia myokardu pri COVID-19 je veľmi komplexná, pričom „klasická“ aterotrombóza koronárnych artérií je len jedným z (menej významných) patogenetických faktorov. Významnejšiu úlohu zohráva zápalová odpoveď, pulmonálne podmienená hypoxia, ako aj priame poškodenie kardiomyocytov vírusom SARS-CoV2. Dominantné patogenetické mechanizmy sú preto podobné ako pri infarkte myokardu typu 2. Takáto „biomarkerová“ diagnóza by sa však nemala používať pri COVID-19 so zvýšenými hladinami troponínov paušálne, ale len pri splnení všetkých kritérií v zmysle platných odporúčaní (5).

Zaujímavé je, že výskyt typického IM (infarkt myokardu) typu 1 je pri ochorení COVID-19 skôr výnimočný a počas



Obrázok 1 ACE2 – strážca rovnováhy renín-angiotenzín-aldosterónového systému

Schéma základných mechanizmov udržiavania rovnováhy v rámci renín-angiotenzín-aldosterónového systému. Angiotenzín I je hydrolyzovaný účinkom ACE na angiotenzín II, ktorý sa viaže na AT1 a AT2 receptory. Angiotenzín II je potentným mediátorom vazokonstrikcie a stimuluje zápalovú, fibrotickú, trombotickú a arytmogénnu aktivitu. Jeho excesívna akumulácia sa kontroluje účinkom ACE2, ktorý konvertuje angiotenzín I na angiotenzín 1-9 a angiotenzín II na angiotenzín 1-7. Tento sa viaže na MAS receptor, ktorý je antagonistom receptora AT1. Angiotenzín 1-7 takto pôsobí antagonisticky proti angiotenzínu II a je teda kardio- a vaskuloprotektívny s účinkami protizápalovými, antifibrotickými, antiproliferačnými a antitrombotickými. Nedostatok ACE2 spôsobí v dlhodobom horizonte detrimentálnu prevahu účinkov angiotenzínu II poškodzujúcich kardiovaskulárny aparát viacerými patogenetickými mechanizmami.

pandémie došlo dokonca k dokumentovanému poklesu incidencie IM s eleváciami segmentu ST (STEMI) (6).

Potenciálne mechanizmy vírusom SARS-CoV2 indukovanej trombózy

Protrombotické milieum pri ochorení COVID-19 je determinované najmä dysreguláciou dvoch kľúčových faktorov: RAAS a imunitnej odpovede (7).

1. Dysregulácia systému RAAS

Infekcia vírusom SARS-CoV2 interferuje s funkciou ACE2, pretože vírus využíva jeho receptor pre vstup do bunky, čím inhibuje konverziu angiotenzínu II na angiotenzín 1-7 (**obrázok 1**). Angiotenzín II má však okrem svojho hlavného a dobre známeho vazokonštrikčného účinku so zvyšovaním tlaku krvi aj významné prozápalové a protrombotické účinky. Tieto sú pri normálnych podmienkach inhibované angiotenzínom 1-7 s jeho protektívnymi, protizápalovými a antitrombotickými účinkami. ACE2 má významnú expresiu vo všetkých bunkách endotelu. Vírusom navodená downregulácia ACE2 s výsledným narušením rovnováhy angiotenzínov v neprospech ochranného angiotenzínu 1-7 môže preto byť základným spúšťačom rozvoja protrombofilného milieum (8).

Táto kaskáda zahŕňa viaceré mechanizmy, z ktorých najdôležitejšia je **endotelová dysfunkcia (9)**.

Endotelová dysfunkcia je komplexná reakcia endotelu na viaceré faktory, najmä

- zvýšenie oxidačného stresu angiotenzínom II
- zvýšenie exprese viacerých protrombotických molekúl vrátane P-selektínov a endotelínu-1
- aktivácia von Willebrandovho faktora (vWF). Tento sa totiž okrem plazmy nachádza v subendotelových priestoroch, takže pri poškodení „tesniacej“ funkcie endotelu dochádza k jeho uvoľňovaniu do cirkulácie, čo sa prejavuje zvýšenou agregabilitou trombocytov s následnou trombózou (10).

