

# Республиканская научно-практическая конференция «Современные методы диагностики и лечения в кардиологии»



**Особенности ведения больных с  
хронической ИБС на фоне коагулопатии,  
ассоциированной с COVID-19  
Рациональный подход к антикоагулянтной  
терапии**

г. Донецк, 28.05.2021 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, четко коррелирующая с маркерами воспаления (СРБ).*

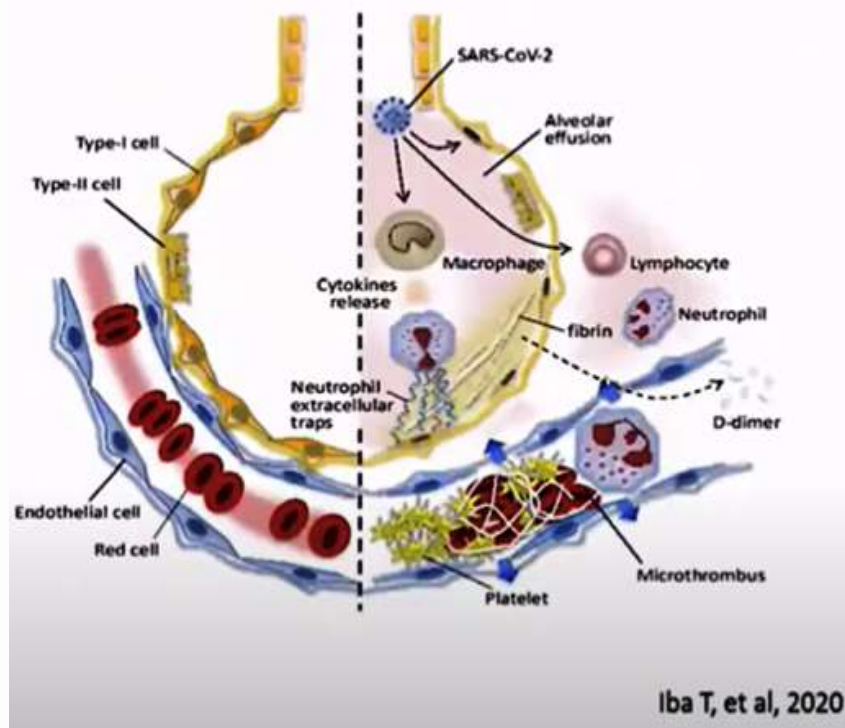
## *Отличия от ДВС при сепсисе или травме:*

- 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 протеина 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

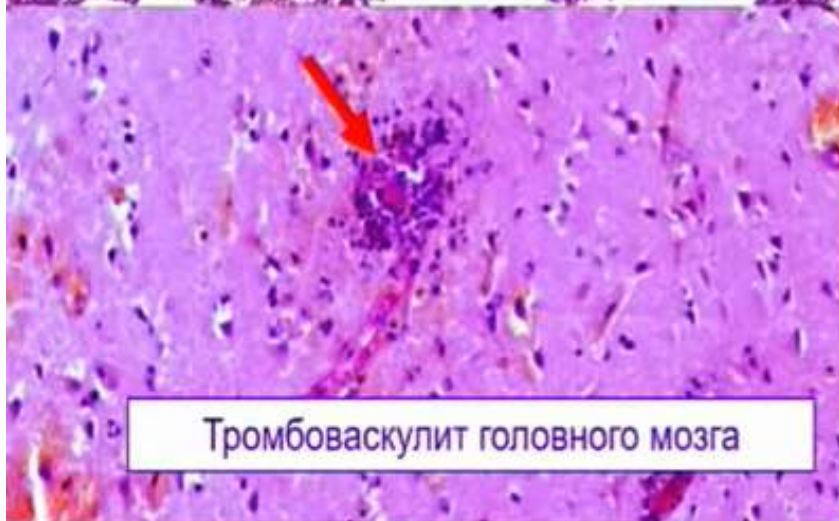
- Актив. тромбоциты и нейтрофилы агрегируются на поверхности поврежденных эндотелиоцитов, образуя литические NTEs с последующей активацией тромбоцитов, присоединением фибрина и образованием мощного иммунотромба.
- Иммунотромбоз имеет защитное значение: от повреждения эндотелия и для элиминации патогенов.
- 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.



