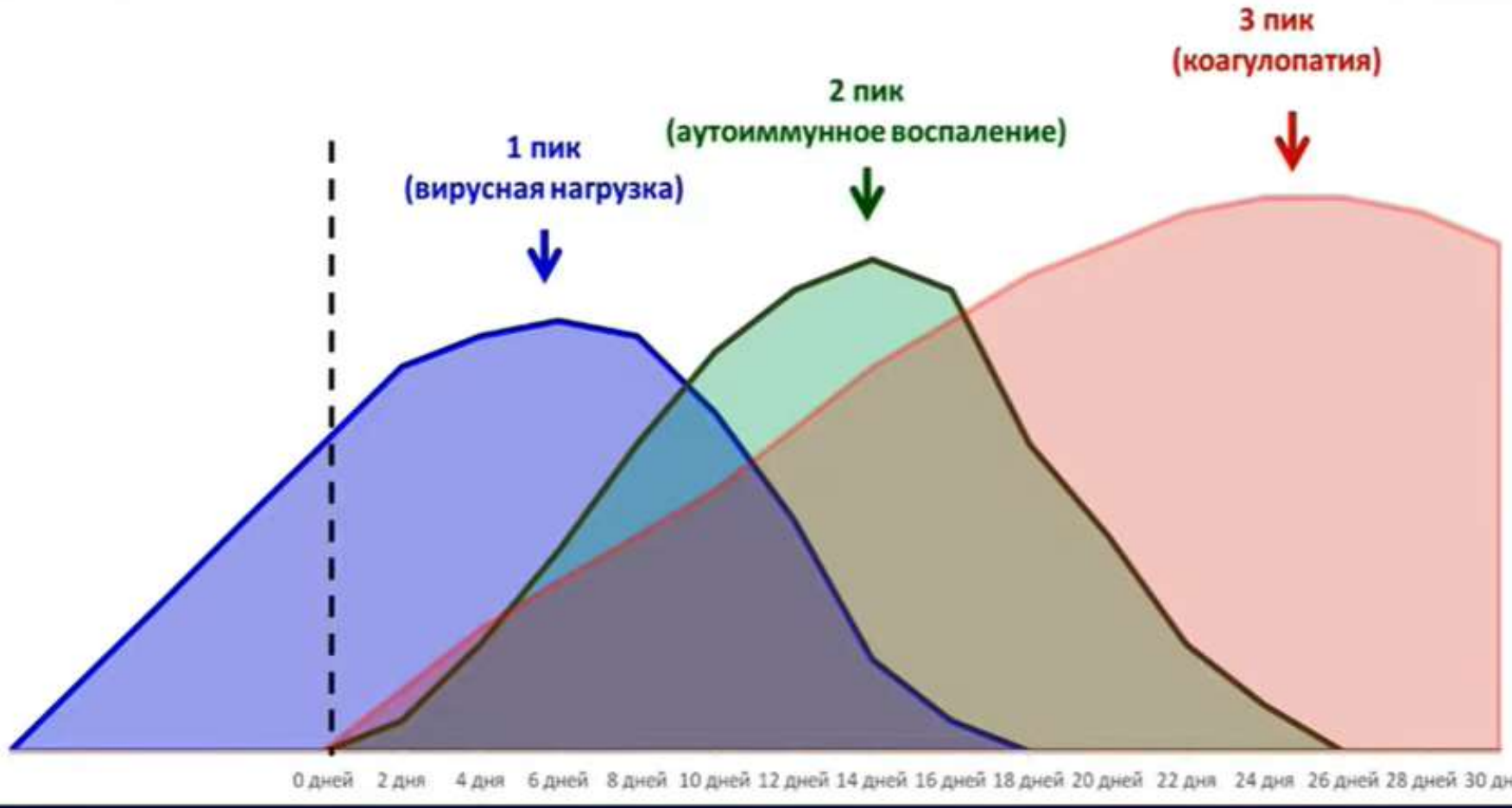
V Международный медицинский форум Донбасса «Наука побеждать… болезнь»

Антикоагулянты и антитромбоцитарные препараты при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Рациональный подход и спорные вопросы.

Кардашевская Л. И., кафедра внутренних болезней №3
Михайличенко Е.С., кафедра внутренних болезней №2

г. Донецк, 13.11.-14.11.2021 года

Схема прогрессирования различных проявлений новой коронавирусной болезни COVID-19

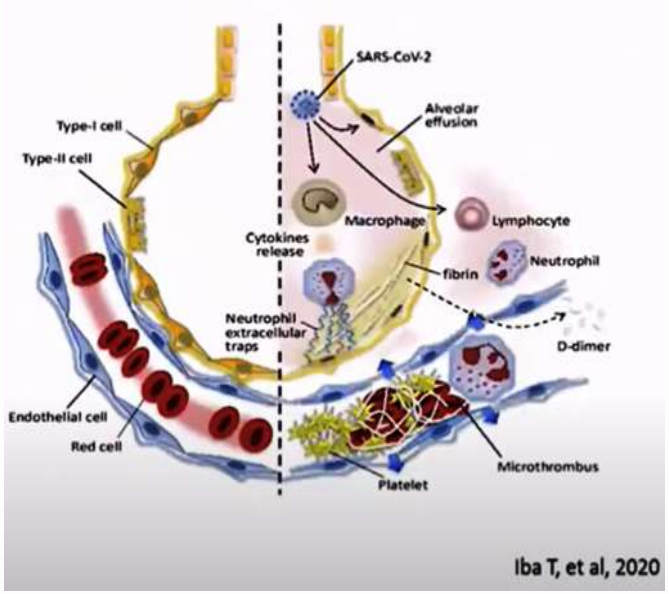


Мареев В.Ю. и соавт.,Кардиология. 2020;60(9):4-21. https://doi.org/10.18087/cardio.2020.9.n1338

