



Názov:

**Odporúčaná postup Slovenskej
angiologickej spoločnosti k profylaxii
venózneho tromboembolizmu u pacientov
s infekciou COVID-19**

Autori:

MUDr. Ivar Vacula, PhD.

doc. MUDr. Denisa Čelovská, PhD.

MUDr. Katarína Dostálová, PhD., MPH

MUDr. Andrej Džupina, PhD., MBA

doc. MUDr. Mária Rašiová, PhD.

prof. MUDr. Viera Štvrtinová, CSc.

doc. MUDr. Juraj Maďarič, PhD., MPH

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Odporúčaný postup Slovenskej angiologickej spoločnosti k profylaxii venózneho tromboembolizmu u pacientov s infekciou COVID-19

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre PpVP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
021	12. marec 2021	Schválené	15. máj 2021

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:

MUDr. Ivar Vacula, PhD.; doc. MUDr. Denisa Čelovská, PhD.; MUDr. Katarína Dostálová, PhD. MPH; MUDr. Andrej Džupina, PhD., MBA; doc. MUDr. Mária Rašiová, PhD.; prof. MUDr. Viera Štvrtinová CSc.; doc. MUDr. Juraj Maďarič, PhD., MPH.

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných postupov pre výkon prevencie a odporúčaných postupov pre výkon prevencie MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre PpVP a patientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; Inštitút zdravotníckej politiky; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.

Odborní koordinátori: MUDr. Peter Bartoň; MPH; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA;

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre PpVP: MUDr. Peter Bartoň; Rastislav Bilík MSc.; Mgr. Milada Eštoková; PharmDr. Tatiana Foltánová; PhDr. Zuzana Gavalierová; Mgr. Eva Klimová; PhDr. Kvetoslava Kotrbová; PhDr. Mária Lévyová; Mgr. Gabriela Švecová Cveková; Mgr. Katarína Mažárová; prof. MUDr. Mariana Mrázová; doc. PhDr. Mgr. Róbert Ochaba; MUDr. František Podivinský; Mgr. Iveta Rajničová Nagyová; MUDr. Eva Sabolová; Mgr. Robert Ševčík, PhD.; MUDr. Adriana Šimková; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH, MBA; MUDr. Valéria Vasiľová; Mgr. Hana Wijntjes; doc. MUDr. Viliam Žilínek;

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Gabriela Tamášová; Ing. Vladislava Konečná; Mgr. Sabína Brédová; Mgr. Tomáš Horváth; Mgr. Michal Kratochvíla, PhD.; Ing. Martin Malina; PhDr. Dominik Procházka; Ing. Andrej Bóka; doc. MUDr. Alexandra Bražinová; RNDr. Jaroslava Brňová, PhD. Mgr.; JUDr. Lucia Dubravská; Mgr. Martin Fero, PhD.; Mgr. Miroslav Hečko; JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD.; JUDr. Peter Rohaľ, PhD.; Mgr. Zuzana Škvarková, PhD.; JUDr. Marcela Virágová, MBA

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: "Tvorba nových a inovovaných postupov pre výkon prevencie a ich zavedenie do medicínskej praxe" (kód NFP312041R239)

Kľúčové slová

COVID-19, venóznym tromboembolizmus, hlboká žilová trombóza, pľúcna embólia, antikoagulačná liečba, profylaxia

Zoznam skratiek a vymedzenie základných pojmov

APTT	(aktivovaný) parciálny tromboplastínový čas
ASA	kyselina acetylosalicylová
CT AG	CT- angiografické vyšetrenie
CUS	kompresívna ultrasonografia
DSS	domov sociálnych služieb
Fbg	Fibrinogén
HŽT/PE/VTE	hlboká žilová trombóza/pľúcna embólia/venóznym tromboembolizmus
CHOCHP	chronická obštrukčná choroba pľúc
INR	international normalized ratio
JIS/ARO/UPV	jednotka intenzívnej starostlivosti/anesteziologicko-resuscitačné oddelenie/umelá pľúcna ventilácia
LMWH	heparíny s nízkou molekulovou hmotnosťou
Tr	Trombocyty
UFH	nefrakcionovaný heparín

Úvod

Infekčné ochorenie, tzv. novým koronavírusom známe ako COVID-19 je najmä pri ťažších priebehoch spojené s masívnou imunologickou odpoveďou. Súčasťou cytokínovej búrky je aj nežiaduca aktivácia zrážania krvi s klinickými dôsledkami v podobe významne zvýšeného rizika výskytu hlbokéj žilovej trombózy a pľúcnej embólie (venóznym tromboembolizmus – VTE), ako aj arteriálnych aterotrombotických príhod. Účelom tohto dokumentu je zdieľanie odporúčania – stanoviska špecialistov, ktorých konsenzus má pomôcť v optimálnej prevencii VTE u pacientov s COVID-19.

