



## Алгоритм депрескрайбинга антикоагулянтов у пациентов с COVID-19 после выписки из стационара

**Ответ подготовили:** к. м. н. Крюков А. В., к. м. н. Отделенов В. А., д. м. н., проф., чл.-корр. РАН Сычев Д. А.

**Дата:** 28.05.2020

### Ответ экспертов Центра ФармаCOVID на базе РМАНПО

#### Резюме

Представлен алгоритм депрескрайбинга антикоагулянтов на амбулаторном этапе у госпитализированных пациентов с COVID-19. Целесообразно продолжить применение антикоагулянтов при наличии показаний к лечебным дозам антикоагулянтов. Для пациентов с высоким риском ВТЭО при низком риске кровотечений целесообразно рассмотреть возможность расширенной профилактики ВТЭО на амбулаторном этапе.

Пациенты, госпитализированные в стационар с острой терапевтической патологией, включая такие инфекции, как пневмония, имеют повышенный риск венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), как в период нахождения в стационаре, так и в течение длительного периода времени (до 45 дней) после выписки [1–7].

В настоящее время длительность фармакопрофилактики ВТЭО в основном ограничена периодом госпитализации [8], однако эпизоды ВТЭО часто происходят в течение первого месяца после выписки из стационара. Последние данные показывают, что повышенный D-димер (превышение более чем в 2 раза верхней границы нормы) является важным маркером высокого риска ВТЭО, при выявлении которого может быть целесообразным проведение расширенной тромбопрофилактики на амбулаторном этапе у пациентов с COVID-19.

При оценке по шкале IMPROVE (Приложение 3) сумма баллов 4 и более в сочетании (или без) с повышенным D-димером ассоциирована с увеличением риска ВТЭО более чем в 3 раза [9].

В исследованиях изучалась расширенная тромбопрофилактика на амбулаторном этапе с применением ривароксабана до 39 дней [1,9], бетриксабана (не зарегистрирован в РФ) до 42 дней [10].

Кроме того, длительная профилактика ривароксабаном показала снижение ВТЭО у пациентов, госпитализированных по поводу острых инфекционных заболеваний, особенно с поражением легких, без значимого повышения риска кровотечений [11].

Материалы, в том числе ответы экспертов «Информационного центра по вопросам фармакотерапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 «ФармаCOVID», размещённые в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» на официальном сайте <https://rmanpo.ru/pharmacovid.html>, носят рекомендательный характер, являются результатами интеллектуальной деятельности и находятся под защитой авторских прав. Любое несанкционированное заимствование, включая интерпретацию, копирование части или полного текста, распространение, в том числе в любой изменённой форме с добавлением слов, ссылок, картинок, рисунков, графических изображений и прочего, обнародование (далее в целом соответственно -использование) указанных материалов (информации) ЗАПРЕЩАЕТСЯ для использования в рекламных целях (реклама/рекламные материалы) как лекарственных препаратов, так и иных средств, без предварительного согласия правообладателя. Использование результата интеллектуальной деятельности, если такое использование осуществляется без согласия правообладателя, является незаконным и влечет ответственность, установленную законодательством Российской Федерации.

Подготовлено: 29.05.2020



Информационный центр по вопросам фармакотерапии  
у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19  
«ФармаCOVID»  
на базе ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

У госпитализированных пациентов с COVID-19 следует рассмотреть возможность расширенной тромбопрофилактики после выписки (ривароксабан 10 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 31-39 дней<sup>1</sup> или эноксапарин 40 мг подкожно 1 раз в сутки до 32 дней<sup>2</sup>) [12-14] при наличии следующих факторов риска (алгоритм оценки риска представлен в Приложении 2):

- оценка по шкале IMPROVE-VTE  $\geq 4$   
*или*
- Оценка по шкале IMPROVE-VTE  $\geq 2$  + уровень D-димера  $> 2$  верхних границ нормы (ВГН)  
*или*
- Возраст  $\geq 75$  лет  
*или*
- Возраст  $> 60$  лет + уровень D-димера  $> 2$  ВГН  
*или*
- Возраст от 40 до 60 лет + уровень D-димера  $> 2N$  + предшествующее ВТЭО или рак).

Для пациентов длительно получающих антагонисты витамина К (например, варфарин) следует рассмотреть возможность перехода на ПОАК или НМГ или, при невозможности их применения, рассмотреть возможность увеличения интервала мониторинга МНО до 12 недель у стабильных пациентов.

Пациентам с механическими клапанами, почечной недостаточностью с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин или быстрым ухудшением функции почек, весом более 120 кг, расстройствами желудочной мальабсорбции, антифосфолипидным синдромом, а также пациенткам, кормящим грудью, следует продолжить лечение варфарином.

