Дунд болон бага орлоготой орнуудад тохиолдож буй Коронавируст халдвар (COVID-19)-ын үеийн цус бүлэгнэлтийн алдагдлаас сэргийлэх, эмчлэх хялбаршуулсан зааварчилгаа

Ханан Ахмед[1], Алфред Папали[2], Теводрос Хайле[1], Жентле Шреста[3], Маркус Шульц[4,5,6], Ганболд Лүндэг[7] КеванАкрами[8,9]

[1]Адис Абабийн Их Сургууль, Амь тэнссэн үеийн анагаах ухаан судлалын тэнхим, Этиоп
[2]Шарлотте "Atrium Health", Амь тэнссэн үеийн анагаах ухаан судлалын тэнхим, АНУ
[3]Трибхуваний Их Сургуулийн Сургалтын Эмнэлэг, Мэдээгүйжүүлэг судлалын тэнхим Непал
[4]Амстердамын Их Сургууль "Анагаах ухааны Академи төв", Эрчимт эмчилгээний тасаг, Голланд
[5]Махидолын Их Сургууль, Халуун орны эмнэлзүйн анагаахын тэнхим, Тайланд
[6]Махидол-Оксфордын Эмнэлзүйн судалгааны төв (MORU)
[7] АШУҮИС, Яаралтай тусламж, мэдээгүйжүүлэг судлалын тэнхим, Улаанбаатар, Монгол
[8]Сальвадорын "Universidade Federal da Bahia", Анагаах ухааны факультет, Бразил
[9]Калифорнийн Их Сургууль, Халварт өвчин, яаралтай тусламж судлалын салбар, Сандиего, АНУ
ganbold@mnums.edu.mn

Хураангуй

COVID-19 халдварын талаар хийгдэж буй судалгааны үр дүнд тухайн халдварыг оношилох, эмчлэх эмнэлзүйн удирдамж тогтмол шинэчлэгдэж байна. Гэхдээ эдгээр судалгаа нь гол төлөв өндөр орлоготой орнууд(ӨОО)-ад хийгдэж байна. Хөгжингүй орнуудад хийсэн судалгааны үр дүнг нөөц бололцоо хязгаарлагдмал улс орнуудад шууд хэрэглэх нь учир дутагдалтай болно. Бид өөрсдийн судалгаа, дадлага туршлаганд үндэслэн COVID-19 өвчний үед цус бүлэгнэлтийн алдагдлыг илрүүлэх, зүгшрүүлэх эмчилгээний зааврыг боловсруулан цуврал өгүүлэл болгон толилуулж байна. Бид энд дээрх халдварын үеийн цус бүлэгнэлтийн алдагдалаас сэргийлэх, зүгшрүүлэх талаар хийсэн тойм судалгааны үндсэн дүгнэлтийг товчлон үзүүлэв:

- Эсрэг заалтгүй тохиолдолд COVID-19 халдварын улмаас эмнэлэгт хэвтэн эмчлүүлж буй хүн бүрт бага молекулт гепарин болон фракцлаагүй (нэрээгүй) гепарин тарьж цус бүлэгнэлтийг бууруулж, венийн тромбэмболийн хүндрэл(ВТХ)-ээс сэргийлэхийг зааварчилж байна(өндөр зэрэглэлийн зөвлөмж, нотолгооны чанар дунд).
- ВТХ-ээс сэргийлэх зорилгоор бололцоотой нөхцөлд нэрээгүй гепаринаас илүүтэй бага молекулт гепаринийг сонгох нь эмнэлгийн ажилтнуудыг хамгаалах ач холбогдолтой хэмээн зөвлөмжилж байна. Учир ньбага молекулт гепаринийг хоногт нэг удаа тарьдаг тул эмнэлгийн ажилтнууд COVID-19 халдвартай өрөөнд орох, тарилга хийх тоог цөөрүүлнэ (бага зэрэглэлийн зөвлөмж, нотолгооны чанар сул).
- Дээрх зорилгоор хэрэглэж байгаа цусны бүлэгнэлтийг сааруулах үйлдэлтэй эмийн урдчилан сэргийлэх тунг нэмэгдүүлэх, өндөр тунгаар хэрэглэх талаар нотолгоо байхгүй тул бид энэ тухай зөвлөмж, заавар өгөх боломжгүй. Харин эмийн бодис хэрэглэж урьдчилан сэргийлэх эмчилгээ хийхэд эсрэг заалттай тохиолдолд хөлийн венийг хийн даралтаар иллэг хийх ХДИХ (intermittent pneumatic compression devices) бүслүүрдэншахахүйлдэлтэйоймс(БШҮО) өмсгөхзэрэгаргачлалыг ашиглахыг зааварчилж байна (өндөр зэрэглэлийн зөвлөмж, нотолгооны чанар сул).
- ХВТ-ийн шинж илэрч буй өвчтөнд цус бүлэгнэлтийг сааруулах урьдчилан сэргийлэх жишиг (empiric) эмчилгээг тухайн орон нутгийн эмнэлзүйн удирдамжийг баримтлан коагулограмын шинжилгээ хийх бололцоогүй нөхцөлд ч гэсэн эхлүүлэхийгзааварчилж байна (өндөр зэрэглэлийн зөвлөмж, нотолгооны чанар сул). Харин энэнөхцөл байдалд ХВТ-ийн шинж илрээгүй үед дээрх эмчилгээ хийхийг зааварлахгүй болно (өндөр зэрэглэлийн зөвлөмж, нотолгооны чанар сул).
- Ковид-19 өвчний хүнд хэлбэртэй хэвтэн эмчлүүлэгчдийг эмнэлэгт ирэх үед нь Д-димер (D-dimer) шинжилгээ хийх нь хүндийн зэргийг тогтоох ач холбогдолтой (өндөр зэрэглэлийн зөвлөмж, нотолгооны чанар сул).
- Харин БДОО орнуудад байгаа нөөц бололцоог харгалзан цусны бүлэгнэлтийг сааруулах эмчилгээний удирдамжийг Д-димер шинжилгээнд түшиглэн явуулахыг зааварлахгүй байна, харин дээрх улс орнуудад эмчилгээний явцад протромбины хугацаа болон Ха факторыг тодорхойлох шаардлагатай хэмээн зааварчилж байна (өндөр зэрэглэлийн зөвлөмж, нотолгооны чанар хүчтэй).

УДИРТГАЛ

COVID-19 халдварын үед цусны бүлэгнэлтийг зохицуулах заавар, зөвлөмжүүд гол төлөв өндөр хөгжилтэй улс орнуудад хийсэн судалгаанд үндэслэсэн тул бага, дунд орлоготой орнууд (БДОО)-уудад шууд хувилан хэрэглэхэд дэд бүтэц, тоног төхөөрөмж, эмийн бодисын хүрэлцээ, дадлага туршлагатай эмч, сувилагчдын дутагдалтай зэрэг тодорхой саад бэрхшээлтэй учирна. Энэ цуврал өгүүллийн зохиогч эрдэмтэд, олон улсын эрчимт эмчилгээний холбооны гишүүд бид бүхэн буурай хөгжилтэй орнуудад очиж ажилласан дадлага туршлагандаа үндэслэн COVID-19 халдварын үед бүлэгнэлтийн алдагдал хийгээд венийн тромбозоос сэргийлэх эмчилгээ, үйл ажиллагааны энэхүү зааврыг боловсруулсан болно.

Энэхүү зааварнь зохиогч, хянасан эрдэмтдийн туршлага, дадлагт суурилан боловсруулж хялбаршуулсан эмнэлзүйн удирдамж бөгөөд дээрх зааврыг хүснэгт 1-д товчлон үзүүлсэн болно.

СУДАЛГААНЫ АРГА, АРГАЧЛАЛ

Энэ өгүүллийн боловсруулах багийн гишүүд COVID-19 халдварын үеийн бүлэгнэлтийн алдагдлыг илрүүлэх, хүндрэлээс сэргийлэх, тусламжийг хэрэгжүүлэх арга замыг тодруулах зорилготой асуултуудын жагсаалтыг боловсруулан гаргаж тухайн асуултанд хамаарах нотолгоонд суурилсан хариултуудыг сонгох замаар энэхүү тойм өгүүллийг нийтлүүлж байна.

Өгүүллийг зохиогчийн багийн 1-2 гишүүн асуултанд холбогдох нотолгоог Medline, Embase болон Cohrane Libraries зэрэг эх сурвалжуудад нийтлүүлсэн COVID-19, SARS, MERS болон амьсгалын вирусын халдвартай холбоотой бусад судалгааны дүн, өгүүллүүдээс сонгон авсан болно. Холбогдох эх сурвалжийн нотолгооны чанарыгхүчтэй, дунд зэрэг, сул хэмээн хуваасан бөгөөд боловсруулан гаргаж буй зөвлөмжийг өндөр, дунд, бага зэрэглэлтэйхэмээн ангилаад өндөр зэрэглэлийн зөвлөмжийг ***“бид зааварчилж....”*** байна, сулхан зэрэглэлийн зөвлөмжийг ***“бид зөвлөмжилж....”*** байна гэсэн үгүүдээр илэрхийлжоруулсан байна.

