

Республиканская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы гематологии и гемостаза»



Режимы антикоагулянтной терапии у больных с COVID-19

г. Донецк, 24.09.2021 года

COVID-19 и тромбозы

- Тромбоз и коагулопатия, связанные с COVID-19, являются основной причиной заболеваемости и смертности, основные механизмы которых не полностью изучены.
- Само заболевание вызывает состояние гиперкоагуляции, изменяя естественный баланс циркулирующих протромботических факторов при тяжелых инфекциях.
- Эндотелиальная дисфункция может быть общим патофизиологическим звеном, лежащим в основе тромботических осложнений, поскольку SARS-CoV-2 проявляет тропизм к эндотелиальной ткани.

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.
- - 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:

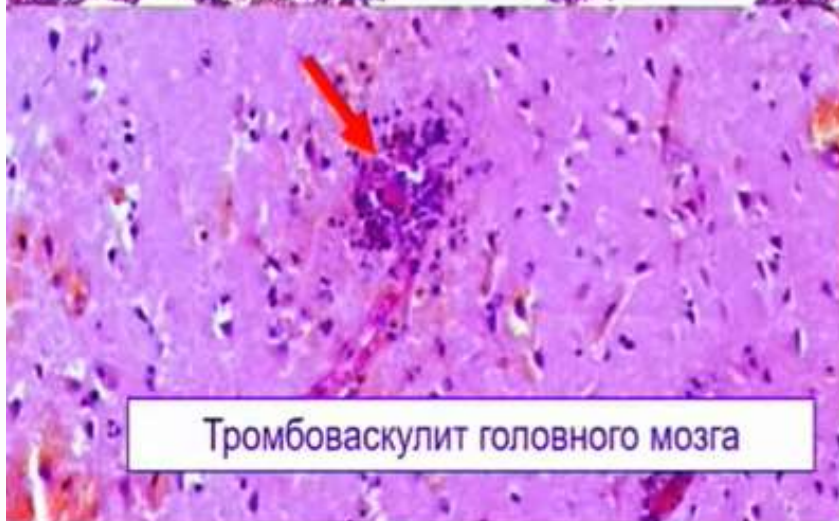
- удлинение АЧТВ и/или ПТВ незначительно;*
- тромбоцитопения умеренная (кол-во тромбоцитов $\approx 100 \times 10^9/\text{л}$);*
- Результаты лабораторных исследований, подтверждающих наличие микроангиопатии, неубедительны.*
- Не отмечено потребления компонентов противосвертывающей системы антитромбина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

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

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)