# Тромботическая микро- и макроангиопатия, васкулит, тромбозы



Тромботическая микроангиопатия легких и миокарда

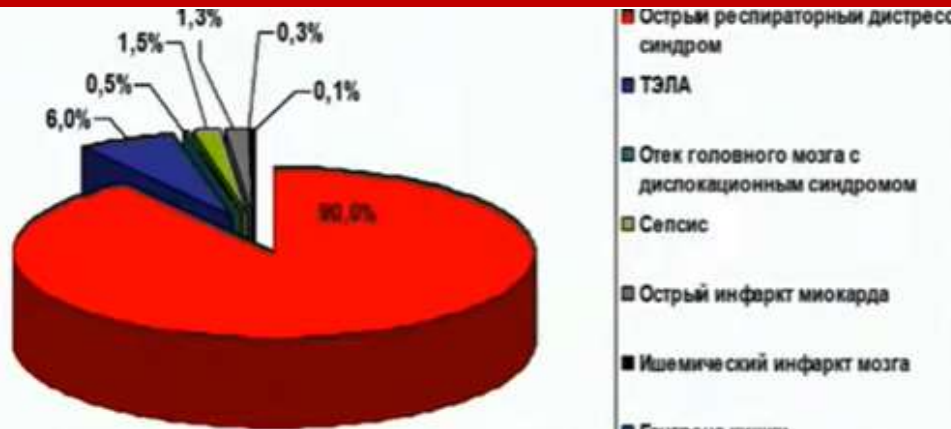


Тромбоваскулит головного мозга



Тромбоз легочной артерии

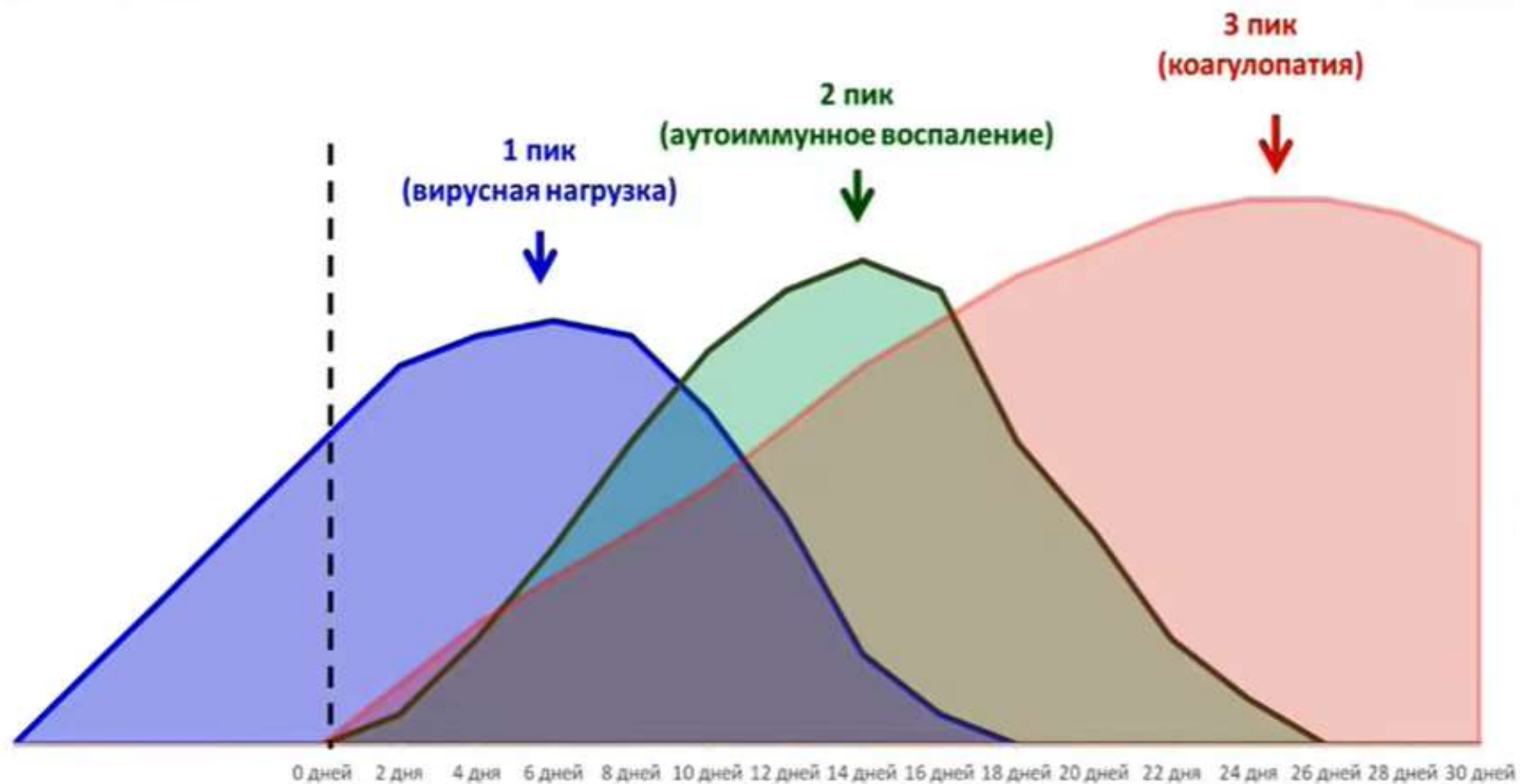
# Тромбоз крупных артерий и ТЭЛА у умерших от COVID-19 (2000 аутопсий)



