

HEMORAGICKÉ KOMPLIKÁCIE POČAS UŽÍVANIA ANTIKOAGULAČNEJ LIEČBY U PACIENTOV S KORONAVÍRUSOVÝM OCHORENÍM KAZUISTIKY

Miklóšová M.,¹ Kováč I.,¹ Belák J.,¹

¹II. chirurgická klinika UPJŠ LF a UNLP, Košice

Cieľ Ochorenie COVID-19 vyvolané koronavírusom 2 (SARS-CoV-2) a jeho liečba je asociovaná s rozvojom hemoragických komplikácií. V tomto článku uvádzame konkrétne prípady 3 pacientov s ochorením Covid-19 liečených na II. chirurgickej klinike UPJŠ LF a UNLP pre život ohrozujúce krvácanie v atypických lokalizáciách počas užívania antikoagulačnej liečby.

Materiál a metodika V predkladanej štúdií bol retrospektívne vyhodnotený súbor 3 pacientov, ktorí boli hospitalizovaní na II. chirurgickej klinike UPJŠ LF a UNLP v Košiciach pre život ohrozujúce krvácanie v časovom období od 1.1.2022 do 1.4.2022. Na vyhľadávanie pacientov bol použitý nemocničný informačný systém KNIS a záznamy z operačných kníh v období v uvedenom období. Laboratórne parametre, obrazová dokumentácia, operačná liečba a informácie o priebehu hospitalizácie boli vyhledané za použitia KNIS a operačných záznamov.

Výsledky Priemerný vek pacientov bol 71,33 roka. Dvaja pacienti vystupujúci v kazuistikách boli muži, jedna žena. Všetci pacienti sa anamnesticky liečili na ochorenie, ktoré ich predisponovalo k vzniku hypokoagulačného stavu buď spontánneho, alebo indukovaného aplikáciou antikoagulancií. Všetci pacienti s ochorením Covid-19 si vyžadovali hospitalizáciu, počas ktorej im bola aplikovaná antikoagulačná liečba. Jedna pacientka užívala v domácich podmienkach LMWH Fraxiparine forte (nadroparín) aplikovaný v dávke 1mg/kg hmotnosti sc. 1x denne. Jeden pacient v domácich podmienkach užíval warfarín s perhospitalizačným prechodom na LMWH v terapeutickú dávku Fraxiparine 0,8ml sc. 2x denne vzhľadom na vznik pľúcnej embólie. Jeden pacient vzhľadom na stav po kardiopulmonálnej resuscitácii (KPR) užíval preventívnu dávku Fraxiparine 0,6 ml sc. 1x denne. Lokalizáciou šlo o krvácanie v oblasti hrudnej, brušnej steny a oblasti stehna. Všetci pacienti boli pri prijíme cirkulačne nestabilní, vyžadovali si objemovú resuscitáciu, vazopresorickú podporu, podanie transúznych prípravkov. Pacientom v čase krvácania bola vysadená antikoagulačná liečba a boli podávané hemostyptiká v pravidelných intervaloch za účelom zastavenia aktívneho krvácania. Vzhľadom na lokalizáciu a rozsah krvácania si vyžadovali operačné riešenie. Všetci pacienti zvládli pooperačné obdobie a boli preložení na iné pracovisko za účelom komplexnej terapie. Vo všeobecnosti je udávané oveľa menšie riziko rozvoja hemoragických príhod ako príhod tromboembolických. Zaujímavý je vznik pľúcnej embólie vzápätí komplikovaný rozvojom masívnej hemoragickej príhody u pacienta v kazuistike č.2.

Diskusia Ochorenie Covid-19 je asociované s vznikom hyperkoagulačného stavu a jeho komplikácií ako: pľúcna embólia, hlboká žilová trombóza, ischemická cievná mozgová príhoda, akútna ischemia končatiny, mezenterická ischemia a ischemické poškodenie myokardu. Predpokladom je vplyv viacerých faktorov asociovaných s koronavírusovou infekciou. Profylaktické použitie LMWH predstavuje nepostrádateľnú súčasť liečby. Vznik hemoragickej diatézy u pacientov s ochorením Covid-19 súvisí s neadekvátnou aktiváciou fibrinolýzy alebo s aplikáciou antikoagulancií. Ako prostriedok na usmernenie intenzity antikoagulačného manažmentu sa odporúča sledovanie sérových hladín faktora anti-Xa. Otázkou naďalej ostáva podávanie LMWH u pacientov s rozvinutou hemoragickou komplikáciou.

Záver Pacienti s ochorením Covid-19 sú ohrození vznikom tromboembolických, ale aj hemoragických komplikácií. Po aplikácii antikoagulačnej liečby, či už profylaktickej alebo terapeutickej, môže vzniknúť až život ohrozujúce krvácanie na atypických miestach, preto dôkladné klinické vyšetrenie a monitoring pacientov je veľmi dôležitý. Je veľmi dôležité zväziť indikačné kritéria podávania antikoagulačnej liečby.

