

# Обзор временных методических рекомендаций МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»

Версия 13 (14.10.2021)

## Коагулопатия при COVID-19. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в амбулаторных и стационарных условиях

Шахматова О.О.

# Гиперкоагуляция при COVID – 19: лабораторные маркеры

---

- Значительное повышение уровня Д-димера
- Значительное повышение уровня фибриногена
- Умеренное снижение числа тромбоцитов (<150 тыс/мкл)
- Незначительное удлинение протромбинового времени
- Незначительное удлинение АЧТВ (↑ волчаночного антикоагулянта)
- Уровень антитромбина III, протеина С практически не меняется



Прогрессирование заболевания (ОРДС, гипервоспаление):  
усугубление гиперкоагуляции  
У терминальных пациентов – ДВС с потреблением тромбоцитов,  
фибриногена (<1 г/л), антитромбина III и протеина С

# Оценка показателей гемостаза: цели

---

- Оценка течения заболевания, эффективности терапии и прогноза пациента (в т.ч., риска смерти)
- Исключение острых эпизодов венозной тромбоэмболии:  
N Д-димер + низкая клиническая вероятность
- Как дополнительный предиктор ВТЭО после выписки

# Оценка показателей гемостаза в период госпитализации

---

**Д-димер, фибриноген, протромбиновое время, тромбоциты, АЧТВ, ПО или % протромбина**

- COVID-19 средней тяжести: 1 раз в 2 дня
- COVID-19 тяжелой степени: ежедневно
- Усугубление тяжести: внеочередное исследование

Легкое течение заболевания с наблюдением пациента в амбулаторных условиях не требует дополнительных лабораторных исследований.

# ДВС при COVID – 19

## Критерии ДВС

Международного общества специалистов по тромбозу и гемостазу (ISTH)

| Показатель                               | Балл | Значения показателя   |
|--|------|-----------------------|
| Количество тромбоцитов<br>(на $10^9$ /л) | 2    | < 50                  |
|  | 1    | $\geq 50$ , < 100     |
| Продукты деградации<br>фибрина/D-димер   | 3    | Сильно повышен        |
|  | 2    | Умеренно повышен      |
| Протромбиновое время                     | 2    | $\geq 6$ сек          |
|  | 1    | $\geq 3$ сек, < 6 сек |
| Фибриноген (мг/дл)                       | 1    | < 100                 |

$\geq 5$  баллов – явный ДВС

<5 баллов – отсутствие явного ДВС; возможно, скрытый ДВС

**У пациента без кровотечения необходимо поддерживать:**

- Число тромбоцитов выше  $20 \times 10^9$ /л
- Фибриноген более 2 г/л

**При развитии кровотечения необходимо поддерживать:**

- Число тромбоцитов выше  $50 \times 10^9$ /л
- Фибриноген более 2 г/л
- Отношение ПВ < 1,5

# Венозная тромбоэмболия при COVID-19

---

- Риск определяется тяжестью течения COVID-19 и стандартными факторами риска ВТЭО
- Значительно чаще возникает у госпитализированных пациентов, особенно в ПИТ

# Медикаментозная профилактика тромбозов у амбулаторных пациентов

## Исследование ACTIVE-4B (n=556)

Стабильные симптомные больные с подтвержденным SARS-CoV2

Смерть/симптомные венозные и артериальные тромбозы/ИМ/инсульт/госпитализация за 45 суток

| Лечение                 | Исходы           |
|-------------------------|------------------|
| Плацебо                 | 0                |
| Аспирин 81 мг           | 0                |
| Апиксабан 2,5 мг 2 раза | 1 госпитализация |
| Апиксабан 5 мг 2 раза   | 2 госпитализации |

1 подтверждённый тромбоз поверхностных вен нижних конечностей в группе аспирина

# Антитромботическая терапия у пациентов, которые лечатся дома

---

- Рутинно не показана
- Может быть рассмотрена у пациентов со средне-тяжелой формой COVID-19, дополнительными факторами риска ВТЭО и отсутствием высокого риска кровотечений