Непосредственные причины смерти

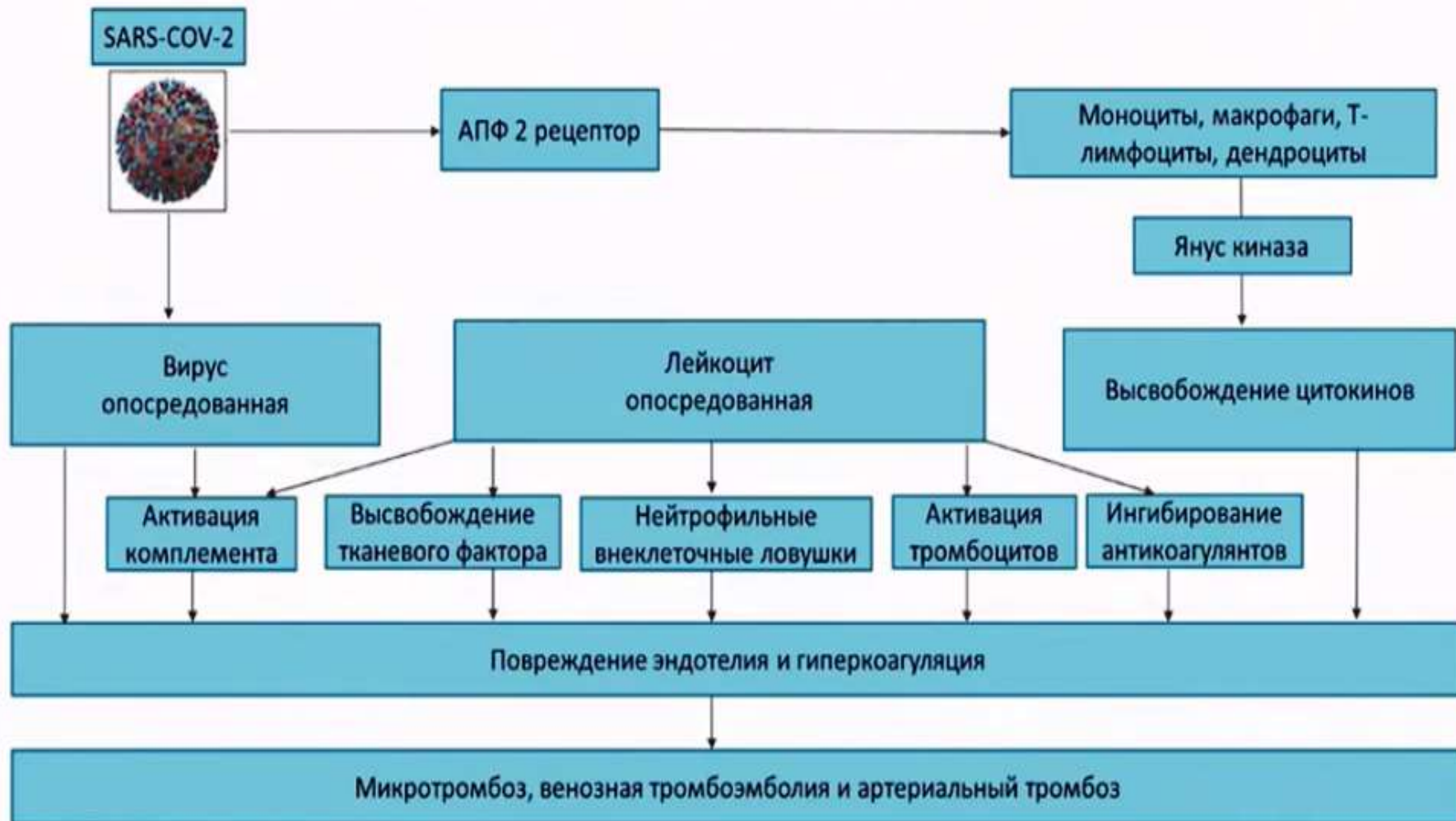


# Схема прогрессирования различных проявлений новой коронавирусной болезни COVID-19





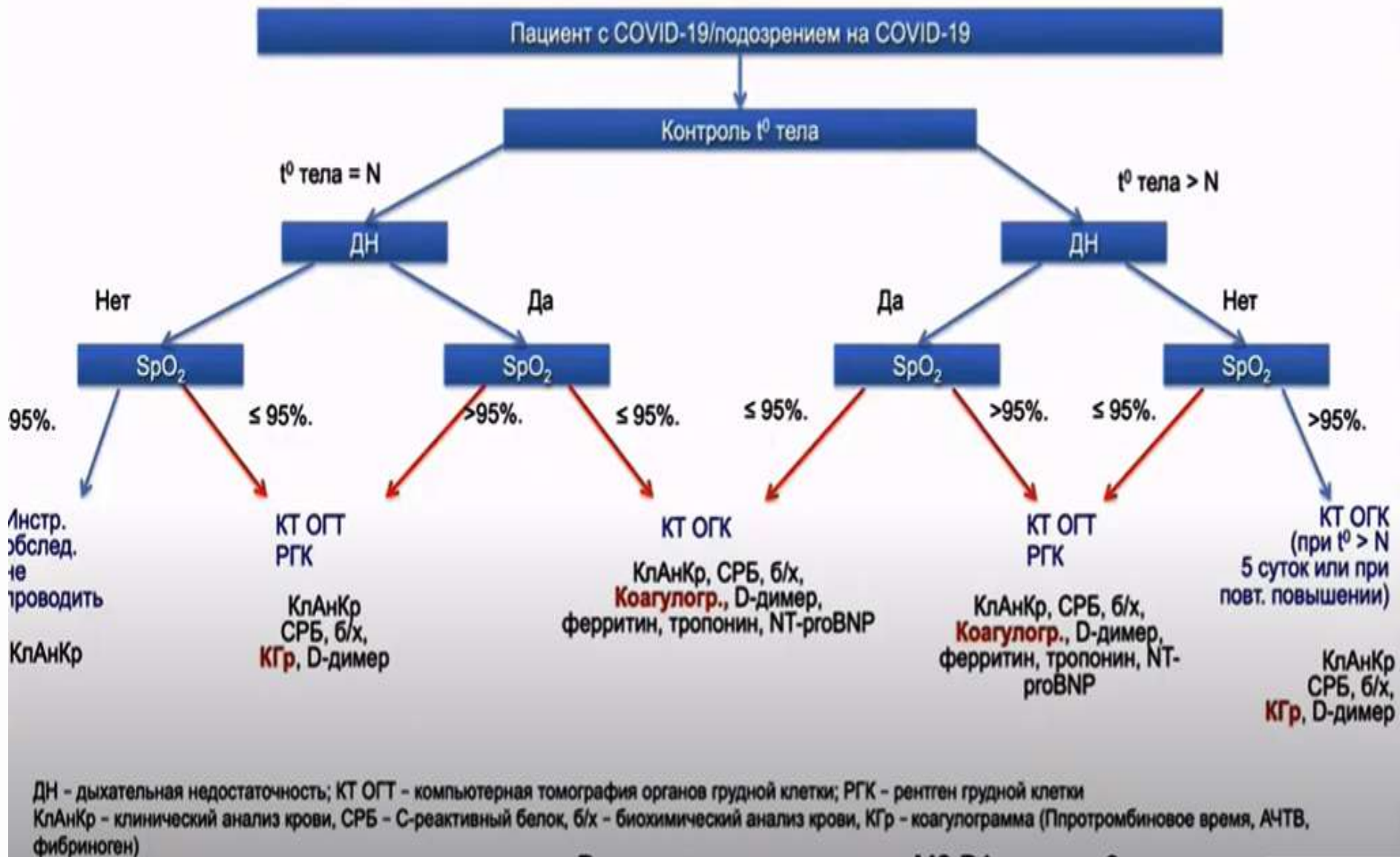
# Модель COVID-ассоциированной коагулопатии



# 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 (*как правило, резко снижается*)
- АЧТВ/ПВ
- D-димер
- Фибриноген