KLúčové slová: COVID-19, koagulopatia, hematóm

Úvod

SARS-CoV-2 je RNA vírus, ktorý je zodpovedný za celosvetovú pandémiu od konca roka 2019. Infekcia Covid-19 postihuje predovšetkým dýchací systém, čo vedie k vírusovej pneumónii. Poškodenie pľúc je sprostredkované väzbou proteínu SARS-CoV-2 na receptor angiotenzín konvertujúceho enzýmu-2 (ACE-2) na povrchu endotelu a takto vírus preniká do bunky. Následne prostredníctvom transmembránovej serínovej proteázy 2 (TMPRSS2) alebo cestou katepsínu L dochádza k aktivácii SARS-CoV-2 S proteínu (spike proteín). Po vstupe vírusu do bunky sa spúšťa replikácia a diseminácia vírusu do dýchacích ciest. Dominantne sa vírus šíri do pľúc, avšak šírenie je možné

do všetkých tkanív, ktoré exprimujú ACE-2 (tenké črevo, hrubé črevo, mozog, srdce, obličky, cievy endotel) [5].

Celkovo infekcia Covid-19 môže viesť k patológii viacerých orgánových systémov prostredníctvom viacerých mechanizmov. Jedným z mechanizmov je priama vírusová invázia (aktiváciou ACE-2 receptora), druhý mechanizmus súvisí so systémovou zápalovou odpoveďou (SIRS) spôsobenou dysreguláciou cytokínov, ktoré vedú k zvýšenej vaskulárnej permeabilite a extravazácii neutrofilov a lymfocytov v kombinácii s väzbou vírusu na endotelové bunky. Výsledkom je vznik vaskulitídy a vaskulopatie. Posledným mechanizmom je Covid-19 asociovaná koagulopatia, ktorá sa vyznačuje počiatočným zvý-

šením D-diméru a fibrinogénu a vedie k vaskulárnej tromboze a parenchýmovému krvácaniu [4].

Koronavírusové ochorenie (COVID-19) je asociované s viacerými život ohrožujúcimi komplikáciami, ktoré často klinický priebeh ochorenia alterujú [7]. Koagulopatia bola zistená ako prominentná črta ochorenia COVID-19. Pomerne vysoký výskyt tromboembolických komplikácií (pľúcna embólia, hlboká žilová trombóza, ischemická cievná mozgová príhoda, akútna ischemia končatiny, akútna trombóza portálnej žily, akútna mezenterická ischemia a ischemické poškodenie myokardu) vzniká v teréne koagulopatie [2]. Na vzniku koagulopatie sa podieľa niekoľko mechanizmov a to: hyperkoagulabilita, hyperviskozita, zápal, poškodenie endotelu [8]. Koagulopatie s rôznymi vlastnosťami sú často potencované iatrogennými zásahmi, ktoré zvyšujú riziko vzniku hemoragických príhod, tým pádom aj úmrtnosť pacientov na toto ochorenie. Podávanie nízkomolekulárnych heparínov sa stalo štandardom liečby koronavírusovej infekcie ako prevencia vzniku tromboembolizmu. Pacienti na niektorej forme antikoagulačnej liečby sú predisponovaní k rozvoju krvácajúcich komplikácií rozsahu malého krvácania až po život ohrožujúce [7].

V tomto článku prezentujeme 3 konkrétne prípady PCR Covid-19 pozitívnych pacientov, u ktorých vzniklo život ohrožujúce krvácanie.

Covid-19 asociovaná koagulopatia

COVID-19 asociovaná koagulopatia postihuje rovnako žilový aj arteriálny systém. Vyvíja sa v dôsledku aktívacie koagulačného systému niekoľkými faktormi, ktoré ovplyvňujú Virchowovu triádu (endotelitída, hyperkoagulopatia a stáza). Už samotná indukcia zápalu môže viesť k hyperkoagulačnému stavu aktiváciou koagulačnej kaskády a inaktiváciou antikoagulačnej dráhy a fibrinolýzy. Hypoxia v teréne intersticiálnej pneumónie môže viesť k vazokonstrikcii a hyperviskozite krvi [8].

Endotel zohráva dôležitú úlohu pri sprostredkovaní neutrofilného zápalu a mikrovaskulárnej trombózy. Endotelové bunky inhibujú zrážanie krvi produkciou antikoagulačných látok (proteoglykány, heparán sulfát, tromboomodulín, von Willebrandov faktor (vWF)). Taktiež syntetizujú a uvoľňujú oxid dusnatý (NO), ktorý inhibuje aktiváciu krvných doštičiek [8]. Aktiváciou endotelu cez ACE2 receptor dochádza k expresii tkanivového faktoru, aktivácii trombocytov, zvýšenej produkcii von Willebrandovho faktoru a faktoru VIII. Endotelová dysfunkcia pôsúva vaskulárny endotel z antikoagulačného do prokoagulačného stavu [5]. Endotel je aktivovaný aj vplyvom prozápalových cytokínov, hypoxiou, komplementom a extracelulárnymi pascami neutrofilov, čo vedie k uvoľneniu vWF a P-selektínu. VWF podporuje vznik trombu väzbou na receptory trombocytov, a tak aktivuje adhéziu a agregáciu krvných doštičiek. Stav môže viesť k rozvoju trombotickej mikroangiopatie. Zvýšené sérové hladiny fibrinogénu potencujú vznik intravaskulárnej trombózy [8].