Новая коронавирусная инфекция COVID-19
Патофизиологические особенности развития

Мы знаем теперь о протромботической активности инфекции **COVID-19**. Одним из предикторов неблагоприятного прогноза у таких пациентов является развитие коагулопатии.

Иммунотромбоз имеет защитное значение: от повреждения эндотелия и для элиминации патогенов.



Патогенетический легочный pattern

D. Nakazawaa, A. Ishizu. EBioMedicine. 2020; 59. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102942

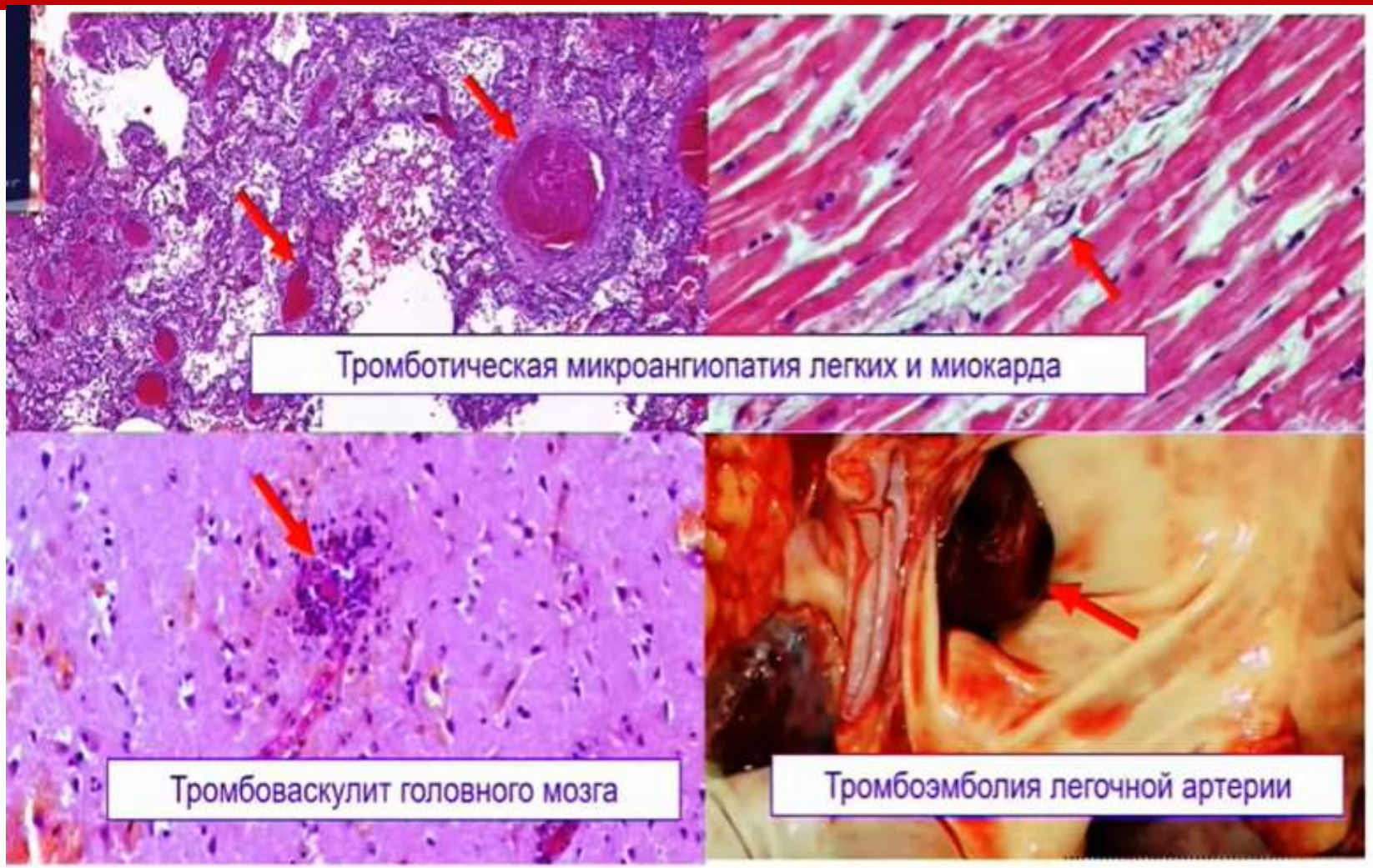
Особенности патогенеза коагулопатии при COVID-19