### **NB!**

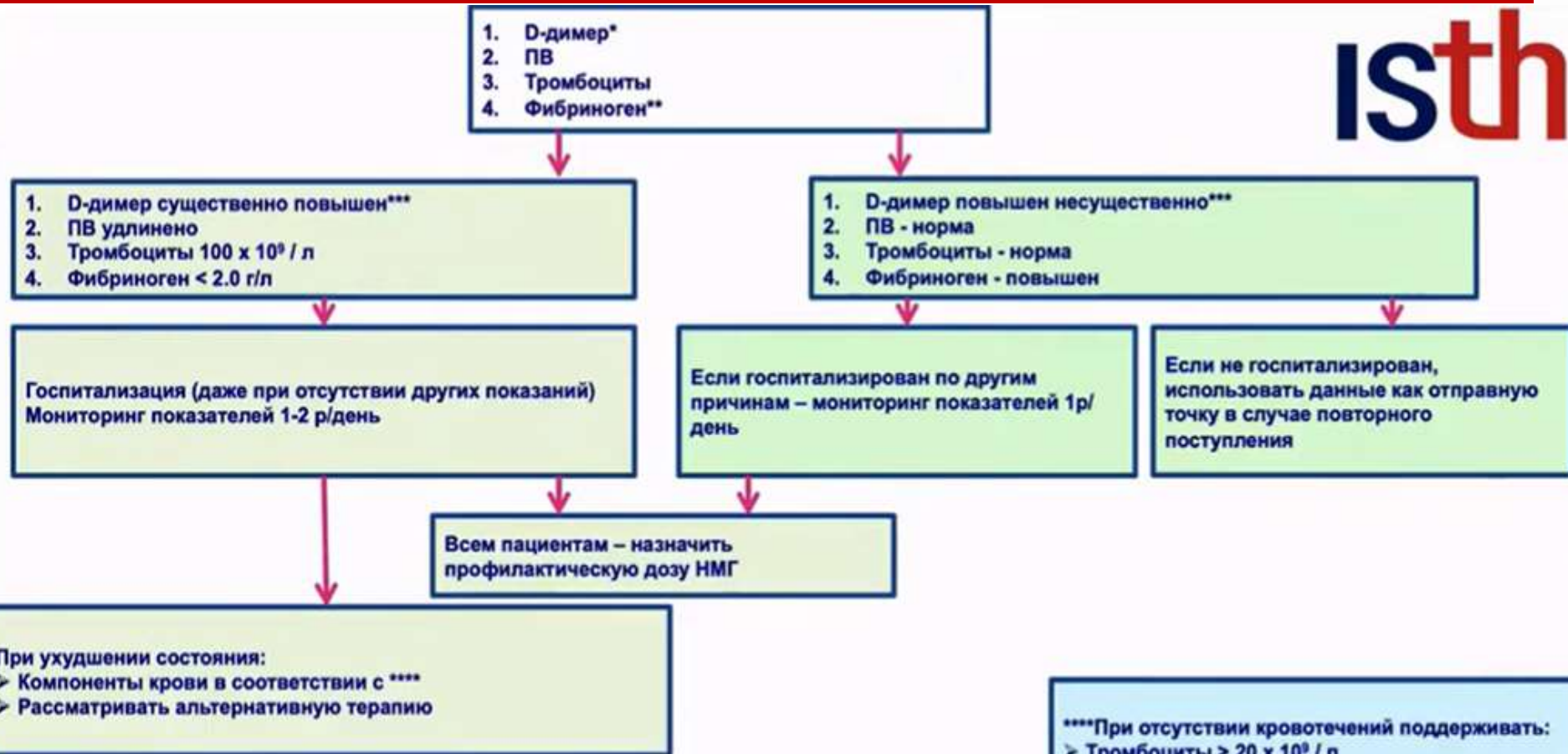
- Наибольшее значение имеет *нарастание D-димера* как неблагоприятного прогностического маркера.
- Некоторые пациенты демонстрируют волчаночно-подобное удлинение АЧТВ, что может мешать мониторингу НФГ.
- Ожидать кровоточивости следует только при одновременном удлинении АЧТВ и ПВ.
- Не стоит игнорировать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

