

# IV Международный медицинский форум Донбасса «Наука побеждает... болезнь»



**Коагулопатии, ассоциированные с COVID-19  
Возможности антикоагулянтной терапии в  
профилактике и лечении венозных  
тромбоэмболий**

г. Донецк, 12-13.11.2020 года

# Новая коронавирусная инфекция COVID-19

- - у большинства пациентов с наиболее тяжелым течением болезнь изначально проявляется недостаточностью одной системы (чаще всего дыхательной), в дальнейшем развивается полиорганная недостаточность.
- - одним из предикторов неблагоприятного прогноза у таких пациентов является развитие коагулопатии; аналогичные изменения происходят при сепсисе любой природы.
- - коагулопатия при COVID-19 характеризуется активацией системы свертывания крови в виде значительного повышения концентрации D-димера в крови.
- - количество тромбоцитов умеренно снижено (число тромбоцитов  $\leq 150 \times 10^9/\text{л}$ ).
- - концентрация протеина С существенно не меняется.

# Что такое коагулопатия, ассоциированная с COVID-19?

*- Это активация системы свертывания крови с повышением фибриногена и D-димера, корреляция с маркерами воспаления (СРБ).*

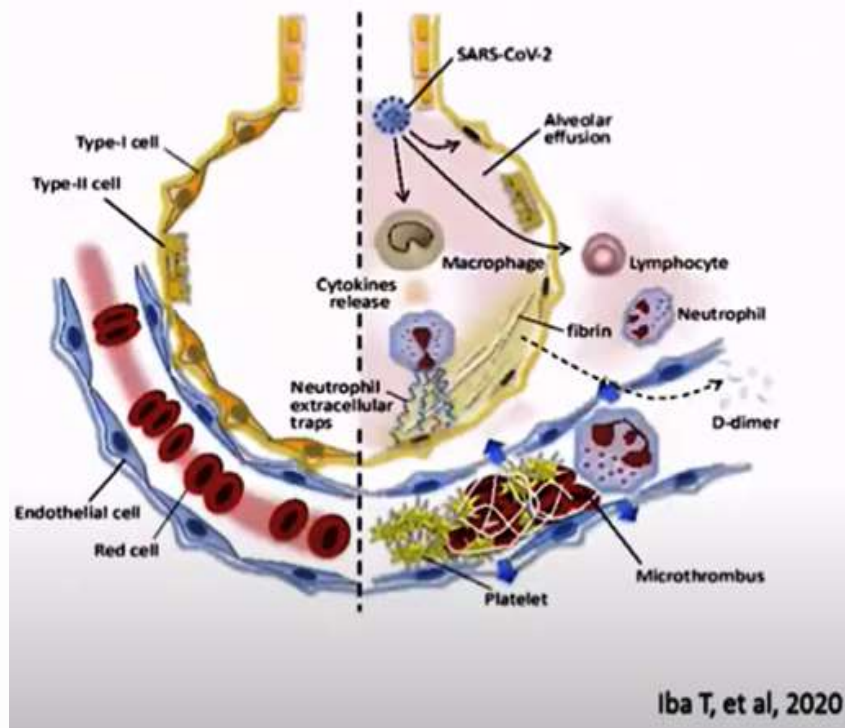
*Отличия от ДВС при сепсисе или травме:*

- удлинение АЧТВ и/или ПТВ незначительно;*
- тромбоцитопения умеренная (кол-во тромбоцитов  $\approx 100 \times 10^9/\text{л}$ );*
- Результаты лабораторных исследований, подтверждающих наличие микроангиопатии, неубедительны.*
- Не отмечено потребления компонентов противосвертывающей системы антитромбина и протейна С, характерного для ДВС-синдрома, отмечаемого при сепсисе.*

*При тяжелой инфекции в редких случаях коагулопатия может соответствовать критериям ДВС.*

