

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
«Красноярский государственный медицинский университет  
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ФГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

Кафедра терапии ИПО

## Реферат

Тема: «Антитромботическая терапия при COVID-19»

Выполнила: ординатор кафедры  
терапии ИПО  
Москалева Е.Е.  
Проверил: ДМН, Профессор  
Гринштейн Ю.И.

2021 год

## ПЛАН

Введение.....	3
1.Состояние системы гемостаза у больных COVID-19.....	5
2.Профилактика и лечение ТЭО у больных COVID-19.....	8
3.Схема антикоагулянтной терапии при COVID-19 .....	11
Заключение.....	14
Список использованной литературы.....	15

## Введение

Коронавирусная инфекция (COVID-19) — острое инфекционное заболевание, вызываемое вирусом SARS-CoV-2, — характеризуется активацией системы гемостаза, что в наиболее тяжелых случаях может приводить к развитию коагулопатии потребления. В настоящее время остаётся не ясным, является ли COVID-19 непосредственной причиной этих нарушений или они возникают по мере прогрессирования инфекционного процесса. При COVID-19 остается невыясненной и частота бессимптомных и клинически выраженных тромботических/тромбоэмболических осложнений (ТЭО), что во многом связано с трудностями их диагностики (проблемы инструментального обследования больных, лежащих на животе, стремление ограничить вовлечение дополнительного оборудования и персонала). Вместе с тем, по некоторым данным частота венозных и артериальных тромбозов у тяжелых больных COVID-19 достаточно высока. Так, у 184 больных пневмонией при COVID-19, находившихся в блоках интенсивной терапии 3 стационаров в Дании, 13% из которых умерли, симптомный тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоз легочных артерий (ТЭЛА), ишемический инсульт, инфаркт миокарда или артериальная тромбоэмболия отмечены в 31% случаев. При этом преобладали объективно подтвержденные венозные ТЭО (27%, у большинства — ТЭЛА), в то время как частота артериальных тромбозов составляла только 3,7%. По данным одноцентрового ретроспективного исследования в Китае у больных с тяжелой пневмонией при COVID-19, находившихся в блоке интенсивной терапии (n=81), частота тромбоза вен нижних конечностей составляла 25%. При анализе 107 больных пневмонией при COVID-19, последовательно поступивших в блок интенсивной терапии г. Лилль (Франция), частота выявления ТЭЛА составила 20,6% и оказалась намного выше, чем у больных похожей тяжести за аналогичный период 2019г (6,1%). При аутопсиях описаны также микротромбы в мелких сосудах легких при отсутствии ТЭО.

Роль и причины возникновения этих нарушений (специфическое воздействие вирусной инфекции, воспаление, прогрессирующая коагулопатия) активно обсуждаются.

## 1. Состояние системы гемостаза у больных COVID-19

Среди изменений показателей, характеризующих состояние системы гемостаза и связанных с тяжестью заболевания и его прогнозом, при COVID-19 указывают на повышения в крови уровня D-димера, увеличение протромбинового времени, а также тромбинового и активированного частичного тромбoplastинового времени (АЧТВ). Первоначально может отмечаться повышение концентрации фибриногена; затем, по мере прогрессирования нарушений, уровни фибриногена и анти - тромбина в крови снижаются. Тромбоцитопения также связана с тяжестью и прогнозом заболевания, но довольно редко бывает выраженной . Один из факторов, способствующих активации системы свертывания крови, — рост концентрации провоспалительных цитокинов, что укладывается в концепцию взаимосвязи между воспалением и тромбозом (так называемый “иммунотромбоз”). Есть гипотеза о ведущей роли иммунотромбоза с поражением микрососудов легких в прогрессировании дыхательной недостаточности при COVID-19. В целом полагают, что из изученных показателей, характеризующих состояние системы гемостаза, в качестве маркера тяжести и неблагоприятного прогноза при COVID-19 наиболее привлекателен D-димер — его определение широко доступно и стандартизировано, а различия между группами живых и умерших хорошо выражены. Протромбиновое время тоже имеет прогностическое значение, однако при госпитализации его изменения у больных с неблагоприятным прогнозом не столь выражены, как у D-димера, и в целом ненамного превышают верхнюю границу нормы. Эксперты Международного общества тромбоза и гемостаза рекомендуют при госпитализации определить в крови уровень D-димера, протромбиновое время, концентрацию фибриногена и выполнить развернутый общий анализ крови, включающий уровень тромбоцитов, с последующим регулярным контролем этих показателей (ежедневно или чаще при выраженном повышении D-димера, повышенном протромбиновом времени, уровне тромбоцитов в крови  $<100 \times 10^9/\text{л}$ , уровне

