

Questions and Answers on Practical Thrombotic Issues in SARS-CoV-2 Infection

A Guidance Document from the Italian Working Group on Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology

Giuseppe Patti; Veronica Lio; Ilaria Cavallari; Felice Gragnano; Letizia Riva; Paolo Calabrò; Giuseppe Di Pasquale; Vittorio Pengo; Andrea Rubboli
Am J Cardiovasc Drugs. 2020;20(6):559-570.

Вопросы и ответы профилактики и лечения тромбозов в клинической практике при инфекции SARS-CoV-2

Клиническое руководство Итальянской рабочей группы по атеросклерозу, тромбозу и биологии сосудов

1. Какой совет мы должны дать амбулаторным пациентам, получающим длительную антикоагулянтную терапию, которые имеют риск заражения SARS-CoV-2 или болеют COVID-19 в легкой форме?

У пациентов, получающих оральную антикоагулянтную терапию (ОАК), которые подвержены риску заражения или болеют COVID-19 в легкой форме и проходят лечение в домашних условиях, антикоагулянтная терапия должна быть индивидуализирована в соответствии с характеристиками пациента, клиническими показаниями для ОАК (фибрилляция предсердий (ФП), венозная тромбоземболия (ВТЭ), протезы клапанов сердца), тяжестью инфекции и методами лечения вирусной инфекции. Продолжительность ОАК для предотвращения тромбоземболии, связанной с ФП, как правило, пожизненная, на основе оценки пациента CHA₂DS₂-VASc (> 1 для мужчин и > 2 для женщин). Пациенты с ВТЭ обычно получают ОАК в течение 3–6 месяцев после события, но лечение часто продлевается при наличии рецидивирующих эпизодов или высокого риска рецидива (например, идиопатическая тромбоземболия, рак, антифосфолипидный синдром и тяжелые врожденные тромбофилии). Пациентам с механическими протезами клапана назначают ОАК пожизненно, тогда как после имплантации биологического протеза продолжительность ОАК ограничена 3 месяцами. Во время пандемии во многих странах применялись меры изоляции, сокращающие межличностные контакты, для сдерживания распространения вируса, что было особенно адресовано пациентам более старшего возраста или с сопутствующими заболеваниями. Эти меры были применимы в том числе и к пациентам с ФП или ВТЭ, для которых характерным является более старший возраст и более высокая распространенность перенесенных сердечно-сосудистых заболеваний или рака. Были ограничены и посещения медицинских учреждений, что сделало проблематичным ведение пациентов, получающих антагонисты витамина К (АВК) по поводу ФП или ВТЭ. Для этих пациентов стало трудно получить доступ к центрам контроля международного нормализованного отношения (МНО), особенно если требовалось более частое наблюдение из-за нестабильных значений МНО (что не является редкостью). Более того, во время вспышки в амбулаторных медицинских центрах и стационарах было проведено перераспределение медицинских сотрудников, в первую очередь, для оказания неотложной помощи, что ограничило доступность амбулаторной помощи.

В ряде случаев у лиц, получающих АВК, следует рассмотреть возможность перехода на прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК). Такой подход имеет четкие предпосылки: 1) Значения МНО обычно нестабильны во время острой инфекции или болезни, а продолжительность домашней изоляции может

превышать 4 недели; 2) парацетамол, часто рекомендуемый для купирования лихорадки, снижает синтез витамин-К-зависимых факторов свертывания крови, что может существенно увеличить риски кровотечения (рис. 2).

Основные рекомендации по ОАК данной когорте пациентов сгруппированы в таблице 1.

Таблица 1. Рекомендации по ОАК для амбулаторных пациентов

Пациенты, получающие АВК и имеющие риск заражения SARS-CoV-2
Если значения МНО остаются стабильными (время нахождения в терапевтическом диапазоне > 60%) допустимо удлинение контрольных интервалов измерения МНО (каждые 4-8 недель)
Приветствуется использование портативных коагулометров с самостоятельным измерением МНО
Необходимо рассмотреть возможность перехода с АВК на ПОАК
В случае нестабильных значений МНО рекомендуется переход с АВК на ПОАК
Пациенты, получающие АВК с легкой формой COVID-19, находящиеся на лечении дома
Приветствуется использование портативных коагулометров с самостоятельным измерением МНО
Необходимо рассмотреть возможность перехода с АВК на ПОАК с учетом возможных лекарственных взаимодействий (рис. 1)
В случае нестабильных значений МНО рекомендуется переход с АВК на ПОАК
Пациенты, не принимающие ОАК с бессимптомной инфекцией SARS-CoV-2
Тромбопрофилактика не показана
Пациенты, не получающие ОАК с легкой формой COVID-19
Тромбопрофилактика НМГ показана при наличии нескольких факторов риска ВТЭ и низком риске кровотечения

2. Каковы значимые взаимодействия между антикоагулянтами и препаратами для лечения SARS-CoV-2?