# Патофизиологические особенности развития COVID-19

## Патогенетический легочный pattern

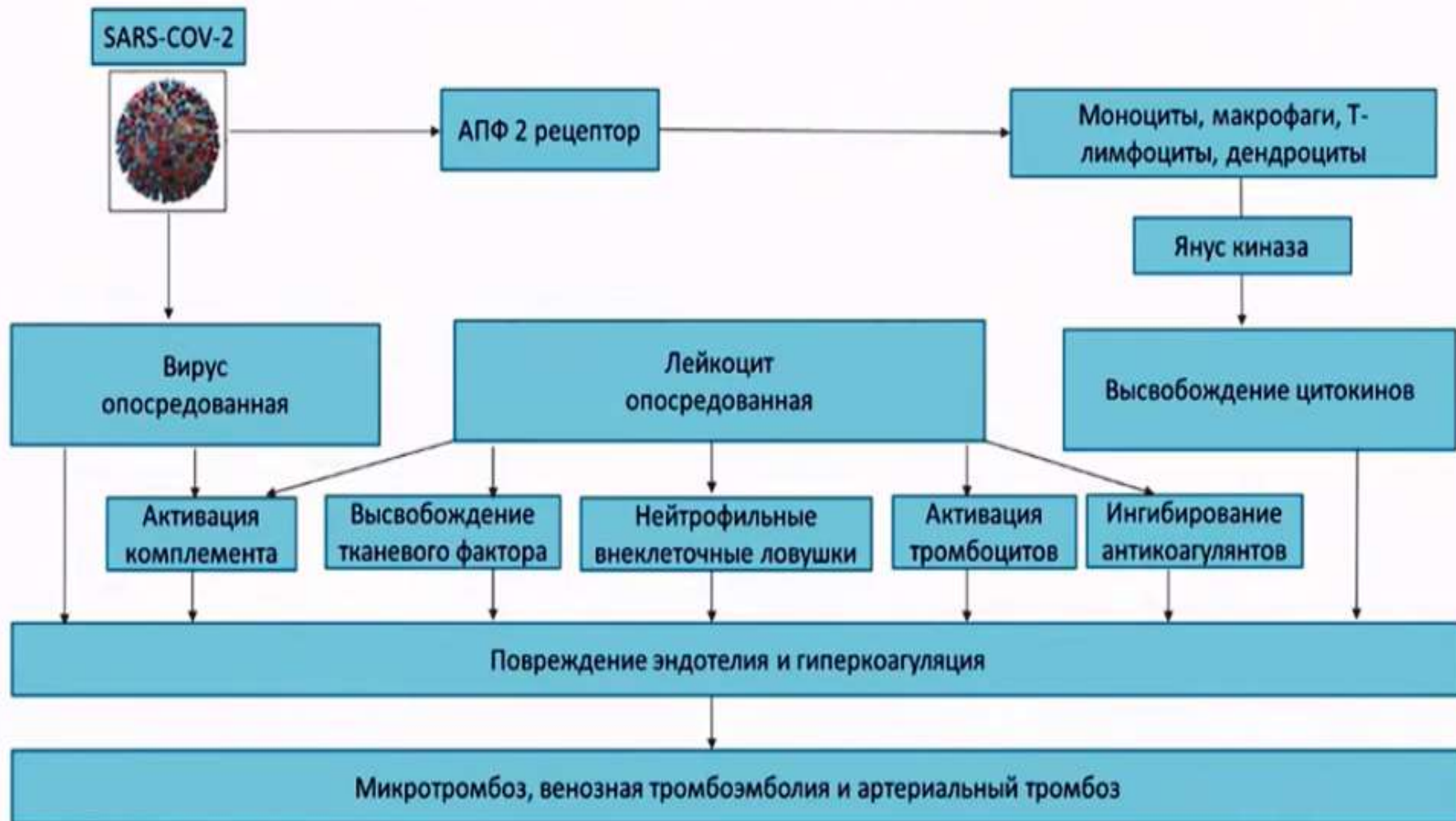


1. При тяжелом течении заб-ия в крови значительно повышается количество активных нейтрофилов.
2. Активированные нейтрофилы дегранулируют и называются в связи с низкой плавучестью N. с низкой плотностью.
3. N.с низкой плотностью образуют нейтрофильные внеклеточные ловушки(NETs), связываясь с тромбоцитами, внеклеточными нитями ДНК, антимикробными белками (миелопероксидаза,нейтрофильная эластаза (NE), citH3).
4. NETs активируют тромбоциты, связываются с фибрином и агрегируют между собой, что приводит к стойкому иммунотромбообразованию.

# Механизм и последствия индуцирования нейтрофильных внеклеточных ловушек

- Актив. тромбоциты и нейтрофилы агрегируются на поверхности поврежденных эндотелиоцитов, образуя литические NTEs с последующей активацией тромбоцитов, присоединением фибрина и образованием мощного иммунотромба.
- Иммунотромбоз имеет защитное значение: от повреждения эндотелия и для элиминации патогенов.
- Клинически поражаются мелкие сосуды по типу нейтрофильного капиллярита, характерно также для легочных проявлений иммуноопосредованных воспалительных заболеваний, реакций на трансплантат.
- В итоге – поражение микроциркуляторного русла легких, а также ветвей легочных артерий и вен со сладжами эритроцитов, свежими фибриновыми и организующимися тромбами.
- Указанные изменения были подтверждены выявлением окклюзии и микротромбозов легочных сосудов малого калибра при диссекции легких у пациентов с тяжелой формой COVID-19.

