

Tłumaczenie-Akademia Flebologii- vascedu.eu

Dr hab. n.med. Piotr Terlecki; Dr n. med. Karol Chakkour; Dr n. med. Grzegorz Borowski

W kooperacji z Société Française de Phlébologie

**PROFILAKTYKA I LECZENIE ŻYLNEJ CHOROBY ZAKRZEPOWO-ZATOROWEJ ORAZ KONTROLA HEMOSTAZY U PACJENTÓW HOSPITALIZOWANYCH Z COVID 19 .
NA PODSTAWIE WYTYCZNYCH GIHP (Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire –Grupa Robocza do Spraw Hemostazy Okołooperacyjnej) I GFHT (Groupe Français d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose - Francuska Grupa Badań nad Hemostazą i Zakrzepicą)**

Wersja skrócona (3 kwietnia 2020 r.)

Sophie Susen¹, Charles Ambroise Tacquard², Alexandre Godon³, Alexandre Mansour⁴, Delphine Garrigue¹, Philippe Nguyen⁵, Anne Godier⁶, Sophie Testa⁷, Pierre Albaladejo³, Yves Gruel⁸, w imieniu GIHP oraz GFHT.

¹ Uniwersyteckie Centrum Szpitalne w Lille, ² Uniwersyteckie Centrum Szpitalne w Strasburgu, ³ Uniwersyteckie Centrum Szpitalne w Grenoble, ⁴ Uniwersyteckie Centrum Szpitalne w Rennes, ² Uniwersyteckie Centrum Szpitalne w Strasburgu, ⁵ Uniwersyteckie Centrum Szpitalne w Reims, ⁶ Europejski Szpital Georges Pompidou w Paryżu, ² Uniwersyteckie Centrum Szpitalne w Strasburgu, ⁷ AO Istituti Ospitalieri w Cremonie, Włochy, ³ Uniwersyteckie Centrum Szpitalne w Grenoble, ⁸ Uniwersyteckie Centrum Szpitalne w Tours.

PRZEDMOWA

Zastosowanie heparyn drobnocząsteczkowych w profilaktyce żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych jest najlepszą opcją u pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19, ale wydaje się, że sposób ich dawkowania zgodny z obowiązującą rejestracją jest często niewystarczająco skuteczny, zwłaszcza u chorych w ciężkim stanie ogólnym i w przypadku otyłości.

Liczne, uzyskane niedawno, ale jeszcze nieopublikowane dane pochodzące z Francji i Włoch (Strasburg, Lille, Grenoble, Cremona-Włochy) wskazują, iż ostra zatorowość płucna występuje bardzo często u pacjentów hospitalizowanych z powodu infekcji Covid-19 i przekracza 10% spośród pacjentów wymagających intensywnej terapii.

Kontrola parametrów laboratoryjnych, w tym w szczególności hemostazy jest pomocna w leczeniu pacjentów, ponieważ pewne odchylenia w badaniach (zwłaszcza wzrost stężenia D-dimerów) korelują z najcięższymi postaciami klinicznymi oraz zwiększonym ryzykiem zakrzepicy.

Wczesne wykrywanie tych potencjalnie predykcyjnych anomalii, stanowiących potencjalną zapowiedź wystąpienia zakrzepicy może przyczynić się do wyboru optymalnej terapii przeciwzakrzepowej.

W tym kontekście, pomimo braku opublikowanych danych dowodowych, GIHP (Groupe d'intérêt en Hémostase Périopératoire – Grupa Robocza ds. Hemostazy Okołooperacyjnej) oraz GFHT (Groupe

Français d'études sur l'Hémostase et la Thrombose – Francuska Grupa badawcza nad Hemostazą i Zakrzepicą)- opracowały wytyczne profilaktyki żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych oraz metod kontroli hemostazy u pacjentów hospitalizowanych z COVID-19, mając na celu zapewnienie pomocy przy wdrażaniu optymalnych metod leczniczych.

Te Propozycje , skupione wokół czterech celów, przedstawionych w załączonej tabeli 1, będą podlegały systematycznym uaktualnieniom w zależności od zwiększania poziomu wiedzy na temat COVID-19.