Алгоритм депрескрайбинга антикоагулянтов у пациентов с COVID-19 представлен в Приложении 1.

Альтернативные схемы антикоагулянтной профилактики на амбулаторном этапе всем пациентам ранее проходившим стационарное лечение по поводу COVID-19 (независимо от симптомов или длительности госпитализации) предложены в рекомендациях Brighton and Sussex University Hospitals NHS Trust: 1) Эноксапарин в соответствующей профилактической дозе с учетом массы тела и функции почек в течение 14 дней после выписки; 2) Пациентам, у которых есть противопоказания к эноксапарину, либо если пациенты/ухаживающие за ними не способны самостоятельно вводить эноксапарин, с обязательной оценкой наличия противопоказаний, межлекарственных взаимодействий рекомендовано назначение ривароксабана 10 мг 1 раз в день внутрь в течение 14 дней. Указанный срок фармакологической профилактики ВТЭО не обоснован в ходе рандомизированных клинических исследований [15].

*Представленные в ответе рекомендации служат для поддержки клинических решений, принимаемых лечащим врачом и не заменяют клиническое мышление врача, самостоятельный*

Материалы, в том числе ответы экспертов «Информационного центра по вопросам фармакотерапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 «ФармаCOVID», размещенные в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» на официальном сайте <https://rmapo.ru/pharmacovid.html>, носят рекомендательный характер, являются результатами интеллектуальной деятельности и находятся под защитой авторских прав. Любое несанкционированное заимствование, включая интерпретацию, копирование части или полного текста, распространение, в том числе в любой измененной форме с добавлением слов, ссылок, картинок, рисунков, графических изображений и прочего, обнародование (далее в целом соответственно - использование) указанных материалов (информации) ЗАПРЕЩАЕТСЯ для использования в рекламных целях (реклама/рекламные материалы) как лекарственных препаратов, так и иных средств, без предварительного согласия правообладателя. Использование результата интеллектуальной деятельности, если такое использование осуществляется без согласия правообладателя, является незаконным и влечет ответственность, установленную законодательством Российской Федерации.

Подготовлено: 29.05.2020



Информационный центр по вопросам фармакотерапии  
у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19  
«ФармаCOVID»  
на базе ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

<sup>1</sup> В инструкции по медицинскому применению ривароксабана (Ксарелто), зарегистрированной в Государственном реестре лекарственных средств, данное показание и режим дозирования не зарегистрированы. Однако, в инструкцию, одобренную FDA, в октябре 2019 года зарегистрировано новое показание для назначения ривароксабана, допускающее применение ривароксабана 10 мг 1 раз в день для профилактики ВТЭО у госпитализированных нехирургических пациентов с рекомендованной длительностью применения от 31 до 39 дней. Учитывая существующие отличия в зарегистрированных показаниях к применению, решение о назначении ривароксабана для профилактики ВТЭО у нехирургических пациентов должно приниматься Врачебной комиссией.

<sup>2</sup> В большинстве РКИ, посвященных расширенной тромбопрофилактике длительность применения эноксапарина до 14 дней после выписки

Материалы, в том числе ответы экспертов «Информационного центра по вопросам фармакотерапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 «ФармаCOVID», размещённые в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» на официальном сайте <https://rmanpo.ru/pharmacovid.html>, носят рекомендательный характер, являются результатами интеллектуальной деятельности и находятся под защитой авторских прав. Любое несанкционированное заимствование, включая интерпретацию, копирование части или полного текста, распространение, в том числе в любой изменённой форме с добавлением слов, ссылок, картинок, рисунков, графических изображений и прочего, обнародование (далее в целом соответственно -использование) указанных материалов (информации) ЗАПРЕЩАЕТСЯ для использования в рекламных целях (реклама/рекламные материалы) как лекарственных препаратов, так и иных средств, без предварительного согласия правообладателя. Использование результата интеллектуальной деятельности, если такое использование осуществляется без согласия правообладателя, является незаконным и влечет ответственность, установленную законодательством Российской Федерации.