V súčasnej situácii pri nedostatku overených dát a postupov prináša denná klinická prax zdravotníckych zariadení používanie rôznych tromboprolifaktických dávok, často rutinné použitie stredných a vyšších dávok LMWH. Cieľom tohto stanoviska je uviesť dáta s podporou súčasnej medicíny dôkazov, pričom viaceré aktuálne prebiehajúce štúdie napomôžu zjednoteniu budúcich postupov a zlepšeniu tromboprolifaxie u hospitalizovaných pacientov, ako aj u časti rizikových chorých s COVID-19 ošetrovaných v domácej starostlivosti.

Diagnostika/Postup určenia diagnózy

Ultrazvukový skrining hlbokéj žilovej trombózy (HŽT) u asymptomatických chorých (bez klinických príznakov HŽT) sa neodporúča. Naopak, včasná kompresívna ultrasonografia (CUS) pri akomkoľvek klinickom podozrení na hlbokú žilovú trombózu, alebo pri pátraní po zdroji embolizácie, je indikovaná tak rýchlo ako sa dá na danom pracovisku realizovať, optimálne pomocou „bed-side“ ultrazvuku. Pri zvýšených hodnotách D-dimérov je indikácia

CUS v kompetencii ošetrojúceho lekára, klinické znaky HŽT/PE je však naďalej potrebné vnímať ako najsilnejší podnet k CUS vyšetreniu. CUS vyšetrenie má optimálne realizovať angiológ alebo rádiológ (konsenzuálne stanovisko).

Laboratórne znaky vedúce k úvahe o intenzifikácii tromboprofylaxie: vzostup hladiny D-dimérov, predĺženie protrombínového času, pokles počtu krvných doštičiek (Tr) pod $100 \times 10^9/l$, alebo hladiny fibrinogénu (Fbg) pod 2 g/l, znaky intravaskulárnej hemolýzy, či syndrómu cytokínovej búrky. Posúdenie týchto parametrov môže vyžadovať konzílium hematológa.

Ostatné časti diagnostiky VTE – indikácia CT pulmoangiografie, echokardiografického vyšetrenia a podobne, ostávajú bez zmien voči bežnej praxi a všeobecne známym odporúčaniam.

Hospitalizovaní pacienti s COVID-19

Štandardné oddelenia (mimo JIS/ARO/UPV)

Chronická – udržiavacia antiagregačná/antikoagulačná liečba sa po prijatí pacienta pre COVID-19 nemá meniť ani prerušovať, ale v prípade antiagregačnej liečby, ak nie je prítomné vysoko zvýšené riziko krvácania, je potrebné pridať k antiagregačnej liečbe aj LMWH v tromboprofylaktickej dávke (napr. ku klopidogrelu 75 mg alebo ASA 100 mg pridať enoxaparin 40 mg alebo dalteparin 5000 IU alebo nadroparin 3800 IU 1 × denne s.c. u pacientov ≤ 70 kg a 5700 IU 1 × denne s.c. u pacientov > 70 kg). Je možné podávať aj nefrakcionovaný heparín (UFH), ale len v prípade núdze a nedostupnosti LMWH či inej kontraindikácie (alergia).

Neodporúčame navyšovanie dávky antikoagulačnej liečby/profylaxie u pacientov, ktorých stav sa nezhorší a nevyžaduje presun na JIS/ARO lôžka. V prípade vzostupu D-diméru odporúčame podávanie tromboprofylaktickej dávky LMWH, u pacientov s vysokým rizikom VTE a nízkym rizikom krvácania možno zvážiť pri vzostupe D-diméru $> 2,0$ aplikáciu plnej antikoagulačnej dávky.

Odporúčame redukciiu dávky LMWH u pacientov s extrémne nízkou hmotnosťou (pod 40kg), alebo u pacientov s východiskovými hodnotami Tr pod $50 \times 10^9/l$ – napr. na dalteparín 2500 j, enoxaparin 20 mg 1 × denne, fondaparinux 2,5 mg 1 x denne s.c.). U pacientov s trombocytopéniou pod $30 \times 10^9/l$ alebo s krvácavými prejavmi sa vyžaduje hematologické konzílium. U pacientov s pokročilou renálnou insuficienciou (klírens kreatinínu pod 30 ml/min.) odporúčame zvážiť podávanie dalteparínu v neredukovanej tromboprofylaktickej dávke alebo v prípade nutnosti kombinácie s antiagregačnou liečbou redukovať dalteparin na 2500 IU 1 × denne s.c.