2. Dysregulácia vrodenej imunitnej odpovede

Poruchy vrodenej (nešpecifického) imunitného systému významnou mierou prispievajú k trombofilii pri COVID-19. Tieto procesy sú mediovane najmä dysfunkciou nasledovných zložiek:

A. Komplementový systém

- komplementový faktor C3 indukuje aktiváciu a agregáciu trombocytov
- komplementový faktor 5a stimuluje inhibíciu trombotického plazminogénu cestou zvýšenej aktivity inhibítora-1 plazminogénového aktivátora

B. Extracelulárne pasce neutrofilov (neutrophil extracellular traps – NETs). Ide o špeciálne 3D chromatinové

štruktúry s kostrou negatívne nabitých DNK (deoxyribonukleová kyselina), ktoré vznikli v dôsledku osobitného typu odumretia neutrofilov, konfrontovaných s infekciou (11).

Uspôsobené sú na vychytávanie cudzorodých infekčných agens vrátane vírusov s cieľom akumulovať ich v chromatinovej sieti, aby nedošlo k ich diseminácii v organizme. NET sú v podstate koncentrátom toxických molekúl (najmä histónov), takže v dôsledku i nekontrolovaného zmnoženia dochádza k rôznym patologickým prejavom. Premnoženie NET-ov vedie k tzv. NET-óze charakterizovanej masívnou stimuláciou protrombotickej aktivity s facilitáciou aterotrombózy i venózne trombózy. Tento mechanizmu sa uplatňuje aj pri COVID-19 (12).

C. Mitogénmi aktivované proteínové kinázy (MAPK) sú významným mechanizmom imunitnej odpovede. Pri COVID-19 dochádza k ich signifikantnej aktivácii, čo zvyšuje riziko trombózy.

Detailný popis všetkých faktorov prispievajúcich k protrombotickému milieum pri ochorení COVID-19 ďaleko presahuje rámec predkladanej prehľadovej práce, určenej prevažne klinikom. Pochopenie molekulárno-biologických základov pestrej klinickej manifestácie trombotických komplikácií ochorenia COVID-19 a možnosti ich terapeutického ovplyvnenia je však nevyhnutné pre potrebný multidisciplinárny pohľad na výzvy, ktoré toto ochorenie kladie na medicínsku komunitu klinikov i výskumníkov. V súlade s týmto edukačným cieľom prezentujeme v nasledujúcich častiach klinický orientovaný pohľad na dva distinktné formy trombotizmu – venózneho a artériového.

Venózna trombóza

Prevalencia

Prevalencia venózne trombózy u všetkých hospitalizovaných pacientov (mimo jednotky intenzívnej starostlivosti – JIS), ktorí nemajú COVID-19, je 1 %, napriek trombofropylaxii. U pacientov, ktorí sú hospitalizovaní na JIS, je prevalencia 5 – 6 % napriek adekvátnej trombofropylaxii (13). Prevalencia venózneho tromboembolizmu (VTE) u COVID-19 pozitívnych pacientov nie je známa. Nopp et al. v septembri 2020 publikovali svoju metaanalýzu (n = 28 173; 66 štúdií) o prevalencii VTE u COVID pozitívnych pacientov. Táto štúdia udáva prevalenciu u hospitalizovaných pacientov mimo JIS na úrovni 7,9 %, napriek trombofropylaxii. U pacientov, ktorí boli na JIS, bola miera prevalence až 22,7 % (14).

Hodnotenie rizika vzniku venózne trombózy

Všetci hospitalizovaní pacienti by mali podstúpiť hodnotenie rizika výskytu trombózy. Výber špecifického modelu hodnotenia je ponechané na ošetrovujúcemu lekárovi. K dispozícii je napríklad **International Medical Prevention Registry on**

Venous Thromboembolism [IMPROVE] (link: https://www.outcomes-umassmed.org/improve/risk_score/vte/index.html) a **Caprini models** (link: <https://www.mdcalc.com/caprini-score-venous-thromboembolism-2005>) (15).