Зарим нэг зөвлөмжүүдийг “нотолгоонд хамаарахгүй” (“ungraded”) хэмээх ангилалд хамруулсан бөгөөд энэ нь зөвлөмжийн зэрэгт хамаарахгүй дадлага туршлагыг үндэслэн гаргасан зөвлөгөө гэх тайлбарыг хавсралтанд тусгасан болно. Энэ бүтээл нь эмнэлзүйн хялбаршуулсан удирдамж, хэвлэлийн тойм бөгөөд харин судалгааны мет-анализ хэлбэрт хамаарахгүй.

Энэ өгүүллийг зохиогчдоос дэвшүүлсэн зааварчилгаа, зөвлөмжүүдийг “БДОО-д зориулсан COVID-19 халдварын эмнэлзүйн заавар боловсруулах олон улсын эрдэмтэдийн зөвлөл”-ийн гишүүд нягтлан үзэж, хянан тохиолдуулсан болно.

Асуултууд

COVID-19халдварынүеийнцусбүлэгнэлтийн хүндрэлтэй холбоотой гурван асуудлыг энд сонгон авч асуулт болгон дэвшүүлж, хариултын зөвлөмж хэлбэрээх тодорхойлов. Үүнд:

1. БДОО-д тохиолдох COVID-19 халдварын улмаас хэвтэн эмчлүүлэгсдийг венийн тромэмболийн хүндрэл (ВТХ)-ээс сэргийлэх ямар төрлийн эмчилгээг хийхийг зөвлөж байна вэ?
2. COVID-19 халдварын улмаас үүссэн ВТХ-ийн эмнэлзүйн шинжүүд илэрсэн тохиолдолд эмчилгэээнийямар аргачлалыг мөрдөх вэ?
3. COVID-19 халдвартай өвчтөний ВТХ-ийн эмчилгээний үр дүнг хэрхэн хянах вэ? зэрэг асуултуудыг хамруулсан болно.

БДОО-д тохиолдох COVID-19 халдварын улмаас хэвтэн эмчлүүлэгсдийг венийн тромэмболийн хүндрэл (ВТХ)-ээс сэргийлэх ямар төрлийн эмчилгээг хийхийг зөвлөж байна вэ?

Үндэслэл

COVID-19 халдварын улмаас хэвтэн эмчлүүлэгчид үрэвслийн (цитокин) шуурга, ялтас эсийн идэвхжил, судасны эндотелийн үйл ажиллагааны алдагдал зэргийн улмаас венийн болон артерийн судсанд тромб үүсэх хүндрэлд өртөх эрсдэл нэмэгдэнэ.[1,2]

Цочмог, хүнд эмгэгийн улмаас хэвтэн эмчлүүлж буй өвчтөнд цус бүлэгнэлтийг дарангуйлах эмийн бодисыг хэрэглэхэд мэс заслын болон мэс заслын бус өвчин эмгэгээр өвчлөгсдийг эмчлэх явцад үүсэх ВТХ болох эрсдэлийг бууруулдаг нь нэгэнт батлагджээ. COVID-19 өвчний улмаас хэвтэн эмчлүүлэгсэд, ялангуяа хүнд явцтай байвал ВТХ үүсэх эрсдэлөндөртэй хэмээн үзэж байна.[1]

ДЭМБ болон Анагаах Ухааны Үндэсний Хүрээлэн (NIH,USA) зэрэг байгууллагууд COVID-19 халдварын улмаас хэвтэн

эмчлүүлэгчид ВТХ-д нэрвэгдэх өндөр эрсдэлтэй хэмээн анхааруулж байна.[16] Энэ ойлголтын хүрээнд дээрх тохиолдолд ВТХ үүсэхээс урьдчилан сэргийлэх аргачлал, нотолгоог одоогоор нийтлэгдээд буй эх сурвалжуудын хүрээнд цуглуулан, цаашид БДОО-уудад тохирох зааварчилгаа боловсруулах зорилт тавин ажиллав.

Хайлтын үр дүн

2020 оны 06 сарын 24-ний байдлаар PubMed цахим номын сангийн эх сурвалжаас “COVID-19”, “SARS-COV-2”, ба 2019-nCOV”, ба “Novel Coronavirus” болон “Anticoagulant therapy” хийгээд “pneumatic compression” зэрэг нэр томъёоны дагуу хайлт хийхэд дээрх асуултанд шууд холбогдох судалгаа өндөр орлоготой 6 улсад болон БНХАУ-д хийгдсэн байв. Харин дээрх асуулттай агуулгын хувьд холбогдох сэдвээр 14 судалгаа болон нэг өгүүлэл нийтлэгдсэнийг энэхүү тоймд ашиглав.

Нотолгоо

COVID-19 цар тахлын дэглэлтээс өмнө хүнд, нэн хүнд явцтай эмгэгүүдийн үед цус бүлэгнэлтийн алдагдлаас урьдчилан сэргийлэх зорилгоор БДОО-уудад мөрдөгдөж буй ихэнх зааврууд өндөр орлогтой орнуудад(ӨОО)-уудад боловсруулсан байна.[3] Дээрх төрлийн удирдамж, зааврууд олноор боловсруулан гаргасан[4] боловч эмнэлгүүдийн өдөр тутмын практик үйл ажиллагаанд нэвтрүүлэн ажиллаж буй байдалд ихээхэн ялгаатай байгаа нь ажиглагдана[5,6,7].

ВТХ-ээс эмчлэн сэргийлэх арга аргачлалуудын үр дүнгийн үнэлгээний загварчлалуудыг (Risk Assessment Models-RAMs) боловсруулан гаргасан боловч төгс төгөлдөр хувилбар одоогоор олоогүй байна.[8,9,10]

COVID-19 халдварын улмаас хэвтэн эмчлүүлэгсдэд ВТХ учрах эрсдэл нэн өндөр бөгөөд уушгины артерийн тромбэмболизм (УАТ) нь дээрх хүндрэлийн хамгийн олонтой тохиолдох хэлбэр буюу 81%-ийг эзэлнэ.[11] Энэ ВТХ илэрсэн ялангуяа УАТ-тай хавсарсан тохиолдолд нас баралтын хувь эрс нэмэгдэнэ.[12,13] COVID-19-ээр өвчилсөн, үрэвслийн хариу урвал давамгайлсан тохиолдолд задлан шинжилгээний материалд жижиг судсанд гиалин бүтэцтэй тромб үүссэн байх нь олонтой.[14]

COVID-19 халдвартай өвчтөнүүдийн хоолны дуршил алдагдаж дегидратаци болох, бөөлжүүлэх, чацга алдах, хөдөлгөөн суларч хэвтрийн байдалд хүргэх, хавсарсан эмгэгүүдтэй байх зэрэг ВТХ үүсгэх олон эрсдэл дагалдана.[15]

ДЭМБ нь COVID-19 халдварын улмаас хэвтэн эмчлүүлэгчид ВТХ учрах өндөр эрсдэлтэй тул цус бүлэгнэлтээс урьдчилан сэргийлэх стандарт эмчилгээг хүн бүрт хэрэгжүүлэх зааллтай хэмээн тодорхойлжээ.[16] Дээрхээс үзэхэд COVID-19 халдвартай хэвтэн эмчлүүлэгсдэд ВТХ тохиолдох өндөр эрсдэлтэй хийгээд эрэг зааллтгүй бүх тохиолдолд урьдчилан сэргийлэх арга хэмжээг хэрэгжүүлэх зааллтай. ВТХ тохиолдох эрсдэлийг үнэлэх, эрэмблэх зорилгоор боловсруулсан олон төрлийн загварууд байх боловч дийлэнх нь COVID-19 халдварын эмнэлзүйн явцыг зэрэглэх хэлбэрээр ашиглахад зориулсан байна.[17]

ВТХ-ээс сэргийлэх эмчилгээнд хэрэглэдэг үндсэн эм болох гепарин нь цус бүлэгнэлтийг сааруулахаас гадна вирусын эсрэг хийгээд үрэвслийг бууруулах хавсарсан үйлдэлтэй байх тул COVID-19-ийн хүнд хэлбэрийн халдварын үед хэрэглэхэд илүү үр дүнтэй байх боломжтой.[18]

“Cochrane” мэдээллийн санд бага молекулт гепарин(БМГ)-ийг ердийн (нэрээгүй) гепариний үйлдэлтэй харьцуулан судалсан 6 тойм байх бөгөөд БМГ нь гүн венийн тромбоз үүсэх (OR 0.77; 95% CI 0.62 to 0.96; P = 0.02) хийгээд их хэмжээний цус алдах эрсдэлийг (OR 0.43; 95% CI 0.22 to 0.83; P = 0.01)илүүтэй бууруулах үйлдэлтэй болохыг нотолсон байна. Харин уушгины артерийн тромбэмболизм болон болон бусад шалтгаант нас баралт зэрэгт дээрх эмийн хоёр хэлбэрүүдийн хооронд ялгаатай хэмээх нотолгоо одоогоор байхгүй.[19]

Гепарин хэрэглэх боломжгүй эсрэг зааттай тохиолдолд хийн даралтаар иллэг хийх (intermittent pneumatic compression (IPC)болон бүслүүрдэн чангарах үйлдэлтэй оймс өмсүүлэх зэрэг механик үйлчлэлийн аргуудыг хэрэглэх нь тухайн хүндрэлээс сэргийлэх хувилбар аргачлал хэмээн үзнэ. COVID-19 цар тахал дэгдэхээс өмнө хийгдсэн 70 орчим судалгаанд (дундаас дээгүүр орлоготой орнуудын төлөөлөл болох Турк улсад хийгдсэн 2, БНХАУ-д хийгдсэн 2 судалгаа) 16164 өвчтөн хамрагдсан бөгөөд хийн даралтаар иллэг хийх төхөөрөмж (ХДИТ) ашигласан бүлэгт ВТХ бага тохиолдсоныг нотолсон байна.[20]