# Тактика ведения больных ХИБС на фоне COVID-19. Ключевые положения

- Пациенты с хронической ИБС составляют группу риска тяжелого течения COVID-19 и смерти, а также обострения ранее стабильного течения ИБС.
- Обобщенного мнения в отношении тактики ведения пациентов с хронической ИБС в условиях пандемии COVID-19 на сегодняшний день нет.
  - Продолжить прием всех рекомендованных препаратов, с особым вниманием к терапии, стабилизирующей бляшку (статины, аспирин, блокаторы РААС, бета-блокаторы). В настоящее время нет доказательств рисков, ассоциированных с приемом сердечно-сосудистых препаратов, и вероятностью заражения коронавирусной инфекцией. Возможны лекарственные взаимодействия («Аспекты лечения сочетания COVID-19 и ССЗ»).
  - Рассмотреть возможность усиления антитромбоцитарной терапии у пациентов с предшествующими вмешательствами на коронарных артериях.



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



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 x 10<sup>9</sup> / л
- > Фибриноген > 2.0 г/л

При наличии кровотечений поддерживать:

- > Тромбоциты > 50 x 10<sup>9</sup> / л
- > Фибриноген > 2.0 г/л
- > Отношение ПВ <1.5 (не МНО)



# Список возможных к назначению антикоагулянтных 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 тромбозмболических 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 тромбозмболических 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.

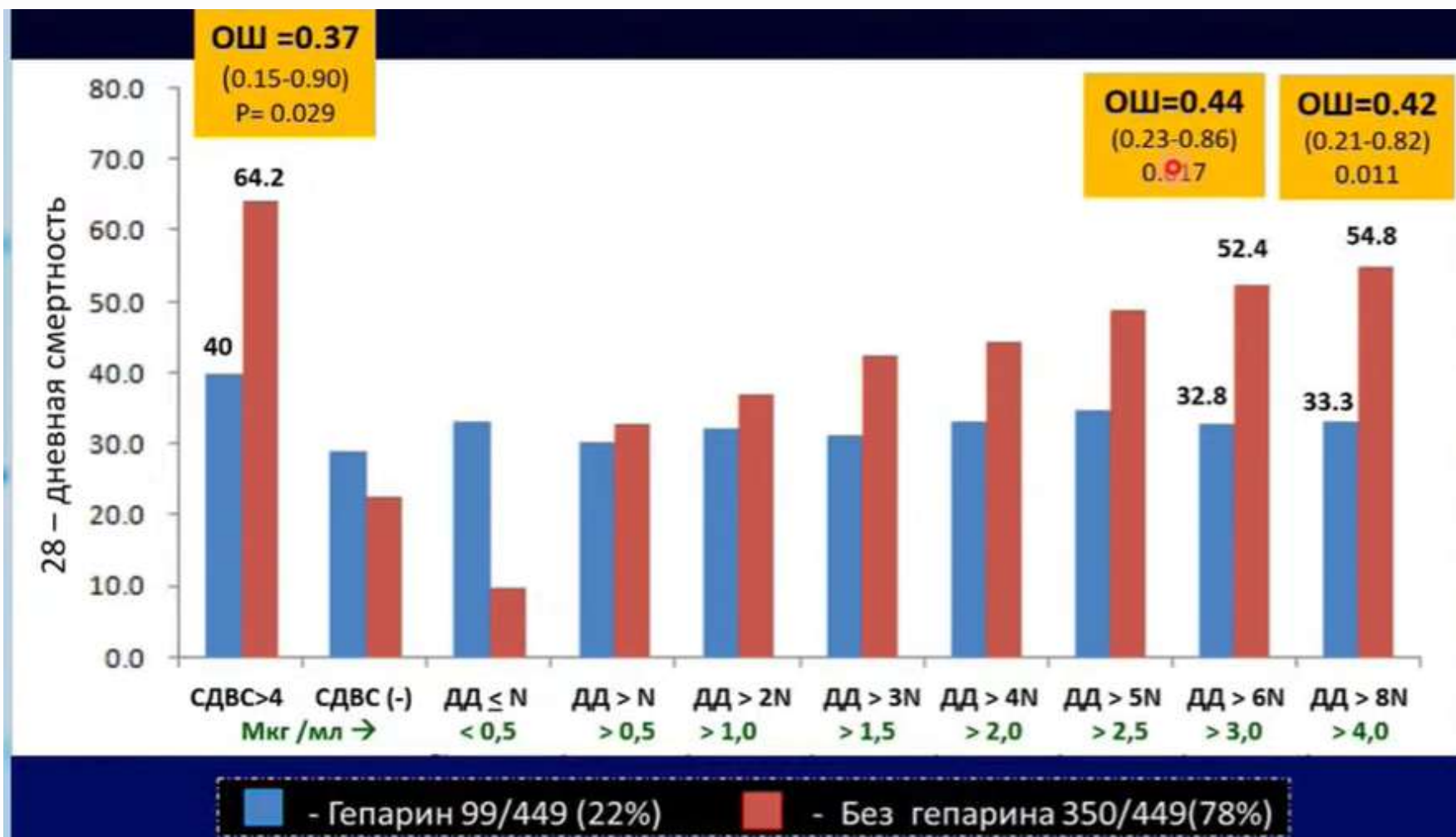
## Примечания:

\* 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 Д/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.

# Эффективность гепаринотерапии у больных высокого риска (первое исследование, март 2020)





# Позиция РКО и ОССН по лечению больных СССЗ и COVID-19



В настоящее время нет доказательств о рисках применения ингибиторов АПФ и БРА при инфицировании SARS-CoV-2. Отмена базовой медикаментозной терапии (ИАПФ/АРНИ/АРА в комбинации с бетаблокаторами, АМР и диуретиками при необходимости) у больного стабильной ИБС и СН или у пациента с легкими формами COVID 19 (без поражения легких) не обоснована.»

«Нет оснований как в отмене этих препаратов (ИАПФ/БРА), так и в назначении их с целью лечения COVID-19 (а не ССЗ!)»



# Антикоагулянты у больных хронической ИБС на фоне COVID-19

- Исходя из реальной практики, пациентам ХИБС на фоне **COVID-19**, логично усиление антитромботической и/или антикоагулянтной терапии (как при ОКС).
- Дозы АК должны быть **лечебными (эноксапарин 0,8 x 2 раза в день 10-14 дней или даже выше, надропарин 0,6 дважды в день).**
- **Двойная АТТ-терапия.**
- **Возможна замена клопидогреля на тикагрелор по 90 мг дважды в день.**
- Не надо бояться максимальных доз!!!
- Контролировать тромбоциты, фибриноген !!!



# 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>		

# Лабораторный контроль гепаринотерапии

Гепарин связывается с БОФ, PF4, макрофагами и др., и его действующая концентрация может снижаться

## Эффективность гепарина (НФГ в терапевтических дозах):

1. АЧТВ (↑ в 1,5-2,5 раза от нормы), ТВ
2. АСТ / ВАС (*point-of-care*), ВСК

## Дополнительные тесты, риск осложнений:

3. Динамика уровня D-димера / РФМК в плазме
4. Количество тромбоцитов - опасность НТТ ! (+ уровень анти-PF4)
5. АТ III (не менее 70% !)

## Прямые ингибиторы тромбина (Лепирудин, Аргатробан;

перор. – Дабигатран / Прадакса) – оценка не требуется,

*при ОПН / ХПН, ОПечН, тромбозе / кровотеч-и* - ТВ с разведением, экариновое

время, анти-ф.IIa-активность с калибровкой по Прадаксе

**Прямые ингибиторы Ха** (Фондапаринукс, перор. – Ривароксабан / Ксарелто) – оценка не требуется (либо динамика D-димера)

# Противовоспалительный эффект гепаринов. Что в итоге?

- Главная цель организма на фоне заболевания COVID-19 - борьба с гиперовоспалительной реакцией.
- Поэтому гепарины, обладающие в том числе противовоспалительным эффектом, расходуются прежде всего на эти цели.
- И только в своем роде «остатки» будут (или не будут, если нет ресурсов), проявлять свой антитромботический эффект.
- Как следствие, стандартные дозы НМГ могут быть недостаточными у ряда пациентов, поскольку воспалительный ответ преодолевает эффект НМГ и поступившее в организм количество НМГ, очевидно, растрачивается не только на антитромботические цели, но и на противовоспалительные.

# Вопрос дозы НМГ

- Принимая во внимание, что назначенная доза НМГ, выраженная в МЕ/мл, или мг/мл, а в реальности представляющая из себя количество взятых шприцев с НМГ в штуках, никак не гарантирует достижение антитромботического эффекта, имеющиеся методические рекомендации (российские и зарубежные) должны служить отправной точкой **для первичного выбора дозы НМГ**.
  - Важным моментом при исходном выборе дозы НМГ является учет ИМТ больного.
  - Развитие антитромботического эффекта НМГ должно быть подтверждено лабораторно тестом определения анти-ф.Ха-активности. При этом:
    - даже значения анти-ф.Ха-активности в диапазоне 0,55-0,60 Ед/л представляются недостаточными для достижения антитромботического эффекта;
    - нижней границей целевого диапазона анти-ф.Ха-активности во всех случаях представляется 0,65 Ед/мл.
- Как следствие, указанием на коррекцию дозы НМГ у пациентов с COVID-19 служит комплексная оценка действующих факторов, оцененных количественно средствами лаб.диагностики.