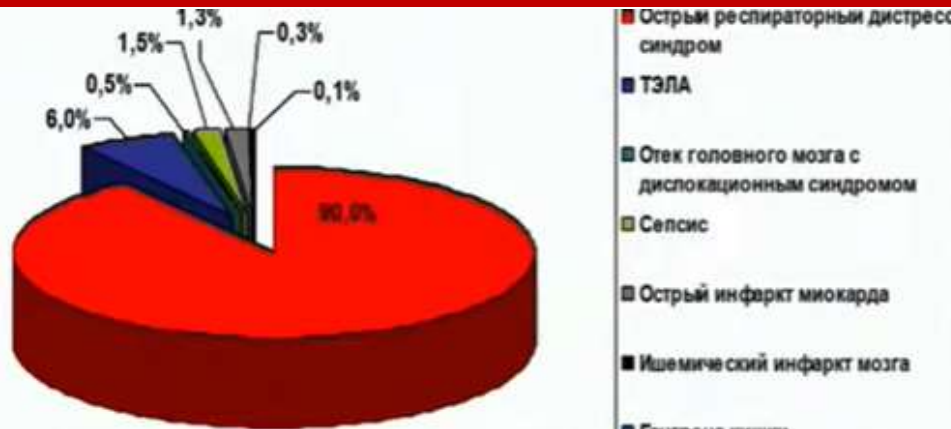
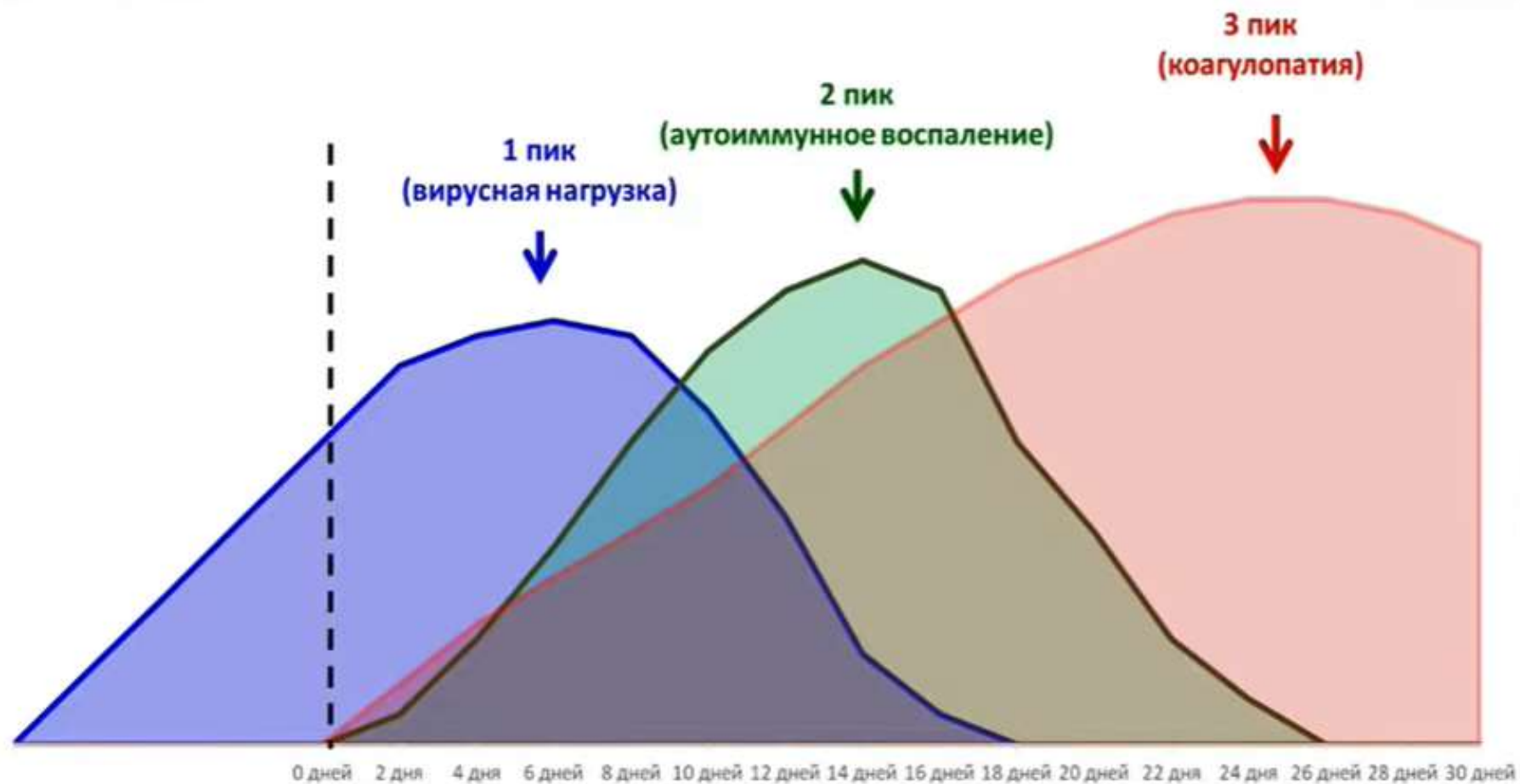