ХДИТ-ийг эмээр урьдчилан сэргийлэх аргатай (гепарин) хослуулан хэрэглэхэд ВТХ тохиолдох эрсдэлийг дангаар хэрэглэснээс илүүтэй үр дүнд хүрчээ. Сонирхолтой нь эмээр урьдчилан сэргийлэх арга дээр ХДИТ-ийг хавсруулан хэрэглэсэн эмнэлзүйн хяналтат түүвэр судалгаанд илүү үр дүнтэй гэдэг нь

төдийлэн батлагдаагүй болно.[21]

Харин энэ чиглэлээр БДОО-уудад COVID-19 цартахлын хүрээнд хийгдсэн судалгаа, хэвлэн нийтлүүлсэн зүйл одоогоор үгүй байна. ХДИТ-ийг ашиглан ВТХ-ээс сэргийлэх арга аргачлалыг дэлхий дахинаа төдийлэн өргөн дэлгэр хэрэглэхгүй байгаа тухай зарим тайлан мэдээнд дурдсан байна.[22]

COVID-19 халдварын улмаас эмнэлэгт хэвтэн эмчлүүлэгсдийн ВТХ-ээс сэргийлэх зорилгоор хэрэглэх эмийг "урьдчилан сэргийлэх ердийн тун"-гаар эсвэл "эмчилгээний тун"-гаар хэрэглэж болох эсэх талаар одоогоор бүрэн шийдэгдээгүй, судалгааны шатандаа байгаа бөгөөд ихэнх улс орнууд дундач тунгаар хэрэглэж (урьдчилан сэргийлэх ердийн тунг хоногт хоёр удаа тарих) байна.[23]

Нидерланд, Франц, БНХАУ зэрэг зарим улс орнуудад хийсэн судалгаагаар COVID-19-ийн хүнд хэлбэрийн улмаас хэвтэн эмчлүүлэгсдэд ВТХ-ээс урьдчилан сэргийлэх эмийг ердийн (стандарт) тунгаар хэрэглэхэд хангалтгүй байсан тухай зарим судлаачид нийтлүүлсэн байна.[24-27]

Мөн COVID-19 халдварын улмаас Эрчимт эмчилгээний тасаг(ЭЭТ)-тхэвтэн эмчлүүлэгсдийн 31-69%-д ВТХ тохиолдсон болохыг мэдээлсэн байна.[25,28,29]COVID-19 халдварын улмаас хэвтэн эмчлүүлэгчдэд эмчилгээний тунгаар ВТХ-ээс урьдчилан сэргийлэлт хийхэд илүү үр дүнтэй байсан тухай судалгааны дүн гараагүй. Харин COVID-19 халдварын улмаас хэвтэн эмчлүүлсэн 2773 өвчтөнийг хамруулсан Когорт судалгааны дүнд эмчилгээний тунгаар бүлэгнэлтээс сэргийлэх эмийг эмчилгээний тунгаар хэрэглэсэн болон хэрэглээгүй бүлгүүдийн хооронд нас баралт төдийлөн ялгаагүй байгааг (22.5%:22.8%) судлан тогтоожээ.[30]

Мөн COVID-19 халдварын улмаас хэвтэн эмчлүүлсэн 139 өвчтөнд бүлэгнэлтээс сэргийлэх эмийг эмчилгээний тунгаар хэрэглэсэн бүлгийг 417 өвчтөнд урьдчилан сэргийлэх тунгаар хэрэглэсэн бүлэгтэй харьцуулахад эдгэрэлтийн үзүүлэлт онцын ялгаагүй байсан ажээ.[31]

COVID-19 халдварын улмаас хэвтэн эмчлүүлэгсдэд бүлэгнэлтээс сэргийлэх эмийн тунг хэрхэн хэрэглэх талаар эмнэлзүйн дагах, хяналтат судалгааны дүн хараахан гараагүй байгаа өнөөгийн нөхцөлд эсрэг заалтгүй зарим тохиолдолд дээрх эмийг эмчилгээний өндөр тунгаар хэрэглэх үндэслэлтэй. Дашрамд дурдахад эдгээр эмүүдийг ердийн тунгаар хэрэглэсэн үеийн хүндрэлийн (цус алдалт, бусад дагалдах сөрөг нөлөө) судалгаа мөн л нийтлэгдээгүй байна.

Хэрэгжүүлэх боломж, эсрдэл хүндрэлээс сэргийлэхүй.

БДОО-ад тохиолдож буй COVID-19 халдварт нэрвэгдсэн тохиолдолд дагалдах сөрөг нөлөө, хүндрэлд хөтлөх өндөр эрсдэлтэйг харгалзан үзэх боловч нийт өвчтөнүүдийн 30-60%-д ВТХ-ээс сэргийлэх эмчилгээг хэрэглэж байна.[5,6] Бүлэгнэлтийн алдагдлаас урьдчилан сэргийлэх эмчилгээг цөөн хэрэглэж байгаагийн шалтгаан Bikdeli нарын хийсэн "PROMOTE" хэмээх судалгаагаар тухайн аргыг хэрэглэх тогтолцоо бүрдээгүй хийгээд эмч нарын мэдлэг сул зэргээс шалтгаалж байна хэмээн үзэжээ.[15]

Өндөр орлоготой орнуудад ч гэсэн ВТХ-ээс сэргийлэх эмийн хэрэглээ хангалтгүй байгаа нь тухайн халдварын болон дээрх хүндрэлээс сэргийлэх нотолгоонд суурилсан удирдамж, заавар хомс байгаатай мөнхүү холбоотой.[32,33] Эмнэлзүйн салбарт ажилладаг олон эмч ВТХ нь ховорхон тохиолдох хүндрэл хийгээд хэвтэн эмчлүүлж буй өвчтөн бүрт хийх заалтгүй (туршлагаас үндэслэсэн) хэмээн үздэг.[34]

Харин Азийн зарим орнууд, Энэтхэгт хийгдсэн судалгааны дүнгээс үзэхэд дээрх бүс нутгийн иргэдэд ВТХ тохиолдох эрсдэл мэдэгдэхгүйц өндөр гэсэн судалгааны дүн гарчээ.[35]

БДОО-уудад ВТХ-ээс сэргийлэх эмийн бодисууд хүрэлцээтэй байдаг бөгдөөд дээрх эмүүдийг эрсдэл хүндрэлгүй хэрэглэх боломж хангагдасан гэж үзнэ. ДЭМБ-ын "Зайлшгүй шаардлагатай эмийн жагсаалт"-д гепарин болон эноксапаринийг хамруулан оруулжээ.[36] Харин физик эмчилгээний аргаар, даралтат хийн шахалтаар сэргийлэхэд хэрэглэгдэх төхөөрөмжүүд ихэнхулс оронуудад төдийлэн хүрэлцээтэй байдаггүй.

БДОО-уудад бага молекулт гепарины (БМГ) үнэ өртөг өндөр байдаг тул нэрээгүй (ердийн) гепариныг хэрэглэж ВТХ-ээс сэргийлсэн эмнэлзүйн удирдамжийг илүүтэй хэрэглэдэг байна.[37] Өмнөд Америкийн зарим орнуудад дээрх зорилгоор эмчилгээний тунгаар ердийн гепаринийг БМГ-аас илүүтэй хэрэглэх нь зүйтэй гэсэн зөвлөмжийг гаргажээ.[38]

ӨОО-ны нэгэн эмнэлэгт хийсэн судалгаагаар тархины дайрлагын үед ВТХ-ээс сэргийлэх эмчилгээнд эноксапарин хэрэглэхэд тохиолдох хүндрэл болон сөрөг нөлөө багатай байх тул ердийн гепаринаас хямд ($442:$662, зөрүү нь $240) байжээ. Бүлэгнэлт сааруулах үйлдэлтэй эмийн үнийг, тарилга хийсэн үйлдлийн зардлыг хамтруулан тооцоход ердийн гепарин нь

эноксапаринаас хямд ($259:$360, зөрүү нь $101) байв.

Гэхдээ эмийн зардал, энэлзүйн хүндрэл, нөлөөлөл зэргийг харгалзан үзэж тооцоолоэ судлахад эмнэлэгт нүүрлэх эноксапаринийзардал гепаринаас хямд байгаа нь ($782:$992, зөрүү нь $140) нотлогджээ.[39] АНУ-д дээрхтэй төстэй судалгаанууд нэлээд хийгдсэн бөгөөд ВТХ-ээс урдчилан сэргийлэх эмчилгээний цэгнэгдсэн дундаж зардал эноксапаринаар-$1264, ердийн гепаринаар-$1585, урьдчилан сэргийлэлт хийгээгүй тохиолдолд учрах зардал-$ 2245 байжээ.

Энэ нь БМГ-ыг худалдан авах үнэ өндөр боловч хүндрэлээс сэргийлэх үйлдэл сайтай, дагалдах сөрөг нөлөө зэрэг эмнэлзүйн ач холбогдлыг харгалзан тооцож үзэхэд ердийн гепаринаас хямд өртөг зардал гардгийг судлан тогтоожээ.[40] Үүнтэй төстэй судалгаа БДОО-уудад одоогоор хийгдээгүй байна.

