



Tromboprofilaksa i koagulopatija u COVID-19 – aktualna saznanja

Thromboprophylaxis and coagulopathy in COVID-19 – current knowledge

Dražen Pulanić[✉]

¹ Odjel za hemostazu i trombozu te benigne bolesti krvotvornog sustava, Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti Kliničkoga bolničkog centra Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za nasljedne i stečene bolesti hemostaze, Zagreb

Poštovani gospodine glavni uredniče,

s obzirom na galopirajuću pandemiju koronavirusne bolesti 2019 (engl. *Coronavirus Disease 2019*, COVID-19) i na nova saznanja o tromboprofilaksi i koagulopatiji koja nastane u pojedinim COVID-19 bolesnika, nadam se da će ovaj kratki osvrt s najrecentnijim preporukama biti zanimljiv Vašim čitateljima.

Bolest COVID-19 uzrokovana je novim koronavirusom SARS-CoV-2 (engl. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) koji se pojavio u Wuhanu u Kini krajem 2019. godine i nakon toga izazvao pandemiju COVID-19 koja je zahvatila i našu državu.

Iako većina inficiranih bolesnika ima blaži oblik bolesti najčešće s povišenom temperaturom, kašljem i osjećajem slabosti, u teškim oblicima bolesnici razvijaju akutni respiratorni distress sindrom, septički šok, metaboličku acidozu i koagulopatiju uključujući diseminiranu intravaskularnu koagulaciju (DIK) s multiorganskom disfunkcijom. Razvoj koagulopatije jedan je od najznačajnijih pokazatelja lošeg ishoda u COVID-19. Primjerice, recentno publicirana analiza bolesnika s COVID-19 pneumonijom pokazala je da su abnormalni koagulacijski testovi povezani sa smrtnim ishodom.¹ U toj studiji bolesnici s COVID-19 pneumonijom, koji su kasnije preminuli, kod prijema u bolnicu imali su značajno više D-dimere i fibrinske degradacijske produkte (FDP) te duže protrombinsko vrijeme (PV) negoli preživjeli bolesnici ($p < 0,001$) (1). DIK je razvilo čak 71,4% umrlih s COVID-19 pneumonijom (medijan vremena nastanka DIK-a bio je 4 dana od prijema u bolnicu) za razliku od 0,6% u preživjelih.¹

Također, bolesnici s COVID-19 imaju povišeni rizik nastanka tromboze s obzirom na otežanu pokretnost ili nepokretnost, akutna inflamatorna patofiziološka zbivanja koja dovode do hiperkoagulabilne krvi, a moguće nastaje i oštećenje endotela krvnih žila, čime mogu biti prisutna sva tri elementa Virchowljeva trijasa za nastanak tromboze.

Međunarodno udruženje za trombozu i hemostazu (engl. *International Society on Thrombosis and Hemostasis*, ISTH) nedavno je objavilo privremene preporuke o tromboprofilaksi i zbrinjavanju koagulopatije u bolesnika s COVID-19, s napomenom da će se navedene preporuke redovito obnavljati ovisno o novim saznanjima.² S obzirom na to da do sada prikupljeni podatci pokazuju da su značajno povišeni D-dimeri prediktor mortaliteta, ISTH sugerira da oboljele od COVID-19 sa značajno povišenim D-dimerima (što je arbitrarno određeno kao porast D-dimera za 3-4 puta) treba razmotriti za prijem na bolničko liječenje čak i ako nemaju druge teške simptome. Navedeno svakako može pomoći u procjeni kojeg je bolesnika s COVID-19 potrebno hospitalizirati, budući da se dosadašnji pristup trijaže i procjene rizika temelji na kliničkim karakteristikama težine pneumonije i limfocitopenije.³ Neki dosadašnji rezultati ukazuju da trombocitopenija također može biti prognostički pokazatelj mortaliteta u COVID-19, no to za sada nije konzistentno potvrđeno.²

Temeljem dosadašnjih literaturnih saznanja, ISTH preporučuje određivanje D-dimera, PV-a i trombocita (od najvažnijeg prema manje važnome) u svih bolesnika s COVID-19, što može pomoći u stratifikaciji bolesnika koji trebaju hospitalizaciju i stroži nadzor, te praćenje PV-a, D-dimera, fibrinogena i trombocita u hospitaliziranih COVID-19 bolesnika; ako nastupi pogoršanje navedenih koagulacijskih pokazatelja, bit će potrebno agresivnije liječenje.²