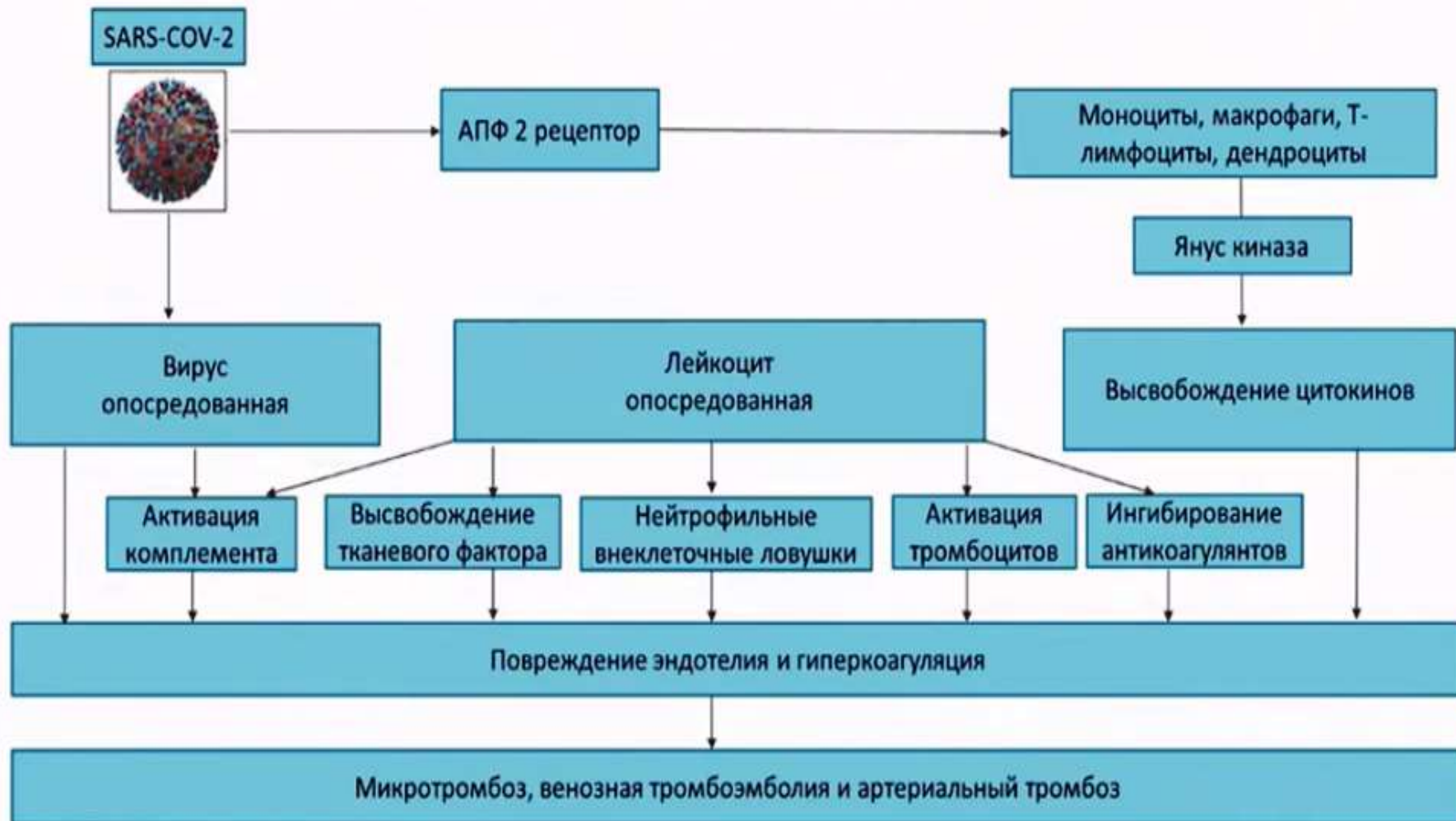