Дээрх хоёр хэлбэрийн эмийг COVID-19 өвчний үед хэрэглэхэд анхаарах нэг хүчин зүйл нь хоногт тарих давтамж мөн. ВТХ-ээс сэргийлэх зорилгоор ердийн гепаринийг хоногт 2-3 удаа тарих заалттай байдаг бол эноспаринийг хоногт 1 удаа тарьдаг байна. COVID-19 халдварын үед эрүүл мэндийн ажилтнуудыг хамгаалах, ХХХ-ийг хэмнэх зорилгоор аль болох цөөн давтамжтай тарих, уулгах эмүүдийг илүүтэй сонгоно.

Зааварчилгаа болон зөвлөмжүүд:*(Хүснэгт 1)*

1. COVID-19 халдварын улмаас хэвтэн эмчлүүлэгсдэд эсрэг заалтгүй бүх тохиолдолд ВТХ-ээс урьдчилан сэргийлэх эмчилгээ хийхийг зааварчилж байна *(өндөр зэрэглэлийн зөвлөмж, нотолгооны чанар дунд).* Энэ зорилгоор БМГ болон ердийн гепариний аль нэгийг сонгон хэрэглэнэ.
2. Эмнэлгийн ажилтнуудын халдварт өртөх эрсдэлийг бууруулах зорилгоор боломжтой бол БМГ-ийг түлхүү хэрэглэхийг зааварчилж байна (туршлаганд суурилсан зөвлөлгөө-зөвлөмжийн зэрэглэлд хамаарахгүй).
3. Судалгаагаар нотлогдсон мэдээлэл байхгүй тул урьдчилан сэргийлэх эмчилгээнд хэрэглэх эмийг “нэмэгдүүлсэн” болон “өндөр” тунгаар хэрэглэхгүй байхыг зааварчилж байна.
4. ВТХ-ээс эмийн эмчилгээний аргаар урдчилан сэргийлэлт хийх нь эсрэг заалттай тохиолдолд ХДИХ, БШҮО зэрэг механик аргачлалыг ашилахыг зөвлөж байна *(өндөр зэрэглэлийн зөвлөмж, нотолгооны чанар сул).*

COVID-19 халдварын улмаас үүссэн ВТХ-ийн эмнэлзүйн шинжүүд илэрсэн тохиолдолд эмчилгэээний ямар аргачлалыг мөрдөх вэ?

Үндэслэл

ВТХ-ийн сэжимтэй тохиолдолд эмнэлзүйн шинжүүдийг эрт илрүүлэх, хугацаа алдалгүй эмчлэх, бүлэгнэлт сааруулах үйлдэлтэй эмүүдийг аюулгүй хэрэглэх тромбэмболи үүсэх, цус алдах эрсдэлээс зайлсхийх, тасралтгүй хянах зэрэг цогц арга хэмжээг авч хэрэгжүүлнэ. БДОО-уудад COVID-19 халдварын улмаас үүссэн ВТХ-ийг эмчлэх нэгдсэн аргачлал одоогоор гараагүй байна.

ДЭМБ болон Анагаах Ухааны Үндэсний Хүрээлэн (NIH) зэрэг байгууллагуудаас боловсруулан гаргасан бичиг баримтанд ВТХ тохиолдсон эмчлүүлэгчид COVID-19 халдвартай эсэхээс үл хамааран антикоагулянт эмчилгээ хийх зааварчилгаа хэмээжээ.

Хайлтын үр дүн

MEDLINE, Embaseболон Web of Science зэрэг цахим номын сангийн эх сурвалжаас 2020 оны 05 сарыг MeSH-д бүртгэлтэй нэрсийг ашиглан “COVID-19”, “SARS-COV-2”, ба 2019-nCOV”, ба “Novel Corona virus” “Anticoagulant therapy”болон “амь тэнссэн өвчтөн”зэрэг нэр томъёоны дагуу хайлт хийхэд дээрх асуултанд шууд холбогдох судалгаа 7 улсад хийгдсэн байв.

БНХАУ-аас өөр БДОО-д хийгдсэн судалгаа үгүй харин дээрх асуулттай агуулгын хувьд холбогдох сэдвээр 14 судалгаа болон нэг өгүүлэл нийтлэгдсэнийг энэхүү тоймд ашиглав.

Нотолгоо

ӨОО-д хийгдсэн судалгааны урьдчилсан дүнгээр гепарин болон БМГ-аар ВТХ-ээс сэргийлэх эмчилгээ хийсэн бүлгийн нас баралт хяналтын бүлгийнхээс бага байгаа нь нотлогдсон байна.[30]

COVID-19 цар тахал дэгдэхээс өмнө хийгдсэн 10390 өвчтөнийг хамруулан хийсэн 29 хяналтат тойм судалгааны дүнд БМГ хэрэглэсэн тохиолдолд цус алдах, ВТХ давтан тохиолдох зэрэг хүндрэлүүд ердийн гепарин хэрэглэсэн бүлэгтэй харьцуулахад мэдэгдэхүйц цөөн байдгийг нотолжээ.[41]

БДОО-уудын нөхцөлд COVID-19 оноштой, ВТХ-тэй өвчтөнд БМГ-ийг эхлэн сонгох эм (ердийн гепаринтай харьцуулахад) болгон хэрэглэсэн тухай нотолгоо цөөн тохиолдоно.

COVID-19 өвчний улмаас хэвтэн эмчлүүлэгсдийн дунд ховорхон тохиолдолд артерийн болон гавлын доторх цусан хураа үүсэх хүндрэлүүд учирна. Харин ВТХ илрээгүй бүлэгт бүлэгнэлтийг бууруулах эмчилгээ хийлгэснээс дээрх хүндрэлүүдэд хүргэх эрсдэлийг нэмэгдүүлэх, сөрөг үрдагавартай гэсэн судалгааны дүн гарчээ.[42]

Гепариний молекулууд COVID-19 вирусын титэмхэлбэрийн уурагтай холбогдож интерлейкин-6(IL-6)-ийн ялгарлыг бууруулдаг хэмээх судалгааны дүн байна.[44,45]Тиймээс COVID-19 өвчтөнүүдэд цус бүлэгнэлтийг зүгшрүүлэхээс гадна бусад эерэг нөлөө байж болзошгүй хэмээн үзэжбайна.[24,25]

Дээрх халдварыг эмчлүүлээд эмнэлгээс гарагсдад шууд ба шууд бус (витамин К) антикоагулянтыг ууж хэрэглэхийг зөвлөнө. Гүн венийн тромбтой байсан хүнд COVID-19 нь сэдрээх хүчин зүйл болох тул бүлэгнэлт бууруулах эмчилгээг 3 сарын турш уулгана.

Шууд үйлчилгээт антикоагулянт ууж байсан 12 хүн COVID-19-ээр хүндээр өвчлөх үед дээрхэмийн сийвэнд агуулагдах оргилтун (C-trough) өмнөх хэмжээнээс 6 дахин өндөр болсон байжээ.[43] Энэ нь COVID-19 халдварын явцад өвчтөний хоол боловсруулах тогтолцооны болон бөөрний үйл ажиллагаа алдагдсантай холбоотой хэмээн үзнэ. Бөөрний дутагдалтай (креатинины шүүгдэлт<30мл/мин) өвчтөнүүдэд шууд үйлчилгээт антикоагулянт эмүүд эсрэг заалттай байдаг.

COVID-19 халдвартай өвчтөн уушгины артерийн тромбэмболизм(УАТ)-аар хүндэрсэн тохиолдолд хэрхэн эмчлэх тухай тусгай удирдамж гараагүй. COVID-19 халдварын улмаас механик амьсгалуулалттай байгаа өвчтөн УАТ-аар хүндэрсэн тохиолдолд судсаар тромболиз эмчилгээ хийх нь үр дүнтэй байж болно.[44]

Хэрэгжүүлэх боломж, эрсдэл хүндрэлээс сэргийлэхүй.

БДОО зарим орнуудад сийвэнд агуулагдах бүлэгнүүлэгч факторуудыг олон давтан хянах боломжтой боловч бусад олон оронд энэ нь боломжгүй хэмээн үзнэ. Дээрх шинжилгээний үнийг өвчтөн өөрөө төлдөг тохиолдолд цөөн тоотой хийх шаардлаг атулгарна.