## Среднетяжелое течение:

- Температура  $> 38\text{ C}$
- ЧДД  $> 22$  в мин
- $\text{SpO}_2 < 95\%$
- Вирусная пневмония на КТ
- Одышка при нагрузке
- СРБ  $> 10$  г/л

50% инфицированных  
бессимптомны

80% болеющих –  
легкое течение

# Факторы риска ТГВ/ТЭЛА: шкала Padua

| Фактор риска   | Балл     |
|--|----------|
| Активный рак   | 3        |
| ТГВ/ТЭЛА в анамнезе  | 3        |
| Ограниченная подвижность $\geq 3$ дней<br>(постельный режим с выходом в туалет)  | 3        |
| Тромбофилия (АФС, Лейденская мутация, полиморфизм в гене протромбина G20210A, дефицит протеина C, S, антитромбина III) | 3        |
| Травма/операция $\leq 1$ мес назад   | 2        |
| Возраст $\geq 70$ лет  | 1        |
| Сердечная и/или дыхательная недостаточность  | 1        |
| Острый инфаркт миокарда или ишемический инсульт  | 1        |
| <b>Острая инфекция</b> и/или обострение ревматологического заболевания   | <b>1</b> |
| Ожирение (ИМТ $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup> )  | 1        |
| Продолжение использование гормон-заместительной терапии  | 1        |

**Высокий риск ВТЭО при сумме баллов  $\geq 4$**

# Профилактика ВТЭО у пациентов, которые лечатся дома

---

- Препараты первого выбора – **НМГ в профилактической дозе или фондапаринукс**
- При их недоступности – **ПОАК:**
  - **ривароксабан 10 мг в сутки или апиксабан 2,5 мг 2 раза в сутки**
  - **дабигатран 110 мг 2 раза в сутки (КлКр 30-49 мл/мин: 75 мг 2 раза в сутки)** – препарат второй линии, не изучался у терапевтических больных

Перед началом терапии: оценить риск кровотечений, ОАК (гемоглобин, тромбоциты), б/х анализ (функция почек !)

Во время терапии: настороженность в отношении кровотечений

Длительность терапии: до 30 суток в зависимости от динамики состояния и восстановления двигательной активности

# Антитромботическая терапия у пациентов, поступивших в стационар

---

- НМГ/фондапаринукс как минимум в профилактических дозах всем госпитализированным пациентам
- Длительность лечения: как минимум, до выписки
- Нет данных о преимуществах тех или иных НМГ, или фондапаринукса
- При недоступности НМГ и фондапаринукса – НФГ
- У пациентов с ожирением доза НМГ должна быть увеличена на 50%

# Пациенты ПИТ

---

РЕМАР-САР, АТТАСС  
и АСТИВ-4А

N=1098

(ИВЛ, высокопоточная  
оксигенотерапия, ЭКМО,  
вазопрессоры/инотропы)

## Лечебная доза гепарина

- С вероятностью 95% ↓ число дней без поддержки работы органов
- С вероятностью 89% ↓ возможность пациента быть выписанным живым
- Тенденция ↓ тромбозов
- Без достоверного ↑ больших кровотечений

Усиление альвеолярных кровоизлияний?

INSPIRATION

N=562

## Промежуточная доза эноксапарина

- Не снизила частоту венозных и артериальных тромбозов/ЭКМО/смерти
- 6 случаев тяжелой ГИТ в группе промежуточной дозы
- Эффект не зависел от Д-димера

# Госпитализированные пациенты умеренно-тяжелого течения COVID-19

---

## HEP-COVID

N=253

Госпитализированные пациенты с Д-димером в  $\geq 4$  раза  $\uparrow$  N или индексом SIC  $\geq 4$