фибриногена  $<2,0$  г/л), чтобы не пропустить утяжеление заболевания и развитие выраженной коагулопатии потребления, когда могут потребоваться интенсификация лечения COVID-19 и/или введение компонентов крови. При этом выраженным предлагается считать уровень D-димера в крови, превышающий верхнюю границу нормы в 3-4 раза, и относить таких больных к кандидатам на госпитализацию даже при отсутствии других тяжелых проявлений COVID-19. Кроме того, подчеркивается, что протромбиновое время и протромбиновое отношение нельзя заменить международным нормализованным отношением, которое не улавливает сравнительно небольшие изменения, возникающие при COVID-19, а также то, что при клинической трактовке этих показателей надо учитывать все другие возможные причины их изменений (например, прогрессирование заболевания печени, использование антикоагулянтов). Известно, что увеличение концентрации D-димера в крови свидетельствует об активации процессов тромбообразования и фибринолиза, но далеко не всегда указывает на наличие тромба. С учетом нежелательности дополнительных инструментальных обследований у больных COVID-19 без строгих показаний большинство специалистов в настоящее время полагает, что проводить рутинный скрининг на наличие венозных ТЭО у бессимптомных больных с очень высоким уровнем D-димера не следует. Для оценки характера нарушений системы гемостаза у больных COVID-19 предложено использовать две шкалы, широко применяемые при сепсисе (таблица 1) [16]. Очевидно, что первая из них — шкала коагулопатии, вызванной сепсисом, — характеризует активацию процессов свертывания крови и указывает на ту стадию процесса, когда еще нет выраженной коагулопатии потребления. Есть свидетельство возможности использования этой шкалы для отбора больных с COVID-19, получающих наибольшую пользу от применения антикоагулянтов. Наличие явного диссеминированного внутри-сосудистого свертывания крови (ДВС) указывает на развитие коагулопатии потребления, когда может потребоваться восполнение недостающих компонентов

свертывающей системы крови. Возникновение ДВС связано с плохим прогнозом.

## 2. Профилактика и лечение ТЭО у больных COVID-19

Очевидно, что поскольку COVID-19 — острая инфекция, на это заболевание можно распространить подходы к профилактике венозных ТЭО, разработанные для больных, госпитализированных с острыми нехирургическими заболеваниями. В дальнейшем при принятии решения о целесообразности профилактики было рекомендовано использовать шкалы стратификации риска, в частности валидированную шкалу Padua (таблица 2).

Таблица 2

Шкала оценки риска венозных тромбоэмболических осложнений у госпитализированных нехирургических больных Padua [22]

Фактор риска	Балл
Активное злокачественное новообразование (метастазы и/или химиотерапия или радиотерапия <6 мес. назад)	3
ТГВ/ТЭЛА в анамнезе (за исключением тромбоза поверхностных вен)	3
Ограниченная подвижность (постельный режим с выходом в туалет) ≥3 сут.	3
Известная тромбофилия (дефекты антитромбина, протеина С или S, фактор V Лейден, G20210A мутация протромбина, антифосфолипидный синдром)	3
Травма и/или операция ≤1 мес. назад	2
Возраст ≥70 лет	1
Сердечная и/или дыхательная недостаточность	1
Инфаркт миокарда или ишемический инсульт	1
Острая инфекция и/или ревматологическое заболевание	1
Ожирение (ИМТ >30 кг/м <sup>2</sup> )	1
Продолжение использования гормональной заместительной терапии или пероральных контрацептивов	1

Примечание: при сумме баллов ≥4 риск венозных ТЭО считается высоким и показана их профилактика антикоагулянтами. ИМТ — индекс массы тела.

