

## ANTITROMBOTICKÁ PROFYLAXE U NEMOCNÝCH S COVID-19

### ÚVOD A PATOFYZIOLOGIE KOAGULOPATIE PŘI COVID-19

*J.Gumulec, A.Bulíková, R.Malý et al.*

- a) Shrnutí argumentů pro vytvoření přehledného doporučeného postupu.
- b) Shrnutí argumentů pro vytvoření této rozšířené verze přehledného doporučeného postupu
- c) Patofyziologie koagulopatie při COVID-19

### ULTRAZVUKOVÝ SCREENING VTE DOLNÍCH KONČETIN A LABORATORNÍ MONITOROVÁNÍ

*R.Malý, M.Penka, J.Gumulec et al.*

- d) Není doporučován rutinní screening VTE pomocí bedside ultrazvuku dolních končetin nebo jen na základě elevace D-dimerů.
- e) Dynamické zvyšování koncentrace d-dimerů, prodlužování protrombinového času, pokles počtu destiček pod  $100 \times 10^9/L$ , koncentrace fibrinogenu pod 2 g/L nebo známky intravaskulární hemolýzy či syndromu uvolnění cytokinů mohou být indikátorem vysokého rizika, potřeby soustředěného sledování a vodítkem pro volbu intenzivnější léčby.

### ANTITROMBOTICKÁ PROFYLAXE U PACIENTŮ HOSPITALIZOVANÝCH NA STANDARDNÍCH LŮŽKÁCH

*A.Bulíková, R.Malý, T.Kvasnička et al.*

- a) Zavedená udržovací antikoagulační ani protideštičková léčba nemá být během hospitalizace pro COVID-19 přerušována, pokud to nevynutí průběh onemocnění. K zavedené protideštičkové léčbě má být přidána profylaktická dávka LMWH, pokud není riziko krvácení.
- b) Rutinní profylaxe pomocí UFH nebo LMWH je indikována po pečlivém zhodnocení krvácivých rizik. Je preferován LMWH ve standardních profylaktických dávkách dle SPC jednotlivých přípravků (např. enoxaparin 40 mg, dalteparin 5000 IU, nadroparin 3800 IU jednou denně).
- c) Intermediární dávka LMWH (např. enoxaparin 40 mg nebo dalteparin 5000 IU dvakrát denně, nadroparin u osob do 70 kg tělesné hmotnosti 3800 IU, nad 70 kg 5700 jednou denně) má být zvažována u vysoce rizikových kriticky nemocných pacientů a může být zvažována u ostatních hospitalizovaných pacientů.

*Poznámka: je třeba mít na vědomí, že neexistují spolehlivá data pro rutinní podávání intermediární nebo terapeutické dávky antikoagulancia.*

- d) VTE profylaxe by měla být modifikována u nemocných s extrémní hmotností (váha pod 40 kg nebo nad 100 kg) nebo závažnou trombocytopenií (pod  $50 \times 10^9/L$ ) nebo u nemocných se závažnou renální insuficiencí (C kreat pod 30 ml/min).

*Poznámka: U pacientů s vysokým rizikem krvácení, s počtem destiček pod  $30 \times 10^9/L$  nebo s renální insuficiencí s glomerulární filtrací pod 30 mL/minutu je indikována úprava profylaktického režimu: u pacientů s mírným a středně těžkým průběhem UFH nebo adjustovaná dávka LMWH (např. enoxaparin 20 mg jednou denně nebo dalteparin 2500 IU jednou denně), resp. u kriticky nemocných UFH nebo adjustovaná dávka LMWH (např. enoxaparin 40 mg jednou denně nebo dalteparin 5000 IU jednou denně).*

### ANTITROMBOTICKÁ PROFYLAXE U HOSPITALIZOVANÝCH KRITICKY NEMOCNÝCH (JIP, KARIM)

*J.Gumulec, J.Bláha, A.Bulíková, M.Penka et al.*

- a) Důsledná profylaxe pomocí UFH nebo LMWH ve středních dávkách je indikována po pečlivém zhodnocení krvácivých rizik. Pacienti s obezitou (BMI  $\geq 30$ ) by měli mít o 50 % vyšší dávky profylaxe.
- b) U imobilních pacientů na UPV je doporučováno zvážení terapeutických dávek UFH nebo LMWH s adekvátním laboratorním monitorováním.