# Модель COVID-ассоциированной коагулопатии

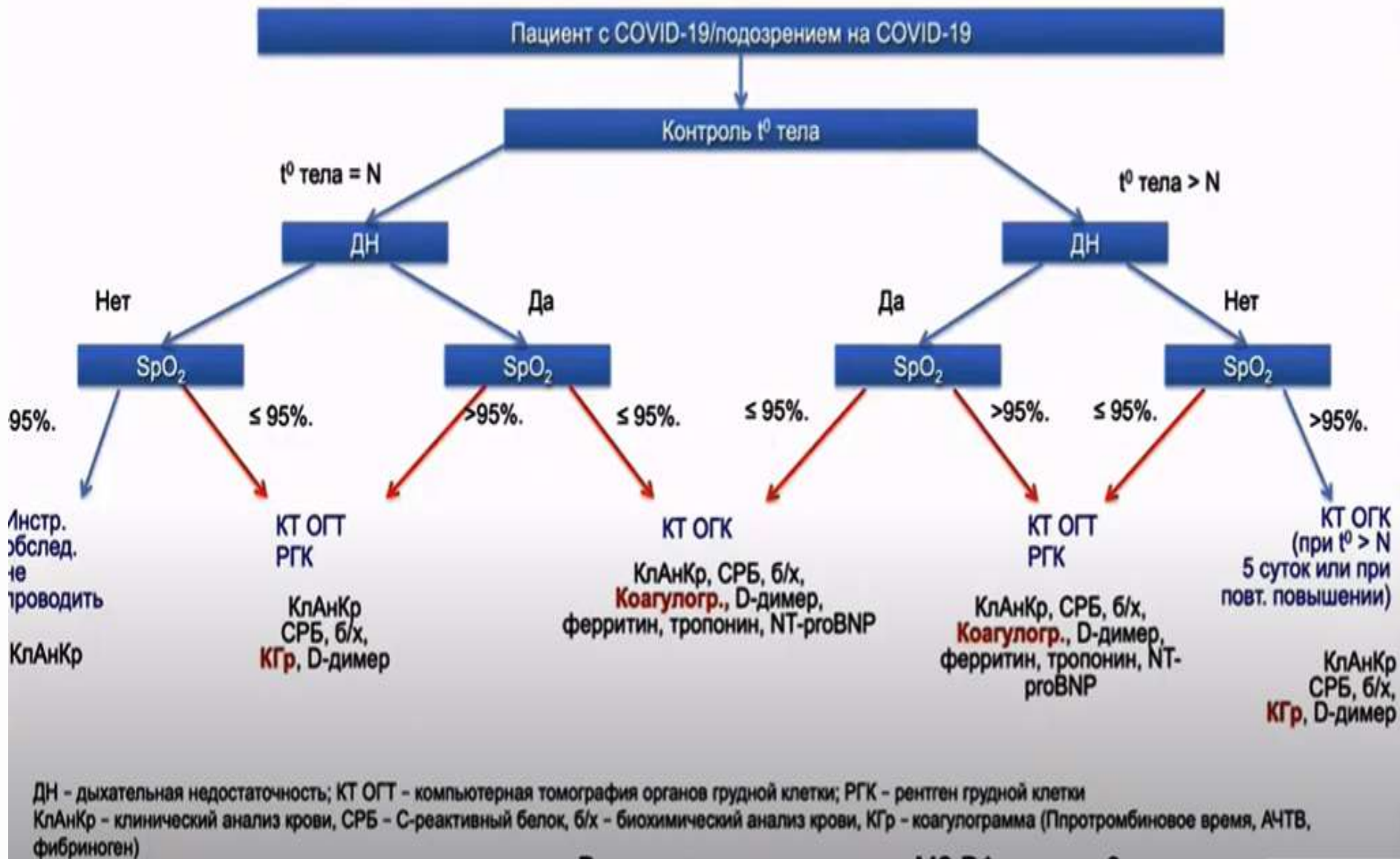




# Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)



# Объем клинического и лабораторного обследования больных с COVID-19 или подозрением на COVID-19





## Какие лабораторные параметры должны контролироваться при коагулопатии, ассоциированной с COVID-19?

- Количество тромбоцитов
- АЧТВ/ПВ
- D-димер
- Фибриноген

### **NB!**

- Наибольшее значение имеет **нарастание D-димера** как неблагоприятного прогностического маркера.
- Некоторые пациенты демонстрируют волчаночно-подобное удлинение АЧТВ, что может мешать мониторингу НФГ.
- Ожидать кровоточивости следует только при одновременном удлинении АЧТВ и ПВ.

# Алгоритм ведения пациентов с COVID-19 и коагулопатией, основанный на общедоступных лабораторных маркерах



1. D-димер\*
2. ПВ
3. Тромбоциты
4. Фибриноген\*\*

1. D-димер существенно повышен\*\*\*
2. ПВ удлинено
3. Тромбоциты  $100 \times 10^9 / л$
4. Фибриноген  $< 2.0 г/л$

Госпитализация (даже при отсутствии других показаний)  
Мониторинг показателей 1-2 р/день

1. D-димер повышен несущественно\*\*\*
2. ПВ - норма
3. Тромбоциты - норма
4. Фибриноген - повышен

Если госпитализирован по другим причинам – мониторинг показателей 1р/день

Если не госпитализирован, использовать данные как отправную точку в случае повторного поступления

Всем пациентам – назначить профилактическую дозу НМГ

При ухудшении состояния:

- > Компоненты крови в соответствии с \*\*\*\*
- > Рассматривать альтернативную терапию

При использовании алгоритма необходимо учитывать влияние сопутствующие факторы, которые могут оказать влияние на показатели (напр. Заболевания печени, антикоагулянты и др.)

\* Параметры указаны в порядке уменьшения значимости

\*\* Определение фибриногена может быть недоступно для части лабораторий, но мониторинг его уровня может быть полезен после госпитализации.

\*\*\* Несмотря на то, что cut-off не определен, увеличение D-димера в 3-4 и более раз может рассматриваться как значительное. Другие числовые значения в данной схеме являются значимыми.

\*\*\*\*При отсутствии кровотечений поддерживать:

- > Тромбоциты  $> 20 \times 10^9 / л$
- > Фибриноген  $> 2.0 г/л$

При наличии кровотечений поддерживать:

- > Тромбоциты  $> 50 \times 10^9 / л$
- > Фибриноген  $> 2.0 г/л$
- > Отношение ПВ  $< 1.5$  (не МНО)

# Список возможных к назначению анти тромботических препаратов для лечения COVID-19 у взрослых



Препарат	Профилактическая доза	Промежуточная доза	Лечебная доза
Нефракционированный гепарин	Подкожно 5000 ЕД 2-3 раза/сут.	Подкожно 7500 ЕД 2-3 раза/сут.	В/в инфузия оптимально под контролем анти-Ха активности (АЧТВ может повышаться при COVID-19, поэтому может быть ненадежным). Начальная доза при венозных тромбозных осложнениях – внутривенно болюсом 80 ЕД/кг (максимально 5000 ЕД) и инфузия с начальной скоростью 18 ЕД/кг/ч.
Далтепарин натрия*	Подкожно 5000 анти-Ха МЕ 1 раз/сут.	Подкожно 5000 анти-Ха МЕ 2 раза/сут.**	Подкожно 100 анти-Ха МЕ/кг 2 раза/сут.
Надропарин кальция*	Подкожно 3800 анти-Ха МЕ (0,4 мл) 1 раз/сут при массе тела ≤70 кг или 5700 анти-Ха МЕ (0,6 мл) 1 раз/сут при массе тела >70 кг.	Подкожно 5700 анти-Ха МЕ (0,6 мл) 2 раза/сут.**	Подкожно 86 анти-Ха МЕ/кг 2 раза/сут.
Эноксапарин натрия*	Подкожно 4000 анти-Ха МЕ (40 мг) 1 раз/сут.	Подкожно 4000 анти-Ха МЕ (40 мг) 2 раза/сут; возможно увеличение до 50 МЕ (0,5 мг)/кг 2 раза/сут.**	Подкожно 100 анти-Ха МЕ (1 мг)/кг 2 раза/сут, при клиренсе креатинина 15-30 мл/мин 100 анти-Ха МЕ (1 мг)/кг 1 раз/сут.
Парнапарин натрия*	Подкожно 0,3 мл (3200 анти-Ха МЕ) или 0,4 мг (4250 анти-Ха МЕ) 1 раз/сут	Подкожно 0,3 мл (3200 анти-Ха МЕ) 2 раза/сут	Подкожно 0,6 мл (6400 анти-Ха МЕ) 2 раза/сут
Фондапаринукс натрия*	Подкожно 2,5 мг 1 раз/сут.		Лечение венозных тромбозных осложнений: 5 мг 1 раз/сут при массе тела до 50 кг; 7,5 мг 1 раз/сут при массе тела 50-100 кг; 10 мг 1 раз/сут при массе тела выше 100 кг.