# Выбор дозы НМГ

- Интенсификацию лечения гепаринами следует рассматривать в контексте COVID-19 на основе клинико-биологических критериев тяжести состояния больного и с учетом наличия других факторов риска тромбообразования.
- Эскалация дозы НМГ требуется для преодоления резкого повышения уровней прокоагулянтных факторов (фибриноген, FVIII и др.), которые не присутствуют в других клинических ситуациях.
- Поэтому в отсутствие на сегодня доказательной базы на первый план выходит экспертное мнение специалистов, разбирающихся в патофизиологии воспалительного ответа и поведении системы гемостаза при COVID-19.



# Схема антикоагулянтной терапии при COVID-19

(Протокол лечения COVID-19 медицинского центра МГУ)

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

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

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

# Схема антикоагулянтной терапии при COVID-19

## (Протокол лечения COVID-19 медицинского центра МГУ)

2. **При клинических либо инструментальных признаках тромбоза, а также при инициации пульс-терапии,** использовать лечебные дозы НМГ:

Эноксапарин – 1 мг/кг \* 2 раза в день

**или**

Надропарин – 0,4 мл (при массе < 50 кг), 0,6 мл (при массе 50-70 кг) или 0,8 мл (при массе > 80 кг) \* 2 раза в день

3. **При выраженном снижении функции почек** ( $\text{pСКФ} < 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ ) 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 приёме варфарина: отмена, ежедневный контроль МНО, при МНО < 2,0 начать лечебную дозу НМГ, контроль МНО прекратить
- при приёме прямых оральных антикоагулянтов (ривароксабан, дабигатран, апиксабан): в срок ожидаемого приёма очередной дозы препарата ввести первую дозу НМГ

# Антитромботическая терапия при выписке из стационара для профилактики отсроченных ВТЭО у пациентов высокого риска – ТГВ, ТЭЛА, ЧКВ/ОКС, ФП (Протокол лечения COVID-19 медицинского центра МГУ)

Шкала оценки риска ТГВ/ТЭЛА у нехирургических больных: модифицированная шкала IMPROVE

Фактор риска	Балл
ВТЭО в анамнезе	3
Известная тромбофилия	2
Парез или паралич нижних конечностей	2
Злокачественное новообразование в анамнезе	2
Госпитализация в отделении (блок) интенсивной терапии	1
Иммобилизация $\geq 1$ дня	1
Возраст $>60$ лет	1

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  $\geq 4$  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.



# 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)



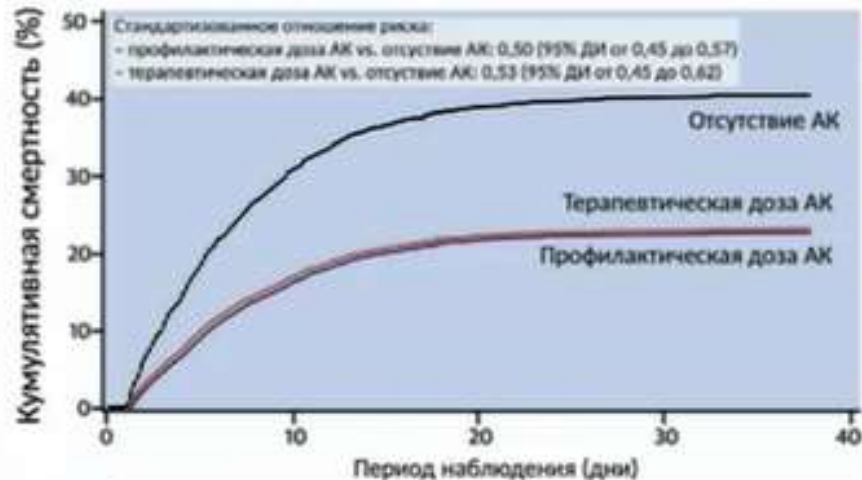
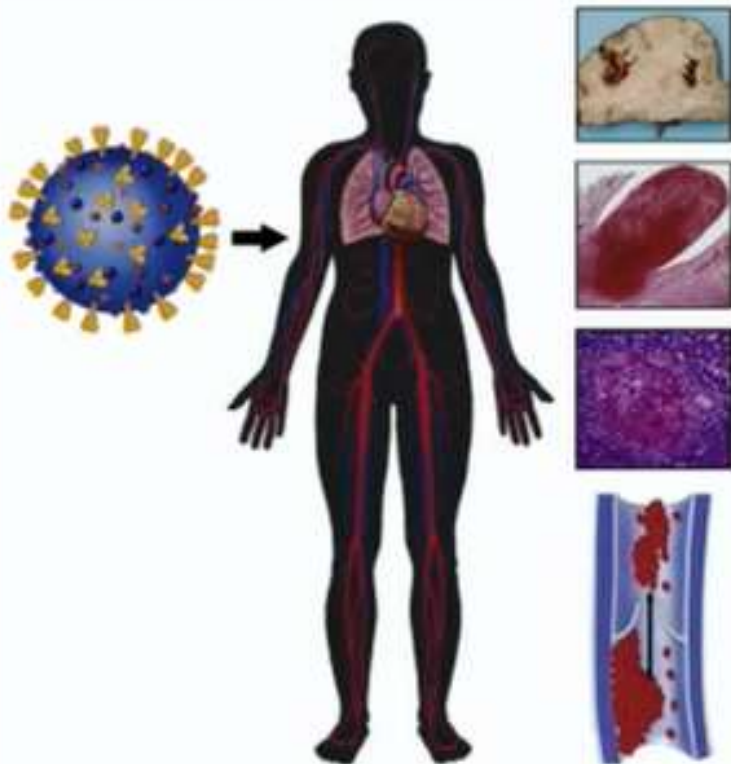
# COVID-19 и ВТЭО