Подходы к лечению пациентов с COVID-19 включают комбинацию нескольких препаратов с практически синергическим действием, действующих на разных этапах патогенетических механизмов заболевания. Научные данные в этом отношении в настоящее время ограничены, но они постоянно и быстро дополняются. В первый период пандемии SARS-CoV-2 широко распространенной практикой было лечение гидроксихлорохином, как пациентов с легкой формой COVID-19 на дому, так и пациентов с более тяжелым течением заболевания, требующим госпитализации. Примечательно, что самые последние данные сместили терапевтическую парадигму от первоначального энтузиазма к росту скептицизма и неуверенности, когда появился более глубокий анализ использования гидроксихлорохина. В частности, ВОЗ досрочно остановило применение гидроксихлорохина по результатам исследования Solidarity (NCT04330690), в котором не наблюдалось улучшения выживаемости у пациентов,

госпитализированных по поводу COVID-19. Однако не было описано значительного взаимодействия между гидроксихлорохином и каким-либо антитромботическим агентом (таблица 2). Ингибиторы протеазы лопинавир и атазанавир (препараты, назначаемые в сочетании с ритонавиром) используются широко, однако обобщенный анализ данных из недавно опубликованных рандомизированных исследований и промежуточный анализ ранее упомянутого исследования Solidarity не показали снижения смертности при применении лопинавира / ритонавира при COVID-19.

Таблица 2. Взаимодействие антитромботических препаратов и средств для лечения COVID-19.

		ПОАК				АВК		Гепарины				Антиагреганты				
		Дабигатран	Апиксабан	Эдоксабан	Ривароксабан	Варфарин	Аценокумарол	Эноксапарин	Фондапаринукс	Дальтепарин	НФГ	Аспирин	Клопидогрел	Прасугрел	Тикагрелор	Кангрелор
Препараты для лечения COVID-19	Гидроксихлорохин	↑		↑												
	Азитромицин	↑	↑	↑↑	↑	↑↑↑				↑↑↑						
	Лопинавир/ритонавир	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↓↓	↓↓					↓↓	↓	↑↑		
	Атазанавир	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑						↓↓	↓	↑↑		
	Рибавирин					↓↓										
	Ремдесивир															
	Толицизумаб		↓		↓	↓	↓						↓	↓	↓	
	Интерферон бетта															
	Метилпреднизилон					↓↓					↓					
	Парацетамол					↑↑	↑↑									

Белый цвет квадратов: нет данных; зеленый: нет взаимодействия; желтый: незначительное взаимодействие, возможно, требующее снижения дозы ПОАК, дополнительного контроля МНО (при терапии АВК) или функционального мониторинга антитромботической активности (в случае лечения ингибиторами P2Y12); красный: совместное применение противопоказано из-за значительного взаимодействия.

Аналог нуклеотидов ремдесивир (разработанный для лечения инфекций, вызванных вирусами Эбола и Марбург), показал положительные результаты у госпитализированных пациентов с инфекцией SARS-CoV-2. Менее надежный клинический эффект был продемонстрирован с аналогом нуклеотида рибавирином, а также с азитромицином, макролидом, который часто назначают при COVID-19 в сочетании с гидроксихлорохином. Данные по комбинации препаратов азитромицин и гидроксихлорохин противоречивы, доказательства эффективности неубедительны. Интерферон-β, разрешенный в настоящее время для лечения рассеянного склероза, использовался при лечении инфекций, вызванных коронавирусом ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV), с некоторыми положительными доклиническими результатами; на этом основании он был включен в SARS-CoV-2 экспериментальные протоколы.

Наконец, благодаря недавним обнадеживающим клиническим результатам,

использование глюкокортикоидов, в основном дексаметазона, и / или тоцилизумаба (ингибитор интерлейкина-6), у пациентов с тяжелой формой COVID-19 увеличилось. У бессимптомных или малосимптомных пациентов с инфекцией SARS-CoV-2, леченных на дому, на начальных этапах вспышки обычно проводилось лечение гидроксихлорохином (с азитромицином или без него), хотя распространение этого подхода сильно различалось в разных странах. Нет значительного взаимодействия между всеми препаратами для лечения COVID-19, и низкомолекулярными гепаринами (НМГ) или фондапаринуксом (таблица 2). Рибавирин и лопинавир / ритонавир снижают антикоагулянтные эффекты АВК, особенно варфарина, за счет воздействия на цитохром P450 3A4 (CYP3A4). Азитромицин значительно усиливает антикоагулянтное действие варфарина; таким образом, следует избегать одновременного приема или, по крайней мере, усилить мониторинг МНО. Кроме того, азитромицин усиливает антикоагулянтный эффект нефракционированного гепарина (НФГ) (таблица 2).