Схема прогрессирования различных проявлений новой коронавирусной болезни COVID-19



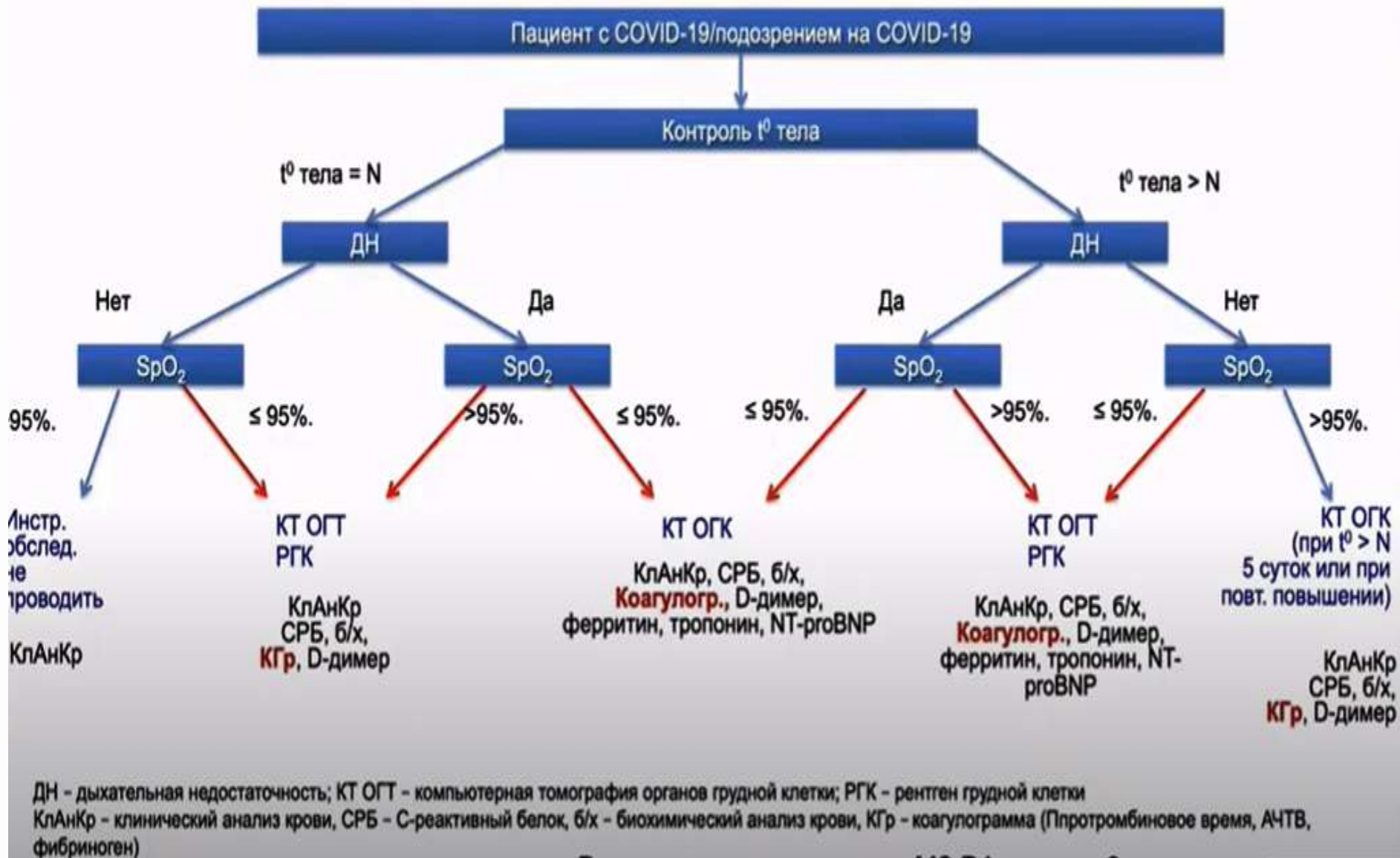
Модель COVID-ассоциированной коагулопатии