JIS/ARO/UPV - intenzívna starostlivosť

Odporúčame dôslednú a rutinnú tromboprofylaxiu u ťažko chorých pacientov pri pravidelnom prehodnocovaní rizík krvácania. Indikovaná je tromboprofylaktická dávka LMWH (výnimočne UFH), u pacientov s BMI ≥ 30 je nutné zvažovať navýšenie dávky o 50 %.

U imobilizovaných pacientov na UPV počas doby imobilizácie odporúčame plnú terapeutickú dávku LMWH korigovanú na hmotnosť pacienta. Pri nutnosti kombinácie s antiagregačnou liečbou odporúčame zväžiť kontrolu anti-Xa aktivity a pridanie PPI (inhibítora protónovej pumpy). Stanovenie účinnosti pomocou anti-Xa aktivity považujeme za vhodné obzvlášť u obéznych pacientov a u gravidných pacientiek.

Ak sú k dispozícii prostriedky mechanickej tromboprofylaxie, je vhodné ich použiť v kombinácii s farmakologickou tromboprofylaxiou


Monitorovanie anti-Xa aktivity odporúčame u extrémne obéznych pacientov, v gravidite a tiež pri pokročilom renálnom zlyhávaní. U týchto pacientov je vhodné dávku LMWH (UFH) konzultovať s hematológom.

Predĺžená tromboprofylaxia po prepustení z hospitalizácie

LMWH v tromboprofylaktickej dávke (alebo NOAC/DOAC „off-label“) sa majú použiť u pacientov vo vysokom riziku VTE aj po prepustení do domácej starostlivosti po dobu 14 dní. Riziko možno odhadovať pomocou skórovacieho systému IMPROVE VTE skóre (viď nižšie v Tabuľke č. 1). Odporúčanie platí pre skupinu pacientov so skóre ≥ 4 , má sa zväžiť u pacientov so skóre nad 2 so súčasne zvýšenými D-dimérmami.

Odporúčame zväžiť predĺženie tromboprofylaxie do 4 - 6 týždňov u selektovanej skupiny pacientov s vysokým rizikom VTE (anamnéza VTE, trombofilný stav, obezita, imobilizácia, onkologické ochorenie, COVID-19 pneumónia, sepsa, zvýšený D-dimér > dvojnásobok hornej hranice normy) pri súčasne nízkom riziku krvácania, a to aj keď už odzneli symptómy ochorenia COVID-19.

Tabuľka č. 1: IMPROVE VTE skóre

 IMPROVE VTE skóre	
Rizikový faktor VTE	Skóre
Anamnéza prekonanej VTE príhody	3
Známa trombofília	2
Súčasná paréza/plégia dolnej končatiny	2
Malignita	2
Pobyt na JIS/ARO/UPV	1
Kompletná imobilizácia dlhšia ako 1 deň	1
Vek nad 60 rokov	1

Zhodnotenie rizika VTE a predĺženie/ukončenie farmakologickej trombopropylaxie je v kompetencii všeobecného lekára. Konziliárne môže do tohto rozhodovania vstupovať internista, infektológ, pneumológ, hematológ alebo angiológ.

VTE profylaxia u imobilizovaných pacientov s COVID-19 liečených v domácom prostredí

Nie je k dispozícii dostatočná EBM pre podporu rutínnej farmakologickej trombopropylaxie VTE v domácom prostredí.

Domnievame sa, že symptomatickí imobilizovaní pacienti s infekciou COVID-19 s pridruženými závažnými chronickými ochoreniami (srdcové zlyhávanie, CHOCHP, chronické ochorenie obličiek, aktívne reumatické alebo onkologické ochorenie), ako aj symptomatickí imobilizovaní pacienti po prekonanej VTE príhode alebo so známou trombofiliou, môžu profitovať z pridania trombopropylaktickej dávky LMWH po dobu trvania symptómov ochorenia COVID-19.

Odporúčame podávať trombopropylaktickú dávku najmä u imobilizovaných pacientov/klientov DSS so symptomatickým priebehom COVID-19 po dobu trvania symptómov ochorenia.

Posúdenie pomeru riziko/benefit je plne na ošetrojúcom všeobecnom lekárovi.

Konziliárne môže do tohto rozhodovania vstupovať internista, infektológ, pneumológ, hematológ alebo angiológ.