- Дисфункция эндотелия – избыточное **образование ТРОМБИНА -** снижение активности фибринолиза – состояние **гиперкоагуляции.**
- Гипоксия способствует тромбообразованию не только через ув-е вязкости крови, но и через пути передачи сигналов индуцируемых гипоксией факторам (**HIFs**).
- Указанные изменения были подтверждены выявлением окклюзии и микротромбозов легочных сосудов малого калибра при диссекции легких у пациентов с тяжелой формой COVID-19

Особенности патогенеза коагулопатии при COVID-19

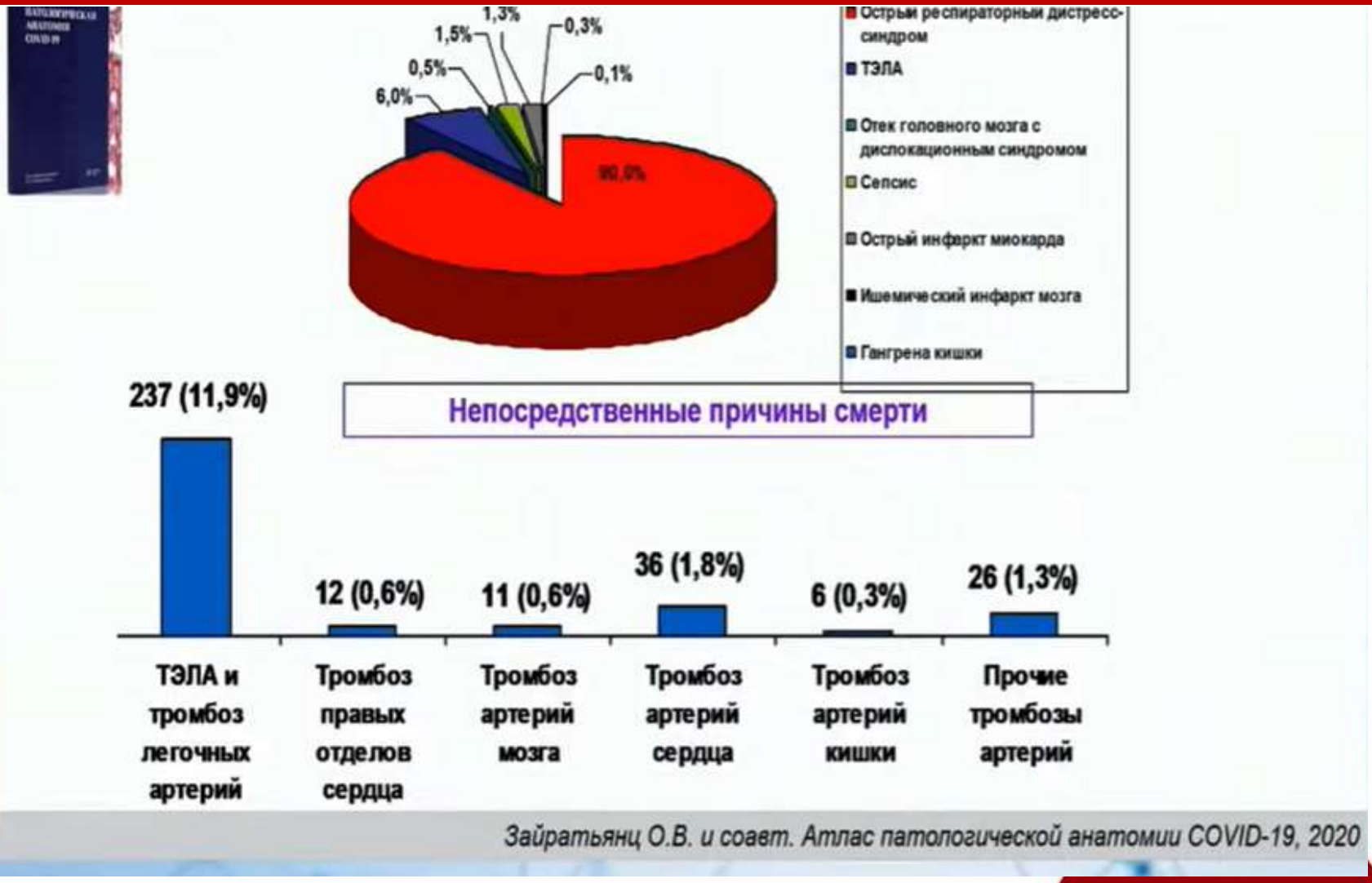
- При тяжелом ОРДС в сочетании с вирусной инфекцией и ИВЛ активируется аггрегация тромбоцитов, образуются тромбы в легких, что способствует потреблению тромбоцитов.
- Т.к. легочная ткань может быть местом высвобождения тромбоцитов из зрелых мегакариоцитов, нарушения в капиллярном легочном кровотоке могут быть ассоциированы с повышенным потреблением и сниженной продукцией тромбоцитов.
- Коронавирусы могут также проникать непосред-ственно в костный мозг и нарушать процесс гемопоэза, а также запускать аутоиммунные реакции.
- Другой причиной тромбоцитопении при ОРДСможет быть слабо выраженный синдром ДВС.