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 !*

Данные обзора применения разных режимов антикоагулянтной (АК) терапии

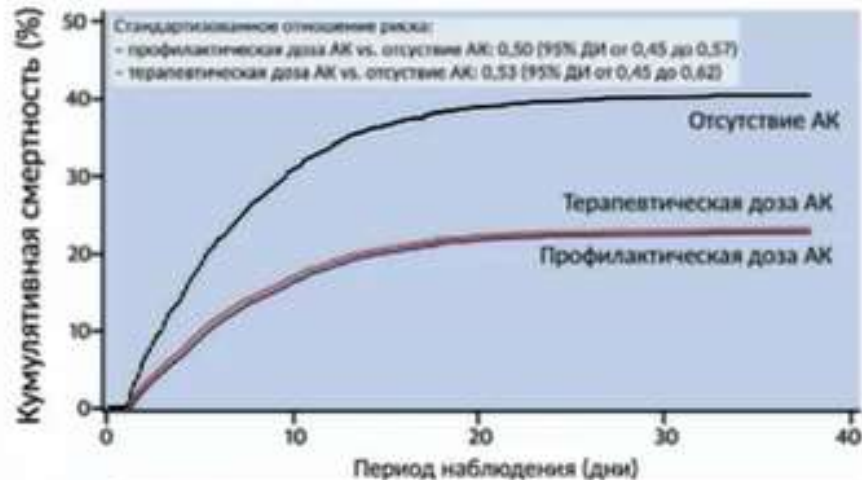
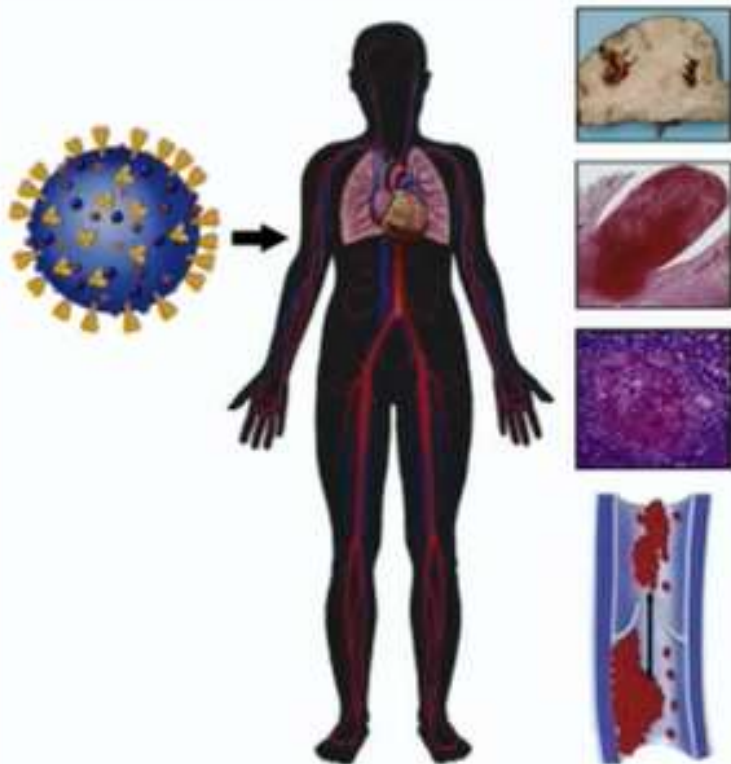
- Недавно был опубликован обзор по изучению возможного использования антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии для снижения тромботических событий, связанных с COVID-19 по данным публикаций из разных стран.
- Применялись различные режимы АК либо антитромбоцитарной (АТ) терапии.
- Сравнивали профилактические и лечебные дозы АК у амбулаторных и госпитализированных больных с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19.
- США: было исследовано влияние профилактических и терапевтических доз гепарина или прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) на смертность среди 2859 пациентов с COVID-19 по сравнению с 1530 пациентами, не принимающими АК.
- На фоне АК терапии показатели смертности были ниже по сравнению с отсутствием терапии.

Данные обзора применения разных режимов антикоагулянтной (АК) терапии

- Как профилактические, так и терапевтические схемы (HR 0,53, 95% ДИ 0,45–0,62, $p < 0,001$) значительно снизили смертность пациентов по сравнению с пациентами, не принимавшими антикоагулянты; терапевтические дозы антикоагулянта (HR 0,50, 95% ДИ 0,45–0,57, $p < 0,001$), что говорит о незначительном снижении риска смертности по сравнению с профилактической дозой антикоагулянта.
- Отсутствие лечения АК привело к шестикратному увеличению смертности пациентов по сравнению с высокими дозами НМГ (OR 6,2, 95% ДИ от 2,6 до 14,6), а лечение низкими дозами НМГ было связано с двукратным увеличением смертности пациентов по сравнению с высокими дозами НМГ (OR 2,0, 95% ДИ от 1,1 до 3,6).

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?