Очевидно, что больные COVID-19, госпитализированные с пневмонией, имеют как минимум 2 балла по этой шкале, и при дополнительном ограничении двигательного режима попадают в категорию нуждающихся в профилактике венозных ТЭО. Существуют и другие шкалы оценки риска венозных ТЭО у больных, госпитализированных с нехирургическими заболеваниями, среди которых хорошо валидированная шкала, созданная на основе анализа базы данных крупного регистра IMPROVE (International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism).

Таблица 3

Шкала оценки риска венозных ТЭО  
у госпитализированных нехирургических больных IMPROVEDD [25]

Фактор риска	Балл
ТГВ/ТЭЛА в анамнезе	3
Уровень D-димера $\geq 2$ раза превышает верхнюю границу нормы	2
Известная тромбофилия (дефицит протеина С или S, фактор V Лейден, волчаночный антикоагулянт)	2
Парез или паралич нижних конечностей	2
Злокачественное новообразование (кроме меланомы кожи) в любое время последние 5 лет	2
Пребывание в отделении (блоке) интенсивной терапии	1
Полная иммобилизация $\geq 7$ сут. (нахождение в кровати или на стуле с выходом в туалет или без него)	1
Возраст $>60$ лет	1

Примечание: при сумме баллов  $\geq 2$  риск венозных ТЭО считается повышенным.

Таким образом, по совокупности накопленных фактов большинство больных, госпитализированных с COVID-19, соответствует критериям высокого риска венозных ТЭО, и нуждается в их профилактике. Группа экспертов Международного общества по тромбозу и гемостазу полагает, что использовать антикоагулянты для профилактики венозных ТЭО следует у всех больных, госпитализированных с COVID-19 [7]. Кроме того, в наиболее тяжелых случаях (сумма баллов по шкале коагулопатии, вызванной сепсисом,  $\geq 4$  или уровень D-димера в кро-ви  $>6$  раз превышающий верхнюю границу нормы) при применении препаратов гепарина можно надеяться на снижение летальности. Вместе с тем, другая международная группа экспертов предлагает более консервативный подход, когда у больных, госпитализированных с COVID-19, следует сначала определить риск венозных ТЭО (например, по шкале Padua или IMPROVE) и только после этого принимать решение о целесообразности профилактики. Однако и они рекомендуют сразу начинать профилактическое введение гепарина у больных с дыхательной недостаточностью или сопутствующими заболеваниями (например, злокачественное новообразование, сердечная недостаточность), а также тех, кто прикован к постели или нуждается в интенсивной терапии. Очевидно, такая позиция ближе к рекомендациям Американской коллегии торакальных врачей. В целом рекомендуют отдать предпочтение низкомолекулярным гепаринам (НМГ), прежде всего, чтобы уменьшить число подкожных инъекций у больного COVID-19. Полагают, что противопоказаний для начала использования профилактических доз гепарина