## Примечания:

\* при выраженной почечной недостаточности противопоказаны (см. инструкцию к препаратам);

\*\* единого определения промежуточных доз антикоагулянтов нет.

Рутинное мониторирование анти-Ха активности в крови при подкожном введении антикоагулянтов не требуется. Оно может быть рассмотрено для подбора дозы у больных с повышенным риском кровотечений и/или тромбоза. Целевые значения для профилактического применения 0,2-0,6 анти-Ха ЕД/мл, для лечебных доз 0,6-1,0 анти-Ха ЕД/мл. При применении НМГ кровь для определения анти-Ха активности берется через 4-6 ч после введения препарата (оптимально после 3-4-х инъекций), при подкожном введении промежуточных доз НФГ – посередине между инъекциями, при внутривенной инфузии НФГ – через 6 часов после каждого изменения дозы.

# Низкомолекулярные гепарины (НМГ)

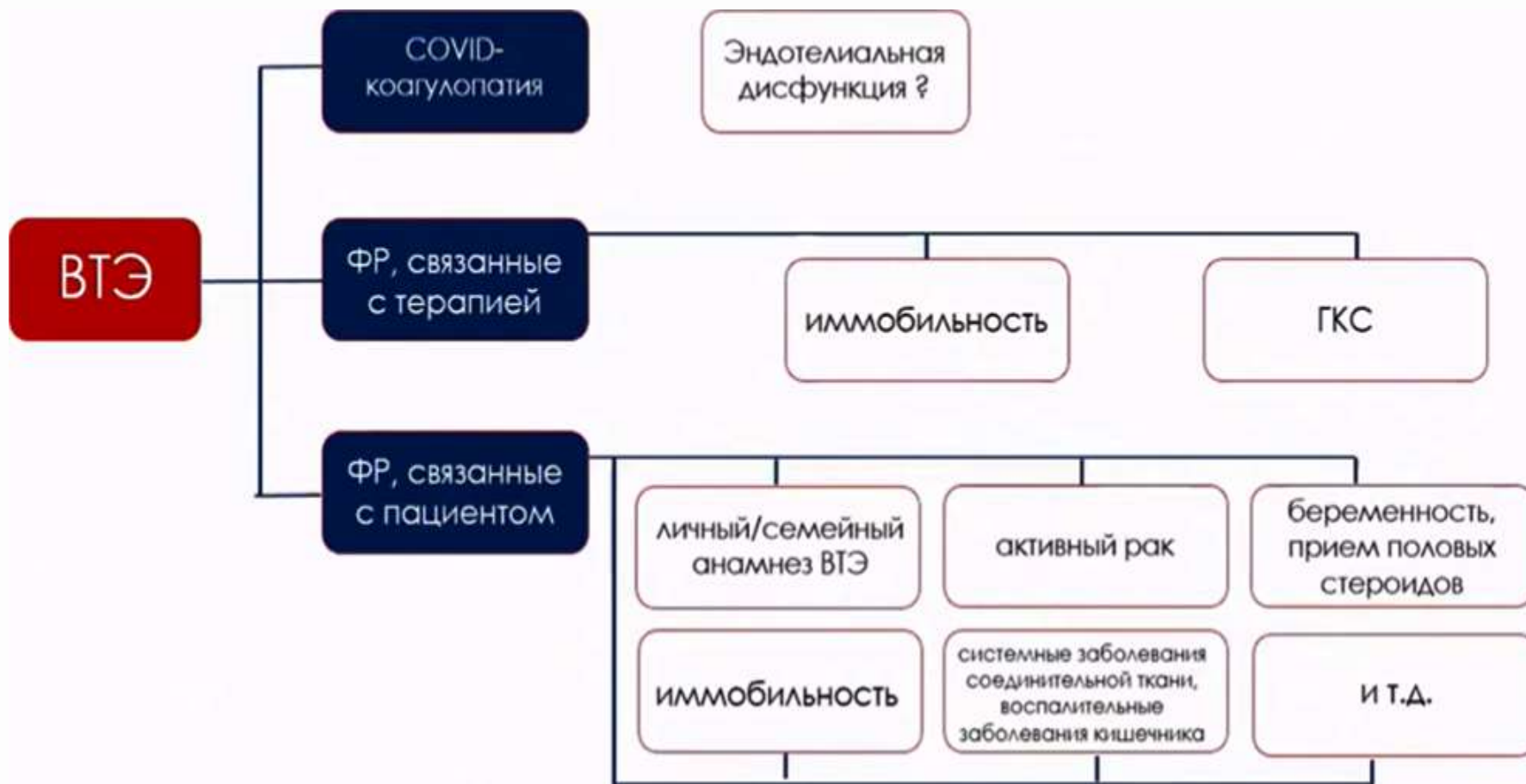
Можно оценить эффективность купирования тромбинемии