Данные патологоанатомического исследования 26 последовательно умерших COVID-пациентов



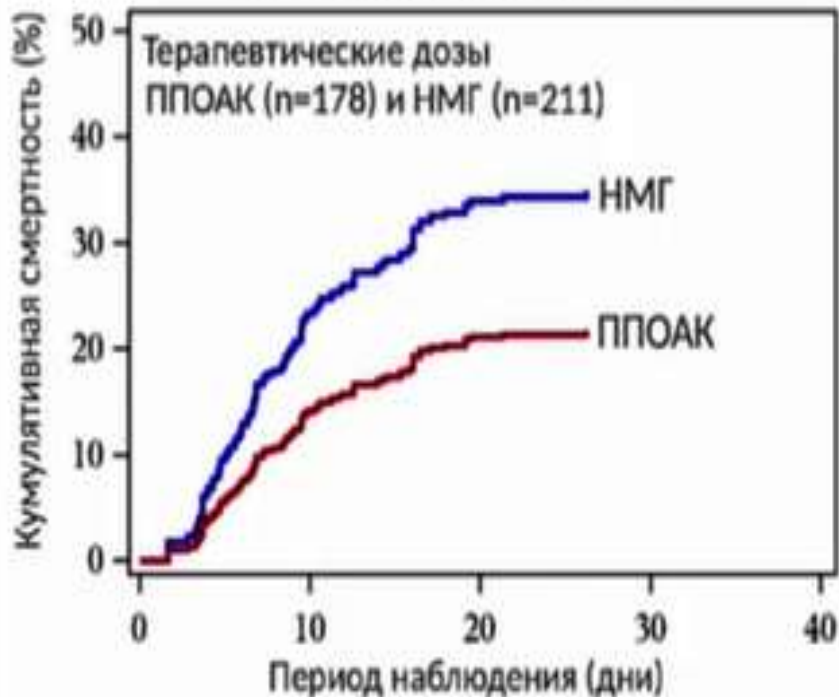
У 58% умерших выявляли распространенные фибриновые тромбы в мелких сосудах легких, но их не учитывали как тромбоемболии. так они тактике тромбы часто развиваются у пациентов с диффузным повреждением альвеол.

У 73% с тромбоемболиями не применяли терапевтические дозы антикоагулянтов.

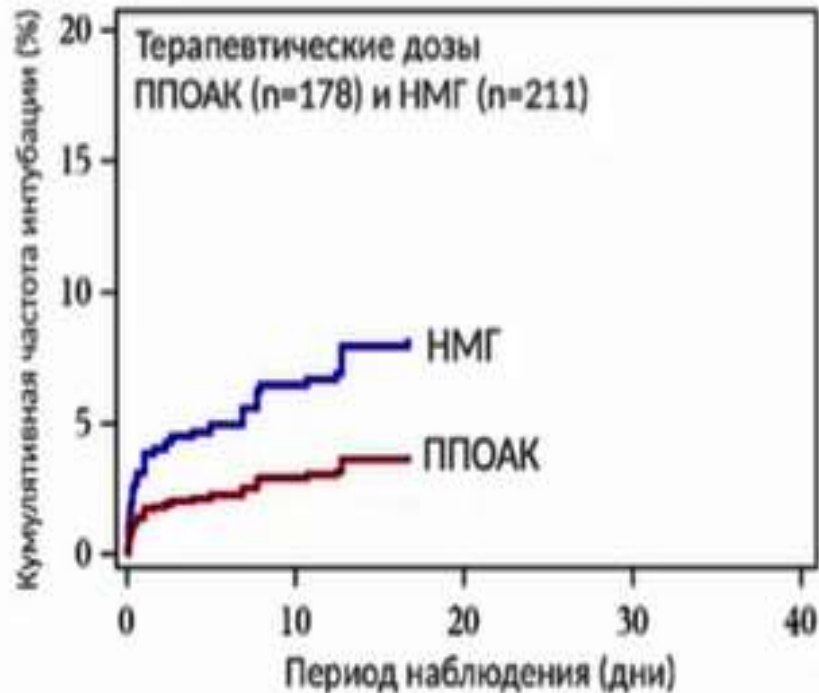
Сравнение эффектов ППОАК и низкомолекулярного гепарина у больных с COVID-19



Сравнение ППОАК и НМГ по влиянию на смертность



Сравнение ППОАК и НМГ по влиянию на частоту интубации



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 $< 2.0 г/л$

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

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

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 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)

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.

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.



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 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.

