

## **Αυξημένος κίνδυνος θρομβώσεων στη νόσο COVID-19: πρόσφατα δεδομένα για τη διάγνωση, πρόληψη και θεραπευτική αντιμετώπιση**

Πολύ νωρίς από την έναρξη της πανδημίας διαπιστώθηκε ότι η σοβαρή νόσος COVID-19 εκτός από την προσβολή του αναπνευστικού συστήματος μπορεί να συνδυάζεται με μια υπερπηκτική κατάσταση που μπορεί να εκδηλωθεί ως εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή ή και θρόμβωση των μικρών αγγείων.

Πραγματικά τέτοιες θρομβωτικές εκδηλώσεις έχουν περιγραφεί έως και σε 30% των ασθενών με σοβαρή COVID-19 νόσο. Οι Καθηγητές της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Μαριάννα Πολίτου** και **Θάνος Δημόπουλος** (Πρύτανης ΕΚΠΑ), συνοψίζουν τα πρόσφατα δεδομένα που αφορούν αυτή την επιπλοκή.

Είναι ενδιαφέρον ότι μια πρόσφατη μελέτη από την Κίνα που δημοσιεύθηκε το Δεκέμβριο στο International Journal of Infectious Diseases όπου εξέτασαν ένα μικρό αριθμό ασθενών από την Κίνα με ήπια πνευμονία από Sars-Co-V διαπίστωσε την ύπαρξη θρόμβωσης στο 82.6% των ασθενών (19/23) χρησιμοποιώντας αξονική υπολογιστική πνευμονική αγγειογραφία (CTPA CT pulmonary angiography) αναδεικνύοντας τη σημασία της λανθάνουσας θρόμβωσης ακόμα και σε ασθενείς με ήπια πνευμονία.

Η υπερπηκτικότητα της νόσου COVID-19 οφείλεται στην υπερφλεγμονώδη κατάσταση, την «καταιγίδα κυτταροκινών» που επιπλέκει σε πολλές περιπτώσεις τη νόσο και γι αυτό την ονομάζουμε

“ανοσοθρόμβωση”. Αποτέλεσμά της είναι η ενεργοποίηση και η φλεγμονή του ενδοθηλίου που οδηγεί σε θρόμβωση των μικρών αγγείων αρχικά του πνεύμονα και στη συνέχεια και άλλων οργάνων.

Τα πιο χαρακτηριστικά εργαστηριακά ευρήματα αυτής της υπερπηκτικής κατάστασης είναι το αυξημένο ινωδογόνο και τα αυξημένα D-Dimers (δ-διμερή, που είναι προϊόντα διάσπασης του θρόμβου και δείχνουν ότι κάπου στον οργανισμό υπάρχουν θρόμβοι οι οποίοι αποδομούνται). Σε πιο σοβαρές μορφές της νόσου μπορεί να παρατηρηθεί και παράταση των χρόνων πήξης PT (χρόνος θρομβίνης) και APTT (χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης) γι αυτό και συστήνεται η μέτρηση αυτών των παραμέτρων ανά 48 ώρες. Ειδικά για τα D-Dimers μια αύξηση 6 φορές πάνω από την ανώτερη φυσιολογική τιμή (δηλαδή 3.000 μg/ml) μπορεί να θεωρηθεί ως υψηλός κίνδυνος για θρόμβωση. Σφαιρικές δοκιμασίες πήκτικότητας όπως η θρομβοελαστογραφία θα μπορούσαν να ανιχνεύσουν αυτή την υπερπηκτική κατάσταση και να καθοδηγήσουν την αντίστοιχη αντιπηκτική αγωγή αλλά δεν είναι ευρέως διαθέσιμες και δεν συστήνονται προς το παρόν από κατευθυντήριες οδηγίες ιατρικών εταιρειών.