не-много — это продолжающееся кровотечение и уровень тромбоцитов в крови  $<25 \times 10^9/\text{л}$ , а при использовании НМГ или фондапаринукса натрия — так-же выраженная почечная недостаточность. При этом эксперты Международного общества тромбоза и гемостаза подчеркивают, что повышенное протромбиновое время и АЧТВ к противопоказаниям не относятся. Рекомендуемая длительность профилактики венозных ТЭО антикоагулянтами у госпитализированных нехирургических больных — от 6 до 21 сут., вплоть до восстановления двигательной активности или выписки. Продление ее вплоть до 45 сут. после выписки предлагают рассмотреть у больных с сохраняющимися факторами риска, не имеющих высокого риска кровотечений. Доказательства эффективности такого подхода у нехирургических больных (не с COVID-19) имеют место для профилактических доз эноксапарина, а также прямых пероральных антикоагулянтов бетриксабана и ривароксабана, однако ни один из них не зарегистрирован в РФ для продленной профилактики ТГВ/ТЭЛА. Нет данных и о целесообразности профилактики ТГВ нижних конечностей у больных с легкими проявлениями COVID-19 при лечении дома. Международная группа экспертов не исключает такую возможность для больных с наиболее высокой опасностью венозных ТЭО (в частности, сильно ограниченная подвижность, ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, активное злокачественное новообразование). Очевидно, что при выявленных ТЭО (ТГВ, ТЭЛА, острый коронарный синдром с внутрикоронарным тромбозом и др.) следует перейти на лечебные дозы гепарина. Если нет противопоказаний, предлагают отдать предпочтение НМГ, поскольку это позволит избежать внутривенной инфузии и частых заборов крови для подбора дозы НФГ. Кроме того, при нарастании тяжести COVID-19 повышается АЧТВ. Соответственно, этот показатель сложно использовать для подбора дозы НФГ и единственным выходом является регулярная оценка анти-Ха активности. НМГ и фондапаринукс натрия противопоказаны при выраженной почечной недостаточности — пороговые значения клиренса

креатинина/скорости клубочковой фильтрации для разных препаратов отличаются. Кроме того, они действуют длительно и быстро устранить их эффект невозможно (антидот НМГ — протамина сульфат — только частично устраняет его воздействие, у фондапаринукса натрия антидота нет). Поэтому эти лекарственные средства не советуют использовать у больных с быстро меняющейся функцией почек. Не исключено, что в сложных случаях при выборе профилактической дозы гепарина при ожирении стоит учитывать наличие других факторов риска венозных ТЭО (включая повышенный уровень D-димера), а также мониторировать анти-Ха активность в крови. Среди других сохраняющихся неясностей — стоит ли рассматривать применение более высокой, чем профилактическая, дозы гепарина при очень высоком уровне D-димера в крови (например, в 6-8 раз превышающем верхнюю границу нормы), а также у больных, нуждающихся в более интенсивной дыхательной поддержке/при развитии острого респираторного дистресс-синдрома. В целом решение об изменении дозы гепарина или его отмене в данной клинической ситуации должно быть строго индивидуальным с учетом показаний для использования антикоагулянтов с одной стороны и риска кровотечений с другой. Однако единая точка зрения отсутствует. Существует также рекомендация переходить на лечебные дозы препаратов гепарина у всех больных, госпитализированных с COVID-19. При необходимости использования антиагрегантов разумно предпочесть препараты без неприемлемых взаимодействий с лекарственными средствами для лечения COVID-19 у конкретного больного. Очевидно, что решение о возможности применения антиагрегантов и составе антитромбоцитарной терапии надо принимать индивидуально, с учетом риска коронарного тромбоза и кровотечений у конкретного больного. В частности, отказываться от двойной антитромбоцитарной терапии не рекомендуют у больных с недавним острым коронарным синдромом, а также в первые 3 мес. после коронарного стентирования.

### 3. Схема антикоагулянтной терапии при COVID-19

1. Антикоагулянты назначаются ВСЕМ госпитализированным пациентам (при отсутствии противопоказаний)

Вес пациента	D-димер <5 мкг/мл	D-димер $\geq$ 5 мкг/мл
<80 кг	Эноксапарин–40 мг * 1 раз в день или Надропарин –0,4мл * 1 раз в день	Эноксапарин–80 мг * 1 раз в день или Надропарин –0,6мл * 1 раз в день
80-120 кг	Эноксапарин–80 мг * 1 раз в день или Надропарин –0,6мл * 1 раз в день	Эноксапарин–120 мг * 1 раз в день или Надропарин –0,8мл * 1 раз в день
>120 кг	Эноксапарин–120 мг * 1 раз в день или Надропарин –0,8мл * 1 раз в день	Эноксапарин–80 мг * 2 раз в день или Надропарин –0,6мл * 2 раз в день

NB! В особых случаях – вес пациента менее 45 кг или более 145 кг–расчет дозы антикоагулянта производить индивидуально.