Подготовлено: 29.05.2020



*поиск последней научной информации, сверку с действующими инструкциями по медицинскому применению лекарственных препаратов. Информация, представленная в ответе, основана на результатах научного поиска, проведенного 28.05.2020 экспертами Центра «ФармаCOVID»*

### СОКРАЩЕНИЯ, ПРИНЯТЫЕ В ДОКУМЕНТЕ

|          |                                                                |
|----------|----------------------------------------------------------------|
| COVID-19 | – coronavirus disease 2019, заболевание, вызываемое SARS-CoV-2 |
| ВГН      | – верхняя граница нормы                                        |
| ВТЭО     | – венозные тромбоэмболические осложнения,                      |
| ПОАК     | – прямые пероральные антикоагулянты,                           |
| ТГВ      | – тромбоз глубоких вен,                                        |
| ТЭЛА     | – тромбоэмболия легочной артерии,                              |

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Spyropoulos A.C. et al. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE // Chest. 2011. Vol. 140, № 3. P. 706–714.
2. Amin A.N. et al. Duration of venous thromboembolism risk across a continuum in medically ill hospitalized patients // J. Hosp. Med. 2012. Vol. 7, № 3. P. 231–238.
3. Cohoon K.P. et al. Is Infection an Independent Risk Factor for Venous Thromboembolism? A Population-Based, Case-Control Study // Am. J. Med. 2018. Vol. 131, № 3. P. 307–316.e2.
4. Smeeth L. et al. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting // Lancet Lond. Engl. 2006. Vol. 367, № 9516. P. 1075–1079.
5. Schmidt M. et al. Acute infections and venous thromboembolism // J. Intern. Med. 2012. Vol. 271, № 6. P. 608–618.
6. Konstantinides S.V. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) // Eur. Heart J. 2020. Vol. 41, № 4. P. 543–603.
7. Wang L., Sengupta N., Baser O. Risk of venous thromboembolism and benefits of prophylaxis use in hospitalized medically ill US patients up to 180 days post-hospital discharge // Thromb. J. 2011. Vol. 9. P. 15.
8. Kahn S.R. et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest. 2012. Vol. 141, № 2 Suppl. P. e195S–e226S.
9. Spyropoulos A.C. et al. Modified IMPROVE VTE Risk Score and Elevated D-Dimer Identify a High Venous Thromboembolism Risk in Acutely Ill Medical Population for Extended Thromboprophylaxis // TH Open Companion J. Thromb. Haemost. 2020. Vol. 4, № 1. P. e59–e65.
10. Cohen A.T. et al. Extended Thromboprophylaxis with Betrixaban in Acutely Ill Medical Patients // N. Engl. J. Med. Massachusetts Medical Society, 2016. Vol. 375, № 6. P. 534–544.

Материалы, в том числе ответы экспертов «Информационного центра по вопросам фармакотерапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 «ФармаCOVID», размещённые в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» на официальном сайте <https://rmanpo.ru/pharmacovid.html>, носят рекомендательный характер, являются результатами интеллектуальной деятельности и находятся под защитой авторских прав. Любое несанкционированное заимствование, включая интерпретацию, копирование части или полного текста, распространение, в том числе в любой изменённой форме с добавлением слов, ссылок, картинок, рисунков, графических изображений и прочего, обнародование (далее в целом соответственно -использование) указанных материалов (информации) ЗАПРЕЩАЕТСЯ для использования в рекламных целях (реклама/рекламные материалы) как лекарственных препаратов, так и иных средств, без предварительного согласия правообладателя. Использование результата интеллектуальной деятельности, если такое использование осуществляется без согласия правообладателя, является незаконным и влечет ответственность, установленную законодательством Российской Федерации.

Подготовлено: 29.05.2020



11. Cohoon K.P. et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis among patients recently hospitalized for acute infectious diseases: a subgroup analysis of the MAGELLAN study // J. Thromb. Haemost. JTH. 2018. Vol. 16, № 7. P. 1278–1287.
12. Hull RD et al. EXCLAIM (Extended Prophylaxis for Venous ThromboEmbolism in Acutely Ill Medical Patients With Prolonged Immobilization) study. Extended-Duration Venous Thromboembolism Prophylaxis in Acutely Ill Medical Patients With Recently Reduced Mobility: A Randomized Trial // Ann Intern Med. 2010;153:8–18.
13. Cohen AT et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients // N Engl J Med. 2013;368(6):513-523.
14. Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis after Hospitalization for Medical Illness // N Engl J Med. 2018;379(12):1118-1127.
15. Brighton and Sussex University Hospitals. Guidance on Thromboprophylaxis, Thrombosis and Coagulopathy Management in COVID-19 [Electronic resource]. 2020. P. 1–13. URL: [https://www.bsuh.nhs.uk/library/wp-content/uploads/sites/8/2020/05/Covid169\\_Final-BSUH-COVID-Thromboprophylaxis-Thrombosis-and-Coagulopathy-Guidance-v-1.1-6.pdf](https://www.bsuh.nhs.uk/library/wp-content/uploads/sites/8/2020/05/Covid169_Final-BSUH-COVID-Thromboprophylaxis-Thrombosis-and-Coagulopathy-Guidance-v-1.1-6.pdf) (accessed: 29.05.2020).