Prerušenie/ukončenie trombopropylaxie a liečba krvácivých komplikácií

U pacientov bez znakov aktívneho krvácania: prerušenie farmakologickej trombopropylaxie, či antikoagulačnej liečby alebo redukcia pôvodnej dávky LMWH sa všeobecne odporúča pri hodnote $Tr\ 30 - 50 \times 109/l$. K redukcii dávky už pri hodnotách Tr pod $100 \times 109/l$ možno

prístup u fragilných pacientov so zvýšenou pravdepodobnosťou krvácania a súčasným ochorením COVID 19 (napr. anamnéza krvácania do gastrointestinálneho traktu v minulosti, aktívne onkologické ochorenie s rizikom závažného krvácania, pooperačné stavy). V týchto prípadoch odporúčame konzultáciu hematológa. Pri náhlom poklese hodnôt Tr o 30 – 50 % východiskovej hodnoty po začatí profylaxie/liečby je rovnako nutná konzultácia hematológa.

Pri aktívnom krvácaní je okrem prerušenia antikoagulačnej liečby a tromboprofylaxie indikovaná substitúcia Tr s cieľom udržať ich hodnoty nad $50 \times 10^9/l$, pri predĺžení INR, resp. APTT nad 1,5 alebo poklese Fbg pod 1,5 g/l, substitúcia plazmy (15 – 25 ml/kg) alebo podanie koncentráту Fbg. V prípade závažného krvácania/koagulopatie a nemožnosti podania plazmy – napr. pri riziku objemového preťaženia, je po konziliárnej konzultácii hematológa indikované podanie koncentrátu faktorov protrombínového komplexu.

Neodporúčame rutinné podávanie kyseliny tranexamovej u pacientov s koagulopatiou navodenou pri infekcii COVID-19.

Odporúčania pre ďalší audit a revíziu štandardu

Prvý audit a revízia tohto štandardného postupu má prebehnúť o 3 mesiace po uvedení do platnosti, alebo pri známom novom vedeckom dôkaze o efektívnejšom preventívnom alebo intervenčnom prístupe v oblasti VTE v súvislosti s ochorením COVID-19. Pravidelné prehodnotenie bude prebiehať každé 3 mesiace od uvedenia do platnosti do uplynutia doby trvania rizika – ukončenia pandémie ochorenia COVID-19. Klinický audit, zber indikátorov a nástroje bezpečnosti pacienta budú doplnené pri revízii.

Literatúra

1. American Society of Hematology. COVID-19 and VTE/anticoagulation: frequently asked questions. June 23, 2020. <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vteanticoagulation>.
2. Barnes GD, Burnett A, Allen A et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *Journal of thrombosis and thrombolysis* 2020, 50(1), 72-81.
3. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(23):2950-73.
4. Cohen AT, Zaw HM, Alikhan R. Benefits of deep-vein thrombosis prophylaxis in the nonsurgical patient: The MEDENOX trial. *Semin Hematol.* 2001;38(2 Suppl 5):31-8.
5. Hughes S, Szeki I, Nash, MJ, Thachil J. Anticoagulation in chronic kidney disease patients—the practical aspects. *Clin Kidney J.* 2014; 7(5): 442-449.
6. Chow JH, Khana AK, Kethireddy S et al. Aspirin Use is Associated with Decreased Mechanical Ventilation, ICU Admission, and In-Hospital Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19. *Anesthesia and analgesia*, doi:10.1213/ane.
7. Li Y, Xu Y, Shi P et al. Antiplatelet/anticoagulant agents for preventing thrombosis event. in patients with severe COVID-19: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Altmore)* 2020, 99(32), e21380.
8. McElvaney OJ, Hobbs BD, Qiao D et al. A linear prognostic score based on the ratio of interleukin-6 to interleukin-10 predicts outcomes in COVID-19. *EBioMedicine*, 2020; 61, 103026.
9. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, Holley AB, Jimenez D, Le Gal G, Rali P, Wells P. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients with Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2020;158(3):1143-1163.
10. National Institutes of Health. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. 2020. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
11. Pavoni V, Gianesello L, Pazzi M et al. Venous thromboembolism and bleeding in critically ill COVID-19 patients treated with higher than standard low molecular weight heparin doses and aspirin: A call to action. *Thrombosis research* 2020; 196: 313-317.
12. Spyropoulos AC, Anderson FA Jr, FitzGerald G, Decousus H, Pini M, Chong BH, Zotz RB, Bergmann JF, Tapson V, Froehlich JB, Monreal M, Merli GJ, Pavanello R, Turpie AGG, Nakamura M, Piovella F, Kakkar AK, Spencer FA; IMPROVE Investigators. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest.* 2011 Sep;140(3):706-714

13. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, Levi M, Samama CM, Thachil J, Giannis D, Douketis JD; Subcommittee on Perioperative, Critical Care Thrombosis, Haemostasis of the Scientific, Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(8):1859-1865.
14. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5): 1023-6.

Poznámka:

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii, diagnostike alebo liečbe ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.

Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 15. mája 2021.

Vladimír Lengvarký
minister