Ердийн (нэрээгүй) гепарин нь БДОО-д цус бүлэгнэлтийг бууруулах эмчилгээнд олонтой хэрэглэдэг эм мөн. Идэвхжүүлсэн тромбопластины хугацааг (АРТТ) давтан тодорхойлох боломжтой байх нь гепаринийг эмчилгээнд хэрэглэх үндсэн нөхцөл болно.[44,46] БМГ-ий олдоц муутай орнуудад ердийн гепаринийг автомат шахуургаар тасралтгүй дэгээр хэрэглэх, биеийн жинд тооцоолсон тунгаар хийх аргачлал (FIDO)-ыг хэрэглэх боломжтой.[47,48]

БМГ нь лабораторийн элдэв нэмэлт шинжилгээ шаардахгүй боловч тухайн эмийн үнэ өндөр учраас ихэнх улс орнуудад хэрэглээ нь хязгаарлагдмал байна. Гэхдээ Европ, Бразил улсуудад хийсэн судалгааны дүнгээр эмнэлэгт БМГ хэрэглэсэн эмчлүүлэгч ердийн гепарин хэрэглэсэн эмчлүүлэгдээс $1641-аар хямд байсныг мэдээлсэн байна.[49,50]

Хэвтэн эмчлүүлэхдээ гепарин эмчилгээ хийлгэсэн өвчтөнүүд эмнэлгээс гарсны дараа варфарин уух заалттай. Варфарин нь хямд үнэтэй, олдоц сайтай, эмнэлзүйн практикт олон жил хэрэглэсэн найдвартай эмийн бодис юм.[51] Варфаринийг ууж хэрэглэхдээ цусны бүлэгнэлтийн үзүүлэлтийг лабораторид олон улсын хэвшүүлсэн харьцаа(INR)-гаар хянах заалттай. Зарим БДОО-уудад дээрх шинжилгээг хийхэд хүндрэлтэй боловч олон улс оронуудад энэ асуудлыг эерэгээр шийдвэрлэж байна.[52]

Зааварчилгаа болон зөвлөмжүүд:*(Хүснэгт 1)*

1. БДОО-д эмнэлэгт хэвтэн эмчлүүлэгсдэд ХВТ-ийн эмнэлзүйн шинжүүд (өгүүлэмж, үзлэг, шинжилгээний дүнд)илэрсэн тохиолдолд лабораторийн хяналт хийх боломжгүй эмнэлгүүдэд ч гэсэн бүлэгнэлтийг бууруулах жишиг эмчилгээг эхлүүлэхийг зааварчилж байна *(өндөр зэрэглэлийн зөвлөмж, нотолгооны чанар сул).*
2. БДОО-уудадэмнэлэгтхэвтэнэмчлүүлэгсдэд ХВТ-ийн шинжүүд илрээгүй тохиолдолд бүлэгнэлтийг бууруулах жишиг эмчилгээг эхлүүлэхгүй байхыг зааварчилж байна *(өндөр зэрэглэлийн зөвлөмж, нотолгооны чанар сул).*

COVID-19 халдвартай өвчтөний ВТХ-ийн эмчилгээний үр дүнг хэрхэн хянах вэ?

Үндэслэл

COVID-19 халдвартай өвчтөний цусны бүлэгнэлтийн үзүүлэлтийг олон давтан шинжилж алдагдлыг хянаж байх заалттай. ХВТ-ийн эмчилгээг эхлэхийн өмнө авсан шинжилгээний өөрчлөлт тухайн халдвараар нас барагсдын бүлэгт халдварыг даван гарагсдынхаас илүү хүнд хэлбэрийн алдагдалтай байжээ.[53]

ХВТ хүндрэлийг эмчилгээний үр дүнг хянах, элдэв хүндрэлээс сэргийлэх зорилгоор цусны

бүлэгнэлтийг олон давтан шинжлэх заавартай. COVID-19 халдвартай, дагалдах өвчний улмаас олон төрлийн эм уудаг тохиолдолд эмүүдийн харилцан үйлчлэл явагдаж бөөрний цочмог дутагдал, амьсгалын дутагдал, элэгний үйл ажиллагааны алдагдал зэрэгт хүргэж цус алдах эрсдэлд хөтөлнө.

БНХАУ-д 407 өвчтөнд хийгдсэн судалгаагаар ХВТ-ийг эмчлэх явцад тухайн өвчтөнүүдийн 44-т (11%) нь цус алдах өндөр эрсдэлтэй байсан хэмээн нотолжээ. Эдгээр өвчтөнүүдэд гепарин эмчилгээний тун, үргэлжлэх хугацааг нарийн нямбай тохируулах заалттай.[44]

Хайлтын үр дүн

Pubmed интернет эмнэлгийн мэдээллийн сангаас “венийн тромбэмболизм”, “хяналт”, “лаборатор”, “Корона вирусын халдвар”, “SARS-CoV-2” “антитромб эмчилгээ” зэрэг үгсээр 2020 оны 06 сарын 24 хүртэлх хугацаанд хэвлэн нийтлэгдсэн материалыг хүрээнд хайлт хийв. Хайлтын асуултанд шууд хамаарах когорт судалгааны 5 дүн бүгд ӨОО-уудад хийгдсэн байв. Дээрх асуудлуудтай холбоотой БДОО-д хийгдсэн хоёр судалгаа, Cochrane номын санд байрлах өндөр хөгжилтэй орнуудын бусад судалгаа байлаа.

Нотолгоо

COVID-19 халдвартай өвчтөнийг эмчлэх явцад цусны бүлэгнэлт бууруулах эмчилгээ хийхдээ цус алдах хүндрэлийг илрүүлэх эмнэлзүйн шинж тэмдгүүд хийгээд лабораторийн шинжилгээний дүнд тулгуурлан хяналт хийнэ.

COVID-19 халдвартай өвчтөний цусны бүлэгнэлтийн алдагдлыг лабораторийн шинжилгээний дүнгээр хянасан дүнг хэвлэн нийтлэсэн зүйл хомс байна. Дээрх өвчтөнүүдэд IL-6, зүрхний тропонин, ЛДГ зэргийн хэмжээ нэмэгдхээс гадна лимфопени, тромобцитопени зэрэг өөрчлөлтүүд гардаг тухай мэдээлжээ.[55-58]

Д-димерийг хэмжиж илрүүлэх нь нэн чухал үүрэгтэй. БНХАУ-д COVID-19 халдвартай уушгины хүнд хэлбэрийн хатгаатай 183 өвчтөний эмнэлэгт хэвтэх үеийн Д-димерийг тодорхойлох ажиглалт судалгааны дүнд тухайн халдварын улмаас нас барсан хүмүүсийн булэгт дээрх үзүүлэлт халдварыг даван туулсан хүмүүсийн бүлгийнхээс илүү өндөр (2.12мкгр/мл:0.61мкгр/мл) байсныг тогтоожээ. Эдгээр нас барагсдын цусны бүлэгнэлтийн алдагдал гүнзгийрэн фибриногений хэмжээ буурч, Д-димерийн хэмжээ нэмэгдсэн, протромбины хугацаа уртассан дүн гарчээ.[51]

Франц Улсад хийгдсэн 71 тохиолдолд хийсэн эргэмж судалгаанд Д-димер 1.0 мкгр/мл-ээс бага байхад хэвтэн эмчлүүлэгсдийн таамаг сөрөг үзүүлэлт ВТХ-90% болон УАТ 98%(тохиолдохгүйхэмээх үзүүлэлт) байсан бол харин Д-димерийн түвшин >1.0мкгр/мл дээш бол дээрх үзүүлэлт ВТХ 44% харин>3мкгр байхад ВТХ 67% байгааг судлан тогтоожээ.[58]

Мөн Д-димерийн үзүүлэлтэнд тулгуурлан ВТХ-ийн шинж тэмдэг илрээгүй өвчтөнүүдээс хэнд цусны бүлэгнэлтийг бууруулах урьдчилан сэргийлэх эмчилгээг эхлүүлэх шаардлагатайг сонгон авах боломжтойг өөр нэг судлаач нийтэлсэн байна.[59]

Д-димерийн хэмжээ <1000мкрг/Л байхад цусны бүлэгнэлт бууруулах урьдчилан сэргийлэх эмчилгээ хийх заалттай бол эмнэлэгт хэвтэх үеийн Д-димер нь <1.000мкрг/Л байгаад эмчлүүлэх явцад >2.000-4.000мкгр/Л болж нэмэгдсэн тохиолдолд эмнэлзүйн шинж тэмдэг илрээгүй тохиолдолд ч венийн болон уушгины артерийн дүрс оношилгооны шинжилгээ хийх заалттай. Дээрх өвчтөнүүдэд ВТХ-ийн шинжүүд илэрвэл дүрс оношилгоо хийж батлах боломжгүй тохиолдолд ч цусны бүлэгнэлтийг бууруулах урьдчилан сэргийлэх эмчилгээг БМГ-аар эхлүүлнэ.

АНУ-ын Индианапол мужийн Их сургуулийн 3 эмнэлэгт Маттман нарын хийсэн судалгаагаар эмнэлэгт ирэх үедээ Д-димер нь өндөрссөн мөн цаашид ЭЭТ-т эмчлүүлэх явцдаа цусны бүлэгнэлтийг бууруулах урдчилан сэргийлэх эмчилгээ хийлгэсэн ч дээрх үзүүлэлт цаашид нэмэгдэж, ялтас эсийн тоо буурах нь ВТХ үүссэний сэжим хэмээн үзэжээ.[24]

Сийвэнд агуулагдах Д-димерийн хэмжээ 2,600 нгр/мл-ээс (хэвийн хэмжээ 0-292 нгр/мл) дээш байх нь ВТХ тохиолдох эрсдэлтэйг харуулах үзүүлэлт (мэдрэг чанар-89.7%, өвөрмөц чанар-59.5%; AUC-0.76; p<0.0001) мөн.