Trombocytopenia pri infekcii COVID-19 je zvyčajne mierna, je to dané vyššou produkciou trombopoetínu v pečeni a nadmernou produkciou krvných doštičiek megakaryocytmi v pľúcach. Ak sa vyskytne významná trombo-

cytopenia, je spôsobená konzumpciou trombocytov tvorbou pľúcnych trombov. Infekcia COVID-19 nadmerne aktivuje trombocyty, čo tiež zohráva úlohu v trombogeneze. Trombocytom chýbajú receptory SARS-CoV-2 ACE2, aktivácia krvných doštičiek je sprostredkovaná zvýšenou tvorbou tromboxánu [8].

Dráha komplementu je dôležitou súčasťou vrodeneho obranného systému a pomáha pri odstraňovaní vírusov. Nadmerná aktivácia komplementu vedie k mikrovaskulárnemu poškodeniu a tromboze. Po naviazaní SARS-CoV-2 na ACE2 receptory dochádza k down-regulácii, čo vedie k akumulácii angiotenzínu II a angiotenzínu. Vysoká hladina angiotenzínu II a angiotenzínu vedie ku vzniku reaktívnych foriem kyslíka a aktivácii komplementu. Komplement aktivuje trombocyty, endotel, indukuje sekréciu tkanivového faktoru, vWF faktora a P-selektínu. Lektínová dráha aktivuje trombín a inhibitor fibrinolýzy [8].

Pre COVID-19 asociovanú koagulopatiu (CAC) spôsobenú zápalom je charakteristická aktivácia intravaskulárnej koagulácie a vznik mikrovaskulárnej trombózy. Zvýšená hladina D-diméru je negatívnym predikčným faktorom. Hoci CAC vykazuje určité podobnosti s disseminovanou intravaskulárnou koagulopatiou, počet krvných doštičiek je zvyčajne zachovaný (Tab. 1), koagulačné časy sú zvyčajne normálne alebo minimálne predĺžené a trombóza je častejšia ako krvácanie. Krvácanie je nezvyčajné, ale môže byť závažným problémom u kriticky chorých pacientov [8]. Nerovnováha medzi koagulačným a fibrinolytickým systémom môže v konečnom dôsledku viesť k vzniku hemoragickej diatézy. Ďalším predpokladom vzniku je zvýšenie hladín prozápalových cytokínov v sére (systémová cytokínová búrka), ktoré priamo korelujú so vznikom trombózy alebo hemoragickej diatézy. Rozsiahle poškodenie endotelových buniek vírusom, hypoxiou, či patologická aktivácia trombocytov na jeho povrchu v konečnom dôsledku vedú k jeho funkčnému poškodeniu, poruche mikrocirkulácie a krvácaniu [6].

Table 1 Differences between disseminated intravascular coagulopathy (DIC) and Covid-19 induced coagulopathy (CAC) [8]

Parametres	DIC	CAC
D-dimér	elevated	slightly increased
Fibrinogén	decreased	slightly increased
Protrombin time	mostly elevated	stadard
Activated partial thromboplastin time	mostly elevated	stadard
Antitrombin	decreased	elevated
Platelets	decreased	stadard, slightly ecreased
Fibrin degradation products	elevated	elevated
vWF	elevated	elevated
Consumption coagulopathy	yes	no
Clinical manifestation	bleeding	trombosis

Antikoagulačná liečba

Miera trombotických príhod a s tým spojená úmrtnosť je pri ťažkom priebehu ochorenia COVID-19 vysoká. Dostupné odporúčania udávajú, že antikoagulačná liečba pri ochorení Covid-19 prispieva k zlepšeniu prežívania, znižuje incidencia trombotických príhod a celkovú úmrtnosť. Aplikácia nízkomolekulárnych heparínov významne znižuje riziko vzniku trombembolizmu u pacientov s infekciou Covid-19 sa stala súčasťou liečby koronavírusovej infekcie [1]. Heparín má aj niekoľko ďalších potenciálnych výhod ako jeho antivirotický efekt. Väzba heparínu so spike proteínom zabraňuje vstupu vírusu do bunky a preventívne bráni poškodeniu endotelu [8].

U pacientov s akútnym ochorením COVID-19, ktorí nemajú podozrenie alebo potvrdenú trombembolickú príhodu, Americká hematologická spoločnosť 2021 odporúča aplikáciu profylaktickej dávky nízkomolekulárneho heparínu (LMWH) pred tromboprofylaxiou strednej intenzity alebo terapeutickú intenzitu u hospitalizovaných pacientov. Výnimkou pre aplikáciu LMWH je prítomnosť aktívneho krvácania, trombocytopenia pod $25 \times 10^9/l$ alebo pokles fibrinogénu pod $0,5 \text{ g/l}$. Pacienti s kontraindikáciou farmakologickej profylaxie by mali dostávať mechanickú tromboprofylaxiu. Farmakologická trombo-profylaxia u ambulantných pacientov s infekciou COVID-19 sa bežne neodporúča. Je potrebné zvážiť tromboprofylaxiu u pacientov s rizikovými faktormi vzniku hlbokej žilovej trombózy (HŽT). Terapeutická dávka antikoagulácií sa má použiť len u pacientov s verifikovanou HŽT [8].