(↓ D-димер, РФМК...), но не антикоагулянтное действие НМГ

Доза НМГ	Нужда в лаб. мониторинге	Показания к лабораторному контролю <b>анти-Ха</b>	Дополнительно
<b>Профилактическая</b> – фиксированная	<i>Нет</i>	<u>Длительное введение НМГ:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>- в детском возрасте</li><li>- при ожирении</li><li>- при почечной недостаточности (СКФ &lt;50-60 мл/мин)</li><li>- у беременных</li></ul>	<b>Количество тромбоцитов на 5-7 сутки, затем каждые 7 дней</b>
<b>Терапевтическая</b> – <b>зависит от массы тела</b>	<i>Обычно нет, возможно определение анти-Ха через 4 час после введения</i>		



# Венозные тромбозы и COVID-19



# COVID-19 и ВТЭО (венозные тромбоэмболические осложнения)

- Высокая частота встречаемости
- Высокая доля ТЭЛА
- Неблагоприятный прогноз заболевания
- Повышенный риск госпитализации в ОРИТ
- Высокая вероятность летального исхода



# Данные патологоанатомического исследования 26 последовательно умерших COVID-пациентов



У 58% умерших выявляли распространенные фибриновые тромбы в мелких сосудах легких, но их не учитывали как тромбоемболии. так они тактике тромбы часто развиваются у пациентов с диффузным повреждением альвеол.

У 73% с тромбоемболиями не применяли терапевтические дозы антикоагулянтов.

# COVID-19 и ВТЭО

## Гайдлайны рекомендуют проведение антикоагулянтной профилактики при COVID-19:

- Всем стационарным больным - преимущественно НМГ (профилактические и промежуточные дозы);
- Всем пациентам после выписки из стационара – с помощью НМГ (профилактические дозы) и ПОАК (ривароксабан и бетриксабан).
- Но: рекомендации носят общий, обтекаемый характер...

JACC State-of-the-Art Review

COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up

Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19

ВРЕМЕННЫЕ МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)

# COVID-19 и ВТЭО

## Для больных после выписки из стационара:

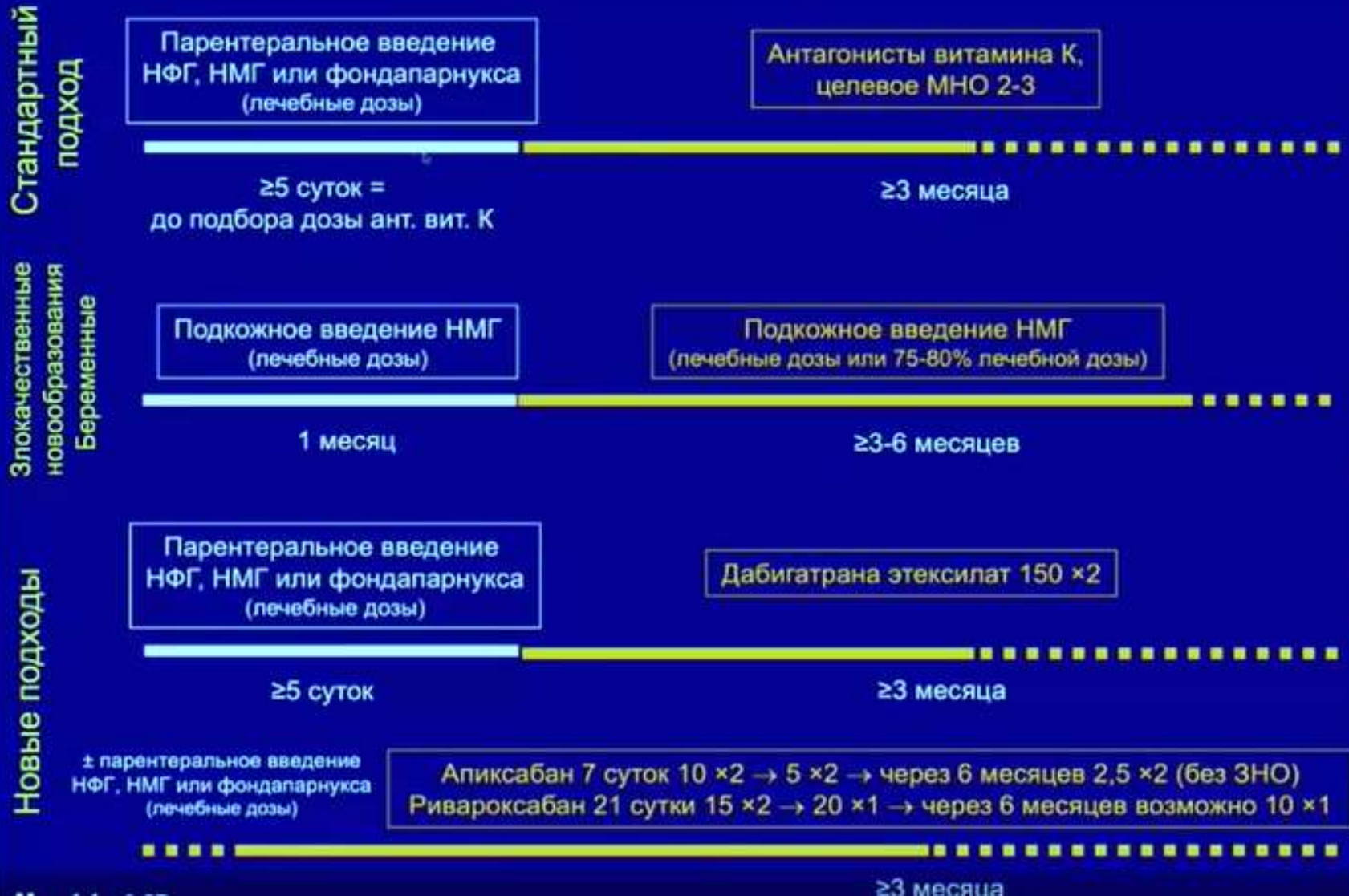
- указана только максимальная длительность профилактической анитикоагуляции – (до 45 дней).
- *Продленная антикоагуляция предлагается только:*
  - пожилым;
  - больным после БИТ;
  - с активным раком;
  - с ТГВ/ТЭЛА в анамнезе;
  - иммобильным больным;
  - с концентрацией D-димера в крови > 2 раз выше верхней границы нормы.