COVID-19 халвартай өвчтөнүүдэд үжлээс улбаат коагулопатийн илтгүүр (ҮУКИ)-ийг цусны бүлэгнэлтийн алдагдлын шалгуур болгон судалсан Японы эрдэмтдийн судалгаа эерэг үр дүнтэй гарчээ.[60] БНХАУ-д COVID-19 халдвартай ҮУКИ>4-өөс дээш үзүүлэлттэй 97 өвчтөнд гепаринийг урьдчилан сэргийлэх тунгаар хэрэглэхэд нас баралт баралт буурсан (40% vs 64%; OR, 0.37 [95% CI, 0.15-0.90]; P=0.029), бол ҮУКИ<4-өөс бага үзүүлэлттэй 352 өвчтөнүүдэд хамаарал илрээгүй (29%vs23%; P=0.42) байна.[61] Дээрх судалгаануудыг үндэслэн бүлэгнэлтийн

үзүүлэлтүүд алдагдах хийгээд Д-димерийн хэмжээ нэмэгдэх нь ВТХ тохиолдохыг дохиолох лабораторийн шинжүүд хэмээн үзэж болно.

Арьсан дор БМГ тарихад лабораторийн хяналт шаардлагагүй байх бөгөөд харин ердийн гепарин эмчилгээний явцад протромбины хугацаа болон Ха факторыг олон давтаж үзэх заалттай.[62]

COVID-19 халдварын үед гемоглобины хэмжээг цусны бүлэгнэлтийг бууруулах урьдчилан сэргийлэх эмчилгээ хийлгэж буй өвчтөнүүдэд тогтмол үзэж хянах нь ашигтай гэсэн судалгаа хараахан гараагүй болно. Харин цус алдах хүндрэл механик амьсгалуулалт хийлгэж буй COVID-19 халдвартай өвчтөнд (30/395; 7.5%) дээрх ажилбар хийлгээгүй өвчтөнөөс (32/2378; 1.35%) илүүтэй тохиолдож байсныг тогтоосон боловч статистикийн үнэн магадтай нь нотлогдоогүй.[30]

Энэтхэг улсад Ковид халдвар тархахаас өмнө хийгдсэн бүртгэл судалгаагаар ВТХ-тэй 549 хэвтэн эмчлүүлэгчдийн зөвхөн 2%-д цус алдах хүндрэл тохиолджээ. Эдгээр өвчтөнүүдийн 82% нь гепарин эмчилгээ, 76% нь варфарин ууж эмчлүүлж байжээ.[63]Үүнээс үзэхэд COVID-19 халдвартай цус бүлэгнүүлэлтийг сааруулах эмчилгээ хийлгүүлэгчдэд гемоглобиныг олон давтан үзэж хянах шаардлагатай гэж үзэхгүй байна.

Бид БДОО-д хийгдсэн судалгаагаар тухайн орнуудад гепаринаас гарвалтай тромбоцитопени (HIT) хүндрэлийн тухай бичсэн баримт олоогүй. Энэ дээрх улс орнуудад дээрх хүндрэлийг оношлох лабораторийн шинжилгээ хийдэггүй, гепаринаас хямд төрлийн эмийн бодисуудыг түлхүү хэргэлдэгтэй холбоотой байж болзошгүй гэж бид үзлээ.

Хэрэгжүүлэх боломж, эсрдэл хүндрэлээс сэргийлэхүй.

Нигер Улсад хийсэн судалгаа цусны бүлэгнэлтийн шинжилгээ хийх бололцоогүйн улмаас цусны бүлэгнэлтийг сааруулах урьдчилан сэргийлэх эмчилгээ хийдэггүйн үндсэн шалтгаан болдгийг харуулжээ.[64] Мөн тус улсын өмнөд нутагт орших 6 эмнэлгийн лабораторид протромбины болон идэвхжүүлсэн промбопластиний хугацааг тодорхойлдог боловч Ха факторыг үздэггүй гэжээ. Дээрх эмнэлгүүдэд гепарин болон варфарин эмчилгээг өргөн хэрэглэдэг гэсэн үзүүлэлт гарчээ.[65]

БДОО-д Д-димерийн шинжилгээг хийх нь өртөг зардал өндөртэй боловч COVID-19 цар тахлын үед БНХАУ болон дундаас дээгүүр орлоготой улс орнуудад дээрх шинжилгээг өргөн хэрэглэхийг зөвлөсөн байна.

Зааварчилгаа болон зөвлөмжүүд (Хүснэгт 1)

1. Хүнд хэлбэрийн COVID-19 халдвартай өвчтөнийг хэвтэх үед Д-димерийг хэмжиж ВТХ болох эрсдэлийг үнэлэх үзүүлэлт болгохыг зөвлөмжилж байна *(бага зэрэглэлийн зөвлөмж, нотолгооны чанар сул)*.
2. Харин цусны бүлэгнэлтийг бууруулах эмчилгээний үр дүнг хянах зорилгоор Д-димерийг олон давтан үзэхийг бид зааварчлахгүй.
3. БДОО-д цусны бүлэгнэлтийг бууруулах эмчилгээ хийгдэж буй COVID-19 өвчтөний протромбины хугацаа болон Ха факторыг давтан тодорхойлох аргаар дээрх эмчилгээний үр дүнг хянахыг бид зөвлөмжилж байна *(өндөр зэрэглэлийн зөвлөмж, нотолгооны чанар хүчтэй)*.
4. ВТХ-ээс сэргийлэх зорилгоор цусны бүлэгнэлтийг бууруулах эмчилгээ хийлгэж буй өвчтөнд цус алдалтын шинж илрээгүй тохиолдолд гемоглобиныг олон давтан үзэх заалтгүй хэмээн зааварчилж байна *(бага зэрэглэлийн зөвлөмж, нотолгооны чанар сул)*.

Хүснэгт 1. БДОО-д тохиолдох хүнд хэлбэрийн COVID-19 өвчний үед цус бүлэгнэлтийг бууруулах, тромбэмболийн хүндрэлээс сэргийлэх эмчилгээний зааварчилгаа болон зөвлөмжүүд	
Урьдчилан сэргийлэх	БДОО-д COVID-19 өвчний улмаас хэвтэн эмчлүүлж буй бүх тохиолдолд БМГ эсвэл ердийн гепаринаар цусны бүлэгнэлтийг бууруулах урдчилан сэргийлэх эмчилгээг хийх нь зүйтэй хэмээн зааварчилж байна *(өндөр зэрэглэлийн зөвлөмж, нотолгооны чанар дунд).*
	ВТХ-ээс урдчилан сэргийлэх эмчилгээнд БМГ-ийг хэрэглэх нь эмнэлгийн ажилтнуудын халдварт өртөх эрсдэлийг ердийн гепаринийг хэрэглэснээс илүүтэйгээр бууруулна *(бага зэргэглэлийн зөвлөмж, нотолгооны чанар сул).*
	Судалгаагаар нотлогдсон мэдээлэл байхгүй тул урдчилан сэргийлэх эмчилгээнд хэрэглэх эмийг “нэмэгдүүлсэн” болон “өндөр” тунгаар хэрэглэхгүй байхыг зааварчилж байна.
	ВТХ-ээс эмийн эмчилгээний аргаар урдчилан сэргийлэлт хийх нь эсрэг заалттай тохиолдолд ХДИХ, БШҮО зэрэг механик аргачлалыг ашиглахыг зөвлөмжилж байна *(өндөр зэрэглэлийн зөвлөмж, нотолгооны чанар сул).*
Эмчилгээ	БДОО-д эмнэлэгт хэвтэн эмчлүүлэгсдэд ХВТ-ийн эмнэлзүйн шинжүүд (өгүүлэмж, үзлэг, шинжилгээний дүнд) илэрсэн тохиолдолд лабораторийн хяналт хийх боломжгүй эмнэлгүүдэд ч гэсэн бүлэгнэлтийг бууруулах жишиг эмчилгээг эхлүүлэхийг зааварчилж байна *(өндөр зэрэглэлийн зөвлөмж, нотолгооны чанар сул).*
	БДОО-д эмнэлэгт хэвтэн эмчлүүлэгсдэд ХВТ-ийн шинжүүд илрээгүй тохиолдолд бүлэгнэлтийг бууруулах жишиг эмчилгээг эхлүүлэхгүй байхыг зааварчилж байна *(өндөр зэрэглэлийн зөвлөмж, нотолгооны чанар сул).*
Хяналт	Хүнд хэлбэрийн COVID-19 халдвартай өвчтөнийг хэвтэх үед Д-димерийг хэмжиж ВТХ болох эрсдэлийг үнэлэх үзүүлэлт болгохыг зөвлөж байна *(бага зэрэглэлийн зөвлөмж, нотолгооны чанар сул).*
	Харин цусны бүлэгнэлтийг бууруулах эмчилгээний үр дүнг хянах зорилгоор Д-димерийг олон давтан үзэхийг бид зааварчлахгүй болно.
	БДОО-д цусны бүлэгнэлтийг бууруулах эмчилгээ хийгдэж буй COVID-19 өвчтөний протромбины хугацаа болон Ха факторыг давтан тодорхойлох аргаар дээрх эмчилгээний үр дүнг хянахыг бид зөвлөмжилж байна *(өндөр зэрэглэлийн зөвлөмж, нотолгооны чанар хүчтэй).*
	ВТХ-ээс сэргийлэх зорилгоор цусны бүлэгнэлтийг бууруулах эмчилгээ хийлгэж буй өвчтөнд цус алдалтын шинж илрээгүй тохиолдолд гемоглобинийг олон давтан үзэх заалтгүй хэмээн зааварчилж байна *(бага зэрэглэлийн зөвлөмж, нотолгооны чанар сул).*

