

PRIMJENA ANTIKOAGULANTNE TERAPIJE KOD COVID-19 POZITIVNIH ADULTNIH PACIJENATA

Liječenje	Preporuka
Kućni uslovi	Nije indicirana primjena ni antikoagulantne ni antiagregacione terapije osim ukoliko ih pacijenti već ne koriste zbog drugih indikacija.
Hospitalizovani pacijenti	
Jedinice Intenzivne nege odnosno pacijenti na HF, CPAP, NIV, mehaničkoj ventilaciji, vazopresorima, inotropima	Standardne profilaktičke doze LMWH
Odjeljenje odnosno pacijenti koji NE zahtjevaju HF, CPAP, NIV, mehaničku ventilaciju, vazopresore, inotrope	Terapijske doze LMWH ^{&}
Sumnja na razvoj ¹ ili potvrđena venska tromboza	Terapijske doze LMWH ili DOAK
Pacijenti na dugotrajnoj antikoagulantnoj terapiji	Terapijske doze LMWH ili DOAK
Nakon otpusta	Tromboprofilaksa nakon otpusta se NE preporučuje. Kod pacijenata koji imaju anamnestički podatak o tromboznom događaju u anamnezi, podatak o nedavno sprovedenoj hiruškoj intervenciji, značajno redukovanoj pokretljivosti, aktivnom malignitetu I drugim značajnim protrombogenim stanjima može se razmotriti tromboprofilaksa nakon otpusta

[&]Na osnovu rezultata RCT publikovanog u NEJM, avgust 2021. (ATTACC Investigators et al. "Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19." The New England journal of medicine vol. 385,9 (2021): 790-802. doi:10.1056/NEJMoa2105911)

- 1: sumnja na razvoj venske tromboze: unilateralni otok ekstremiteta, razvoj površinskog tromboflebitisa, razvoj dispnoičnih tegoba i/ili pogoršanje hipoksemije uprkos radiografskom/MSCT poboljšanju nalaza na plućima, porast SPDK, trend porasta d dimera (vrednosti iznad 5, udvostručavanje vrednosti tokom 24h).
- U slučaju sumnje na razvoj arterijske tromboze preporučuje se konsultacija odgovarajućeg specijaliste: neurolog, kardiolog, vaskularni hirur.
- 2: za svaki lijek iz grupe DOAK proveriti doziranje, da li je potrebna prethodna parenteralna antikoagulantna terapija i interakcije sa ostalim lijekovima koje pacijent koristi

NAPOMENA - Korekcije doze LMWH

- Ako je broj trombocita ispod 25-50: redukcija doze LMWH za 50%
- Ako je broj trombocita ispod 25: razmotriti ukidanje LMWH uz procjenu odnosa rizika krvarenje/tromboza.
- Ako je ClCr ispod 30ml/min: redukcija doze LMWH za 50% i dalje doziranje u skladu sa nalazom anti Xa. Standardno određivanje anti Xa se ne preporučuje.

PRIMJENA ANTIKOAGULANTNE TERAPIJE KOD COVID-19 POZITIVNIH ADULTNIH PACIJENATA

- Kod COVID-19 pozitivnih osoba koje nijesu hospitalizovane, nema podataka koji opravdavaju rutinsko određivanje testova hemostaze (PV, aPTT, d dimer, fibrinogen) niti započinjanje trombopofilakse.
- Kod COVID-19 pozitivnih osoba, nema dokaza da je u trombopofilaksi indikovana primena Aspirina.
- COVID 19 pozitivne osobe koji su na terapiji vitamin K antagonistima (VKA) i kod kojih zbog određene mjere izolacije nije moguće pratiti INR potrebno je razmotriti primjenu Direktnih Oralnih Antikoagulantnih Ljekova (DOAK) ukoliko nema interreakcija sa lijekovima koje pacijent uzima. Međutim, kod pacijenata sa mehaničkim valvulama, srčanom pumpom, valvularnom atrijalnom fibrilacijom I antifosfolipidnim sindromom ne preporučuje se primena DOAK već nastavak primena VKA.
- Preporučene laboratorijske analize na dnevnom nivou kod pacijenata koji su hospitalizovani i kod kojih se primjenjuje antikoagulantna trombopofilaksa: ks, PV, aPTT, fib, d dimer, testovi bubrežne funkcije.
- Ukoliko je pacijent na antikoagulantnoj terapiji u trenutku hospitalizacije (VKA, DOAK) preporučuje se prevođenje na LMWH. Ukoliko se nastavi primena bilo kog tipa oralne antikoagulantne terapije obavezno provjeriti potencijalne interreakcije između lijekova (<https://www.covid19-druginteractions.org/>).
- Primjena antiagregacione terapije kod pacijenata koji istu koriste zbog postojećih komorbiditeta nije kontraindikovana ali treba imati u vidu da zajednička primjena antikoagulantne i antiagregacione terapije povećava rizik od krvarenja i stoga je odluka zasnovana na procjeni individualnih karakteristika pacijenta i procjeni rizika za razvoj tromboznih komplikacija odnosno krvarenja.
- COVID 19 može da dovede do razvoja potrošne koagulopatije odnosno DIK. U tom slučaju potrebna je primjena supstitucione terapije tako da se broj trombocita održava iznad $50 \times 10^9/l$, nivo fibrinogena iznad 1 g/l (primjena krioprecipitata) i vrednost INR ispod 1.5 (primjena plazme). Primjena antikoagulantne terapije u tom slučaju zavisi od individualne procjene stanja pacijenta I procjene odnosa rizika od razvoja tromboze odnosno krvarenja.
- Izolovani pad vrijednosti broja trombocita može da bude posledica heparinom indukovane trombocitopenije (HIT). U tom slučaju preporučuje se da se urade HIT antitela i obavi konsultacija hematologa.
- Doziranje LMWH koji se primenjuju u Crnoj Gori:

Lek	Profilaktička doza	Terapijska doza
Enoxiparin (Clexan®)	< 50kg 20mg sc/24h 50-90kg 40mg sc/24h 90-130kg 60mg sc/24h > 130kg 80mg sc/24h	1mg/kg/12h
Dalteparin (Fragmin®)	< 50kg 2500j sc/24h 50-90kg 5000j sc/24h 90-130kg 7500j sc/24h > 130kg 10000j sc/24h	100j/kg/12h
Nadroparin (Fraxiparin®)	< 50kg 2850j (0.3 ml) sc/24h 50-75kg 3800j (0.4 ml) sc/24h 75 – 110kg 5700j (0.6 ml) sc/24h	86j/kg/12h

PREPORUKE ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE HEPARINOM INDUKOVANE TROMBOCITOPENIJE (HIT)

Parametar	Broj poena
Trombocitopenija	
Broj trombocita u padu za >50% od inicijalne vrednosti i minimalni broj Tr >20x10 ⁹ /L	2
Broj trombocita u padu za 30-50% od inicijalne vrednosti ili minimalni broj Tr 10-19x10 ⁹ /L	1
Broj trombocita u padu < 30% od inicijalne vrednosti ili minimalni broj Tr <10 ⁹ /L	0
Vreme od uvođenja heparina do nastanka trombocitopenije	
Pojava trombocitopenije između 5 i 10-og dana terapije, ili ≤1 dana u slučaju prethodne terapije heparinom unutar 30 dana	2
Nejasna pojava trombocitopenije između 5 i 10-og dana terapije; pojava >10 dana ili ≤1 dana u slučaju prethodne terapije heparinom unutar 30 do 100 dana	1
Pojava trombocitopenije ≤4 dana od početka terapije, bez jasne prethodne primjene Heparina	0
Troboze i ostale komplikacije	
Potvrđena akutna tromboza, nekroza kože ili akutna sistemska reakcija posle intravenskog bolusa nefrakcioniranog heparina	2
Progresivna ili ponovna tromboza, kožne lezije (eritem bez nekroze), sumnja na trombozu koja nije dokazana	1
Nista od navedenog	0
Trombocitopenija drugi uzroci	
Nema drugih uzroka	2
Mogući drugi uzroci	1
Dokazani drugi uzroci	0

0 -3 poena: nizak rizik

4 – 5 poena: intermedijarni rizik

6 – 8 poena: visok rizik

Ako je HIT 4t skor nizak verovatnoća HIT-a je mala. Ako je broj trombocita <50x10⁹/L nastaviti procenu HIT skora i pozvati hematologa.

Ako je HIT 4t skor intermedijaran ili visok uraditi antiheparinska antitela i uvesti Arixtru. Prekinuti izlaganje svim vrstama heparina (nefrakcionirani, LMWH, propiranje katetera).

Doza Arixtre:

Intermedijarni HIT 4t skor:

Arixtra 2.5mg do 5 mg zavisno od telesne mase

Visok HIT 4t skor:

Arixtra 5 mg do 7.5 mg zavisno od telesne mase

Ako se HIT potvrdi pozitivnim antiheparinskim antitelima primenjuje se terapijska doza: 5 do 7.5 mg zavisno od telesne mase

PREPORUKE ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE HEPARINOM INDUKOVANE TROMBOCITOPENIJE (HIT)

Arixtra se može primjenjivati samo u okviru bolničkog liječenja, pri otpustu je moguće primeniti DOAK i to (doze za pacijente lečene parenteralnom antikoagulacijom):

Rivaroxaban (Xarelto): 20 mg/dan

Apixaban (Eliquis): 2x5 mg/dan

Dabigatran (Pradaxa): 2x150 mg/dan

Varfarin je moguće uvesti posle perioda stabilne antikoagulacije i po normalizaciji broja trombocita ($>150 \times 10^9/L$)

U slučaju intermedijarnog/visokog rizika i dokazanog HIT-a trombocitopenija ne predstavlja apsolutnu kontraindikaciju za primenu antikoagulantne terapije već je potrebno procjeniti rizik od tromboze i rizik od krvarenja (procjeniti nalaze tetstova hemostaze, konkomitantnu terapiju. Ne primenjivati ako je fib > 1.5 g/L, INR <1.5).

Duzina antikoagulacije:

U slučaju DVT/PE najmanje tri meseca

U slučaju da nije došlo do DVT/PE najmanje 4 nedelje

Arixtru ne primjenjivati kod bolesnika sa terminalnom bubrežnom insuficiencijom (moguća primena Apixabana).

Kod bolesnika sa HIT-om se ne savjetuje primena transfuzija trombocita osim u slučaju aktivnog životno ugrožavajućeg krvarenja.

Bolesnici sa pozitivnim antiheparinskim antitijelima doživotno ne treba da primaju heparin osim u specijalnim situacijama o čemu odluku donosi hematolog.

Ako je test na antiheparinska antitela negativan moguće je ponovo uvesti LMWH i konsultovati hematologa ako su trombociti ispod $50 \times 10^9/L$.

1. Coutre S, Crowther M. Management of heparin-induced thrombocytopenia. Up to date. Mart 2021.

2. Greinacher A. Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia. N Engl J Med 2015; 373:252

3. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. Blood Adv 2018; 2:3360.

4. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141:e495S.

5. Mitrović M, Pantić N, Antić D. PRIMENA ANTIKOAGULANTNE TERAPIJE KOD COVID-19 POZITIVNIH ADULTNIH PACIJENATA, UKCS, 2021.