# Модель индивидуальной оценки риска развития ВТЭО по J. Caprini

1 балл	2 балла
Возраст 41—60 лет	Возраст 61—74 года
Отек нижних конечностей	Артроскопическая хирургия
Варикозные вены	Злокачественное новообразование
Индекс массы тела более 25 кг/м <sup>2</sup>	Лапароскопическое вмешательство (длительностью более 45 мин)
Малое хирургическое вмешательство	Постельный режим более 72 ч
Сепсис (давностью до 1 мес)	Иммобилизация конечности (давностью до 1 мес)
Серьезное заболевание легких (в том числе пневмония давностью до 1 мес)	Катетеризация центральных вен
Прием оральных контрацептивов, гормонозаместительная терапия	Большое хирургическое вмешательство (длительностью более 45 мин)
Беременность и послеродовой период (до 1 мес)	
В анамнезе: необъяснимые мертворождения, выкидыши (≥3), преждевременные роды с токсикозом или задержка внутриутробного развития	<b>3 балла</b>
Острый инфаркт миокарда	Возраст старше 75 лет
Хроническая сердечная недостаточность (давностью до 1 мес)	Личный анамнез ВТЭО
Постельный режим у нехирургического пациента	Семейный анамнез ВТЭО
Воспалительные заболевания толстой кишки в анамнезе	Мутация типа Лейден
Большое хирургическое вмешательство давностью до 1 мес в анамнезе	Мутация протромбина 20210A
Хроническая обструктивная болезнь легких	Гипергомоцистеинемия
Стратификация риска:	Гепарининдуцированная тромбоцитопения
низкий риск: 0—1 балл	Повышенный уровень антител к кардиолипину
умеренный риск: 2 балла	Волчаночный антикоагулянт
высокий риск: 3—4 балла	
очень высокий риск: 5 баллов и более	<b>5 баллов</b>
	Инсульт (давностью до 1 мес)
	Множественная травма (давностью до 1 мес)
	Эндопротезирование крупных суставов
	Перелом костей бедра и голени (давностью до 1 мес)
	Травма спинного мозга/паралич (давностью до 1 мес)

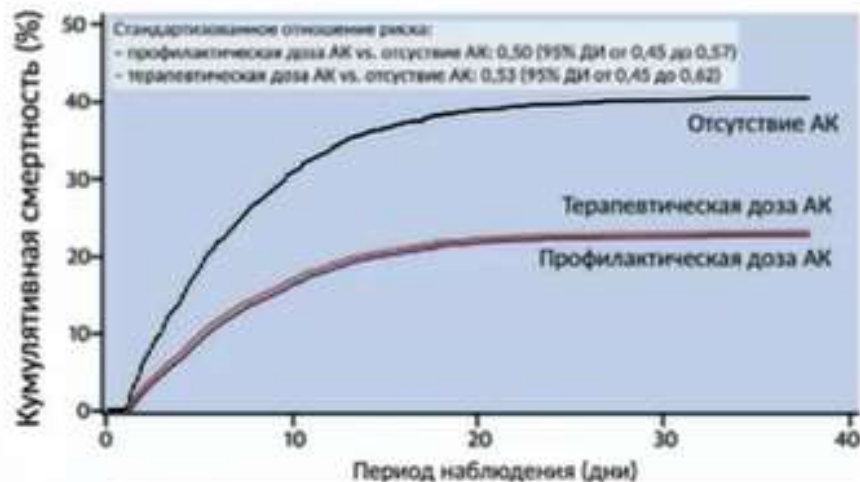
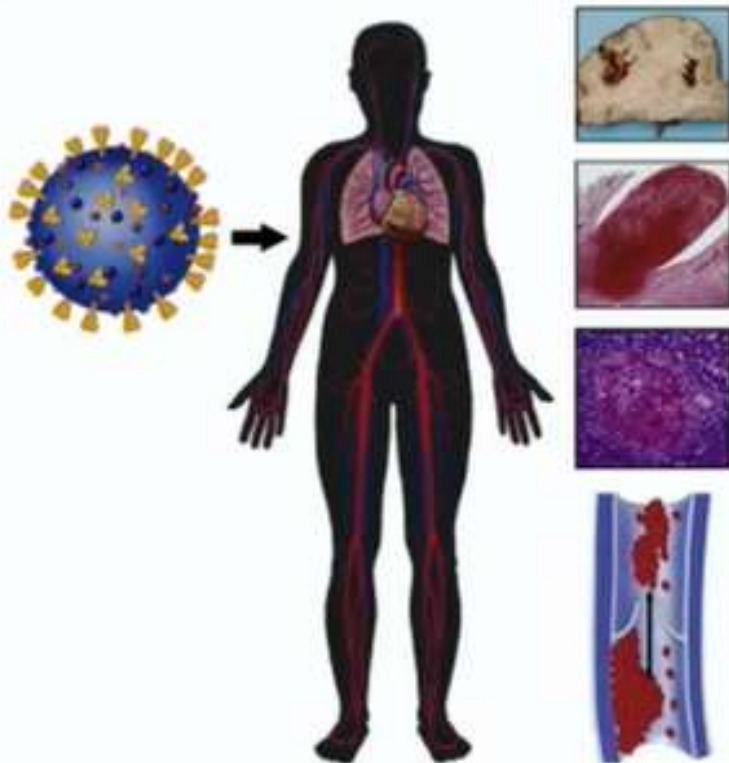