ПОАК, за исключением дабигатрана, метаболизируются через систему CYP3A4. Все ПОАК являются субстратами кишечного P-гликопротеина. В особых случаях неопределенности относительно возможного лекарственного вмешательства, хотя это обычно не рекомендуется, можно рассмотреть возможность измерения концентрации ПОАК. Макролиды подавляют действие кишечного P-гликопротеина, что приводит к потенциальному увеличению уровня ПОАК в крови и увеличению риска геморрагии. На сегодняшний день не поступало сообщений о клинически значимом влиянии дабигатрана, ривароксабана или апиксабана и азитромицина. Нет данных о взаимодействии азитромицина и эдоксабана.

Некоторые противовирусные препараты, используемые для COVID-19 (лопинавир / ритонавир, атазанавир), являются конкурентами кишечного P-гликопротеина и ингибируют CYP3A4. Эти агенты значительно увеличивают риск кровотечений из-за повышения концентрации в крови. Таким образом, одновременный прием вышеупомянутых противовирусных веществ с ПОАК противопоказан (таблица 2). Хотя дабигатран не метаболизируется CYP3A4, этот препарат является субстратом кишечного P-гликопротеина. Следовательно, одновременное применение этих противовирусных препаратов и дабигатрана должно быть также запрещено. У пациентов с COVID-19, принимающих ПОАК с установленным показанием к применению лопинавира / ритонавира или атазанавира, ПОАК должны быть временно прекращены и заменены на НМГ в краткосрочной перспективе. Никакого значительного взаимодействия между ПОАК и рибавирином не описано. Не сообщалось о значительном взаимодействии между АВК или ПОАК и интерфероном-β или тоцилизумабом (таблица 2). Однако использование этого моноклонального антитела связано с гепатотоксичностью. Таким образом, тщательный мониторинг функции печени и показателей коагуляции является обязательным, если тоцилизумаб назначается пациентам, получающим антикоагулянтную терапию. Кроме того, поскольку тоцилизумаб может вызывать повышение экспрессии CYP3A4, его совместное применение может привести к небольшому снижению уровней в крови анти-Ха агентов (особенно апиксабана и ривароксабана), поэтому показан тщательный мониторинг параметров коагуляции.

3. Что делать пациентам, госпитализированным по поводу COVID-19 и принимающим антитромботические препараты?

Было высказано предположение, что терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) является потенциальным фактором риска более серьезных клинических проявлений COVID-19, но эти данные не были подтверждены в последних исследованиях. Аспирин в

«антитромбоцитарной» суточной дозе 75–100 мг оказывает ограниченное противовоспалительное действие. Учитывая его значительные сердечно-сосудистые преимущества, у пациентов, получающих хроническую терапию аспирином для вторичной профилактики, которые госпитализированы или содержатся дома по поводу COVID-19, этот препарат должен быть продолжен (таблица 2), в соответствии с недавними рекомендациями McCullough и его коллег.

У пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, двойная антитромбоцитарная терапия (аспирин плюс ингибитор P2Y12) должна быть продолжена у тех, кто недавно перенес чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) (в течение ≤ 3 месяцев), если не сообщается о геморрагических событиях. Следует учитывать потенциальное взаимодействие ингибиторов P2Y12 и лопинавир/ритонавир и атазанавир, которые снижают антиагрегантный эффект клопидогрела и прасугрела (незначительно), но повышают концентрацию тикагрелора в крови (таблица 2). Таким образом, в этой ситуации следует предпочесть совместное введение аспирина и прасугрела.

Действительно, самые последние данные указывают на отсутствие клинической пользы от лопинавира/ритонавира, и использование таких противовирусных препаратов постепенно сокращалось в течение пандемии. Тем не менее, пациентам с COVID-19, которые являются кандидатами на лечение лопинавиром/ритонавиром или атазанавиром и которые получают аспирин с клопидогрелом после недавнего (≤ 3 месяцев) ЧКВ по поводу стабильной ИБС, должны продолжить прием клопидогрела с контролем общего анализа крови (ОАК) и мониторинга ишемических событий (таблица 2). Пациентам с COVID-19, которые являются кандидатами на лечение лопинавиром/ритонавиром или атазанавиром и которые принимают аспирин с клопидогрелом/тикагрелором в связи с недавним (≤ 3 месяцев) ЧКВ после острого коронарного синдрома (ОКС), показана замена клопидогрела/тикагрелора на прасугрел. Если прасугрел противопоказан, терапию клопидогрелом/тикагрелором продолжают с контролем ОАК и мониторингом ишемии/кровотечения. Между клопидогрелом/тикагрелором/прасугрелом и другими препаратами, используемыми при COVID-19, значительного влияния не наблюдается.