## Приложение 1. Алгоритм депрескрайбинга антикоагулянтов у пациентов с COVID-19 после выписки из стационара



\* Высокий риск ВТЭО:  $\geq 4$  баллов по шкале IMPROVE-VTE, **или**  $\geq 2$  баллов по шкале IMPROVE-VTE + уровень D-димера  $> 2$  ВГН, **или** возраст  $\geq 75$  лет, **или** возраст  $> 60$  лет + уровень D-димера  $> 2$  ВГН, **или** возраст от 40 до 60 лет + уровень D-димера  $> 2$  ВГН + предшествующее ВТЭО или рак

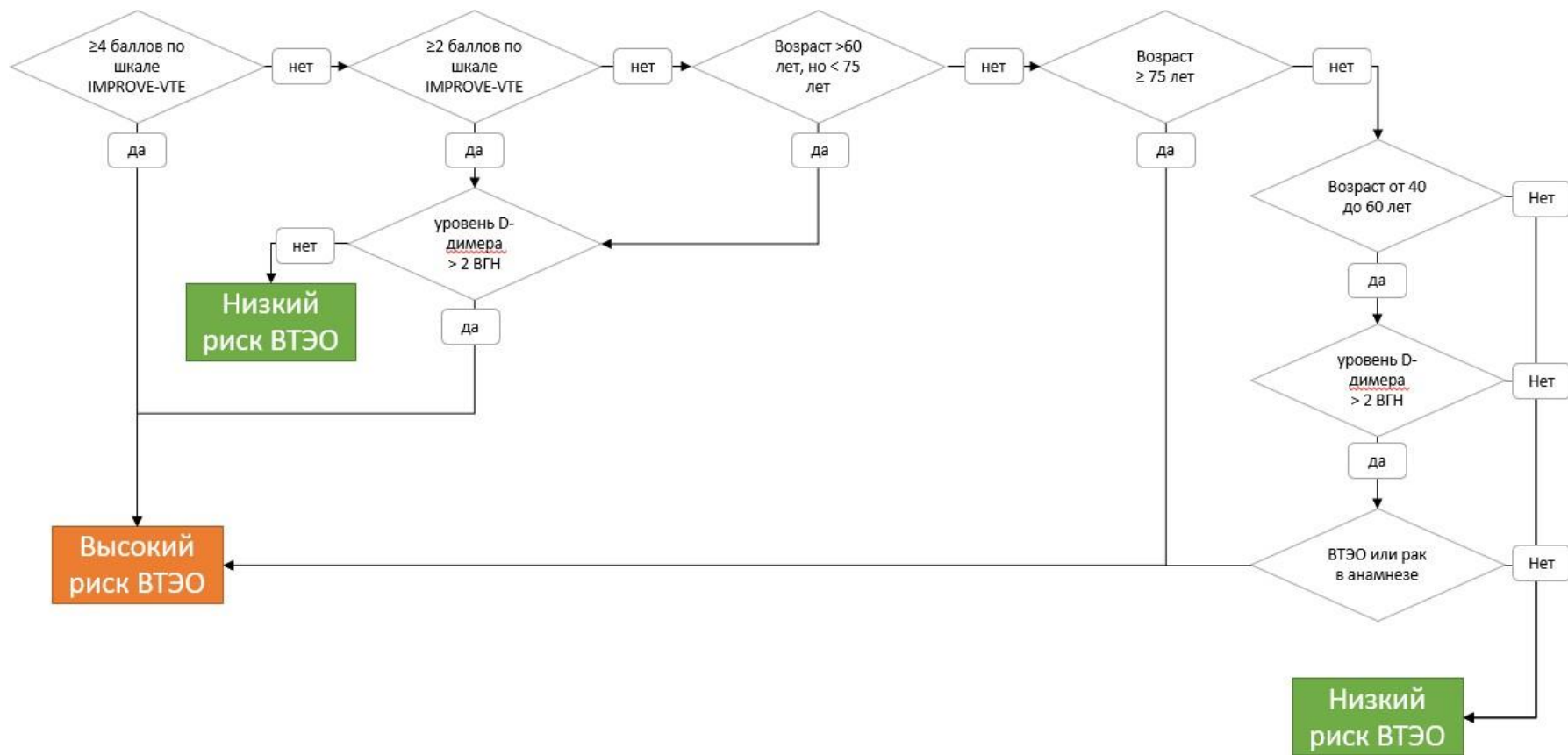
ВТЭО – венозные тромбозы/эмболические осложнения, ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты, ТГВ – тромбоз глубоких вен, ТЭЛА – тромбоз легочной артерии, ВГН – верхняя граница нормы