# Подходы к использованию антикоагулянтов при ТГВ/ТЭЛА



# Применение антикоагулянтов в период пребывания в стационаре по поводу COVID-19

## Тромбоз при COVID-19



Связь между применением антикоагулянтов и улучшением исходов



Клинические исследования



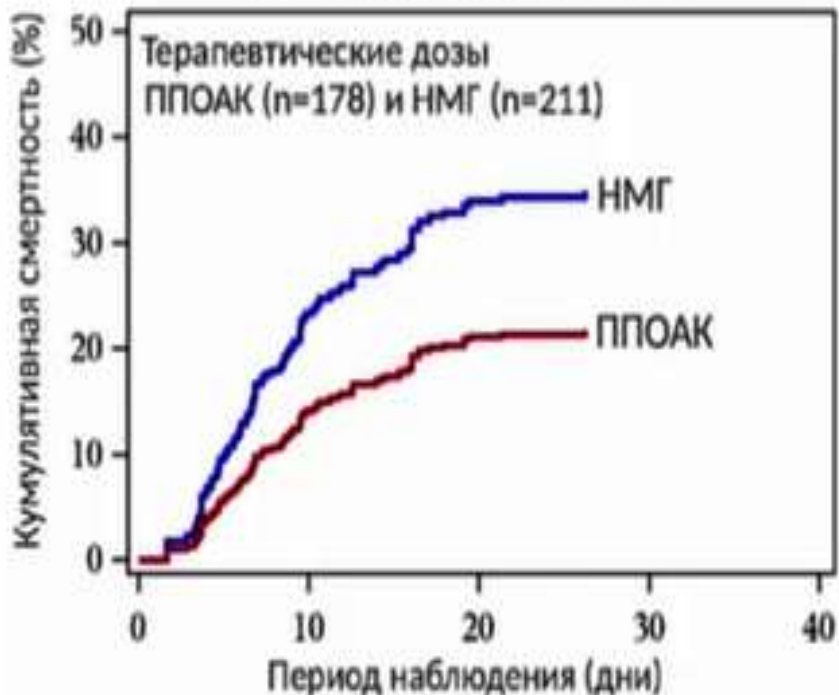
Терапевтическая или профилактическая доза НМГ или ППОАК?



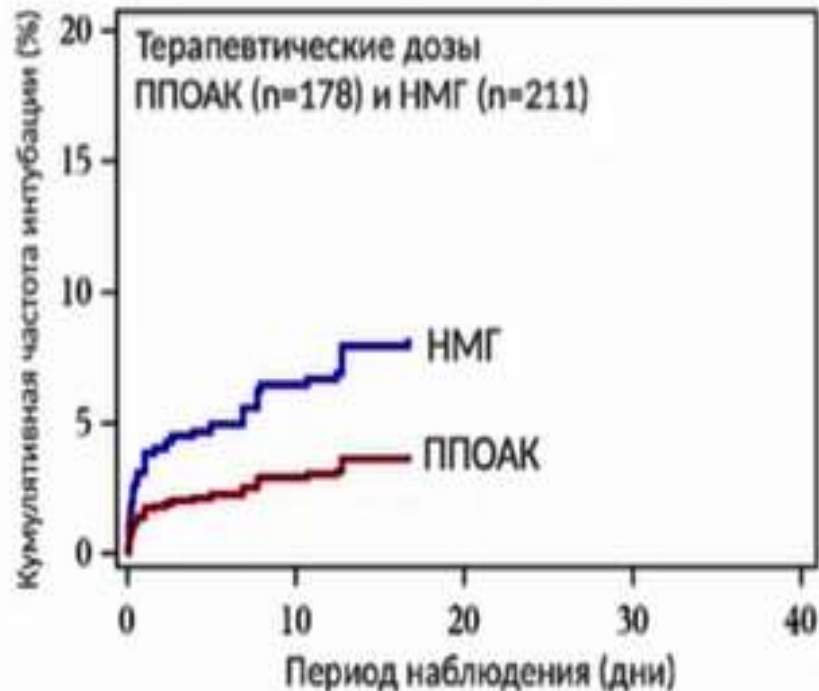
# Сравнение эффектов ППОАК и низкомолекулярного гепарина у больных с COVID-19



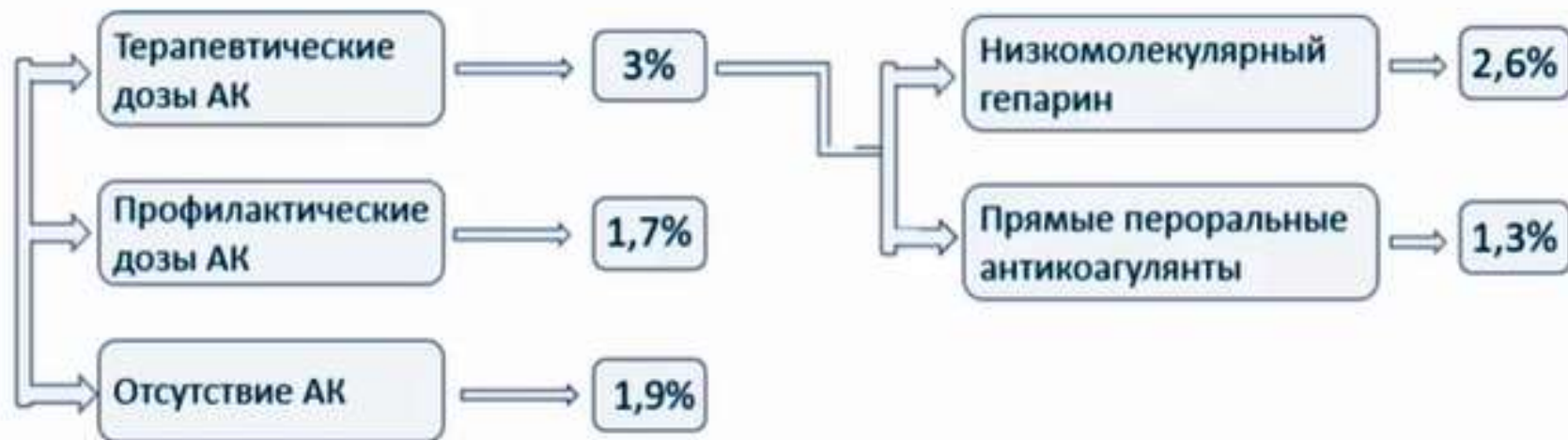
Сравнение ППОАК и НМГ по влиянию на смертность