У пациентов, получающих длительную ОАК, если показания для ОАК адекватны и нет противопоказаний, целесообразно кратковременное переключение с ОАК на НМГ (таблица 3).

Таблица 3. Показания для пациентов, получающих длительную антитромботическую терапию, поступивших в стационар по поводу COVID-19

Пациенты, получающие длительную антиагрегантную терапию
Терапию аспирином для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний следует продолжать, если не возникли противопоказания или нет необходимости в венозной тромбопрофилактике
Антиагрегантная терапия для вторичной сердечно-сосудистой профилактики должна быть продолжена с учетом возможных лекарственных взаимодействий
Двойная антитромбоцитарная терапия у пациентов, перенесших ЧКВ в течение ≤ 3 месяцев, должна быть продолжена, если не сообщается о геморрагических событиях
Пациентам, принимающим аспирин плюс клопидогрел/тикагрелор, которые недавно перенесли ЧКВ (≤ 3 месяцев) по поводу ОКС, требующего лечения

лопинавиром/ритонавиром или атазанавиром, показан переход с клопидогрела/тикагрелора на прасугрел. Если прасугрел противопоказан, терапию клопидогрелом/тикагрелором продолжают, отслеживая ОАК и события ишемии/кровотечения
Пациентам, принимающим аспирин и клопидогрел, которые недавно перенесли ЧКВ (≤ 3 месяцев) по поводу стабильной ИБС, когда требуется лечение лопинавиром/ритонавиром или атазанавиром, продолжают прием клопидогрела, отслеживая ОАК и ишемические события. Никакого значимого взаимодействия между клопидогрелом/прасугрелом/тикагрелором и другими препаратами для лечения COVID-19 нет
Пациенты, получающие длительную терапию ОАК
Если показания для ОАК адекватны и противопоказаний нет, кратковременное переключение с ОАК на НМГ является разумным

4. Антитромботическая профилактика у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2: кому, когда и как?

Тромбопрофилактика не рекомендуется бессимптомным пациентам, у которых мазок из носоглотки дал положительный результат на РНК SARS-CoV-2. Пациентам с COVID-19 легкой степени тяжести, леченным дома, тромбопрофилактика показана только при наличии нескольких факторов риска ВТЭ и низкого риска кровотечения (таблица 1). У пациентов с более тяжелым COVID-19 наблюдается высвобождение провоспалительных медиаторов, активация тромбоцитов, окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, длительная иммобилизация, гипоксия, застой кровообращения, использование искусственной вентиляции легких, дисфункция печени, наличие центральных венозных катетеров, дефицит питательных веществ увеличивает риск ВТЭ. Таким образом, эти пациенты должны быть разделены на группы после госпитализации на основе клинической картины и риска тромботических и кровотечений.

Однако стоит отметить, что эта стратификация - это динамический процесс, требующий периодической переоценки в соответствии с клиническим течением и лабораторными исследованиями. Пациенты, поступающие в отделение интенсивной терапии (ОИТ), независимо от потребности в искусственной вентиляции легких, а также пациенты с острой дыхательной недостаточностью должны рассматриваться как группы высокого тромбоэмболического риска и требуют тромбопрофилактики. У пациентов с респираторными симптомами легкой и средней степени тяжести, с признаками интерстициальной пневмонии или без них, стратификация на основе риска ВТЭ оценивается с использованием шкалы прогнозов PADUA (таблица 4) или IMPROVE-VTE (таблица 5). Количество баллов по PADUA ≥ 4 или IMPROVE ≥ 2 указывает на высокий/промежуточный риск ВТЭ и требует проведения тромбопрофилактики. Тактика применения АТТ у госпитализированных больных с COVID-19 представлена на рисунке 1.

При выборе средства для тромбопрофилактики следует учитывать функцию почек. У пациентов с клиренсом креатинина <30 мл / мин можно использовать НФГ (5000 международных единиц (МЕ) дважды в день подкожно), тогда как у пациентов с клиренсом креатинина 20-30 мл / мин, тинзапарин или далтепарин представляют собой вариант выбора.