Материалы, в том числе ответы экспертов «Информационного центра по вопросам фармакотерапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 «ФармаCOVID», размещённые в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» на официальном сайте <https://rmanpo.ru/pharmacovid.html>, носят рекомендательный характер, являются результатами интеллектуальной деятельности и находятся под защитой авторских прав. Любое несанкционированное заимствование, включая интерпретацию, копирование части или полного текста, распространение, в том числе в любой изменённой форме с добавлением слов, ссылок, картинок, рисунков, графических изображений и прочего, обнародование (далее в целом соответственно – использование) указанных материалов (информации) ЗАПРЕЩАЕТСЯ для использования в рекламных целях (реклама/рекламные материалы) как лекарственных препаратов, так и иных средств, без предварительного согласия правообладателя. Использование результата интеллектуальной деятельности, если такое использование осуществляется без согласия правообладателя, является незаконным и влечет ответственность, установленную законодательством Российской Федерации.

Подготовлено: 29.05.2020



## Приложение 2. Алгоритм оценки риска ВТЭО у госпитализированных нехирургических пациентов



Материалы, в том числе ответы экспертов «Информационного центра по вопросам фармакотерапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 «ФармаCOVID», размещённые в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» на официальном сайте <https://rmanpo.ru/pharmacovid.html>, носят рекомендательный характер, являются результатами интеллектуальной деятельности и находятся под защитой авторских прав. Любое несанкционированное заимствование, включая интерпретацию, копирование части или полного текста, распространение, в том числе в любой изменённой форме с добавлением слов, ссылок, картинок, рисунков, графических изображений и прочего, обнародование (далее в целом соответственно -использование) указанных материалов (информации) ЗАПРЕЩАЕТСЯ для использования в рекламных целях (реклама/рекламные материалы) как лекарственных препаратов, так и иных средств, без предварительного согласия правообладателя. Использование результата интеллектуальной деятельности, если такое использование осуществляется без согласия правообладателя, является незаконным и влечет ответственность, установленную законодательством Российской Федерации.

Подготовлено: 29.05.2020



### Приложение 3. Шкала оценки риска ВТЭО у нехирургических пациентов

#### Модифицированная шкала IMPROVE VTE

| Фактор риска                                                                                          | Баллы |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| ВТЭО в анамнезе                                                                                       | 3     |
| Тромбофилия (носительство мутации Лейдена, волчаночный антикоагулянт, недостаточность факторов С и S) | 2     |
| Парез или паралич нижних конечностей                                                                  | 2     |
| Рак в анамнезе (за последние 5 лет)                                                                   | 2     |
| Нахождение в ОРИТ                                                                                     | 1     |
| Полная иммобилизация $\geq 1$ дня                                                                     | 1     |
| Возраст $\geq 60$ лет                                                                                 | 1     |

Spyropoulos, Alex C., Concetta Lipardi, Jianfeng Xu, Colleen Peluso, Theodore E. Spiro, Yoriko De Sanctis, Elliot S. Barnathan, and Gary E. Raskob. "Modified IMPROVE VTE Risk Score and Elevated D-Dimer Identify a High Venous Thromboembolism Risk in Acutely Ill Medical Population for Extended Thromboprophylaxis." *TH Open: Companion Journal to Thrombosis and Haemostasis* 4, no. 1 (January 2020): e59–65. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1705137>.

Материалы, в том числе ответы экспертов «Информационного центра по вопросам фармакотерапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 «ФармаCOVID», размещённые в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» на официальном сайте <https://rmanpo.ru/pharmacovid.html>, носят рекомендательный характер, являются результатами интеллектуальной деятельности и находятся под защитой авторских прав. Любое несанкционированное заимствование, включая интерпретацию, копирование части или полного текста, распространение, в том числе в любой изменённой форме с добавлением слов, ссылок, картинок, рисунков, графических изображений и прочего, обнародование (далее в целом соответственно -использование) указанных материалов (информации) ЗАПРЕЩАЕТСЯ для использования в рекламных целях (реклама/рекламные материалы) как лекарственных препаратов, так и иных средств, без предварительного согласия правообладателя. Использование результата интеллектуальной деятельности, если такое использование осуществляется без согласия правообладателя, является незаконным и влечет ответственность, установленную законодательством Российской Федерации.

Подготовлено: 29.05.2020