Тромботическая микро- и макроангиопатия, васкулит, тромбоэмболии



Зайратьянц О.В. и соавт. Атлас патологической анатомии COVID-19, 2020

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



Зайратьянц О.В. и соавт. Атлас патологической анатомии COVID-19, 2020

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

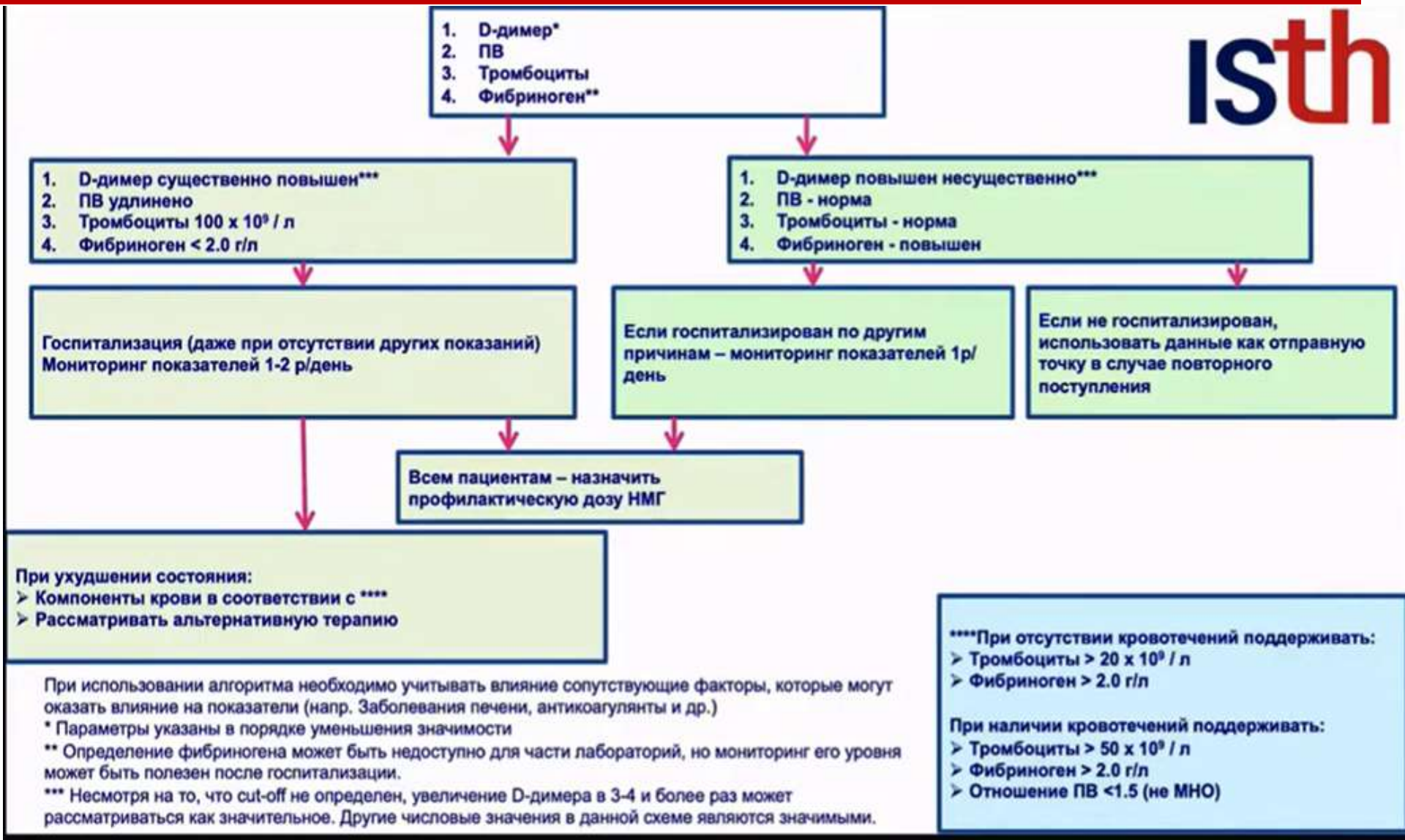
- Количество тромбоцитов (***как правило, резко снижается***)
- АЧТВ/ПВ
- D-димер
- Фибриноген

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 !***

COVID-19 and Coagulopathy: Frequently Asked Questions (Version 3.0; last reviewed July 20, 2020)

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.

Антикоагулянты для лечения COVID-19 у взрослых

Препарат	Профилактическая доза	Промежуточная доза[2]	Лечебная доза
Антикоагулянты для парентерального введения			
Нефракционированный гепарин			
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 тромбоэмболических осложнениях – внутривенно болюсом 80 ЕД/кг (максимально 5000 ЕД) и инфузия с начальной скоростью 18 ЕД/кг/ч.
Низкомолекулярные гепарины			
Далтепарин натрия[1]	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[1]	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[1]	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[1]	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
Беміпарин натрия[1]	Подкожно 2500 анти-Ха МЕ 1 раз/сут	Подкожно 3500 анти-Ха МЕ 1 раз/сут	
Синтетические антикоагулянты			
Фондапаринукс натрия[1]	Подкожно 2,5 мг 1 раз/сут. При клиренсе креатинина 20-50 мл/мин – 1,5 мг 1раз/сут		Лечение ТГВ/ТЭЛА: 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

Версия 13(14.10.2021)