- c) Je vhodné kombinovat farmakologickou profylaxi s mechanickými metodami (například intermitentní pneumatické komprese...).
- d) U vybraných kriticky nemocných pacientů (mladí nemocní s kritickým průběhem a novými trombotickými projevy přes zavedenou profylaxi LMWH nebo UFH, nemocní se známým antifosfolipidovým syndromem s triple pozitivitou...) je na zvážení přidání protidestičkové léčby (100 mg acetylsalicylové kyseliny denně) po pečlivém zhodnocení krvácivých rizik.

*Poznámka: pacienti s vysokým rizikem trombóz mohou profitovat z dávky LMWH adjustované dle anti-Xa (standardní profylaxe 0,2-0,4 IU/mL versus adjustovaná dávka s anti-Xa nad 0,4 IU/mL versus antikoagulační dávka 0,6-1,0 IU/mL) – důležité u pacientů s těžkou renální insuficiencí, morbidní obezitou, u gravidních žen, s novou trombotickou příhodou vzniklou přes zavedenou profylaxi... – u pacientů s preexistujícím prodloužením APTT má být antikoagulační léčba UFH monitorována anti-Xa s cílovým rozmezím 0,3-0,7 IU/mL.*

## DÉLKA ANTITROMBOTICKÉ PROFYLAXE U HOSPITALIZOVANÝCH NEMOCNÝCH

*T.Kvasnička, R.Malý, A.Buliková et al.*

- a) LMWH lze použít pro extendovanou profylaxi.
- b) DOAC lze použít jako alternativní volbu pro extendovanou profylaxi\*
- c) Extendovaná profylaxe je zvažována u všech hospitalizovaných nemocných s COVID-19 ve vysokém riziku (skóre  $\geq 4$  nebo 2 nebo 3 + elevace D-dimerů – viz. tabulka).
- d) Délka tromboprophylaxe po propuštění by měla být minimálně 14 dní.

*\* Alternativní podávání DOAC v profylaxi VTE je aktuálně mimo schválené indikace v SPC jednotlivých přípravků v České republice a není hrazeno ZP. V mimořádných případech (např. hypersenzitivita na LMWH) lze použít DOAC – off label indikace. Pacient musí s formou úhrady (samoplátce) a s postupem souhlasit.*

Pro výpočet rizika ve vztahu k prolongované profylaxi lze použít tabulku – viz. níže

**Tabulka:** Prolongovaná profylaxe – interní nemocní: IMPROVE VTE risk score

Rizikový faktor VTE	VTE rizikové skóre
Předchozí VTE	3
Známa trombofilie	2
Současná paréza nebo paralýza dolní končetiny	2
Malignita	2
Pobyť na jednotce intenzivní nebo kardiologické péče	1
Kompletní imobilizace déle než 1 den	1
Věk nad 60 let	1

## ANTITROMBOTICKÁ PROFYLAXE U RIZIKOVÝCH NEMOCNÝCH LÉČENÝCH DOMA S VÝRAZNĚ OMEZENOU HYBNOSTÍ

*R.Malý, A.Buliková, T.Kvasnička et al.*

Neexistují randomizovaná data o prevenci VTE v domácím prostředí.