Štúdie zaoberajúce sa koronavírusovou infekciou poukazujú na fakt, že ochorenie COVID-19 je asociované nie len s výskytom trombembolickej komplikácie ale aj komplikácií hemoragických. Avšak súčasný výskyt je veľmi raritný. Aplikácia antikoagulačnej liečby v terapeutickú dávku LMWH predstavuje rizikový faktor, ktorý potencuje vznik hemoragických komplikácií u pacientov s ochorením Covid-19 [9].

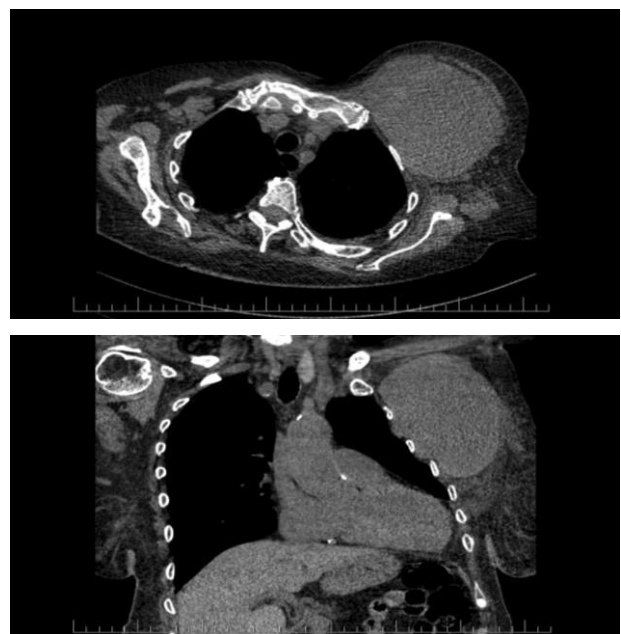
Materiál a metódy

II. chirurgická klinika UPJŠ LF a UNLP Košice bola v priebehu pandémie COVID-19 reprofelizovaným pracoviskom, ktoré vykonávalo lekársku starostlivosť o chirurgických pacientov s COVID-19 potvrdenou infekciou v Košiciach a v spádovej oblasti východného Slovenska. V predkladanej štúdii boli retrospektívne vyhodnotené kazuistiky 3 pacientov, ktorí boli hospitalizovaní na reprofelizovaných oddeleniach II. chirurgickej kliniky UPJŠ LF a UNLP v Košiciach, pre život ohrozujúce krvácanie na atypických miestach v časovom období od 1.1.2022 do 1.4.2022. U pacientov bola sledovaná riziková anamnéza vzniku hemoragickej diatézy, priebeh a liečba koronavírusovej infekcie a vstupné hodnoty zápalových markerov a parametrov koagulácie (Tab.2). Na vyhľadávanie pacientov bol použitý nemocničný informačný systém KNIS a záznamy z operačných kníh v období v uvedenom období. Laboratórne parametre, obrazová dokumentácia, operačná liečba a informácie o priebehu hospitalizácie boli vyhľadané za použitia KNIS a operačných záznamov.

Kazuistika č.1

71-ročná pacientka s ochorením COVID-19 (pozitívny PCR test) bola prijatá na reprofelizovanú covid JIS II. chirurgickej kliniky LF UPJŠ a UNLP pre anémiu ťažkého stupňa, vzhľadom na recentnú anamnézu vredu bulbu duodena po úspešnej hemostáze, bolo predpokladané gastrointestinálne krvácanie. Anamnesticky sa pacientka lieči na dlhodobo perzistujúcu fibriláciu predsieni, prekonala NCMP v pravom karotickom povodí v decembri 2011, bola v sledovaní hematológa pre trombofílny stav. Doma užívala profylaktickú dávku nízkomolekulového heparínu (LMWH) Fraxiparine forte 0,6 ml, ktorý bol podávaný subkutánne jedenkrát denne podľa štandardných pokynov. Vstupná hodnota hemoglobínu (Hg) pri prijíme bola 77 g/l . Vzhľadom na cirkulačnú instabilitu bola nutná aplikácia vazopresora (noradrenalín) v dávke 1 mg v 10 ml roztoku kontinuálne rýchlosťou 2 ml/hod. a podanie transfúzií prípravkov. Urgentné gastroscopické vyšetrenie nepotvrdilo krvácanie z tráviaceho traktu. Súbežne pri fyzikálnom vyšetrení pacientky bola objavená de novo obrovská palpčne bolestivá rezistencia v oblasti ľavého prsníka približných rozmerov $15 \times 10 \text{ cm}$. Realizované ultrazvukové vyšetrenie hrudnej steny (USG) opisuje solídnu, ostro ohraničenú, hypoechogénnu kolekciu tekutiny pod pektorálnymi svalmi približného objemu 1000 ml . Nativne CT hrudníka verifikuje obrovský hematóm hrudnej steny vľavo ventrolaterálne pod pektorálnymi svalmi (Fig.1). Pacientke bola nasadená hemostyptická terapia a antiagogačná liečba bola vysadená. Po realizácii predoperačných vyšetrení bola v celkovej anestézii vykonaná incízia, evakuácia hematómu, redonova drenáž a sutúra. Pacientka si ešte v skorom pooperačnom období vyžadovala vazopresorickú podporu, anémia bola naďalej korigovaná opakovaným podávaním krvných derivátov. Drény boli pri minimálnej sekrécii extrahované, rana sa zhojila per primam intentionem. Po stabilizácii stavu bola do liečby pridaná preventívna dávka LMWH. Pacientka bola následne v stabilizovanom stave preložená na geriatrické oddelenie.