České a slovenské odporúčania prevencie venózne trombózy u COVID-19 pacientov využívajú IMPROVE model (české https://www.cls.cz/dokumenty/COVID_Thrombo.pdf a slovenské <https://www.angiologysk.sk/wp-content/uploads/2021/03/odborne-stanovisko-sas-k-profylaxii-venozneho-tromboembolizmu-u-pacientov-s-infekciou-covid-19.pdf>) (16). Tento model sa snaží odhadnúť riziko vzniku VTE od času hospitalizácie pacienta po dobu troch mesiacov. Treba však poznamenať, že žiaden model odhadujúci riziko VTE nebol doposiaľ validovaný pre pacientov s COVID-19, platí to teda aj pre už spomínaný IMPROVE model. Premenné potrebné na výpočet rizika sú uvedené v **tabuľkách 1 a 2**.

Tromboprofylaxia

Hospitalizovaní pacienti s COVID-19 pri absencii kontraindikácií a dôkladnom vyhodnotení rizika krvácania by mali dostávať tromboprofylaxiu. Väčšinou sa odporúča podávanie heparínu s nízkou molekulovou hmotnosťou (*low molecular weight heparin* – LMWH). LMWH má niekoľko podstatných výhod u pacientov s COVID-19:

1. LMWH má interakciu s S1 podjednotkou vírusu SARS-CoV-2, čím bráni pripojeniu vírusu k bunke (antivirotické vlastnosti).
2. LMWH má protizápalové a imunomodulačné vlastnosti.
3. LMWH má spoľahlivú a predvídateľnú farmakokinetiku a farmakodynamiku (17 – 19).

Tabuľka 1 Model IMPROVE

Klinický parameter	Počet bodov
Predchádzajúca epizóda VTE ^a	3
Trombofília ^b	2
Paralýza dolnej končatiny počas hospitalizácie	2
Súčasný nádorový ochorenie ^c	2
Imobilizácia > 7 dní ^d	1
Pobyt pacienta na JIS alebo na jednotke KAIM ^e	1
Vek > 60 rokov	1

^apredchádzajúca epizóda VTE je definovaná dôkazom anamnestického údaju o prekonaní VTE

^btrombofília je definovaná ako získaná alebo vrodená porucha hemostázy, ktorá má za následok nárast rizika trombózy (zaraďuje sa sem deficit antitrombínu, proteínu C a S, rezistencia na aktivovaný proteín C, mutácie protrombínu, faktor V Leiden a antifosfolipidový syndróm)

^cnádorové ochorenie je definované dôkazom výskytu nádorového procesu za posledných šesť mesiacov, ktoré je liečené alebo neliečené

^dimobilizácia je definovaná ako pripútanie na lôžko alebo kreslo na ≥ 24 hodín

^epobyt pacienta na JIS alebo jednotke KAIM je definovaný prijatím na tento typ lôžka aspoň na 24 hodín
JIS – Jednotka intenzívnej starostlivosti; KAIM – Klinika anestéziológie a intenzívnej medicíny

Ak je farmakologická profylaxia kontraindikovaná, mala by sa u imobilizovaných pacientov zväžiť mechanická profylaxia VTE (elastické pančuchy, pneumatická kompresia). **Dôležitým klinickým pozorovaním je výskyt trombotických príhod napriek adekvátnej terapii** (20, 21). Mechanizmus „rezistencie na heparín“ nie je úplne objasnený. Pravdepodobne ho možno pripísať vysokej hladine FVIII a fibrinogénu. Na druhej strane je znížená hladina antitrombínu (22). Optimálny režim dávkovania antikoagulačnej profylaxie je predmetom prebiehajúcich klinických štúdií.

Priame perorálne antikoagulanty (DOAK) lákajú k použitiu pri tromboprofylaxii. Ich použitie je však obmedzené potenciálnymi liekovými interakciami s osobitným rizikom pri preparátoch experimentálne používaných pri COVID-19 (23). V slovenských podmienkach navyše ide o off-label použitie.