CEL #1 OKREŚLIĆ POZIOM RYZYKA ZAKRZEPICY U PACJENTÓW Z COVID-19
--

1. **Określić występowanie poważnych czynników ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych**, w szczególności: **aktywna choroba nowotworowa** (leczenie w ciągu ostatnich 6 miesięcy), **niedawno przebyte (< 2 lata) incydenty zakrzepowo-zatorowe**.
Można uwzględnić także inne czynniki ryzyka takie jak: wiek > 70 lat, długotrwałe unieruchomienie, poślóg, wieloskładnikowa antykoncepcja doustna...).
2. **Określić i scharakteryzować czynniki ryzyka choroby zakrzepowej, które zdają się być decydujące w czasie zakażenia COVID-19**
 - ✓ ciężkość przebiegu COVID-19 przejawiająca się w intensywności leczenia: brak konieczności stosowania tlenoterapii (O₂), stosowanie tlenoterapii, stosowanie wysokoprzepływowego tlenoterapii donosowej lub mechanicznej wentylacji,
 - ✓ wskaźnik masy ciała (BMI).
3. **Wyodrębnić z tego 4 poziomy ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (tabela 1):**
 - a. **Ryzyko niskie:** pacjent niehospitalizowany, BMI < 30 kg/m², bez dodatkowych czynników ryzyka,
 - b. **Ryzyko średnie:** BMI < 30 kg/m² z lub bez dodatkowego czynnika ryzyka, bez potrzeby stosowania wysokoprzepływowego tlenoterapii donosowej ani sztucznej wentylacji,
 - c. **Ryzyko wysokie:**
 - BMI < 30 kg/m² z lub bez dodatkowego czynnika ryzyka, z wysokoprzepływową tlenoterapią donosową lub mechaniczną wentylacją,
 - BMI > 30 kg/m² bez dodatkowego czynnika ryzyka,
 - BMI > 30 kg/m² z dodatkowym czynnikiem ryzyka, bez potrzeby stosowania wysokoprzepływowego tlenoterapii donosowej ani mechanicznej wentylacji.
 - d. **Ryzyko bardzo wysokie:**
 - BMI > 30 kg/m² z dodatkowym czynnikiem ryzyka, z wysokoprzepływową tlenoterapią donosową lub mechaniczną wentylacją,
 - ciągle pozaustrojowe utlenowanie krwi (konfiguracja żylna-żylna lub żylna-tętnicza), (ECMO)
 - zakrzepice incydentalne bądź nawrotowe odcewnikowe
 - zakrzepice związane z hemofiltracją
 - wysokie wykładniki stanu zapalnego i/lub nadkrzepliwość, (np.: fibrynogen > 8 g/L lub D-dimery > 3 µg/ml lub 3000 ng/ml).

CEL #2 KONTROLOWAĆ HEMOSTAZĘ U HOSPITALIZOWANYCH PACJENTÓW Z COVID-19

1. Sprawdzać nie rzadziej niż co 48 godz. następujące parametry hemostazy: liczba ilość płytek krwi, wskaźnik protrombinowy (PT), fibrynogen oraz poziom D-dimerów.
2. W ciężkich przypadkach, w przypadku pogorszenia stanu klinicznego, małopłytkowości i/lub zmniejszenia stężenia fibrynogenu, należy zbadać również stężenie monomerów fibryny (jeśli wykonanie badania jest możliwe), czynników II i V oraz antytrombiny, w celu sprawdzenia, czy nie występuje zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego.