Figure 1 Computer toography (CT) of the chest

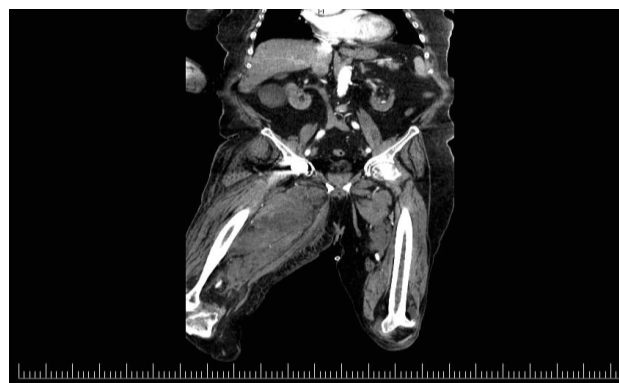
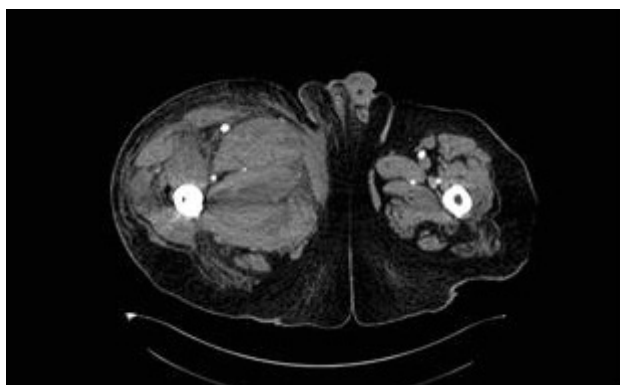


Expansive fluid collection of the chest wall on the left ventrolaterally below the pectoral muscles approximately 13x9.3 cm in the axial plane, 19x9.7 cm in the sagittal plane, the formation propagates into the infraclavicular area, the axilla area, extends into the area of left breast (source: archive of II-nd surgery department Faculty of Medicine UPJŠ and UNLP)

Kazuistika č.2

80-ročný pacient s ochorením COVID-19 (pozitívny PCR test) bol prvotne hospitalizovaný na reprofilizovanom covid oddelení IV. internej kliniky LF UPJŠ a UNLP pre dyspnoe, bolesť na hrudníku, suchý dráždivý kašeľ, hypokoagulačný stav v teréne prewarfarinizácie. Zobrazovacími diagnostickými metódami bola verifikovaná bilaterálne intersticiálna koronavírusová pneumónia s bilaterálnou pľúcnou embolizáciou. Pacient bol po stabilizácii INR prevedený na terapeutickú aplikáciu LMWH Fraxiparine 0,8 ml, ktorý bol podávaný subkutánne dvakrát denne podľa štandardných pokynov. Na 12. deň hospitalizácie dochádza k vzniku hematómu v oblasti pravého stehna a rýchlemu rozvoju hemoragického šoku. CT pravej dolnej končatiny verifikuje 2 obrovské hematómy o veľkosti 17,5x7,7x4,4 cm v m. adductor longus, 22x8x7 cm v m. adductor magnus (Fig. 2). Pacient bol urgentne preložený na reprofilizovanú covid JIS II. chirurgickej kliniky LF UPJŠ a UNLP. Pri prijíme bola prítomná porucha vedomia v zmysle soporu, centralizácia obehu, mramorovanie kože, chladné akrá, cirkulačná nestabilita. Hypotenzia bola korigovaná aplikáciou vysokých dávok vazopresora (noradrenalín) v dávke 1 mg v 10 ml roztoku kontinuálne rýchlosťou 8ml/hod. Vstupná hodnota hemoglobínu (Hg) pri prijíme bola 57g/l. Po náhrade krvných strát podaním transfúzných prípravkov bol v celkovej anestézii realizovaný výkon: incízia, evakuácia hematómov a tamponáda. Krvné straty boli naďalej korigované podaním transfúzných liečiv, hemostyptikami. Antikoagulačná liečba bola prechodne vysadená pre riziko prehĺbenia krvácania. Pre opakované krvácanie z operačnej rany boli nutné revízie rany s hemostázou až do sekundárnej súťury rany. Klinický stav komplikovaný rozvojom respiračnej insuficiencie v teréne nozokomiálnej bronchopneumónie a kardiálnej dekompenzácie bol zvládnutý konzervatívnou liečbou. Rana po resutúre sa hojila per primam intentionem. Postupne bol do liečby pridaný LMWH v preventívnej, následne terapeutickej dávke. Pacient bol v stabilizovanom stave preložený na geriatrické oddelenie.

