

Tab. 5. Případy závažného krvácení

Případy závažného krvácení, n = 330		
Zdroj krvácení	Krvácení, počet (%)	Fatální krvácení, počet (%)
Horní dýchací cesty	19 (5,6)	0 (0)
Plice a dolní dýchací cesty	7 (2,1)	5 (1,5)
Trávicí trakt	7 (2,1)	2 (0,6)
Mozek	5 (1,5)	4 (1,2)
Kůže, podkoží, svaly	6 (1,8)	1 (0,3)
Urogenitální systém	4 (1,2)	1 (0,3)
Nejasný zdroj	1 (0,3)	0 (0)
Celkem	49 (14,8)	13 (3,9)

s covidem-19 bez známé VTE nepřináší zlepšení klinického výsledku, a naopak je spojena s vyšším rizikem závažných krvácivých komplikací.

Do současné doby bylo publikováno několik prospektivních randomizovaných studií zabývajících se otázkou profylaxe VTE u pacientů hospitalizovaných pro covid-19. Studie INSPIRATION porovnávala na vzorku 600 kriticky nemocných pacientů s covidem-19 standardní profylaktickou dávkou enoxaparinu (40 mg denně) s intermediární dávkou enoxaparinu (1 mg/kg denně u většiny pacientů) a nenašla žádný rozdíl v četnosti žilní nebo arteriální trombózy, léčbě pomocí ECMO nebo 30denní letality (OR, 1,06; 95% CI, 0,76– 1,48; p = 0,70) [5]. Studie Perepu et al., multicentrická, open-label, randomizovaná studie porovnávala standardní versus intermediární dávku enoxaparinu na 176 pacientech s covidem-19 vyžadujícím intenzivní péči a s modifikovaným ISTH Overt DIC skóre ≥ 3 a podobně jako ve studii INSPIRATION nebyl zjištěn žádný rozdíl v celkové letalitě, trombóze nebo krvácení v obou ramenech (OR pro primární výsledek bylo 0,66; 95% CI, 0,30–1,45; p = 0,31) [18]. Konglomerát tří open-label, harmonizovaných multicentrických RCT s adaptivním designem (ATTACC, ACTIV- 4a, and REMAP- CAP) hodnotil terapeutickou dávku antikoagulace (v 90 % se jednalo o LMWH) proti obvyklé péči (definována jako standardní nebo intermediární dávka antikoagulancia) u hospitalizovaných pro covid-19 [19]. Autoři konstatují, že u kriticky nemocných nevedla terapeutická dávka antikoagulancia k vyšší pravděpodobnosti přežití do propuštění z nemocnice nebo menšímu počtu dnů orgánové podpory. Je zajímavé, že stejná studijní platforma ukázala vyšší počet dnů bez orgánové podpory u pacientů hospitalizovaných pro covid-19, jejichž stav nevyžadoval v okamžiku randomizace intenzivní péči léčených terapeutickou dávkou antikoagulace [20]. Tento zdánlivý rozpor je možné interpretovat tak, že antikoagulační léčba může mít potenciál bránit dalšímu zhoršování stavu u pacientů s covidem-19, jejichž stav vyžaduje hospitalizaci, ale ještě u nich nedošlo k rozvoji orgánového selhání vyžadujícím přístrojovou podporu (umělou plicní ventilaci nebo vasopresory). Studie ACTION randomizovala 615 hospitalizovaných pacientů s covidem-19 se zvýšenou hodnotou D-dimerů a porovnávala terapeutickou dávkou antikoagulancia (rivaroxaban 20 mg denně u většiny pacientů) na dobu 30 dnů se standardní profylaktickou antikoagulací [8]. Léčba terapeutickou dávkou antikoagulancia nesnížila letalitu, délku hospitalizace ani dobu podávání kyslíku. Novější studie HEP-COVID hodnotila terapeutickou dávku LMWH versus standardní