Антикоагулянты для лечения COVID-19 у взрослых

Пероральные антикоагулянты[3]			
Ривароксабан	10 мг 1 раз /сут		Лечение ТГВ/ТЭЛА: 15 мг 2 раза/сут 21 сутки, затем 20 мг 1 раз/сут не менее 3 месяцев
Апиксабан	2,5 мг 2 раза/сут		Лечение ТГВ/ТЭЛА: 10 мг 2 раза/сут 7 суток, затем 5 мг 2 раза/сут как минимум 3 месяца
Дабигатрана этексилат[4]	110 мг 2 раза/сут; 75 мг 2 раза/сут у больных с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин		Лечение ТГВ/ТЭЛА: после как минимум 5 суток введения лечебных доз парентеральных антикоагулянтов 150 мг 2 раза/сут не менее 3 месяцев

Примечания:

1 – при выраженной почечной недостаточности противопоказаны (см. инструкцию к препаратам);

2 – единого определения промежуточных доз антикоагулянтов нет;

3 – при отсутствии антикоагулянтов для парентерального введения;

4 – эффективность дабигатрана этексилата в профилактике ТГВ/ТЭЛА изучена только при крупных ортопедических вмешательствах.

Рутинное мониторирование анти-Ха активности в крови при подкожном введении антикоагулянтов не требуется. Однако, если возможно, его целесообразно использовать для подбора дозы у больных с очень низкой или высокой массой тела, выраженным нарушением функции почек, высоким риском кровотечений, при беременности. 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.

Версия 13(14.10.2021)

Алгоритм применения антикоагулянтов для лечения COVID-19 у взрослых в условиях стационара

Госпитализированный пациент с COVID-19

ГОСПИТАЛЬНЫЙ ЭТАП

Показания к приему оральных антикоагулянтов (фибрилляция предсердий, протезированные клапаны сердца и т.д.)

- Средняя тяжесть заболевания → Перейти на лечебные дозы НМГ/НФГ или продолжить прием оральных антикоагулянтов в рекомендованных дозах
- Тяжелое течение заболевания и/или межлекарственное взаимодействие → Отмена оральных антикоагулянтов, перевод на НМГ/НФГ в лечебных дозах

Отсутствуют клинико-лабораторно-инструментальные признаки ТГВ/ТЭЛА

- Средняя тяжесть заболевания → Факторы риска ТГВ/ТЭЛА
  - НЕТ → НМГ/НФГ в профилактических дозах
  - ДА → НМГ/НФГ в профилактических или более высоких дозах
- Тяжелое течение заболевания → НМГ/НФГ в профилактических или более высоких дозах; как дополнение возможно применение перемежающейся пневмокомпрессии

Подозрение на ТГВ/ТЭЛА → Подтверждение диагноза → Лечебные дозы НМГ/НФГ

ПОСЛЕ ВЫПИСКИ

- Продолжить прием оральных антикоагулянтов в рекомендованных дозах
- Возобновление приема оральных антикоагулянтов в рекомендованных дозах

При сохраняющихся факторах риска ТГВ/ТЭЛА: НМГ в профилактических дозах или ПОАК в профилактических дозах вплоть до 30-45 дней после выписки (см. приложение 7-1)

ПОАК не менее 3-х месяцев (см. приложение 7-1)

Версия 13(14.10.2021)

Противовоспалительный эффект гепаринов. Что в итоге?

- Главная цель организма на фоне заболевания COVID-19 - ***борьба с гипервоспалительной 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.

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.

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 АТТ эффекта, имеющиеся метод. 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 АТТ (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.

Очень важно: обновленные практические алгоритмы COVID-19

- ***В стационаре антикоагулянты обязательны!***
- Применяем *только лечебные дозы!*
- В отделении реанимации не отмечено преимуществ НФГ перед НМГ.
- Лабораторный контроль ***Анти-Ха-фактора*** или инструментальная диагностика (***тромбодинамика, тромбоэластография).***
- Механопрофилактика тромбозов показана всем лежачим пациентам

Ранняя антикоагуляция при COVID-19: за или против?

- Раннее начало профилактической антикоагуляции у пациентов с COVID-19, впервые поступивших в больницу, по-видимому, связано с более низкой смертностью от коронавирусной болезни по сравнению с отсутствием лечения.
- В обсервационном исследовании пациенты, получившие АК терапию в первые 24 часа после поступления в больницу, имели риск 30-дневной смертности **на 27% ! ниже**, чем у пациентов, не получавших АК терапии.
- *Введение профилактических доз АК на ранних стадиях* тяжелой формы COVID-19 *дает больше преимуществ*, чем начало профилактических или даже терапевтических доз АК и развитии тяжелого заболевания.

Раннее начало профилактической антикоагуляции для предотвращения коронавирусной болезни Смертность в 2019 г. у пациентов, госпитализированных в США: когортное исследование *BMJ* 2021; 372: n311

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 х 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 !!!

Новая терапевтическая цель при COVID-19-ассоциированном тромбозе?

- NET (внеклеточные ловушки нейтрофилов) являются недавно признанными участниками венозных и артериальных тромбозов. Эти сетчатые нити ДНК вытесняются активированными или умирающими нейтрофилами и содержат белковые медиаторы, которые захватывают патогены, сводя к минимуму повреждение клетки-хозяина.