Liečba

Antikoagulačná terapia je základom liečby VTE. Výber liečiva závisí od viacerých faktorov, ako napríklad porucha funkcie pečene a obličiek, trombocytopenia a funkcia gastrointestinálneho traktu. Výber lieku sa môže meniť v závislosti od klinického stavu pacienta. V nemocničnom prostredí sa preferujú parenterálne lieky – osobitne LMWH, DOAK-y sa zase využívajú viac v ambulantnom prostredí. Nefrakcionovaný heparín (UFH) je optimálnou voľbou z dôvodu krátkeho polčasu rozpadu u hospitalizovaných pacientov, u ktorých je vysoký predpoklad realizácie invazívneho zákroku. Trvanie liečby VTE by malo byť > 3 mesiace (23).

U pacientov so závažnou pľúcnou embóliou (PE) sa rutinné použitie kaválneho filtra neodporúča, aj keď o jeho použití možno uvažovať vo vybraných prípadoch (napríklad opakovaná PE, napriek adekvátnej antikoagulačnej terapii) (24). Hemodynamicky stabilní pacienti by mali dostávať štandardnú antikoagulačnú liečbu. Pacienti, ktorí sú hemodynamicky nestabilní by mali byť liečení systémovou fibrinolýzou. Pacienti s hlbokou venóznou trombózou (HVT) sa liečia antikoagulačnou terapiou. Pacienti s flegmáziou (phlegmasia alba dolens a phlegmasia coerulea dolens) alebo pacienti s refraktérnou HVT môžu mať prospech z endovaskulárnej terapie (25).

Tabuľka 2 Riziko vzniku trombózy počas troch mesiacov podľa IMPROVE modelu (16)

IMPROVE skóre	Trojmesačné riziko rozvoja VTE
0	0,4 %
1	0,6 %
2	1,0 %
3	1,7 %
4	2,9 %
5 – 10	7,2 %
> 10	> 7,2 %

Predĺžená tromboprophylaxia

Aktuálne nemáme k dispozícii relevantné údaje o význame predĺženej tromboprophylaxie u pacientov s COVID-19 po prepustení z nemocnice (23). Roberts et al. nenašli u pacientov s COVID-19 po prepustení z nemocnice vyššie riziko VTE v porovnaní s pacientmi s inými akútnymi ochoreniami. Preto sa rutinné používanie predĺženej tromboprophylaxie neodporúča (26). Avšak u pacientov s vysokým rizikom VTE sa môže zväziť použitie predĺženej profylaxie LMWH alebo DOAK-mi (v Slovenskej republike ide však o *off-label* indikáciu) (27).

Zhrnutie pre prax

Zhrnutie hodnotenia rizika, profylaxie, liečby a predĺženej tromboprophylaxie je uvedené v **tabuľke 3** (23, 27, 28).

Artériová trombóza

Incidenca

Arteriálnym trombotickým príhodám sa venuje menšia pozornosť. Niekoľko štúdií uvádza incidenciu pohybujúcu sa na úrovni 2 – 5 % (4). Štúdia od Cheruiyot I et al. dospela k záveru, že 39 % všetkých arteriálnych trombóz pri COVID-19 sa vyskytuje v artériách dolných končatín, nasledujú mozgové artérie (24 %), veľké cievy (19 %), koronárne cievy (8 %) a horná artéria mezenterica (29).