Таблица 4. Шкала PADUA для оценки риска ВТЭ

Фактор риска	Балл
Рак (с метастазами и/или химио- или лучевой терапией в течение 6 мес.)	3
Перенесенная ВТЭ в анамнезе	3
Постельный режим (>3 суток)	3
Известная тромбофилия в анамнезе (дефицит антитромбина III, протеина С или S, мутация фактора V Лейдена, гена протромбина G20210A, АФС)	3
Недавняя (в течение 1 месяца) травма и/или хирургическая операция	2
Пожилой возраст (≥70лет)	1
Сердечная и/или легочная недостаточность	1
Острый инфаркт миокарда или инсульт	1
Острое инфекционное и/или ревматическое воспаление	1
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)	1
Гормонотерапия	1

Трактовка: ≥ 4 баллов - высокий риск ВТЭ, < 4 баллов – низкий риск ВТЭ

Таблица 5. Шкала IMPROVE-VTE для оценки риска ВТЭ

Фактор риска	ОР (ДИ 95%)	Балл
Перенесенная ВТЭ в анамнезе	5.0 (3.3-7.8)	3
Известная тромбофилия в анамнезе ²	5.2 (1.3-21.5)	3
Рак ¹	2.0 (1.3-3.1)	1
Пожилой возраст (>60лет)	1.8 (1.2-2.7)	1

1 – отдаленные метастазы и/или химио- лучевая терапия в течение 6 мес.

2 – дефицит антитромбина III, протеина С или S, гомозиготная мутация фактора V Лейдена, гомозиготная мутация гена фактора II, антифосфолипидный синдром

Трактовка: ≥ 4 баллов - высокий риск ВТЭ, 2-3 балла – промежуточный риск ВТЭ, 0-1 балл – низкий риск ВТЭ

Примечательно, что у пациентов с почечной недостаточностью рекомендуется измерение анти-Ха активности в плазме, корректируя дозу для поддержания уровня 0,2–0,5 ед. Анти-Ха / мл. У пациентов с клиренсом креатинина > 30 мл / мин эноксапарин является препаратом первого выбора для тромбопрофилактики; надропарин или фондапаринукс - в качестве альтернативы. По поводу дозировки препаратов для тромбопрофилактики ведутся широкие споры. Всемирная организация здравоохранения высказалась в пользу использования ежедневной профилактической дозы НМГ. Рутинно - эноксапарин в

суточной дозе 4000 МЕ с увеличением до 8000 МЕ у пациентов с ожирением или надропарин. Примечательно, что доступные данные о клинической пользе тромбопрофилактики у пациентов с COVID-19 изначально основывались в основном на единственном анализе примерно 100 пациентов, включенных в ретроспективное исследование.

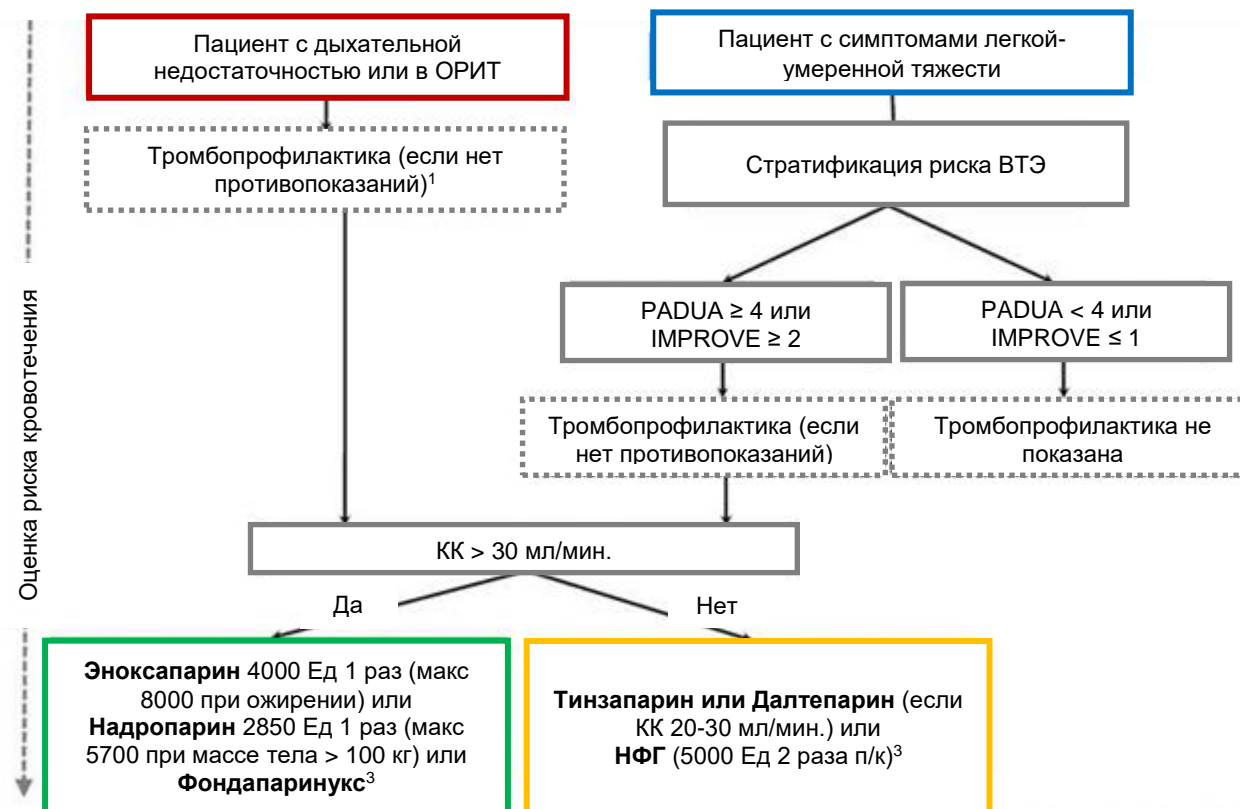


Рис. 1. Схема тромбопрофилактики у стационарных больных с COVID-19.