Σε μια πρόσφατη δημοσίευση στο Cleveland Clinic Journal of Medicine όπου καταγράφεται η εμπειρία της κλινικής του Cleveland στην διάγνωση και την αντιμετώπιση της θρόμβωσης του COVID-19 προτείνεται η χρήση του υπερηχογράφηματος παρά τη κλίνη του ασθενούς και στα δύο κάτω άκρα (POCUS, point of care ultrasound examination) σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για την ανίχνευση πιθανής θρόμβωσης για να αποφεύγεται η μετακίνηση των ασθενών

προς τα ακτινολογικά τμήματα για την πραγματοποίηση αγγειογραφίας και για να ελαχιστοποιηθεί η έκθεση του υγειονομικού προσωπικού. Λαμβάνοντας υπόψη αυτή την κατάσταση της υπερπηκτικότητας συστήνεται η προφυλακτική χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής ( ηπαρίνης και κυρίως χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης) σε όλους τους νοσηλευόμενους ασθενείς με νόσο COVID-19. Είναι γνωστό ότι η ηπαρίνη εκτός από τις αντιθρομβωτικές της ιδιότητες έχει και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες ( αναστέλλει την ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων, προσδένεται σε κυτταροκίνες και ελαττώνει την ενεργοποίηση του ενδοθηλίου) παρεμβαίνοντας με αυτό τον τρόπο στην εξέλιξη της «ανοσοθρόμβωσης» .

Υπάρχουν πολλές μελέτες οι οποίες προτείνουν ότι η προφυλακτική δόση ηπαρίνης μπορεί να μην επαρκεί σε συγκεκριμένους ασθενείς και γ'αυτό να χρειάζονται ενδιάμεσες ακόμα και θεραπευτικές δόσεις ηπαρίνης ως αντιπηκτική αγωγή. Προς το παρόν λόγω απουσίας αποτελεσμάτων από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές πολλές ιατρικές εταιρίες όπως η Αμερικάνικη Εταιρεία Αιματολογίας και η Διεθνής Εταιρεία για τη Θρόμβωση και τη Αιμόσταση δεν συνιστούν πιο εντατικοποιημένα πρωτόκολλα θρομβοπροφύλαξης.

Στην κλινική του Cleveland προτείνεται: α)η χορήγηση προφυλακτικής δόσης ηπαρίνης σε όλους τους νοσηλευόμενους ασθενείς με D-Dimers < 3 μg/ml αλλά και η παρακολούθηση των επιπέδων των D-Dimers κάθε 2 ημέρες β)ενδιάμεση δόση θρομβοπροφύλαξης σε ασθενείς με D-Dimers > 3 μg/ml και αρνητικό υπερηχογράφημα και γ) θεραπευτική δόση σε αυτούς τους ασθενείς που υπάρχει τεκμηριωμένο επεισόδιο θρόμβωσης. Στους τελευταίους η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται τουλάχιστον για 3 μήνες ενώ για τις άλλες

κατηγορίες η προφύλαξη πρέπει να συνεχίζεται και μετά από την έξοδο τους από το Νοσοκομείο για χρονικό διάστημα που μπορεί να φτάσει τις 40 ημέρες ειδικά εάν δείκτες όπως τα D-Dimers παραμένουν υψηλοί ή συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες που μπορούν να οδηγήσουν σε υπερπηκτικότητα (όπως καρκίνος, ακινησία κ.α.)

Σε ότι αφορά στην αντιμετώπιση της υπερπηκτικότητας της νόσου COVID-19 μένουν ακόμα πολλά ερωτήματα να απαντηθούν γι' αυτό και δεν υπάρχει συμφωνία στις κατευθυντήριες οδηγίες που έχουν εκδοθεί μέχρι σήμερα από τις ιατρικές εταιρείες. Πρέπει να περιμένουμε τα αποτελέσματα των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών που βρίσκονται σε εξέλιξη τόσο για τη χρήση ( δόση, διάρκεια χορήγησης) των αντιπηκτικών όπως η ηπαρίνη, των νεώτερων αντιπηκτικών (δαβιγατράνη, ριβαροξαμπάμη, απιξαμπάνη) αλλά και των αντιαιμοπεταλικών φαρμάκων όπως η ασπιρίνη τόσο σε νοσηλευόμενους αλλά και σε εξωτερικούς ασθενείς με COVID-19.