### Лечебная vs промежуточная/профилактическая доза гепарина

- Частота венозных и артериальных тромбозов/смерти в группе лечебной дозы ниже (OR 0.68; 95% ДИ 0.49-0.96; P = 0.03) за счет тромбозов
- Без достоверного увеличения частоты больших кровотечений
- В подгруппе пациентов ПИТ преимуществ полной дозы гепарина не выявлено

# Госпитализированные пациенты умеренно-тяжелого течения COVID-19

---

## ACTION

N=615

Госпитализированные пациенты с повышенным Д-димером

94% стабильны

**Ривароксабан 20 мг 30 дней (у нестабильных в стационаре – НФГ/эноксапарин в лечебной дозе) против профилактической дозы НФГ или эноксапарина**

- Комбинированная конечная точка (с иерархическим анализом) время до смерти/длительность госпитализации/длительность оксигенотерапии между группами не различалась
- Нет различий по смертности и тромбозам
- В 4 раза больше больших кровотечений

# Госпитализированные пациенты умеренно-тяжелого течения COVID-19

---

REMAP-CAP, ATTACC  
и ACTIV-4A

N=2219

Пациенты не в критическом  
состоянии

## Лечебная доза гепарина

- С вероятностью 98,6% ↑ число дней без поддержки работы органов

*(В течение 21 суток живыми без поддержки работы органов было выписано 80,2% пациентов группы полной дозы и 76,4% пациентов профилактической дозы)*

- Смертность идентична в группах
- Тромбозов: 13 (полная доза) против 22 (профилактическая доза)
- Исходный Д-димер не влиял на результаты

# Антитромботическая терапия у пациентов, поступивших в стационар

---

Увеличение дозы гепарина до промежуточной или лечебной может быть рассмотрено у больных с высоким и крайне высоким уровнем D-димера, при наличии дополнительных факторов риска венозных тромбоэмболических осложнений, а также при тяжелых проявлениях COVID-19. По опубликованным результатам рандомизированных контролируемых исследований у больных, находящихся в ОРИТ, рутинное увеличение дозы НМГ/НФГ до промежуточной и лечебной не улучшает клинических исходов заболевания. Данные о целесообразности рутинного использования высоких доз антикоагулянтов у госпитализированных больных вне блока интенсивной терапии противоречивы. У больных с ожирением (индекс массы

# Продленная профилактика ТГВ/ТЭЛА после выписки

---

- Рутинно не показана
- Может быть рассмотрена при сохраняющемся повышенном риске ТГВ/ТЭЛА и низком риске кровотечений
- Доказательная база у терапевтических пациентов есть для эноксапарина 40 мг в сутки и ривароксабана 10 мг в сутки
- Длительность: вплоть до 30-45 суток после выписки

Продленная профилактика ТГВ (вплоть до 30-45 дней после выписки) может назначаться пациентам при наличии одного из следующих признаков: возраст старше 60 лет, госпитализация в ОРИТ, активное злокачественное новообразование, ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, сохраняющееся выраженное ограничение подвижности, концентрация D-димера в крови, в 2 и более раза превышающая верхнюю границу нормы.

# Факторы риска ТГВ/ТЭЛА: шкала IMPROVE

---

| Фактор риска   | Балл |
|--|------|
| ТГВ/ТЭЛА в анамнезе  | 3    |
| Тромбофилия<br>(напр., АФС, Лейденская мутация, дефицит протеина C, S) | 2    |
| Парез или паралич нижних конечностей                                   | 2    |
| Рак в анамнезе (в течение 5 лет)                                       | 2    |
| Пребывание в ПИТ   | 1    |
| Полная иммобилизация $\geq 1$ дня                                      | 1    |
| Возраст $>60$ лет  | 1    |

**Высокий риск ВТЭО:  $\geq 4$  баллов или  
2-3 балла+  $\uparrow$  Д-димера в  $\geq 2$  раза**

# Продленная профилактика ВТЭО после ВЫПИСКИ

---

MICHELLE

N=320

Госпитализация  $\geq 3$  дня

Высокий риск ВТЭО:  
 $\geq 4$  балла по шкале IMPROVE  
или 2-3 балла + повышение  
Д-димера в 2 раза и более

