

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель

Министра здравоохранения

Республики Беларусь

Е.П.Кроткова

2022 г.



Регистрационный № 126-1122

**МЕТОД АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ И ОЦЕНКИ ЕЁ
ЭФФЕКТИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИЕЙ**

COVID-19

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: Государственное учреждение
«Республиканский клинический медицинский центр» Управления
делами Президента Республики Беларусь

АВТОРЫ: Малинка Т.В., д.м.н., доцент Абельская И.С., к.м.н.
Галицкая С.С., к.м.н. Качанко Е.Ф., Козаченко М.Г., Трунова Н.А.

Минск, 2022

Настоящая инструкция по применению (далее — инструкция) разработана с целью повышения эффективности проведения антикоагулянтной терапии у пациентов с диагностированной инфекцией COVID-19. Инструкция предназначена для врачей-инфекционистов, врачей общей практики, врачей-терапевтов и иных врачей-специалистов, оказывающих медицинскую помощь пациентам с инфекцией COVID-19 в условиях стационара и амбулаторных условиях.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДА

Инфекция COVID-19, с назначенной антикоагулянтной терапией (МКБ – В34.2).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДА

Соответствуют противопоказаниям к назначению лекарственных препаратов, используемых в данном методе.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

Разрешенные для клинического применения лекарственные препараты, содержащие:

1) антикоагулянты прямого действия:

- прямые ингибиторы тромбина: натриевая соль нефракционированного гепарина (далее – НФГ);

- прямые ингибиторы фактора Ха – низкомолекулярные гепарины (далее – НМГ): эноксапарин натрия, надропарин кальция, дальтепарин натрия;

2) пероральные антикоагулянты (ривароксабан, апиксабан, дабигатран).

Лабораторное оборудование: анализатор гемостаза автоматический (коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время (далее – АЧТВ), тромбиновое время, анти-Ха, Д-димеры), анализатор гематологический автоматический (общий анализ крови: тромбоциты, эритроциты, гемоглобин, гематокрит), система автоматизированная для иммунологических и фотометрических тестов (биохимический анализ крови – креатинин).

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

В профилактических дозах антикоагулянты назначают пациентам с COVID-ассоциированным поражением лёгких без дыхательной недостаточности при отсутствии противопоказаний. Лечебная доза антикоагулянтов назначается пациентам с COVID-ассоциированным поражением лёгких с дыхательной недостаточностью, а также у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском и тромбозэмболическим риском развития осложнений при отсутствии противопоказаний.

Для обеспечения эффективности и безопасности применения антикоагулянтной терапии в условиях стационара (Алгоритм контроля антикоагулянтной терапии в условиях стационара – Приложение 1):

1. Перед началом антикоагулянтной терапии необходимо осуществить сбор анамнеза и провести оценку вероятности венозных тромбозэмболических осложнений (далее – ВТЭО) (Таблица 1).
Таблица 1 – Оценка риска развития ВТЭО по шкале Падуга

Факторы развития тромбозов	Балл
Активное онкологическое заболевание (пациенты с метастазами в региональные лимфоузлы или с отдаленными метастазами, которые получали химиотерапию или лучевую терапию в течение последних 6 месяцев)	3

Венозная тромбоэмболия/ наличие тромбозов любой локализации в анамнезе (кроме тромбоза поверхностных вен)	3
Иммобилизация (планируется постельный режим [с возможностью пользоваться ванной/туалетом] в связи со сниженной двигательной мобильностью пациента или рекомендациями врача в течение ≥ 3 дней)	3
Диагностированная тромбофилия (дефициты антитромбина, протеинов C или S, антифосфолипидный синдром, мутация гена фактора V Лейдена, мутация гена протромбина G-20210A)	2
Недавняя (< 1 месяц) травма или хирургическое вмешательство	2
Возраст ≥ 70 лет	1
Сердечная или дыхательная недостаточность	1
Острый инфаркт миокарда или ишемический инсульт	1
Ожирение ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$)	1
Лечение гормонами (глюкокортикоиды, эстрогены)	1
Сахарный диабет	1
Интерпретация: Более 3-х баллов – высокий тромбоэмболический риск	

Наличие более 3-х баллов по данной шкале является основанием для назначения антикоагулянтов в лечебной дозе при отсутствии противопоказаний (активное кровотечение, уровень тромбоцитов $\leq 30 \times 10^9$).

2. Если пациент уже получает антикоагулянтную терапию на момент обращения, уточнить наименование препарата и время его последнего приема с целью корректного расчета времени следующего приема лекарственного препарата.

3. Оценить риск кровотечений (Таблица 2).