Сравнение ППОАК и НМГ по влиянию на частоту интубации



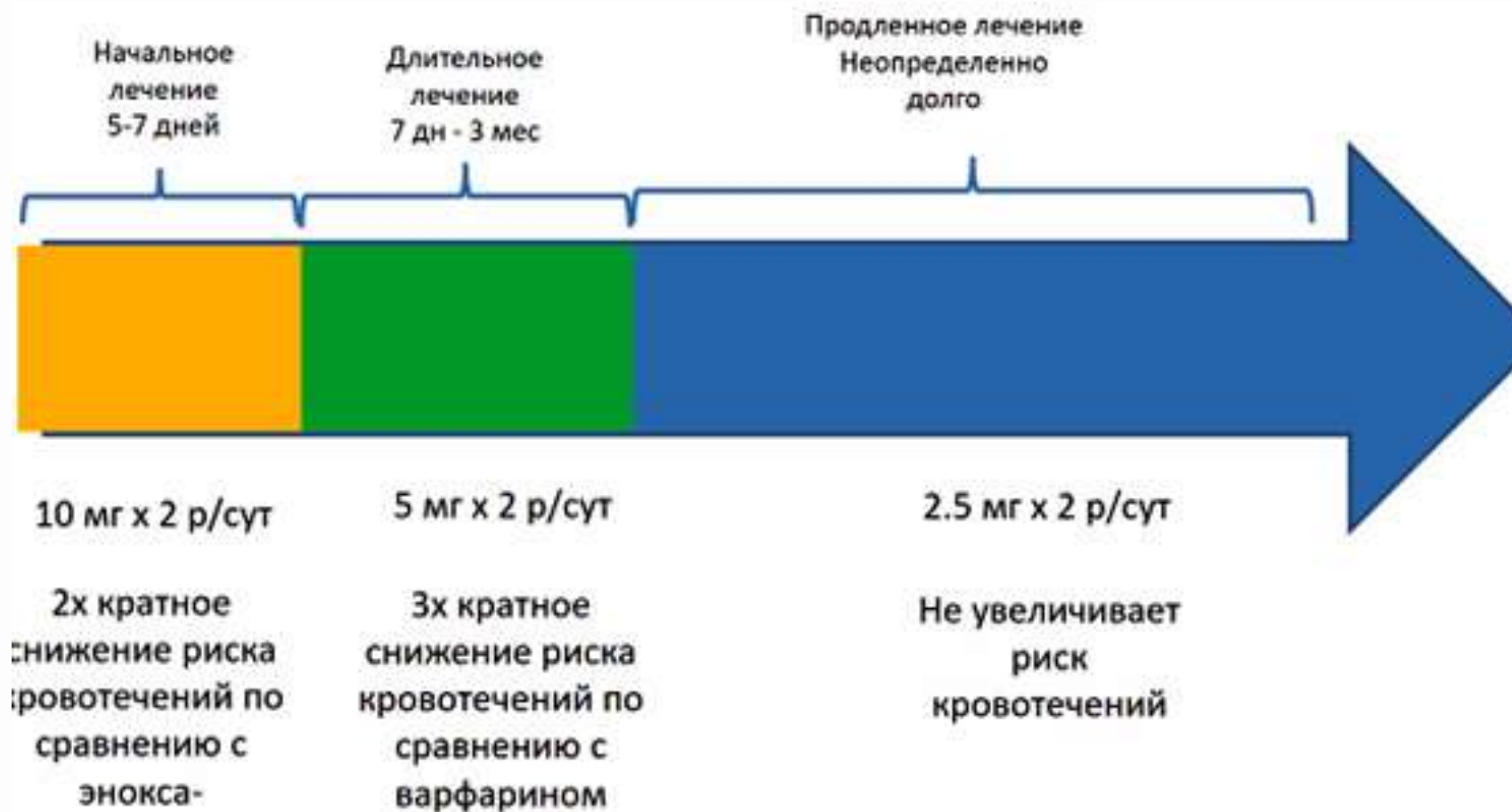
# Частота разведений тяжелых кровотечений у больных с COVID-19 на фоне АК терапии



# Новые антикоагулянты и продленное лечение

- Риск ВТЭО после прекращения стандартного курса антикоагулянтов составляет 10% в год;
- Продление антикоагулянтной терапии позволяет снизить риски ВТЭ на 80-90 %;
- **Однако:** риск клинически значимых кровотечений возрастает!
- **Исключение одно – апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки.**

# Периоды лечения ВТЭ апиксабаном



# Что делать, если (когда) решили отменить антикоагулянты ?

Отменяем антикоагулянты



Контроль уровня Д-димера через 2-4 недели



При повышении уровня Д-димера возобновляем АК терапию

# COVID-19 и ВТЭО у амбулаторных больных

- Необходима рутинная профилактика ВТЭО у амбулаторных пациентов с учетом их индивидуального высокого риска ТЭ и низкого риска геморрагических осложнений.
- *Как долго принимать антикоагулянты ?*  
До тех пор, пока риски от возможных рецидивов ВТЭО превышают риски от возможных кровотечений.