Отсутствие высокого риска  
кровотечений

**Ривароксабан 10 мг vs плацебо  
35 дней после выписки**

- Частота симптомных ВТЭО, билатеральных ВТЭО, фатальных ВТЭО, симптомных артериальных тромбоемболий, ИМ, инсульта, больших событий со стороны конечностей, СС смерти 3.14% в группе ривароксабана и 9.43% в контрольной группе ( $p = 0.03$ )
- Ни одного большого кровотечения (ISTH)

# **Профилактика ТГВ/ТЭЛА у больных, принимающих пероральные антикоагулянты по другим показаниям**

---

- Прием ПАКГ может быть продолжен
- В случае тяжелого течения COVID-19 (или неприемлемых межлекарственных взаимодействий) – переход на лечебные дозы парентеральных антикоагулянтов (предпочтительно, НМГ или фондапаринукс)

## Лекарственные взаимодействия антитромботических и препаратов для лечения пациентов с COVID-19

| Препарат                  | Фавипиравир   | Ремдесивир | Тоцилизумаб, сарилумаб | Барицитиниб | Дексаметазон |
|---------------------------|---|------------|------------------------|-------------|--------------|
| Аценокумарол              | ↔   | ↔          | ↓                      | ↔           | ↑            |
| Апиксабан                 | ↔   | ↔          | ↓                      | ↔           | ↓            |
| Ацетилсалициловая кислота | ↔   | ↔          | ↔                      | ↔           |              |
| Клопидогрел               | ↔   | ↔          | ↓                      | ↔           |              |
| Дабигатран                | ↔   | ↔          | ↔                      | ↔           | ↓            |
| Дипиридамол               | ↔   | ↔          | ↔                      | ↔           |              |
| Эноксапарин               | ↔   | ↔          | ↔                      | ↔           |              |
| Фондапаринукс             | ↔   | ↔          | ↔                      | ↔           |              |
| НФГ                       | ↔   | ↔          | ↔                      | ↔           |              |
| Прасугрел                 | ↔   | ↔          | ↓                      | ↔           |              |
| Ривароксабан              | ↔   | ↔          | ↓                      | ↔           | ↓            |
| Стрептокиназа             | ↔   | ↔          | ↔                      | ↔           |              |
| Тикагрелор                | ↔   | ↔          | ↓                      | ↔           |              |
| Варфарин                  | ↔   | ↔          | ↓                      | ↔           | ↑            |
| ↑                         | Повышает экспозицию антитромботического препарата   |            |                        |             |              |
| ↓                         | Снижает экспозицию антитромботического препарата  |            |                        |             |              |
| ↔                         | Не влияет на экспозицию антитромботического препарата   |            |                        |             |              |
|                           | Препараты не следует назначать одновременно   |            |                        |             |              |
|                           | Препараты могут потенциально взаимодействовать, может потребоваться коррекция дозы и мониторинг |            |                        |             |              |
|                           | Препараты слабо взаимодействуют   |            |                        |             |              |
|                           | Препараты не взаимодействуют  |            |                        |             |              |

# Немедикаментозные методы профилактики ТГВ/ТЭЛА

---

Если антикоагулянты противопоказаны, следует использовать механические способы профилактики ТГВ нижних конечностей (предпочтительно перемежающуюся пневматическую компрессию). Применение механических способов профилактики ТГВ нижних конечностей в дополнение к антикоагулянтам можно рассмотреть также у больных, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

# Лечение ТГВ/ТЭЛА

---

- В стационаре использовать парентеральные антикоагулянты (НМГ/НФГ/фондапаринукс) в полной дозе
- После выписки - предпочтительно ПОАК
- Длительность терапии – не менее 3 месяцев
- В стационаре возможно назначение парентеральных АКГ в полной дозе при клиническом подозрении на ТГВ/ТЭЛА и невозможности верифицировать диагноз