Akútny koronárny syndróm

U pacientov s COVID-19 infekciou obvykle pozorujeme vzostup srdcových biomarkerov. Neexistuje však konsenzus o tom, aký význam to má pre klinickú prax. Tie hlavné kardiologické spoločnosti odporúčajú merať troponín T alebo I len v prípade infarktu myokardu typ I alebo pri novodiagnostikovanom zlyhávaní ľavej komory (20, 21). Sandoval et al. (4, 5) navrhli algoritmus na hodnotenie výsledkov srdcových biomarkerov. Autori navrhujú, že základné merania troponínu môžu uľahčiť fázovú klasifikáciu ochorenia (včasná infekcia, pľúcne ochorenie

alebo hyperimflamáciu) a určiť rizikový profil pacienta (nízke, stredné alebo vysoké riziko). Opakované merania troponínu môžu pomôcť určiť krátkodobú a dlhodobú pravdepodobnosť prežitia. Treba poznamenať, že pacienti so stanoveným troponínom > 99 percentil (zmena $\Delta < 20$ %) majú nižšie riziko ako tí, ktorí majú významne zvýšený troponín (zmena $\Delta > 20$ %) (74 %). Celý navrhovaný algoritmus je na **schéme 1**.

U pacientov s infarktom myokardu je základom duálna antiagregačná liečba (kyselina acetylsalicylová a inhibitor receptora pre adenosín difosfát – P2Y₁₂), najmä u tých, ktorí podstupujú koronárne stentovanie (30). V súčasnosti sú dostupné tri P2Y₁₂ inhibitory, a to klopido-grel, prasugrel a tikagrelor. U pacientov s AKS sa vzhľadom na ich zvýšenú účinnosť uprednostňujú prasugrel a tikagrelor pred klopido-grelom (31, 32). Protrombotický stav, ktorý charakterizuje pacientov s COVID-19, ďalej zdôrazňuje potrebu použitia účinnejších inhibítorov P2Y₁₂. Pri výbere konkrétneho perorálneho P2Y₁₂ je však potrebné vziať do úvahy aj potenciálne liekové interakcie medzi antivírusovými látkami a niektorými perorálnymi inhibítormi P2Y₁₂. Okrem toho je potrebné vziať do úvahy aj antitrombotický režim, ktorý sa má používať počas perkutánnej koronárnej intervencie (PKI), pretože časť pacientov s COVID-19 má deficit antitrombínu (23), čo vytvára obraz „heparínovej rezistencie“. Táto by mohla byť reverzibilná substitúciou antitrombínu, aktuálne ide však o hypotézu. V reálnej praxi pri PKI u chorých s COVID-19 je preto nevyhnutné riadiť sa pri dávkovaní heparínu nie rigidnými schémami, ale starostlivou titráciou dávky podľa hodnôt aktivovaného koagulačného času (ACT) (23).

Iné arteriálne komplikácie

Pacienti s COVID-19 majú zvýšené riziko aj iných arteriálnych komplikácií. Sú hlásené prípady napríklad náhlej cievnej mozgovej príhody (NCMP), ischémie končatín a aortálnej trombózy (29). Lekári by si mali byť vedomí možnosti aj týchto neobvyklých komplikácií a toto zohľadniť aj v diferenciálnom diagnostickom uvažovaní.

Tabuľka 3 Zhrnutie hodnotenia rizika, profylaxie, liečby a predĺženej tromboprophylaxie u pacientov s COVID-19

Hodnotenie rizika	• hodnotenie rizika sa odporúča u všetkých hospitalizovaných pacientov s COVID-19 (napríklad IMPROVE alebo Capriniho model)
Tromboprophylaxia	• hospitalizovaní dospelí pacienti s COVID-19 by mali dostávať tromboprophylaxiu v súlade so štandardnou starostlivosťou¹⁷ • antikoagulačná alebo protidoštičková liečba sa nemá používať na prevenciu arteriálnej trombózy mimo obvyklých štandardov¹⁷ • u hospitalizovaných kriticky chorých pacientov sa má preferovať použitie LMWH alebo UFH kvôli ich kratšiemu polčasu rozpadu¹⁷ • profylaktické dávkovanie sa má upraviť na základe telesnej hmotnosti, počtu trombocytov a poškodenia funkcie obličiek. Tromboprophylaxiu je potrebné prerušiť pri počte trombocytov < 25 x 10⁹/l a hladine fibrinogénu < 0,5 g/l
Liečba	• u hospitalizovaných pacientov, ktorí užívajú DOAK alebo antagonistu vitamínu K (VKA), by sa mal zväziť prechod na LMWH (najmä u kriticky chorých pacientov) • terapia LMWH má byť preferovaná v nemocničnom prostredí, terapia DOAK-mi má byť preferovaná ambulantne • dĺžka trvania liečby by mala byť > 3 mesiace
Predĺžená tromboprophylaxia	• rutinná predĺžená tromboprophylaxia po prepustení pacienta z nemocnice sa neodporúča¹⁷ • u pacientov s vysokým rizikom VTE sa môže zväziť predĺžená tromboprophylaxia