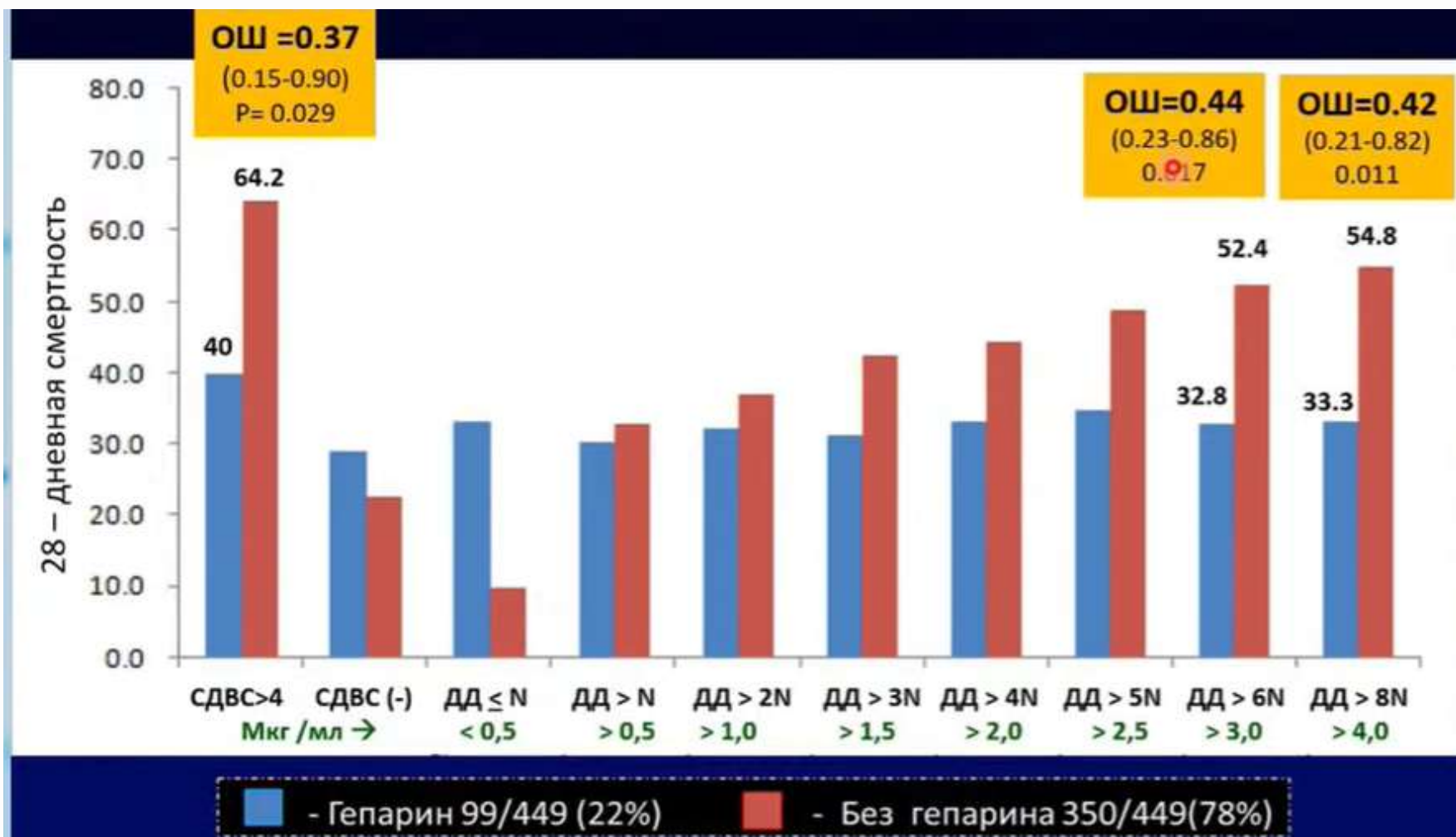
Примечания:

* 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.

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



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 анти-Ха	Дополнительно
Профилактическая – фиксированная	<i>Нет</i>	<u>Длительное введение НМГ:</u> <ul style="list-style-type: none">- в детском возрасте- при ожирении- при почечной недостаточности (СКФ <50-60 мл/мин)- у беременных	Количество тромбоцитов на 5-7 сутки, затем каждые 7 дней
Терапевтическая – зависит от массы тела	<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 НИТ ! (+ 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 ≥ 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 ≥ 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.

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.

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