Pragmatic Recommendations for the Management of Anticoagulation and Thrombotic Disease for Patients with Severe COVID-19 in Low- and Middle- Income Countries

Hanan Y. Ahmed,[1] Alfred Papali,[2] Tewodros Haile,[1] Gentle S. Shrestha,[3] Marcus J. Schultz,[4,5,6] Ganbold Lundeg[7] and Kevan M. Akrami[8,9]

[1] Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, College of Health Sciences, Addis Ababa University, Addis Ababa, Ethiopia;
[2] Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Atrium Health, Charlotte, North Carolina;
[3] Department of Anaesthesiology, Tribhuvan University Teaching Hospital, Kathmandu, Nepal;
[4] Department of Intensive Care, Amsterdam University Medical Centers, Location 'Academic Medical Center', Amsterdam, The Netherlands;
[5] Department of Clinical Tropical Medicine, Mahidol University, Bangkok, Thailand;
[6] Mahidol–Oxford Tropical Medicine Research Unit (MORU), Mahidol University, Bangkok, Thailand;
[7] Critical Care and Anaesthesia Department, Mongolian National University of Medical Sciences, Ulan Bator, Mongolia;
[8] Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brazil; 9 Divisions of Infectious Disease and Critical Care Medicine, University of California San Diego, San Diego, California
ganbold@mnums.edu.mn

ABSTRACT

New studies of coronavirus disease 2019 (COVID–19) are constantly updating best practices in clinical care. However, research mainly originates in resource–rich settings, mostly located in high–income countries (HICs). Often, it is impractical to apply recommendations based on these investigations to resource–restricted settings in LMICs.

We report on a set of pragmatic recommendations for the management of anticoagulation and thrombotic disease for patients with severe COVID-19 in LMICs.

In the absence of contraindications, we recommend prophylactic anticoagulation with either low molecular weight heparin (LMWH) or unfractionated heparin (UFH) for all hospitalized COVID-19 patients in LMICs (Strong recommendation, moderate quality of evidence).

If available, we suggest LMWH over UFH for VTE prophylaxis to minimize risk to healthcare workers (Weak recommendation, low quality of evidence). Due to the lack of evidence, we make no recommendation on the use of "enhanced" or "intermediate" prophylaxis.

If contraindications exist to chemical prophylaxis, we recommend mechanical prophylaxis with Intermittent Pneumatic Compression devices or Graduated Compression Stockings (GCS) for severe COVID-19 patients in LMICs (Moderate recommendation, low quality of evidence)

In LMICs, we recommend initiating empiric therapeutic anticoagulation, in accordance with local clinical practice guidelines, if there is high clinical suspicion for VTE, even in the absence of testing (Strong recommendation, low quality of evidence). But, based on current available evidence, we recommend against the initiation of empiric therapeutic anticoagulation without clinical suspicion for VTE. (Strong recommendation, low quality of evidence).

We suggest D-dimer measurement, if available and affordable, for risk stratification at the time of admission, or when clinical suspicion for VTE is high, in patients with severe COVID-19 in LMICs (weak recommendation, low quality of evidence). The choice of risk assessment model should be based on local practice. In LMICs, based on current available evidence, we suggest against the use of serial D-dimer monitoring to guide initiation of therapeutic anticoagulation.

For patient receiving therapeutic anticoagulation in LMICs, we recommend serial monitoring of prothrombin time or factor Xa, based on local laboratory capabilities (strong recommendation, high quality of evidence). We suggest against serial monitoring of hemoglobin in patients receiving therapeutic anticoagulation for VTE in LMICs, unless there are clinical signs or symptoms of bleeding (weak recommendation, low quality of evidence).

In print: American Journal of Tropical Medicine & HygieneVolume104. Issue1, Supplement

НОМЗҮЙ

1. Trimaille, A. et al., 2020. Venous thromboembolism in non-critically ill patients with COVID-19 infection. Thrombosis research, 193, 166–169. Advance online publication. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.07.033
2. Marchandot B, Sattler L, Jesel L, Matsushita K, Schini-Kerth, V, Grunebaum L, & Morel O, 2020. COVID-19 Related Coagulopathy: A Distinct Entity? Journal of Clinical Medicine, 9(6), 1651. doi :10.3390/jcm9061651
3. Southern African Society of Thrombosis and Haemostasis, 2004. Guideline for prophylactic anticoagulation. South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde, 94(8 Pt 2), 691–695
4. Schulman S, Konstantinides S, Hu Y, & Tang LV, 2020. Venous Thromboembolic Diseases: Diagnosis, Management and Thrombophilia Testing: Observations on NICE Guideline[NG158]. Thrombosis and haemostasis, 120(8), 1143–1146. https://doi.org/10.1055/s-0040-1712913
5. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B., Huang W, Zayaruzny M, Emery L, Anderson FA., Jr, & ENDORSE Investigators , 2008. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. Lancet (London, England), 371(9610), 387–394. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60202-0
6. Manoucheri R, & Fallahi MJ, 2015. Adherence to Venous Thromboprophylaxis Guidelines for Medical and Surgical Inpatients of Teaching Hospitals, Shiraz- Iran. Tanaffos, 14(1), 17–26.
7. Deheinzelin, D. et al., 2006. Incorrect use of thromboprophylaxis for venous thromboembolism in medical and surgical patients: results of a multicentric, observational and cross-sectional study in Brazil.Journal of thrombosis and haemostasis : JTH, 4(6), 1266–1270. https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01981.
8. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Forcier A, Patwardhan NA, 1994. Changing clinical practice. Prospective study of the impact of continuing medical education and quality assurance programs on use of prophylaxis for venous thromboembolism. Arch Intern Med; 154 (6): 669- 77.
9. Stinnett JM, Pendleton R, Skordos L, Wheeler M, Rodgers GM, 2005. Venous thromboembolism prophylaxis in medically ill patients and the development of strategies to improve prophylaxis rates. Am J Hematol ; 78 (3): 167- 72.
10. Kucher N, Koo S, Quiroz R, Cooper JM, Paterno MD, Soukonnikov B, Goldhaber SZ, 2005. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. N Engl J Med.;352(10):969-77. doi: 10.1056/NEJMoa041533. PMID: 15758007
11. Klok FA et al. 2020. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thrombosis research, 191,145–147. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013
12. Heit, JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, & Melton LJ, 3rd 1999. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. Archives of internal medicine, 159(5), 445–453. https://doi.org/10.1001/archinte.159.5.445
13. Tang N, Li D, Wang X, & Sun, Z, 2020. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH, 18(4), 844–847. https://doi.org/10.1111/jth.14768
14. Yao XH et al.,2020.Zhonghua bing li xue za zhi = Chinese journal of pathology, 49(5), 411–417. https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193
15. Bikdeli B et al. 2020. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up,Journal of the American College of Cardiology doi:https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031
16. World Health Organization 2020. Clinical management of COVID-19: interim guidance .WHO/2019-nCoV/clinical/2020.5
17. Wang D et al. 2020. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA, 323(11),1061– 1069.Advance online publication. https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585
18. Poterucha TJ, Libby P & Goldhaber SZ, 2017. More than an anticoagulant: Do heparins have direct anti-inflammatory effects?.Thrombosis and haemostasis, 117(3), 437–444. https://doi.org/10.1160/TH16-08-0620

19. Alikhan R, Bedenis R, Cohen AT, 2014. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients (excluding stroke and myocardial infarction). Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 5. Art. No.: CD003747. DOI: 10.1002/14651858.CD003747.pub4
20. Ho KM, & Tan JA, 2013. Stratified meta-analysis of intermittent pneumatic compression of the lower limbs to prevent venous thromboembolism in hospitalized patients. Circulation, 128(9),1003–1020. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002690
21. Arabi YM et al. 2019. Adjunctive Intermittent Pneumatic Compression for Venous Thromboprophylaxis. The New England journal of medicine, 380(14), 1305–1315. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816150
22. Tapson VF et al. 2007. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: findings from the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism. Chest, 132(3), 936–945. https://doi.org/10.1378/chest.06-2993
23. BTS Guidance on Venous Thromboembolic Disease in patients with COVID-19. In: London (UK): British Thoracic Society; 2020:http://brit-thoracic.org.uk/document- library/quality-improvement/covid-19/bts-guidance-on-venous-thromboembolic-disease- in-patients-with-covid-19/.Accessed 2020 May 22
24. Maatman TK et al. 2020. Routine Venous Thromboembolism Prophylaxis May Be Inadequate in the Hypercoagulable State of Severe Coronavirus Disease 2019. Critical care medicine, 10.1097/CCM.0000000000004466. Advance online publication. https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004466
25. Klok FA et al. 2020. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thrombosis research, 191, 145–147. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013
26. Helms J et al. 2020. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. Intensive care medicine, 46(6),1089– 1098. https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-
27. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, & Wang F, 2020. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH, 18(6), 1421–1424. https://doi.org/10.1111/jth.14830
28. Lodigiani C et al.2020. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy.Thrombosis research, 191, 9–14. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024
29. Llitjos, J. F., Leclerc, M., Chochois, C., Monsallier, J. M., Ramakers, M., Auvray, M., & Merouani, K., 2020. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH, 18(7), 1743–1746. https://doi.org/10.1111/jth.14869
30. Paranjpe I. et al. 2020. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In- Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. Journal of the American College of Cardiology, 76(1), 122–124. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.001
31. 31.Tremblay D. et al. 2020. Impact of anticoagulation prior to COVID-19 infection: a propensity score-matched cohort study. Blood, 136(1), 144–147. https://doi.org/10.1182/blood.2020006941
32. Ma KA, Cohen E, & Kahn SR, 2014. Venous thromboembolism in hospitalized patients: an updated analysis of missed opportunities for thromboprophylaxis at a university-affiliated tertiary care center. Vascular medicine (London, England), 19(5), 385–391. https://doi.org/10.1177/1358863X14543737
33. 33.W Ageno, A Squizzato, F Ambrosini, F Dentali, C Marchesi, V Mera, L Steidl, A Veno , 2002. Thrombosis prophylaxis in medical patients: a retrospective review of clinical practice patterns. Haematologica; 87 (7) 746-750;
34. Panda BK, Kumar V, Ketkar MN, 2017.Assessment of Risk and Prophylaxis for Venous Thromboembolism and Adherence to the American College of Chest Physicians Recommendations during Early Days of Hospital Stay at a Tertiary Care Teaching Hospital in a Developing Country. Indian J Vasc Endovasc Surg ;4:107-11. Available from: http://www.indjvascsurg.org/text.asp?2017/4/3/107/211918
35. Lee AD, Stephen E, Agarwal S, Premkumar P., 2009.Venous thrombo-embolism in India. Eur J VascEndovascSurg; 37:482-5.
36. World Health Organization Model List of Essential Medicines, 21st List, 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
37. Fuzinatto F, Waldemar FS, Wajner A, Elias CA, Fernandez JF, Hopf JL, & Barreto SS, 2013. A clinical