## 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.

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

## Тромбоз при COVID-19



Связь между применением антикоагулянтов и улучшением исходов



Клинические исследования

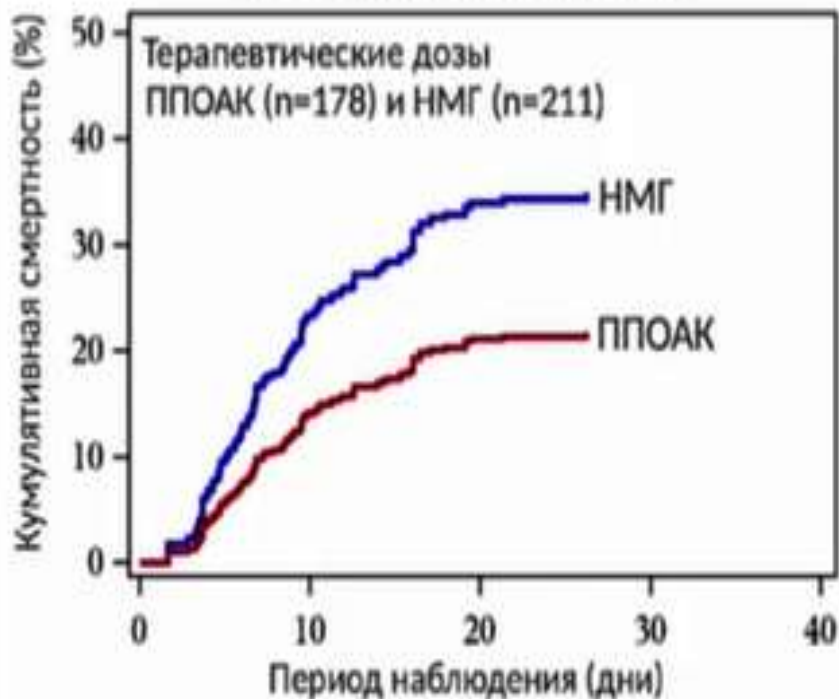


Терапевтическая или профилактическая доза НМГ или ППОАК?

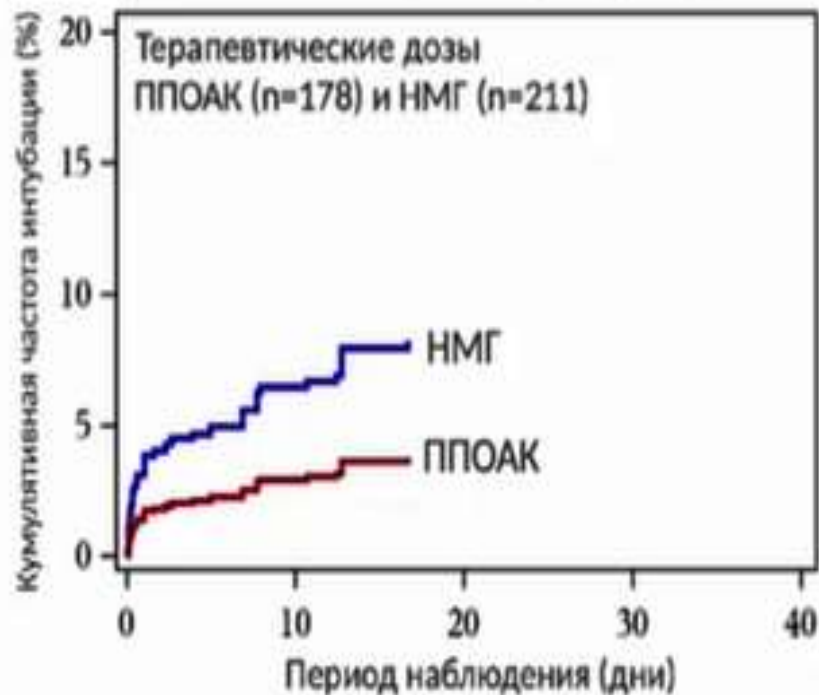
# Сравнение эффектов ППОАК и низкомолекулярного гепарина у больных с COVID-19



Сравнение ППОАК и НМГ по влиянию на смертность



Сравнение ППОАК и НМГ по влиянию на частоту интубации



# 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