Svi hospitalizirani COVID-19 bolesnici (dakle, ne samo oni u jedinicama intenzivne njege) trebaju primati profilaktičke doze niskomolekularnog heparina,

✉ Adresa za dopisivanje:

Doc. prim. dr. sc. Dražen Pulanić, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-1177-8921>
Odjel za hemostazu i trombozu te benigne bolesti krvotvornog sustava,
Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb
i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Referentni centar Ministarstva zdravstva
Republike Hrvatske za nasljedne i stečene bolesti hemostaze,
Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, e-pošta: drazen.pulanic@kbc-zagreb.hr

osim ako imaju kontraindikacije (aktivno krvarenje ili trombocite manje od $25 \times 10^9/L$). Krvarenje je rijetko u COVID-19 infekciji, a ako nastupi potrebno je slijediti uobičajene upute ISTH-a za transfuzijsko liječenje u septičkoj koagulopatiji (4). U COVID-19 bolesnika s aktivnim krvarenjem ISTH preporučuje održavati trombocite $> 50 \times 10^9/L$, fibrinogen $> 1,5 \text{ g/L}$, i omjer PV-a $< 1,5$.²

Istovremeno su vrlo slične preporuke za trombo-profilaksu i pristup koagulopatiji u COVID-19 objavili i britanski autori, koji također navode da će se preporuke redovito obnavljati i doradivati.⁵ Postoje neke manje razlike između tih dviju preporuka. Prva je kod COVID-19 bolesnika s koagulopatijom koji ne krvare, gdje britanska skupina ne preporučuje korekciju koagulacijskih nalaza ako bolesnici ne krvare⁵, dok ISTH preporučuje u svih COVID-19 bolesnika održavanje trombocita $> 25 \times 10^9/L$ (čak ako i nemaju krvarenja).²

Britanska skupina dodatno ne preporučuje primjenu rekombinantnog FVIIa kao niti koncentrate protrombinskog kompleksa u COVID-19 bolesnika, dok se traneksamična kiselina može primjenjivati u velikom krvarenju ako ne postoji DIK; u DIK-u povezanom s COVID-19 ne primjenjuje se transeksamična kiselina.⁵

Britanska skupina također naglašava da treba razmotriti nastanak plućne embolije u bolesnika s iznenadnim nastupom pogoršanja oksigenacije, respiratornog distresa i hipotenzije. Sugeriraju niskomolekularne heparine prije nego oralne antikoagulanse, a ako

bolesnici od ranije uzimaju direktne antikoagulantne lijekove ili antagoniste vitamina K, treba se razmotriti prijelaz na niskomolekularni heparin.⁵

Kako i sami autori ističu, navedene preporuke redovito će se obnavljati i doradivati ovisno o novim saznanjima o toj novoj bolesti koja je tako neslućeno utjecala na cjelokupni suvremeni život.

LITERATURA

1. 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 Apr; 18(4):844-847. doi: 10.1111/jth.14768. Epub 2020 Mar 13.
2. Thachil J, Tang N, Gando S i sur. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 May;18(5):1023-1026. doi: 10.1111/jth.14810. Epub 2020 Apr 27.
3. Zhang J, Zhou L, Yang Y, Peng W, Wang W, Chen X. Therapeutic and triage strategies for 2019 novel coronavirus disease in fever clinics. *Lancet Respir Med.* 2020 Mar;8(3):e11-e12. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30071-0. Epub 2020 Feb 13.
4. Wada H, Thachil J, Di Nisio M i sur. The Scientific Standardization Committee on DIC of the International Society on Thrombosis Haemostasis. Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost.* 2013 Feb 4. doi: 10.1111/jth.12155. [Epub ahead of print]
5. Hunt B, Retter A, McClintock C. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. [serial on the Internet]. Dostupno na: thrombosisuk.org. Pristupljeno 14. travnja 2020.

Ispravak | Erratum

ISPRAVAK IZ BROJA 1-2/2020

U Liječničkom vjesniku 2020;143:29–36 je članak pod nazivom „Kvartarna prevencija. Predijabetes: rizik, bolest ili suvišna dijagnoza?” uvršten u rubriku „Prikaz slučaja” umjesto u rubriku „Zdravstvena zaštita”.

Urednički odbor se ispričava na nenamjernoj pogrešci.