Figure 2 CT of the right lower limb



2 bulky hematomas of 17.5x7.7x4.4 cm in the adductor longus, 22x8x7 cm in the adductor magnus present in the entire thigh area

(source: archive of IInd surgery clinic Faculty of Medicine UPJŠ and UNLP)

Kazuistika č.3

63-ročný pacient s ochorením COVID-19 (pozitívny PCR test) bol prijatý na reprofilizované covid oddelenie II. chirurgickej LF UPJŠ a UNLP pre zakrvácanie do oblasti brušnej steny vľavo. Subjektívne pacient pri prijíme neudával žiadne ťažkosti. Počas hospitalizácie na klinike infektológie (príčinou bola klostrídiová enterokolitída), užíval preventívnu dávku LMWH Fraxiparine 0,6 ml, ktorý bol podávaný subkutánne raz denne podľa štandardných pokynov. Prvotne realizované USG brušnej steny potvrdzuje prítomnosť koagulovaného hematómu brušnej steny vľavo. CT vyšetrenie opisalo prítomnosť hematómu v oblasti m. iliopsoas sin. o veľkosti 21x6x8 cm (Fig. 3). Pri prijíme bol pacient hypotenzný, tachykardický, bola nutná vazopresorická podpora (noradrenalín) v dávke 1 mg v 10 ml roztoku kontinuálne rýchlosťou 2ml/hod. Vstupná hodnota hemoglobínu (Hg) pri prijíme bola 79g/l. Po náhrade krvných strát podaním transfúzných prípravkov bol v celkovej anestézii realizovaný výkon: laparotómia, incízia retroperitonea, evakuácia hematómu, drenáž. Krvné straty boli naďalej korigované podaním transfúzných prípravkov, hemostyptikami. Antikoagulačná liečba bola prechodne vysadená pre riziko prehĺbenia krvácania. Operačná rana sa hojila per primam intentionem. PVC drén bol extrahovaný. Na 7. pooperačný deň bol do liečby pridaný LMWH v preventívnej dávke, následne v terapeutickej dávke. Pacient bol v stabilizovanom stave prepustený do ambulantnej liečby.

Figure 3 CT of the abdomen





Coagulated hematoma in the area of left iliopsoas muscle, size 21x6x8 cm
(source: archive of II-nd surgery department Faculty of Medicine UPJŠ and UNLP)

Table 2 Summary of important parameters in relation to bleeding in 3 patients on the day of admission

Bleeding time parameters	Case report No.1	Case report No.2	Case report No.3
Age	71 years	80 years	63 years
Gender	female	male	male
Anamnesis	persistent atrial fibrillation, increased F VIII reactivity, vWFAg, history of gastrointestinal bleeding	persistent atrial fibrillation	liver cirrhosis
Bleeding / trauma	01/2022 (duodenal bulb ulcer)		
Symptoms	general weakness, black stools (use of iron preparations)	difficulty breathing, impaired consciousness, signs of hemorrhagic shock	abdominal pain
Hemoglobin (Hg) g/l/	77	57	79
Covid 19 test	PCR positivity, Antigen negativity	PCR positivity, Antigen positivity	PCR positivity, Antigen negativity
Pneumonia/ pulmonary embolism	no	bilateral interstitial pneumonia, bilateral pulmonary embolism	no
Intubation	no	no	no
Antibiotic therapy	Cefuroxim	Cefotaxim + Metronidazol	Vankomycín + Gentamycín + Metronidazol
Leukocytes (WBC) K/mm ³	17.5	18.32	24.60
Platelets (PLT) K/mm ³	193	90	250
PT/INR %	1.19 / 75 %	1.32 / 67 %	1.14 / 82%
Fibrinogen g/l	3.66	2.47	6.61
D- dimer mg/l	not examined	0.397	2.46
CRP mg/l	13.44	13.62	259
PCT ug/l	not examined	0.144	22.75
IL ng/l	66.87	65.68	199
Anti Xa IU/ml	0.38	1.97	not examined
Anticoagulant treatment	fraxiparine forte (nadroparine) 0.6 ml sc. once a day (preventive dose)	he took warfarin at home, during the hospital Fraxiparine 0.8ml sc. twice a day (therapeutic dose) due to pulmonary embolism	during hospitalization Fraxiparine 0.6 ml once daily (preventive dose)