COVID-19 – ochorenie spôsobené vírusom SARS-CoV2; DOAK – priame perorálne antikoagulanty; LMWH – heparín s nízkou molekulovou hmotnosťou; UFH – nefrakcionovaný heparín; VTE – venózný tromboembolizmus

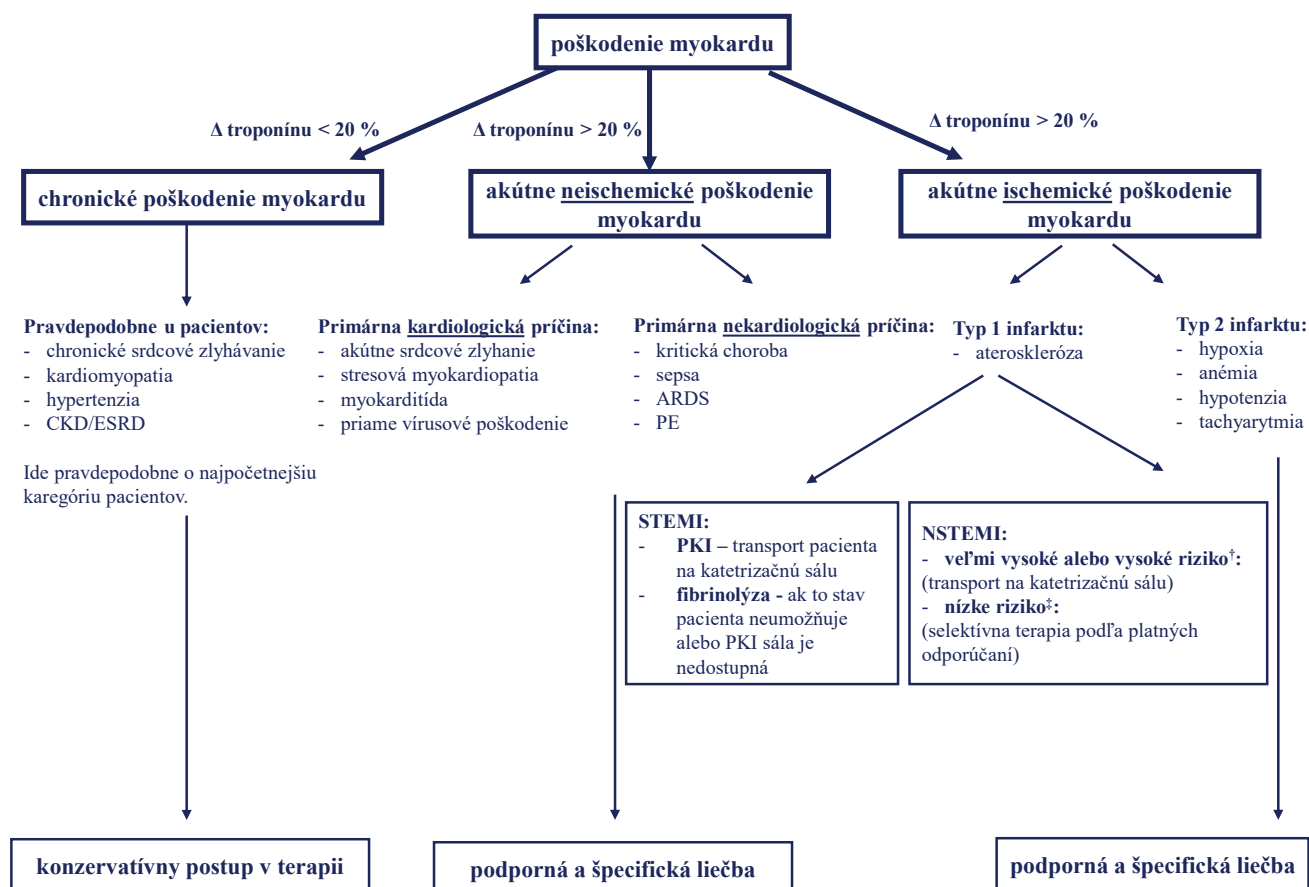


Schéma 1 Algoritmus liečby srdcového poškodenia u pacientov s potvrdenou infekciou COVID-19

†zoznam kritérií, ktoré definujú veľmi vysoké a vysoké riziko je uvedený v zodpovedajúcich klinických odporúčaniach

‡ ak diagnóza COVID-19 nie je známa, rozhodnutie o liečbe sa môže odložiť. Upravené podľa Ortega-Paz L et al. (23)

ARDS – syndróm akútnej respiračnej tiesne (*acute respiratory distress syndrome*); CKD – chronické obličkové poškodenie (*chronic kidney disease*); COVID-19 – ochorenie spôsobené vírusom SARS-CoV2; ESRD – terminálne obličkové poškodenie (*end-stage renal disease*); NSTEMI – infarkt myokardu bez elevácie ST segmentu; PKI – perkutánná koronárna intervencia; PE – embólia do artérie pulmonalis; STEMI – infarkt myokardu s eleváciou ST segmentu

Tabuľka 4 Zhrnutie pre prax pri arteriálnej trombóze. Upravené podľa 23, 28, 31 – 33

Klinická situácia	Terapeutické opatrenia
Predchádzajúca indikácia antitrombotickej liečby	- pacienti, ktorí užívajú nízku dávku kyseliny acetylsalicylovej by mali pokračovať v liečbe - potrebné je myslieť na liekové interakcie medzi užívanou antitrombotickou liečbou a anti-COVID-19 terapiou - klopidogrel a tikagrelor