- В серии случаев из пяти пациентов с COVID-19, у которых был ИМпST, NET были обнаружены в коронарных тромбах всех пяти пациентов. Средняя плотность составила 66%, что значительно выше, чем в исторической серии пациентов с ИМпST, где NET были обнаружены только у двух третей пациентов (средняя плотность составила 19%).

Новая терапевтическая цель при COVID-19-ассоциированном тромбозе

- *У пациентов с COVID-19 и ИМпST,* а также у пациентов, о которых сообщалось в предпандемической исторической серии 2015 года, во время ЧКВ с использованием устройства для аспирации тромба *были получены интракоронарные аспираты.*
- *Гистологически результаты у пациентов 2015 года отличались* от пациентов с COVID-19.
- *У пациентов с COVID тромбы состояли в основном из фибрина и полиморфно-ядерных клеток.* Ни на одном из них не были обнаружены фрагменты атеросклеротической бляшки или отложения железа, указывающие на предыдущие эпизоды разрыва бляшки.
- Напротив, 65% тромбов из серии 2015 г. содержали фрагменты бляшек.

Новая терапевтическая цель при COVID-19-ассоциированном тромбозе

- Образование NET указывает на существование связи между воспалением, врожденным иммунитетом, тромбозом, окислительным стрессом и сердечно-сосудистыми заболеваниями.
- Данное научное исследование помогает повысить осведомленность о потенциальном использовании дезоксирибонуклеазы (ДНКазы), фермента, который способствует элиминации NET путем растворения цепей ДНК, при лечении ИМпST.
- *Быстрая инъекция сконструированных рекомбинантных ДНКаз может превентировать коронарную обструкцию до того, как NET вызовет повреждение миокарда.*
- Ограничение образования NET или «растворение» существующих NET может предоставить новое терапевтическое средство *не только для пациентов с COVID-19, но и для всех пациентов с тромботическими осложнениями.*

JAMA Cardiol. **2021; 6 (4): 469-474. DOI: 10.1001 / jamacardio.2020.7308**

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 дозы 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** (рСКФ<30мл/мин/1,73м^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: модифицированая 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.

Алгоритм применения антикоагулянтов для лечения COVID-19 у взрослых в амбулаторных условиях

Амбулаторное лечение пациентов с COVID-19

АКТИВНАЯ ФАЗА ЗАБОЛЕВАНИЯ

Показания к приему оральных антикоагулянтов (фибрилляция предсердий, протезированные клапаны сердца и т.д.)

- Продолжить прием оральных антикоагулянтов в рекомендованных дозах
- Межлекарственное взаимодействие
  - Отмена оральных антикоагулянтов, перевод на **НМГ** в лечебных дозах

Легкое течение заболевания

- Антитромботическая терапия не требуется

Средняя тяжесть заболевания с наличием факторов риска ТГВ/ТЭЛА*

- ПОАК** в профилактических дозах (см. приложение 7-1)

РЕКОНВАЛЕСЦЕНЦИЯ

- Продолжить прием оральных антикоагулянтов в рекомендованных дозах
- Возобновить прием оральных антикоагулянтов в ранее рекомендованных дозах

При сохранении факторов риска ТГВ/ТЭЛА:
ПОАК** в профилактических дозах
вплоть до 30 дней (см. приложение 7-1)

* Сильно ограниченная подвижностью, ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, активное злокачественное новообразование, крупная операция или травма в предшествующий месяц, носителям ряда тромбофилий (дефициты антитромбина, протеинов С или S, антифосфолипидный синдром, фактор V Лейден, мутация гена протромбина G-20210A), а также при сочетании дополнительных факторов риска ТГВ/ТЭЛА (возраст старше 70 лет, сердечная/дыхательная недостаточность, ожирение, системное заболевания соединительной ткани, гормональная заместительная терапия/приём оральных контрацептивов).

** При отсутствии НМГ

Версия 13(14.10.2021)

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;