decision support system for venous thromboembolism prophylaxis at a general hospital in a middle-income country. Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisilogia, 39(2), 138–146. https://doi.org/10.1590/s1806-37132013000200004

38. Ceresetto JM, 2016. Venous thromboembolism in Latin America: a review and guide to diagnosis and treatment for primary care. Clinics (Sao Paulo, Brazil), 71(1), 36–46. https://doi.org/10.6061/clinics/2016(01)07
39. Pineo G, Lin J, Stern L, Subrahmanian T, & Annemans L, 2012. Economic impact of enoxaparin versus unfractionated heparin for venous thromboembolism prophylaxis in patients with acute ischemic stroke: a hospital perspective of the PREVAIL trial. Journal of hospital medicine, 7(3), 176–182. https://doi.org/10.1002/jhm.968
40. Deitelzweig SB, Becker R, Lin J, & Benner J, 2008. Comparison of the two-year outcomes and costs of prophylaxis in medical patients at risk of venous thromboembolism. Thrombosis and haemostasis,100(5), 810–820.
41. Robertson L,& Jones LE, 2017. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism.The Cochrane database of systematic reviews,2(2), CD001100. https://doi.org/10.1002/14651858.CD001100.pub4
42. Diego P, Giorgia G, Francesco DC, 2020.Spontaneous Major Hemorrhage in COVID-19 Patients: Another Brick in the Wall of SARS-CoV-2–Associated Coagulation Disorders? DOI:https://doi.org/10.1016/j.jvir.2020.06.010
43. Mummery RS, & Rider CC, 2000. Characterization of the heparin-binding properties of IL-6. Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950), 165(10), 5671–5679. https://doi.org/10.4049/jimmunol.165.10.5671
44. Zhou F et al. 2020. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study.Lancet (London, England), 395(10229), 1054–1062. https://doi.org/10.1016/S0140-6736 (20)30566-3
45. Testa S, et al. 2020. Direct oral anticoagulant plasma levels' striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents: The Cremona experience. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH, 18(6), 1320–1323. https://doi.org/10.1111/jth.14871
46. Alharthy A, Faqihi F, Papanikolaou J, Balhamar A, Blaivas M, Memish ZA, & Karakitsos D, 2020. Thrombolysis in severe COVID-19 pneumonia with massive pulmonary embolism. The American journal of emergency medicine, S0735- 6757(20)30663-X. Advance online publication. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.07.068
47. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, Granger C, Ohman EM, & Dalen JE, 2001. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. Chest, 119(1 Suppl), 64S–94S. https://doi.org/10.1378/chest.119.1_suppl.64s
48. Krishnaswamy A, Lincoff A M, & Cannon CP, 2010. The use and limitations of unfractionated heparin. Critical pathways in cardiology, 9(1), 35–40. https://doi.org/10.1097/HPC.0b013e3181d29713
49. Prandoni P, Carnovali M, Marchiori A, & Galilei Investigators , 2004. Subcutaneous adjusted-dose unfractionated heparin vs fixed-dose low-molecular-weight heparin in the initial treatment of venous thromboembolism. Archives of internal medicine, 164(10), 1077–1083. https://doi.org/10.1001/archinte.164.10.1077
50. Kearon C et al. 2006. Comparison of fixed-dose weight-adjusted unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin for acute treatment of venous thromboembolism. JAMA, 296(8), 935–942. https://doi.org/10.1001/jama.296.8.935
51. Holzheimer RG, 2004. Low-molecular-weight heparin (LMWH) in the treatment of thrombosis. European journal of medical research, 9(4), 225–239.
52. Argenta C, Ferreira MA, Sander GB, & Moreira LB, 2011. Short-term therapy with enoxaparin or unfractionated heparin for venous thromboembolism in hospitalized patients: utilization study and cost-minimization analysis. Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, 14(5 Suppl 1), S89–S92. https://doi.org/10.1016/j.jval.2011.05.017
53. Stambler BS,& Ngunga LM, 2015. Atrial fibrillation in Sub-Saharan Africa: epidemiology, unmet needs, and treatment options. International journal of general medicine, 8, 231–242. https://doi.org/10.2147/

IJGM.S84537
54. Goldstein LN, & Wu MT, 2018.A one year audit of patients with venous thromboembolism presenting to a tertiary hospital in Johannesburg, South Africa.African journal of emergency medicine: Revue africaine de la medecine d'urgence, 8(1), 12–15. https://doi.org/10.1016/j.afjem.2017.08.006
55. Tang N, Li D, Wang X, & Sun Z, 2020. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH, 18(4), 844–847. https://doi.org/10.1111/jth.14768
56. Wang T, Chen R, Liu C, Liang W, Guan W, Tang R, Tang C, Zhang N, Zhong N, & Li S, 2020. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. The Lancet. Haematology, 7(5), e362–e363. https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30109-5
57. Zhang J, Zhou L, Yang Y, Peng W, Wang W, & Chen X, 2020. Therapeutic and triage strategies for 2019 novel coronavirus disease in fever clinics. The Lancet. Respiratory medicine, 8(3), e11–e12. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30071-0
58. Williamson DR, et al. 2013. Thrombocytopenia in critically ill patients receiving thromboprophylaxis: frequency, risk factors, and outcomes. Chest, 144(4), 1207–1215. https://doi.org/10.1378/chest.13-0121
59. Lippi G, Plebani M, & Henry BM, 2020. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry, 506, 145–148. https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.022
60. Artifoni M, Danic G, Gautier G, Gicquel P, Boutoille D, Raffi F, Néel A, & Lecomte R, 2020. Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors. Journal of thrombosis and thrombolysis, 50(1), 211–216. https://doi.org/10.1007/s11239-020-02146-z
61. 59.Oudkerk M, Büller HR, Kuijpers D, van Es N, Oudkerk SF, McLoud TC, Gommers D, van Dissel J, Ten Cate H, & van Beek EJ, 2020. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Thromboembolic Complications in COVID-19: Report of the National Institute for Public Health of the Netherlands. Radiology, 201629. Advance online publication. https://doi.org/10.1148/radiol.2020201629
62. Yamakawa K, Yoshimura J, Ito T, Hayakawa M, Hamasaki T, & Fujimi S, 2019. External Validation of the Two Newly Proposed Criteria for Assessing Coagulopathy in Sepsis. Thrombosis and haemostasis, 119(2), 203–212. https://doi.org/10.1055/s-0038- 1676610
63. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, & Sun Z, 2020. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. Journal of thrombosis and haemostasis: JTH, 18(5), 1094–1099. https://doi.org/10.1111/jth.14817
64. Smythe MA, Priziola J, Dobesh PP, Wirth D, Cuker A, & Wittkowsky AK, 2016. Guidance for the practical management of the heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism. Journal of thrombosis and thrombolysis, 41(1), 165–186. https://doi.org/10.1007/s11239-015-1315-2
65. Kamerkar DR, John MJ, Desai SC, Dsilva LC & Joglekar SJ, 2016. Arrive: A retrospective registry of Indian patients with venous thromboembolism. Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine, 20(3), 150–158. https://doi.org/10.4103/0972-5229.178178
66. Anakwue R, Nwagha T, Ukpabi OJ, Obeka N, Onwubuya E, Onwuchekwa U, Azubuike B & Okoye I, 2017. Clinicians-related determinants of anticoagulation therapy and prophylaxis in Nigeria. Annals of African medicine, 16(4), 164–169. https://doi.org/10.4103/aam.aam_35_17
67. Nwagha TU & Omunakwe HE, 2016. Understanding the RECORDS 3 Trial and its impact on anticiagulation practice in resource poor countries. Nigerian journal of clinical practice, 19(6), 695–699. https://doi.org/10.4103/1119-3077.180059