nebo intermediární dávku tromboprofylaxe u vysoce rizikových hospitalizovaných pacientů s elevací D-dimerů nad čtyřnásobek horního limitu nebo se skóre sepsí indukované koagulopatie ≥ 4 . Výsledky této studie kopírovaly zjištění ATTACC/ACTIV-4a/REMAP-CAP a ukázaly, že terapeutická dávka LMWH redukovala četnost trombembolismu a úmrtí ve srovnání s nižší dávkou antikoagulancia mezi rizikovými hospitalizovanými pacienty, ale tento efekt nebyl pozorován u kriticky nemocných na jednotkách intenzivní péče. Studie RAPID randomizovala hospitalizované pacienty nevyžadující intenzivní péči se zvýšenými D-dimery do terapeutické versus profylaktické dávky LMWH a nezjistila statisticky významný rozdíl v kompozitním výsledku (smrt, umělá plicní ventilace nebo přijetí na JIP, OR, 0,69; 95% CI, 0,43–1,10; p = 0,12), ale prokázala nižší počet trombembolických příhod a nižší 28denní letalitu v terapeutické větvi (OR, 0,22; 95% CI, 0,07–0,65; p = 0,006) [21].

Je obecně přijímaným faktem, že vyšší dávka antikoagulancia je spojena s vyšším rizikem krvácení. Brzy po zjištění faktu, že onemocnění covid-19 je zejména při těžším průběhu spojeno s vysokým rizikem VTE, bylo také prokázáno, že neobvykle vysoká je i četnost krvácivých komplikací dosahující v některých souborech až 20 % [22]. Ve zmiňované studii INSPIRATION byla u kriticky nemocných dostávajících intermediární nebo terapeutickou dávku antikoagulace incidence závažného krvácení 2,5 % versus 1,4 % při standardní dávce [5]. Ve studii REMAP-CAP, ACTIV-4a, and ATTACC byla pozorována incidence závažného krvácení 3,8 % v terapeutické větvi versus 2,3 % ve větvi s běžnou léčbou [19]. Podobně ve studii HEP-COVID došlo k závažnému krvácení ve 4,7 % případů v terapeutické větvi versus 1,6 % ve standardní větvi [9]. Citovaná data zdůrazňují velkou důležitost pečlivého posouzení poměru rizika krvácení a přínosu prevence trombembolismu.

Asociace mezi zvýšenou hladinou D-dimerů a mortalitou byla prokázána velmi brzy po objevení nemoci covid-19 [23]. Pravděpodobným mechanismem je dočasná převaha prokoagulačních dějů (manifestující se mj. zvýšenou hladinou D-dimerů) v rámci silné zánětové reakce na přítomnost viru SARS-CoV-2. Míra asociace maximální hodnoty D-dimerů se středně dobou 180denní mortalitou nalezená v naší práci přispívá k pochopení podílu prokoagulačních dějů na klinickém výsledku pacientů s covidem-19.

Nejvýznamnější limitací naší práce je její retrospektivní charakter. Výsledky mohou být zkresleny řadou faktorů, zejména znalostí hodnot D-dimerů, kdy vyšší hodnoty mohly vést ošetřující lékaře k uplatnění strategie prevence VTE pomocí intermediární nebo terapeutické dávky LMWH. Výsledky naší práce ukazují, že maximální hodnoty D-dimerů ve skupině pacientů, jimž byla podávána intermediární nebo terapeutická dávka LMWH, byly významně vyšší ve srovnání s pacienty, kteří dostávali standardní profylaktickou dávku LMWH. Tímto zkreslením lze vysvětlit vyšší výskyt VTE ve skupině pacientů léčených vyšší dávkou antikoagulancia. Vyšší hodnoty D-dimerů byly navíc významně asociovány s letalitou pacientů, což dále ztěžuje interpretaci výsledků. Nicméně i na základě našich observačních dat a se znalostí všech limitací lze rozumně soudit (a potvrzují to i další již citované práce), že vyšší dávkování LMWH není