1 - Если фармакологическая профилактика противопоказана, можно проводить механическую тромбопрофилактику с помощью перемежающейся механической компрессии

2 - У пациентов с высоким тромботическим риском (PADUA ≥4 или IMPROVE ≥4) и низким риском кровотечения следует рассмотреть возможность проведения тромбопрофилактики до 45 дней после выписки

Профилактика была связана с более низкой смертностью только у пациентов, имеющих критерии коагулопатии, вызванной сепсисом, или у которых значения D-димера в шесть раз превышали референсный предел. Кроме того, данные большой когорты США показали, что системная антикоагуляция (включая пероральные, подкожные или внутривенные формы ОАК) может быть связана с более высокой выживаемостью среди пациентов, госпитализированных с COVID-19.

Примечательно, что в соответствии с недавними сообщениями, у таких пациентов с высоким уровнем D-димера некоторыми авторами рекомендуется использование промежуточных доз эноксапарина (например, 4000 МЕ два раза в день) для тромбопрофилактики. Однако необходимы специальные исследования для определения оптимального подхода к тромбопрофилактике с помощью НМГ в этих условиях. При отсутствии надежных доказательств, подтверждающих более высокие режимы дозирования, представляется разумным использовать НМГ в профилактических дозах. Нет конкретных данных о продлении

тромбопрофилактики после госпитализации у пациентов с COVID-19; рекомендуется действовать индивидуально и рассматривать это период максимум до 45 дней после выписки только у пациентов с высоким риском ВТЭ и низким риском кровотечения.

5. Каков подход к диагностике венозной тромбоэмболии у пациентов с COVID-19?

Диагноз тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 должен основываться на комплексе клинических, лабораторных и инструментальных данных (таблица 6). Обычно исследование D-димера играет центральную роль в качестве диагностического маркера ВТЭ, однако следует учитывать невысокую его специфичность. В условиях пандемии COVID-19 более 50% пациентов, госпитализированных с COVID-19, имеют повышенные значения D-димера (в большинстве случаев $<1,0$ мкг / мл) даже без тромботических осложнений. Таким образом, в соответствии с диагностическими алгоритмами, предусмотренными клиническими руководствами, D-димер необходимо измерять только при наличии клинического подозрения на ВТЭ.

Таблица 6. Показания для лечения ВТЭО у пациентов с COVID-19

У пациентов с ухудшающимся клиническим статусом, особенно без лечения антикоагулянтами, всегда следует подозревать диагноз ВТЭ.

У пациентов с подозрением на ВТЭ диагностическое и терапевтическое обследование должно включать клинические данные, лабораторные данные и результаты визуализирующих исследований.

Измерение D-димера для диагностики ВТЭ должно выполняться только при наличии клинических данных за ВТЭО.

Ультразвуковое исследование сосудов / сердца для диагностики ВТЭ должно предшествовать рентгенологическому исследованию.

Пациентам, у которых проводится КТ по поводу ухудшения респираторного статуса, следует выполнить контрастирование легочного сосудистого русла для исключения ТЭЛА

Предпочтительно использование НМГ для лечения эпизода ВТЭ. НФГ следует ограничивать пациентами с КК <30 мл/мин.

Инвазивная катетерная терапия для лечения ТЭЛА показана в отдельных случаях при противопоказаниях к применению антикоагулянтов, рецидивирующем течении ВТЭ, несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию или если системный тромолизис не может быть проведен.

Для стратификации риска пациентов с ВТЭ полезен мониторинг следующих параметров: тропонин, BNP, D-димер, количество тромбоцитов, фибриноген, протромбиновое время, АЧТВ и ПДФ.

После первоначального периода лечения с помощью НМГ у клинически стабильных пациентов можно рассмотреть назначение ПОАК еще в стационаре.

После эпизода ВТЭ при выписке следует использовать ПОАК.

ТЭЛА подозревается, если повышенные значения D-димера ассоциированы с клиническими симптомами/признаками тромбоза глубоких вен (ТГВ), нарастанием гипоксемии, непропорциональной степени поражения дыхательных путей, и/или

острой дисфункцией правого желудочка. Использование методов визуализации для диагностики эпизода ВТЭ является сложным из-за риска передачи вируса другим пациентам и медицинским работникам и должно регулироваться специальными внутрибольничными протоколами, направленными на ограничение такого риска. Каждый визуализирующий тест должен проводиться после комплексной оценки клинических и лабораторных данных.