2. При клинических либо инструментальных признаках тромбоза, а также при инициации пульс-терапии, использовать лечебные дозы НМГ: Эноксапарин –1мг/кг \* 2 раза в день или Надропарин –0,4 мл (при массе <50 кг), 0,6 мл (при массе 50-70кг) или 0,8 мл (при массе >80 кг) \* 2 раза в день.

3. При выраженном снижении функции почек (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) использовать индивидуальный режим дозирования или НФГ (под контролем АСТ/АЧТВ)

4. Стартовая терапия лечебными дозами используется в случаях, когда до госпитализации пациенты получали антикоагулянты в связи с фибрилляцией предсердий, после острого эпизода ВТЭО, после имплантации механических протезов клапанов сердца

• при приеме варфарина: отмена, ежедневный контроль МНО, при МНО < 2,0 начать лечебную дозу НМГ, контроль МНО прекратить

• при приеме прямых оральных антикоагулянтов (ривароксабан, дабигатран, апиксабан): в срок ожидаемого приема очередной дозы препарата ввести первую дозу НМГ

**АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ВЫПИСКЕ ИЗ СТАЦИОНАРА  
для профилактики отсроченных ВТЭО у пациентов высокого риска  
(при отсутствии иных показаний – ФП, ТГВ/ТЭЛА, ОКС/ЧКВ,  
механические протезы клапанов сердца)**

1. **Всем пациентам, получавшим профилактическую терапию НМГ во время госпитализации в инфекционные отделения МНОЦ МГУ (диагнозы U 07.1 и U 07.2), при наличии**
  - риска по шкале IMROVE 2-3 балла с повышением D-димера во время госпитализации более 2-х норм (> 1 мкг/мл)  
**ИЛИ**
  - риска по шкале IMROVE ≥ 4 балла

необходимо рекомендовать профилактические дозы прямых антикоагулянтов на срок до 45 дней после выписки.

2. **Рекомендовано назначать:**  
Ривароксабан 10 мг \* 1 раз в день  
**ИЛИ**  
Апиксабан 2,5 мг \* 2 раза в день  
**ИЛИ**  
Эноксапарин подкожно 40 мг \* 1 раз в день

**NB!** Если пациент не соответствует вышеуказанным критериям (например, молодой возраст и значительное повышение D-димера), то решение о необходимости антитромботической терапии после выписки должно приниматься консилиумом МНОЦ.

## Заключение

Особенности патогенеза COVID-19 связаны с активацией процесса тромбообразования, который вместе с системной эндотелиопатией на фоне цитокинового шторма лежат в основе формирования полиорганной недостаточности. Этот факт предопределил введение в схемы патогенетической терапии антикоагулянтов. Текущая рекомендация – включение в схемы терапии всех госпитализированных пациентов НМГ или в случае недоступности НФГ в профилактических дозах. Дискутируется применение промежуточных и лечебных доз в целях тромбопрофилактики, а также целесообразность тромбопрофилактики на амбулаторном этапе. Выбор способов лечения конкретного больного остается приоритетом лечащих врачей, в настоящее время действующих с учетом известных ранее фактов, соображений экспертного сообщества, быстро накапливающихся данных о результатах применения разных вмешательств при COVID-19 и собственного опыта

## Список литературы

1. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации МЗ РФ. Версия 10 от 08.02.2021
2. Явелов И. С., Драпкина О. М. COVID-19: состояние системы гемостаза и особенности антитромботической терапии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020