majú potenciálne nebezpečné liekové interakcie s antivirotikami. Prasugrel možno užívať po zväžení kontraindikácií - pacienti, ktorí sú na antikoagulačnej terapii a u ktorých je potreba anti-COVID-19 terapie, by mali byť nastavení na LMWH. Po ukončení COVID-19 terapie môžeme opäť reštartovať pôvodnú liečbu
NSTEMI	parenterálne antikoagulanciá, ako napríklad UFH, bivalirudín, LMWH alebo fondaparín, nemajú dôležité liekové interakcie so špecifickou liečbou proti COVID-19
STEMI	- PKI terapia je štandardom, ak klinický stav pacienta nie je kontraindikáciou pre tento výkon - pri parenterálnych protidoštičkových liekoch, ako je kangrelor alebo inhibitory GP IIb/IIIa nie sú hlásené žiadne významné liekové interakcie - t-PA a streptokináza nemajú významné liekové interakcie s anti-COVID-19 liekmi
NCMP	u pacientov liečených trombolýzou alebo endovaskulárnou terapiou sa treba vyhnúť antiagregačnej liečbe až po definitívne zhodnotení rizika krvácania a trombózy. U pacientov, ktorí neboli liečení trombolýzou alebo endovaskulárnym ošetrením, sa môže zväžiť terapia jedným antiagregačným liečivom alebo duálna antiagregačná liečba
Akútna končatinová ischémia	u pacientov s COVID-19, u ktorých sa vyskytla akútna ischémia končatiny, môže byť potrebná predĺžená terapia UFH

Zhrnutie pre prax

Zhrnutie pre prax je uvedené v **tabuľke 4** (23, 28, 31 – 33).

Táto práca bola podporená projektom APVV-17-0054.