Ввиду высокой частоты ТГВ у пациентов в ОРИТ, рекомендуется широкое использование ультразвукового исследования сосудов для широкой оценки диагноза ТГВ. Из-за более высокого риска ТЭЛА пациентам с COVID-19, которым проводится компьютерная томография легких (КТ) по поводу ухудшения респираторной функции, следует проводить и контрастирование сосудистого русла легких. У пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) и подозрением на ТЭЛА проведение рентгенологических исследований затруднено из-за положения пациента на животе и нестабильности гемодинамики. В подобных случаях следует учитывать эхокардиографические признаки ухудшения функции правого желудочка или (реже) наличие тромба в правых камерах сердца, что определяет дальнейший диагностический поиск и начало специфического лечения.

6. Как стратифицировать пациентов с COVID-19?

Стратификация пациентов с COVID-19 важна и может определять стратегию лечения. Более высокий уровень воспалительного статуса (повышенный уровень С-реактивного белка или соотношение нейтрофилы/лимфоциты) коррелировал с худшим исходом, включая более низкую выживаемость. Измерение тропонина и мозгового натрийуретического пептида (BNP) также полезно, поскольку увеличение этих параметров указывает на острое повреждение миокарда и гемодинамическую перегрузку. Ряд показателей крови коррелировал с более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, необходимостью ИВЛ и смертностью, в частности, тромбоцитопения (особенно $< 50\,000 \times 10^9 /л$), повышение уровня D-димера (> 3 мкг/мл), фибриногена (> 1 г/л) или продуктов распада фибрина. Недавние исследования показали взаимосвязь между тяжестью клинического течения COVID-19 и спонтанным удлинением протромбинового времени (> 3 с) или удлинением активированного частичного тромбопластинового времени (> 5 с). Соответственно, все вышеупомянутые показатели у данных пациентов следует регулярно контролировать с целью стратификации риска неблагоприятных событий.

7. Какой должна быть анти тромботическая терапия у пациентов с COVID-19 и венозной тромбоземболией?

Лечение пациентов с COVID-19 и ВТЭ должно основываться на существующих клинических руководствах по лечению ВТЭ с учетом некоторых особенностей, связанных с инфекцией SARS-CoV-2. Как было описано выше, при выборе терапевтического режима необходимо учитывать тяжесть клинических проявлений, наличие ХБП, дисфункции печени и / или тромбоцитопении, а также возможных лекарственных взаимодействий с противовирусными препаратами. Использование парентеральных антикоагулянтов представляет собой лучший начальный вариант из-за лучшей управляемости и меньшего риска лекарственных взаимодействий (таблица 6).

НМГ в терапевтических дозировках (эноксапарин 1 мг/кг два раза в день или надропарин 86 МЕ/кг два раза в день подкожно) следует предпочесть НФГ. НФГ следует использовать только у пациентов с КК < 30 мл/мин. Инвазивная катетерная терапия для лечения ТЭЛА (регионарная тромболитическая терапия или эмболэктомия) показана в отдельных случаях с противопоказаниями к применению

антикоагулянтов, у тех, у кого возникают рецидивы, несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию, или когда системный тромболитический не может быть проведен. После первоначального этапа терапии НМГ может быть рассмотрено назначение ПОАК эпизода ВТЭ только у клинически стабильных пациентов и уменьшением признаков воспаления (таблица 6). Если нет противопоказаний, ПОАК следует предпочесть АВК, однако необходимо учитывать возможные взаимодействия с препаратами, используемыми для лечения SARS-CoV-2.

8. Каковой должна быть антикоагулянтная терапия у госпитализированных пациентов с COVID-19, у которых развивается фибрилляция предсердий?

У пациентов с COVID-19 возникновению или рецидиву ФП способствуют лихорадка, гипоксия и адренергическая активация из-за дыхательной недостаточности. Антикоагулянтная терапия для предотвращения тромбоэмболических событий должна проводиться с учетом шкалы CHA₂DS₂-VASc, а не характеристик эпизодов аритмии (продолжительность или количество рецидивов ФП). Разумно начать антикоагуляцию с НМГ, а затем перейти на ОАК еще во время госпитализации, предпочтительно с ПОАК, с учетом возможного лекарственного взаимодействия.

9. Какой должна быть тактика лечения пациентов с COVID-19 и артериальным тромбозом?