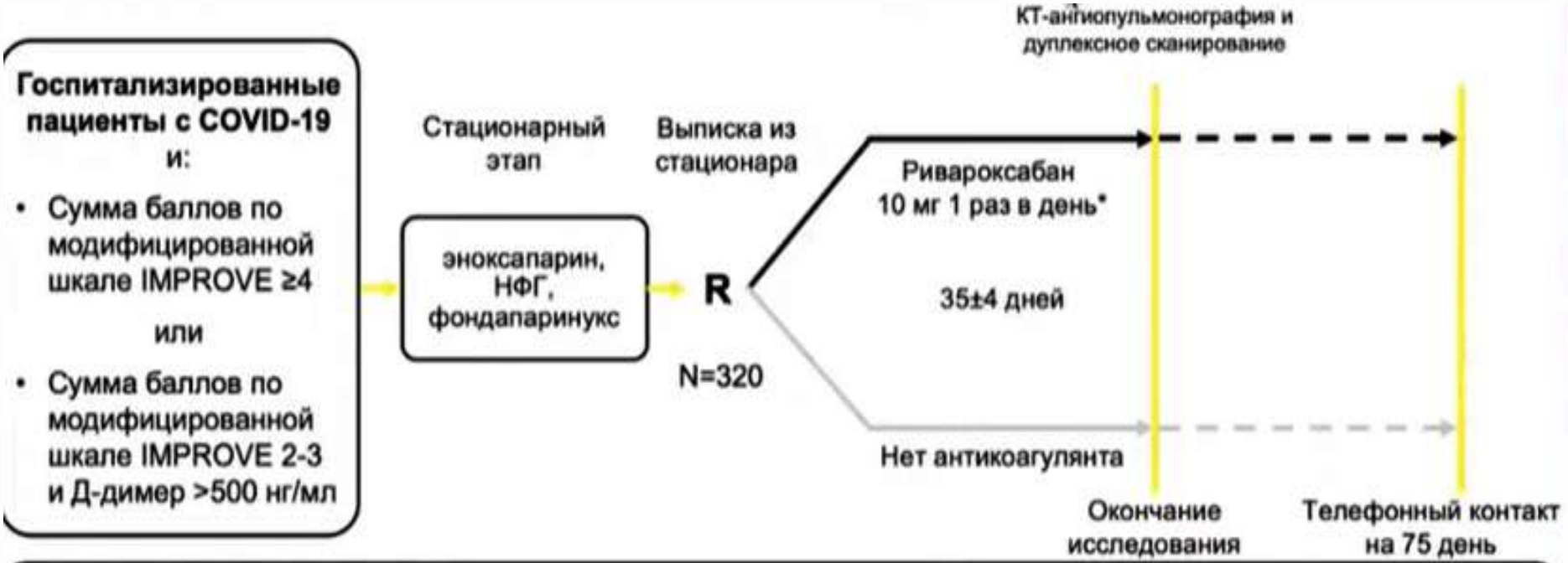
➢ с активным раком;

➢ с ТГВ/ТЭЛА в анамнезе;

➢ иммобильным больным;

➢ с концентрацией D-димера в крови > 2 раз выше верхней границы нормы.

Как долго назначать АК при COVID-19 ? MICHELLE – открытое многоцентровое РКИ



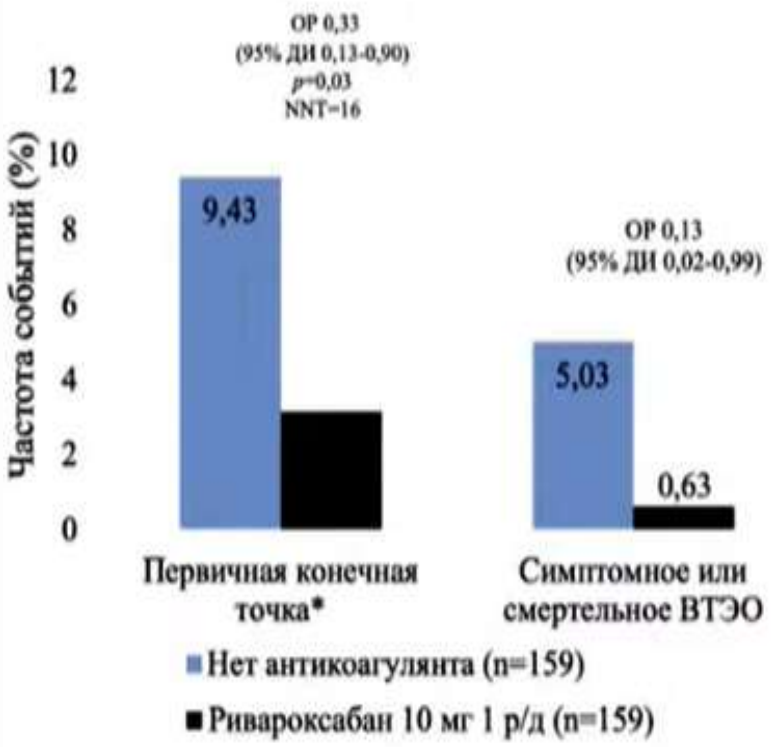
Первичная конечная точка: комбинированная частота симптомного или бессимптомного ВТЭО, ВТЭО-ассоциированной смерти, инфаркта миокарда, негеморрагического инсульта, неблагоприятного ишемического события со стороны конечности или сердечно-сосудистой смерти

Основная конечная точка безопасности: частота больших кровотечений по критериям ISTH

*Применение данной схемы для лечения пациентов с COVID-19 инфекцией не зарегистрирована для применения на территории РФ

Ramacciotti E, et al. Am Heart J. 2021 Sep 1:S0002-8703(21)00222-2.

MICHELLE: благоприятный профиль эффективности и безопасности ривароксабана у COVID-пациентов после выписки



Кровотечения, n (%)	Ривароксабан 10 мг 1 р/д# (n=159)	Нет антикоагулян (n=159)
Большие кровотечение (критерии ISTH)	0 (0,00)	0 (0,00)
Клинические значимые небольшие кровотечения	2 (1,26)	2 (1,26)
Другие кровотечения	2 (1,26)	1 (0,63)
Все кровотечения	4 (2,51)	3 (1,89)