Literatúra

- Klok FA, Kruij MJHA, van der Meer NJM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res.* 2020;191:148-150.
- Jimenez-Guiu X, et al. Deep vein thrombosis in noncritically ill patients with coronavirus disease 2019 pneumonia: deep vein thrombosis in nonintensive care unit patients. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2021;9:592-596.
- Lu Y, Zhao JJ, Ye MF, et al. The relationship between COVID-19's severity and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci.* 2021, May 5 (Epub ahead of print)
- Sandoval Y, Januzzi JL, Jaffe AS. Cardiac troponin for assessment of myocardial injury in COVID-19: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:1244-1258.
- Sandoval Y, Jaffe AS. Type 2 myocardial infarction: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:1846-1860.
- De Filippo O, D'Ascenzo F, Angelini F, et al. Reduced rate of hospital admissions for ACS during Covid-19 outbreak in Northern Italy. *N Engl J Med.* 2020;383:88-89.
- Ali MAM, Spinler SA. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside. *Trends Cardiovasc Med.* 2021;31:143-160.
- Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, et al. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med.* 2020;76:14-20.
- Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J.* 2020;41:3038-3044.
- Goshua G, Pine BA, Meizlish ML, et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol.* 2020;7:e575-e582.
- Brinkmann V. Neutrophil extracellular traps in the second decade. *J Innate Immun.* 2018;10:414-421.
- Tomar B, Anders HJ, Desai J, et al. Neutrophils and neutrophil extracellular traps drive necroinflammation in COVID-19. *Cells.* 2020;9:1383.
- Schünemann 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;2:3198-3225.
- 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;4:1178-1191.
- Astuti I, Ysrafil. Severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14:407-412.
- Spyropoulos AC, Anderson FA, FitzGerald G, et al. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest.* 2011;140:706-714.
- Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1020-1022.
- Kim SY, Jin W, Sood A, et al. Characterization of heparin and severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) spike glycoprotein binding interactions. *Antiviral Res.* 2020;181:104873.
- Nutescu EA, Barnett A, Fanikos J, et al. Pharmacology of anticoagulants used in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41:15-31.
- Santoliquido A, Porfidia A, Nesci A, et al. Incidence of deep vein thrombosis among non-ICU patients hospitalized for COVID-19 despite pharmacological thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost.* 2020;18:2358-2363.
- Chen S, Zhang D, Zheng T, et al. DVT incidence and risk factors in critically ill patients with COVID-19. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;51:33-39.
- White D, MacDonald S, Bull T, et al. Heparin resistance in COVID-19 patients in the intensive care unit. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50:287-291.
- Ortega-Paz L, Capodanno D, Montalescot G, et al. Coronavirus disease 2019-associated thrombosis and coagulopathy: review of the pathophysiological characteristics and implications for antithrombotic management. *J Am Heart Assoc.* 2021;10:e019650.
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41:543-603.
- Barnes GD, Kabrhel Ch, Courtney DM, et al. Diversity in the Pulmonary Embolism Response Team Model: An Organizational Survey of the National PERT Consortium Members. *Chest.* 2016;150:1414-1417.
- Roberts LN, Whyte MB, Georgiou L, et al. Postdischarge venous thromboembolism following hospital admission with COVID-19. *Blood.* 2020;136:1347-1350.
- Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, et al. Scientific and Standardization Committee communication: clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1859-1865.
- Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:2950-2973.
- Cheruiyot I, Kipkorir V, Ngure B, et al. Arterial thrombosis in coronavirus disease 2019 patients: a rapid systematic review. *Ann Vasc Surg.* 2021;70:273-281.
- Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2018;39:213-260.
- Bikdeli B, Madhavan MV, Gupta A, et al. Pharmacological agents targeting thromboinflammation in Covid-19: review and implications for future research. *Thromb Haemost.* 2020;120:1004-1024.
- Qureshi AI, Abd-Allah F, Alsenani F, et al. Management of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: Report of an international panel. *Int J Stroke.* 2020;15:540-554.
- Bellosta R, Luzzanni L, Natalini G, et al. Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia. *J Vasc Surg.* 2020;72:1864-1872.