Výsledky

Priemerný vek pacientov bol 71,33 roka. Dvaja pacienti vystupujúci v kazuistikách boli muži, jedna žena. Všetci pacienti sa anamnesticky liečili na ochorenie, ktoré ich predisponovalo k vzniku hypokoagulačného stavu buď spontánneho, alebo indukovaného aplikáciou antikoagulantov. Všetci pacienti s ochorením Covid-19 si vyžadovali hospitalizáciu, počas ktorej im bola aplikovaná antikoagulačná liečba. Jedna pacientka užívala v domácich podmienkach LMWH Fraxiparine forte aplikovaný v dávke 1mg/kg hmotnosti sc. 1x denne. Jeden pacient v domácich podmienkach užíval warfarín s perhospitalizačným prechodom na LMWH v terapeutickú dávku Fraxiparine 0,8ml sc. 2x denne vzhľadom na vznik pľúcnej embólie. Jeden pacient vzhľadom na stav po kardiopulmonálnej resuscitácii (KPR) užíval preventívnu dávku Fraxiparine 0,6 ml sc. 1x denne. Lokalizáciou šlo o krvácanie v oblasti hrudnej, brušnej steny a oblasti stehna. Všetci pacienti boli pri prijímaní cirkulačne nestabilní, vyžadovali si objemovú resuscitáciu, vazopresorickú podporu, podanie transfúzií prípravkov. Pacientom v čase krvácania bola vysadená antikoagulačná liečba a boli podávané hemostyptiká v pravidelných intervaloch za účelom zastavenia aktívneho krvácania. Vzhľadom na lokalizáciu a rozsah krvácania si vyžadovali operačné riešenie. Pooperačné obdobie bolo u všetkých nami prezentovaných pacientov bez závažných komplikácií. Všetci pacienti boli po ukončení chirurgickej liečby preložení na doliečovacie oddelenia eventuálne prepustení do ambulantnej starostlivosti.

Diskusia

Ochorenie Covid-19 je asociované so vznikom koagulopatie. Príčinou je najčastejšie poškodenie endotelu, cytokínová búrka alebo vznik diseminovanej intervaskulárnej koagulácie [4]. Americká hematologická spoločnosť a Medzinárodná spoločnosť pre trombózu a hemostázu odporúčajú profylaktické použitie LMWH, ktorý zabraňuje mikrovaskulárnej trombóze v pľúcnych cievach. Krvácanie je u pacientov s COVID-19 menej časté ako trombóza, ale môže sa vyskytnúť, najmä v teréne systémovej antikoagulačnej liečby. Vznik hemoragickej diatézy má multifaktoriálny pôvod a súvisí s neadekvátnou aktiváciou fibrinolýzy alebo s aplikáciou antikoagulantov [2].

U pacientov je potrebné brať do úvahy správne indikačné kritéria preventívnej alebo terapeutickú aplikáciu antikoagulantov. Denné monitorovanie biomarkerov hemokoagulácie (D-diméru, PT, počet trombocytov, fibrinogénu, anti X-a) sa ako prostriedok na usmernenie intenzity antikoagulačného manažmentu neodporúča. Ak D-dimér a fibrinogén vykazujú stúpajúci trend, mali by sa denne monitorovať. Elevácia D-diméru naznačuje závažné ochorenie a zlú prognózu. Vyšetrenie anti-Xa je dôležité pre stanovenie hladín heparínu v sére a napomáha určiť, či sa pacient nachádza v preventívnom alebo terapeutickom okne. Výber a dávka antikoagulantov musí byť titrovaná podľa stavu renálnych funkcií [10].

Americká hematologická spoločnosť (ASH) odporúča, aby všetci hospitalizovaní pacienti s COVID-19 dostávali farmakologickú tromboprofylaxiu nízkomolekulárnym heparínom (LMWH) pokiaľ riziko krvácania nepre-

vyšší riziko trombózy. Otázkou naďalej ostáva podávanie LMWH u pacientov s rozvinutou hemoragickou komplikáciou [9].

V našej sérii kazuistik bola pacientom aplikovaná preventívna a terapeutická dávka nízkomolekulárneho heparínu. U všetkých pacientov došlo k rozvoju významných hemoragických príhod na atypických miestach. U pacientov v čase epizódy krvácania neboli prítomné rizikové faktory ako DIC, trombocytopenia, nízka hladina sérového fibrinogénu a anamnézu traumy.

Záver

Pacienti s ochorením Covid-19 sú ohrození vznikom trombembolických, ale aj hemoragických komplikácií. Po aplikácii antikoagulačnej liečby, či už profylaktickej alebo terapeutickú, môže vzniknúť významné ba až život ohrožujúce krvácanie na atypických miestach, preto dôkladné klinické vyšetrenie a monitorovanie pacientov je veľmi dôležité. Je veľmi dôležité zvážiť indikačné kritéria podávania antikoagulačnej liečby.