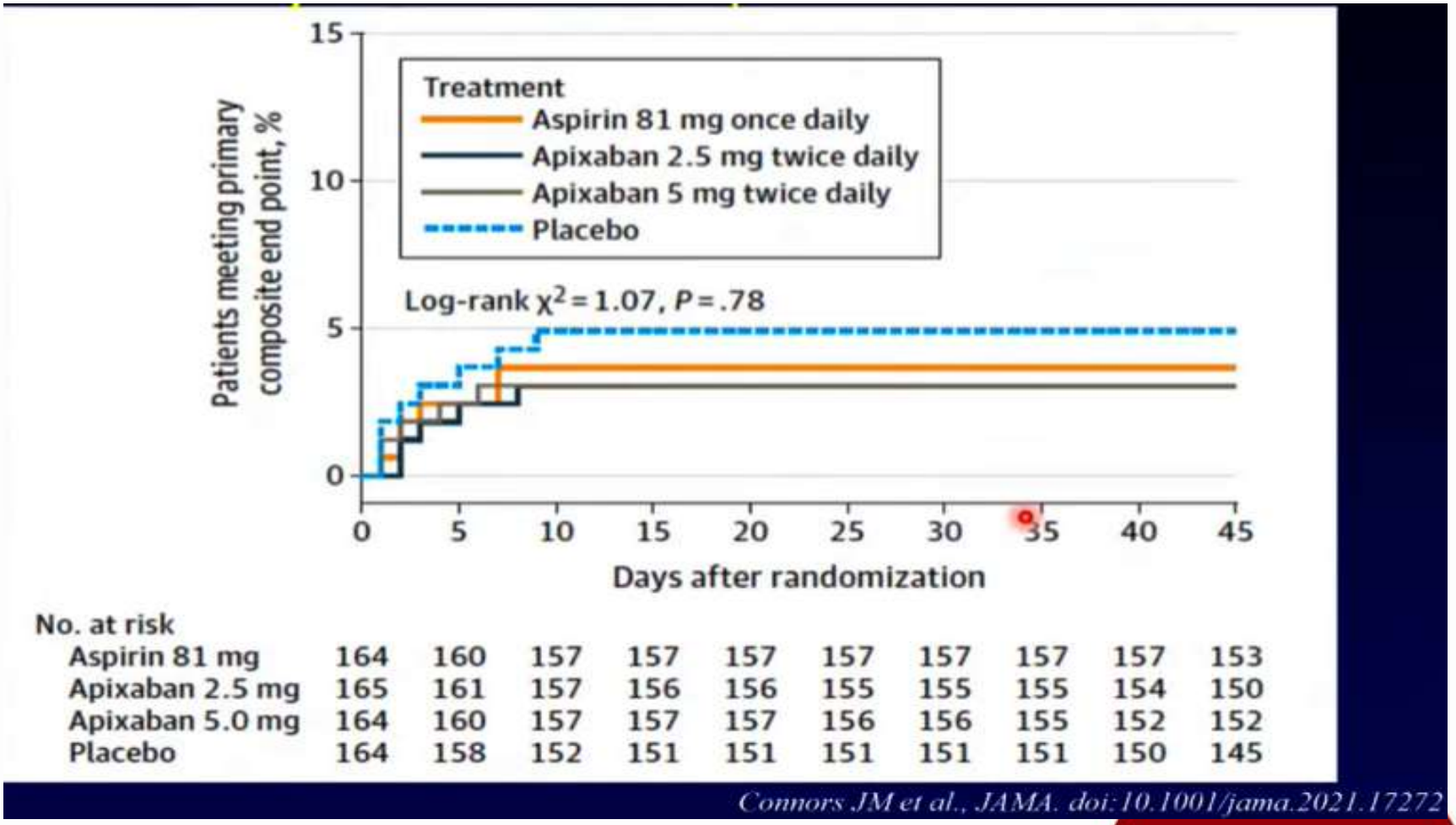
ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал, ВТЭО – венозное тромбоэмболическое осложнение
#комбинированная частота симптомного или бессимптомного ВТЭО, ВТЭО-ассоциированной смерти, инфаркта миокарда, нетеморрагического инсульта, неблагоприятного ишемического события со стороны конечности или сердечно-сосудистой смерти
Ramacciotti E *et al*. ESC. Virtual, 27–30 August 2021.

MICHELLE: благоприятный профиль эффективности и безопасности ривароксабана у COVID-пациентов после выписки

- Назначение ривароксабана 10 мг 1 раз/день после выписки из стационара у пациентов с COVID-19 способствовало ***снижению риска тромботических событий на 67 %*** в сравнении с контрольной группой, в которой АК терапия не проводилась.
- За период наблюдения не было выявлено эпизодов больших кровотечений ни в одной из групп.
- Результаты исследования в **MICHELLE** показали, что пациенты с перенесенным **COVID-19** с высоким риском ВТЭО могут получить ***пользу от продленной профилактики тромботических*** осложнений с помощью ривароксабана 10 мг 1 раз/день.

ACTIV-4b: нуждаются ли амб. COVID-19-пациенты в антитромботической терапии

Влияние профилактического применения АСК и двух доз апиксабана на ПКТ: смерть + венозные и артериальные ТЭ + ОИМ + инсульт + госпитализации СС и лёгочные



No. at risk

Aspirin 81 mg	164	160	157	157	157	157	157	157	157	153
Apixaban 2.5 mg	165	161	157	156	156	155	155	155	154	150
Apixaban 5.0 mg	164	160	157	157	157	156	156	155	152	152
Placebo	164	158	152	151	151	151	151	151	150	145

Connors JM et al., JAMA. doi:10.1001/jama.2021.17272