Во время пандемии количество госпитализаций по поводу ОКС явно снизилось. Однако было замечено, что 20–30% пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, имеют в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания. Как и при других вирусных инфекциях, ОКС, развившийся на фоне COVID-19, может быть результатом дестабилизации ранее существовавших поражений коронарного русла в результате цитокинового шторма. Учитывая недостаточность конкретных данных, фармакологическое и интервенционное ведение пациентов с COVID-19 и ОКС должно проводиться в соответствии с клиническими руководствами по ОКС с использованием специальных внутрибольничных протоколов и соответствующих мер для предотвращения заражения медицинских работников.

В подобных случаях антиагреганты играют ведущую роль. Аспирин можно использовать без особых опасений. У пациентов с COVID-19 и ОКС, получающих лечение лопинавиром / ритонавиром или атазанавиром, из группы ингибиторов P2Y₁₂ следует отдавать предпочтение прасугрелю, учитывая их минимальное взаимодействие (таблица 2). Если прасугрел противопоказан, можно рассмотреть возможность использования клопидогрела или тикагрелора, возможно, с оценкой антиагрегантной эффективности. Метаболизм кангрелора не зависит от функции печени, кроме того, не описано лекарственного взаимодействия между этим препаратом и лекарствами, используемыми для лечения COVID-19.

У пациентов с COVID-19 сообщалось о высокой частоте ОКС с подъемом сегмента ST, не имеющих значимого поражения коронарных поражений. В частности, недавние данные показали, что примерно у 40% пациентов с COVID-19 и ИМпST не наблюдались значимого коронарного повреждения. Возможные патогенетические механизмы: острый миокардит, инфаркт миокарда 2 типа или кардиомиопатия наподобие синдрома Такоцубо.

Таким образом, у пациентов с подтвержденной (или предполагаемой) инфекцией SARS-CoV-2 и проявлением «ИМпST» тромболитическая терапия должна рассматриваться только в отдельных случаях, когда коронарная ангиография и возможная чрескожная реваскуляризация не могут быть выполнены

быстро и безопасно. Что касается артериального тромбоза некоронарных сосудов, недавнее обсервационное исследование показало 1,6% случаев ишемического инсульта среди пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19. Более того, есть доказательства того, что пациенты с инфекцией SARS-CoV-2 могут иметь более тяжелую форму инсульта, чем неинфицированные пациенты. Наконец, описаны случаи ишемического инсульта, связанного с двусторонней острой ишемией нижних конечностей на фоне антифосфолипидного синдрома и COVID-19.

10. Какова должна быть тактика лечения госпитализированных пациентов с COVID-19 и синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром)?

ДВС-синдром представляет собой возможное осложнение у всех пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии в критическом состоянии. У пациентов с COVID-19 тяжелое клиническое течение было связано с ДВС-синдромом более чем в 50% случаев. Последовательная оценка количества тромбоцитов, протромбинового времени, D-димера и фибриногена играет важную роль в диагностике ДВС-синдрома и мониторинге его нарушений коагуляции (таблица 7). Ведение этих пациентов включает выявление и лечение триггерных причин и, в соответствии с международными рекомендациями, начало специального лечения, включающее восстановление количества тромбоцитов, факторов свертывания крови (свежезамороженная плазма) и фибриногена (криопреципитат) при наличии кровотечений или, реже, антикоагулянтной терапии гепарином, если преобладает тромбоемболический синдром.

У пациентов с ДВС-синдромом лечение антиагрегантами должно быть ограничено случаями имплантации коронарных стентов. Лицам, получающим двойную антитромбоцитарную терапию, если количество тромбоцитов $\geq 50\ 000 \times 10^9 / \text{л}$ данную терапию следует продолжить. При уровне тромбоцитов $25\ 000 - 50\ 000 \times 10^9 / \text{л}$ следует прекратить прием одного из антиагрегантов, в случае, если количество тромбоцитов $< 25\ 000 \times 10^9 / \text{л}$ антиагрегантных препарата должны быть отменены. Тем не менее, лечение этих пациентов должно быть индивидуальным, с учетом тромботического и геморрагического рисков.

Таблица 7. Критерии ISTH диагностики ДВС-синдрома

Протромбиновое время	≤ 3 с – 0 баллов $3 - 6$ с – 1 балл ≥ 6 с – 2 балла
Тромбоциты	$\geq 100 \cdot 10^9 / \text{л}$ – 0 баллов $50 - 100 \cdot 10^9 / \text{л}$ – 1 балл $< 50 \cdot 10^9 / \text{л}$ – 2 балла
Д-димер, продукты деградации фибрина	Норма – 0 баллов Умеренное повышение – 2 балл Значительное повышение – 3 балла
Фибриноген	> 1 г/л – 0 баллов ≤ 1 г/л – 1 балл

Трактовка: ≥ 5 баллов – ДВС-синдром, < 5 баллов – диагноз ДВС-синдрома маловероятен