Literatúra

1. Araki, H., Sekino, M., Akabame, S. et al.: Hemorrhagic complications and thromboembolism during anticoagulant therapy in a coronavirus disease patient. *Med Case Rep Study Protoc.* 2, 2021, (2):55. doi:10.1097/MD9.000000000000055.
2. Balraj Singh, B. et al.: COVID-19 and bleeding at unusual locations: Report of four cases. *Hematol Transfus Cell Ther.* 43, 2021, (2):214-18. Doi: 10.1016/j.htct.2021.01.007.
3. Cuker, A. et al.: American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Adv.* 5, 2021, (3):872-88. doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003763.
4. Daly, S.R., Nguyen, A.V., Zhang, Y. et al.: The relationship between COVID-19 infection and intracranial hemorrhage: A systematic review. *Brain Hemorrhages.* 2, 2021, (4):141-50. ISSN 2589-238X, https://doi.org/10.1016/j.hest.2021.11.003.
5. Kováč, I. et al.: Periférna arteriálna okluzívna choroba (PAD) u pacientov s infekciami Covid-19: naše 3-mesačné skúsenosti. *Ateroskleróza.* XXV, 2021, (3-4):1583-588, ISSN 21335-2253.
6. Palumbo, D., Guazzarotti, G. et al.: Spontaneous Major Hemorrhage in COVID-19 Patients: Another Brick in the Wall of SARS-CoV-2-Associated Coagulation Disorders?. *JVIR.* 31, 2020, (9): 1494-496 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32768277/.
7. Reisi-Vanani, V., Lorigooini, Z., Dayani, M.A. et al.: Massive intraperitoneal hemorrhage in patients with COVID-19: a case series. *J Thromb Thrombolysis.* 52, 2021, 338-44. https://doi.org/10.1007/s11239-021-02447-x.

8. Sarkar, M., Madabhavi, I.V. et al.: Covid-19 and coagulopathy. Clin Respir J. 15, 2021, (12):1259-274. doi.org/10.1111/crj.13438.
9. Taleja, H., Nair, V., Yadav, S. et al.: Spontaneous Hematomas in COVID-19 Patients on Low-Molecular-Weight Heparin. Dubai Med J. 4, 2021, 285-290. doi: 10.1159/000518931.
10. Tang, N. et al.: Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 18, 2020, (4):844-47.

HEMORRHAGIC COMPLICATIONS DURING ANTICOAGULANT THERAPY IN A CORONAVIRUS DISEASE PATIENT - CASE REPORTS

Miklóšová M., Kováč I., Belák J.

Aim Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) -induced COVID-19 disease and its treatment is associated with hemorrhagic complications. In this article, we present specific cases of 3 patients with Covid-19 diseases treated on IIInd surgical clinic of the UPJS LF and UNLP for life-threatening bleeding in atypical locations during the use of anticoagulant therapy.

Materials and methods In the present study is retrospectively evaluated a group of 3 patients who were hospitalized at IIInd surgical clinic of Faculty of Medicine UPJS and UNLP in Košice for life-threatening bleeding in the period from 1.1.2022 to 1.4.2022. The KNIS hospital information system and records from operating books in the period were used to search for patients. Laboratory parameters, picture documentation, surgical treatment and information on the course of hospitalization were searched using KNIS and surgical records.

Results The mean age of the patients was 71.33 years. The two patients in the case reports were male, one female. All patients were treated anamnestically for a disease that predisposed them to develop a hypocoagulant state, either spontaneous or induced by anticoagulants. All patients with Covid-19 required hospitalization during which they received anticoagulant therapy. One patient received LMWH Fraxiparine forte (nadroparine) at home administered at a dose of 1 mg / kg sc. once a day. One patient at home received warfarin with a perhospital transition to LMWH at a therapeutic dose of Fraxiparine 0.8 ml sc. twice a day due to pulmonary embolism. One patient received a prophylactic dose of Fraxiparine 0.6 ml sc once a day due to cardiopulmonary resuscitation (CPR). The localization of involved bleeding was in the chest, abdominal wall and thigh area. All patients were circulatory unstable at admission, requiring volume resuscitation, vasopressor support, and transfusion drugs. Patients were discontinued anticoagulant therapy at the time of bleeding and were given hemostyptics at regular intervals to stop active bleeding. Due to the location and extent of the bleeding, they required a surgical solution. All patients survived the postoperative period and were transferred to another workplace for complex therapy. In general, there is a much lower risk of developing haemorrhagic events than thromboembolic events. Interesting is the emergence of pulmonary embolism immediately complicated by the development of a massive hemorrhagic event in a patient in Case No. 2.

Discussion Covid-19 is associated with hypercoagulable status and its complications such as: pulmonary embolism, deep vein thrombosis, ischemic stroke, acute limb ischemia, mesenteric ischemia, and ischemic myocardial damage. The influence of several factors associated with coronavirus infection is a prerequisite. Prophylactic use of LMWH is an indispensable part of treatment. The development of haemorrhagic diathesis in patients with Covid-19 is associated with inadequate activation of fibrinolysis or the application of anticoagulants. Monitoring of serum anti-Xa levels is recommended as a means of guiding the intensity of anticoagulant management. The use of LMWH in patients with advanced hemorrhagic complications remains an issue.

Conclusion Patients with Covid-19 are at risk for thromboembolic as well as hemorrhagic complications. After the application of anticoagulant treatment, whether prophylactic or therapeutic, life-threatening bleeding in atypical areas can occur, so thorough clinical examination and monitoring of patients is very important. It is very important to consider the indicative criteria for the administration of anticoagulant therapy.

Key words: COVID-19, coagulopathy, hematoma

Žiadny z autorov nemá potencionálny konflikt záujmov.

MUDr. Monika Miklóšová,
II. chirurgická klinika UPJŠ LF a UNLP.
Rastislavova 43, 041 90 Košice
E-mail: monikamiklosova3185@gmail.com