CEL #3 ZALECIĆ TERAPIĘ PRZECIWZAKRZEPOWĄ U PACJENTÓW Z COVID-19

1. **U wszystkich hospitalizowanych pacjentów** proponujemy (ze względu na ryzyko niestabilności i wzajemnego oddziaływania na siebie leków) **zastąpić doustną terapię przeciwzakrzepową prowadzoną** lekami z grupy antagonistów witaminy K (AVK) lub nowymi doustnymi antykoagulantami (NOAK) **lecniczymi dawkami heparyn drobnocząsteczkowych**.
2. **W przypadku średniego ryzyka zakrzepowego**, proponujemy zastosowanie profilaktyki heparyną drobnocząsteczkową (LMWH): na przykład, enoksaparyną 4000 UI/24 godz. lub tinzaparyną 3500 UI/24 godz. podanymi podskórnie. Fondaparynuks 2,5 mg/24 godz. podany podskórnie stanowi alternatywę, jeśli klirens kreatyniny (Clcr) jest wyższy niż 50 ml/min. W przypadku ostrej niewydolności nerek możemy zaproponować jako alternatywę względem kalcyparyny następujące leki: enoksaparynę 2000 UI/24 godz. podaną podskórnie w przypadku Clcr od 15 do 30 ml/min oraz tinzaparyna 3500 UI/24 godz. podaną podskórnie w przypadku Clcr od 20 do 30 ml/min.
3. **U pacjentów leczonych heparyną drobnocząsteczkową w standardowej dawce profilaktycznej, NIE zaleca się** kontrolować aktywności anty-Xa.
4. **W przypadku wysokiego ryzyka wystąpienia zakrzepicy** proponujemy zastosowanie profilaktyki heparyną drobnocząsteczkową w następujących wyższych dawkach: enoksaparyna 4000 UI/12 godz. podskórnie lub 6000 UI/12 godz. podskórnie, jeśli waga > 120 kg. W przypadku niewydolności nerek (Clcr < 30 ml/min) proponujemy zastosowanie heparyny niefrakcjonowanej w dawce 200 UI/kg/24 godz.
5. **U pacjentów leczonych dawkami heparyny drobnocząsteczkowej wyższymi niż standardowo stosowana dawka profilaktyczna**, proponujemy oznaczać aktywność anty-Xa 4 godziny po trzeciej iniekcji, i kontrolować ją systematycznie w przypadku niewydolności nerek, w celu zbadania ewentualnego przedawkowania (wartość progowa jest zmienna w zależności od stosowanej heparyny drobnocząsteczkowej) powodującego wyższe ryzyko krwotoku.
6. **W przypadku bardzo wysokiego ryzyka zakrzepicy proponujemy podawanie heparyn drobnocząsteczkowych w dawce terapeutycznej** np. enoksaparyny w dawce 100 UI/kg/12 godz. podskórnie, lub heparyny niefrakcjonowanej w dawce 500 UI/kg/24 godz. w przypadku ostrej niewydolności nerek.
7. **U wszystkich pacjentów otyłych (BMI > 30 kg/m²),** ze względu na wysokie i bardzo wysokie ryzyko wystąpienia zakrzepicy, proponowany jest następujący sposób podawania heparyny:

- a. enoksaparyna 4000 UI/12 godz. lub 6000 UI/12 godz. jeśli waga > 120 kg.
 - b. jeśli występuje dodatkowy czynnik ryzyka i stosuje się wysokoprzepływową tlenoterapię donosową lub wentylację wspomaganą: enoksaparyna 100 UI/kg (waga rzeczywista)/12 godz. podskórnie nie przekraczając 10.000 UI/12 godz. lub heparyna niefrakcjonowana 500 UI/kg/24 godz.
8. **U wszystkich pacjentów, którym podaje się heparynę niefrakcjonowaną (HNF)** należy kontrolować aktywność anty-X min. co 48 godz., oraz po każdej zmianie dawki jeśli ryzyko krwawienia zostało opanowane. Dawka powinna być utrzymana w granicach od 0,3 do 0,5 UI/ml . w razie potrzeby stosowania podwyższonych dawek profilaktycznych (dawka początkowa 200 UI/kg/24 godz.), i w granicach od 0,5 do 0,7 UI/ml w czasie terapii leczniczej (dawka początkowa 500 UI/kg/24 godz.).
 9. **Zastosowanie ciągłego pozaustrojowego utlenowania krwi (ECMO)** (konfiguracja żylna lub żylna-tętnicza) powoduje, że ryzyko powikłań zakrzepowych jest bardzo wysokie. Proponujemy więc stosowanie antykoagulacji w dawkach leczniczych heparyną niefrakcjonowaną od samego początku stosowania ciągłego pozaustrojowego utlenowania krwi (niezależnie od przepływu natleniania), w celu osiągnięcia wartości docelowej czynnika anty-Xa od 0,5 do 0,7 UI/mL.
 10. **W przypadku podwyższonych parametrów zapalnych lub wzmożonej aktywności prozakrzepowej** (np. fibrynogen > 8 g/L lub D-dimery > 3 µg/ml lub 3000 ng/ml) lub szybkiego narastania stężenia D-dimerów, proponujemy zastosowanie heparyn w dawkach leczniczych nawet przy braku klinicznych objawów zakrzepicy, biorąc pod uwagę podwyższone ryzyko krwawienia
 11. **W przypadku zastosowania heparyny niefrakcjonowanej,** zaleca się kontrolowanie co min. 48 godz. ilość płytek krwi. Przy zmniejszeniu tego wskaźnika o więcej niż 40% między 4-14 dniem terapii należy wykonać badania w kierunku potwierdzenia zespołu rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC) i małopłytkowości wywołanej heparyną (HIT)
 12. **W przypadku niewydolności wielonarządowej lub koagulopatii ze zużycia czynników krzepnięcia** z drastycznym zmniejszeniem stężenia fibrynogenu, liczby płytek krwi i wskaźnika czynnika V, należy zweryfikować dawkowanie heparyny ponieważ wiążą się one ze zwiększonym ryzykiem krwawienia.
 13. **Czas trwania oraz intensywność profilaktyki przeciwzakrzepowej** wymagają przeprowadzenia ponownej oceny w zależności od nasilenia infekcji i czynników ryzyka.

CEL #4 DZIAŁANIA INNE NIŻ TERAPIA PRZECIWKZRZEPOWA, KTÓRE NALEŻY PODJĄĆ W CELU ZAPOBIEŻENIA RYZYKU WYSTĄPIENIA ZAKRZEPICY
--

1. Przerwać wszelkie terapie hormonalne lub podobne (antykoncepcja hormonalna, zastępcza terapia hormonalna, tamoksyfen) u pacjentek z COVID-19 wymagających profilaktyki przeciwzakrzepowej.
2. Zorganizować bezpieczną i optymalną komunikację między oddziałami w których przebywają pacjenci z COVID-19 a laboratorium hemostazy i oddziałem intensywnej terapii w celu szybkiego przekazywania wyników badań biochemicznych (zwłaszcza liczby płytek krwi, fibrynogenu, D-dimerów i anty-Xa), umożliwiającego również szybkie dostosowanie dawkowania heparyny zgodnie z aktualnymi potrzebami

3. Należy podejrzewać zatorowość płucną u każdego pacjenta wykazującego istotne pogorszenie czynności oddechowej lub pogorszenie hemodynamiczne, zwłaszcza w przypadku objawów niewydolności prawokomorowej serca.
4. Należy rozważyć wykonanie badania dopplerowskiego żył kończyn dolnych w przypadku każdego niewytłumaczonego pogorszenia stanu klinicznego lub w przypadku istotnego zwiększenia poziomu D-dimerów. Badanie to może być również wykonane u pacjentów z centralnym cewnikiem żylnym.
5. U pacjentów z niskim ryzykiem powikłań krwotocznych nie ma wskazań do wszczęcia czasowego filtra do żyły głównej dolnej.
6. Zastosowanie przerywanego ucisku pneumatycznego (PUP) jest opcją do rozważenia
7. W przypadku wystąpienia zakrzepicy u pacjenta młodego i bez dodatkowych czynników ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, można zaplanować badanie w kierunku trombofilii wrodzonej po jego wyzdrowieniu. Zespół antyfosfolipidowy można diagnozować wcześniej i niezależnie od wieku w przypadku uzasadnionego jego podejrzenia (zakrzepica nawrotowa, występująca w trakcie leczenia heparyną, lub z niewytłumaczonym wydłużonym czasem częściowej tromboplastyny po aktywacji (APPT)).