- a) Domníváme se, že by symptomatictí COVID-19 pozitivní pacienti s vysokým rizikem VTE (anamnéza proximální hluboké žilní trombózy a/nebo plicní embolie bez antitrombotické medikace, jedinci se závažnou trombofilii: homozygot FVL, homozygot PT20210A, kombinovaný heterozygot PT20210A/FVL, deficit antitrombinu, proteinu S, proteinu C a antifosfolipidový syndrom s triple pozitivitou, taktéž bez antitrombotické medikace) a s omezenou hybností mohli profitovat z profylaktických dávek LMWH po pečlivém zhodnocení krvácivých rizik. Riziko VTE jistě bude vyšší,

pokud bude mít nemocný další rizika pro VTE (obezita, závažné městnavé srdeční selhávání, závažné plicní onemocnění, aktivní malignitu a věk nad 75 let).

- b) Domníváme se, že by symptomatictí COVID-19 pozitivní pacienti s nakupením rizikových faktorů (více než 1 rizikový faktor: obezita, kouření, dyslipidémie, cukrovka, vyšší věk...) mohli profitovat z protidestičkové léčby (100 mg acetylsalicylové kyseliny denně) po pečlivém zhodnocení krvácivých rizik.

*Poznámka: Omezená hybnost (imobilizace) je definována jako neschopnost samostatné chůze více než 30 minut denně. Pozor na riziko hemoragických komplikací acetylsalicylové kyseliny při současném užívání ibuprofenu při horečkách.*

## **PŘERUŠENÍ FARMAKOLOGICKÉ PROFYLAXE / LÉČBY A ŘEŠENÍ HEMORAGICKÝCH KOMPLIKACÍ**

*A.Bulíková, J.Gumulec, J.Bláha, R.Malý, T.Kvasnička et al.*

Přerušení farmakologické profylaxe je doporučeno u pacientů s trombocytopenií pod  $25 \times 10^9/L$  nebo koncentrací fibrinogenu pod 0,5 g/L a přerušení antikoagulační léčby při trombocytopenii pod  $30-50 \times 10^9/L$  nebo koncentraci fibrinogenu pod 1,0 g/L.

U dlouhodobě antikoagulovaných pacientů s COVID-19, kteří vyvinuli DIC (možnou nebo potvrzenou) s krvácením je třeba přehodnotit indikaci dosavadní antikoagulace, rizika úpravy dávky nebo typu antitrombotika nebo přerušení antikoagulace.

Při aktivním krvácení je doporučeno podání transfuze destičkových přípravků s cílem udržet počet destiček nad  $50 \times 10^9/L$ , podání plazmy (15-25 mL/kg) je-li PT-R nebo APTT-R nad 1,5 nebo fibrinogen pod 1,5 g/L, resp. podání koncentráту fibrinogenu u pacientů s perzistující těžkou hypofibrinogenemií pod 1,5 g/L. Podání koncentráту faktorů protrombinového komplexu je na zvážení v případě těžké koagulopatie a potřeby redukovat riziko oběhového přetížení nebo když nelze použít plazmu.

V případě vysokého rizika krvácení je na zvážení transfuze destičkových přípravků s cílem udržet počet destiček nad  $20 \times 10^9/L$ . Tranexamové kyselina nemá být u DIC v rámci COVID-19 asociované koagulopatie rutinně podávána.

### **Abecední seznam zkratk:**

*APTT – Activated Partial Tromboplastine Time  
APTT-R – Activated Partial Tromboplastine Time Ratio  
BMI – Body Mass Index  
C kreat – clearance kreatininu  
COVID-19 – COroNaVirus Disease 2019  
DIC – Disseminated Intravascular Coagulation  
DOAC – Direct Oral AntiCoagulants  
FVL – Factor V Leiden*

*IU – International Unit  
LMWH – Low Molecular Weight Heparin  
PT-R – Prothrombin Time Ratio  
PT20210A – prothrombin 20210A  
SPC – Summary of Product Characteristics  
UFH – Unfractionated heparin  
VTE – venózní tromboembolismus  
ZP – zdravotní pojišťovna*

### **Literatura:**