Таблица 2 – Шкала оценки риска кровотечений у терапевтических пациентов (Decousus et al., 2011)

Фактор риска	Баллы
Язва желудка/двенадцатиперстной кишки, обострение	4,5
Кровотечения в последние 3 месяца	4

Количество тромбоцитов < 50 г/л	4
Возраст ≥ 85 лет	3,5
Печеночная недостаточность (МНО > 1,5)	2,5
Почечная дисфункция (СКФ < 30 мл/мин/м ²)	2,5
Госпитализация в ОРИТ	2,5
Ревматическое заболевание	2
Центральный венозный катетер	2
Злокачественное новообразование	2
Возраст 40-84	1,5
Мужской пол	1
Почечная дисфункция (СКФ 30 – 59 мл/мин/м ²)	1
Интерпретация: <7 баллов – низкий риск больших кровотечений; ≥ 7 баллов – высокий риск	

4. Провести лабораторные исследования:

4.1. общий анализ крови для оценки исходных показателей уровня эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, тромбоцитов;

4.2. коагулограмма для оценки исходного состояния гемостаза (АЧТВ, протромбиновое время, фибриноген, D-димеры);

4.3. уровень креатинина в сыворотке с расчетом клиренса креатинина.

5. Выбор антикоагулянта и режима дозирования осуществляется в соответствии с имеющимся показанием и индивидуальными особенностями пациента (возраст, вес, СКФ) по стандартной методике.

Справочно: Перед назначением антикоагулянтной терапии необходимо учесть клинически значимые межлекарственные взаимодействия (см. Приложение 2).

Влияние назначения дополнительных препаратов на действие антикоагулянтов:

1. По возможности избегать назначения НПВС, значительно повышающих риск кровотечения.

2. Минимизировать внутримышечное применение лекарственных средств, так как лечебные дозы антикоагулянтов повышают риск развития гематом в области инъекций.

6. Ежедневно проводить клинический мониторинг состояния пациента с целью выявления:

6.1 изменений, требующих коррекции режима терапии антикоагулянтами (появление факторов, усугубляющих риск тромбоза или кровотечения – снижение уровня сатурации, снижение уровня физической активности пациента);

6.2 признаков развития кровотечения (слабость, головокружение, бледность, рвота «кофейной гущей», черный стул, моча цвета «мясных помоев»).

7. Объем лабораторного контроля определяется тяжестью состояния пациента и группой применяемых препаратов.

ЛАБОРАТОРНЫЙ КОНТРОЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ЛЕЧЕБНЫХ ДОЗ

I. Нефракционированный гепарин (НФГ)

Эффективность действия НФГ оценивается по времени свертывания, АЧТВ (R АЧТВ). Целевое значение АЧТВ должно быть в 1,5 – 2,3 раза больше контрольного.

При применении лечебных доз НФГ время свертывания определяется не реже 2 раз в день, а при применении профилактических доз – 1 раз в три дня в момент достижения максимальной концентрации (через 2-4 часа после введения). Введение НФГ при наличии факторов риска кровотечения (≥ 7 баллов по шкале

оценки риска кровотечений) требует исследования времени свертывания перед каждой инъекцией.

Для снижения риска развития осложнений при назначении в/в инфузии НФГ:

1. Внутривенный болюс в дозе 80 ЕД/кг, затем непрерывная инфузия в дозе 12-15 ЕД/кг/час.

2. Для достижения требуемого АЧТВ скорость введения увеличиваем или уменьшаем на 2 - 4 ЕД/кг/час.

3. Мониторинг АЧТВ и коррекция скорости инфузии НФГ осуществляется в соответствии с номограммой дозирования (Таблица 3):

Таблица 3 – Номограмма дозирования НФГ по уровню АЧТВ (Hirsh J, Guide to Anticoagulant Therapy: Heparin. // Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011)

АЧТВ, сек	Изменение дозы ЕД/кг/ч	Дополнительные действия	Следующий контроль АЧТВ
Начало лечения	18	80ЕД/кг болюсом	Через 6 часов
< 35	+ 4	80ЕД/кг болюсом	Через 6 часов
35 – 40	+ 2	40 ЕД/кг болюсом	Через 6 часов
46 – 70	0	0	Через 6 часов
71 – 90	– 2	0	Через 6 часов
>90	– 3	Прекращение инфузии на 1 час	Через 6 часов

4. Контроль:

4.1 после завершения подбора дозы – контроль АЧТВ 1 раз в сутки;

4.2 при применении НФГ более 5 дней контроль тромбоцитов каждые 2-3 дня;

4.3 с целью обеспечения безопасности применения НФГ необходимо тщательное наблюдение за ранними признаками геморрагического синдрома (исследование мочи на эритроциты);

4.4 при проведении терапии нефракционированным гепарином рекомендован контроль антитромбина III каждые 3-5 дней, а также при незначительном ответе на проводимую терапию.

II. Низкомолекулярные гепарины (НМГ)

Для определения эффективности терапии НМГ используется лабораторный маркер – анти-Ха.

Рутинный контроль терапии НМГ с помощью определения уровня анти-Ха проводится у пациентов с очень низкой или высокой массой тела, выраженным нарушением функции почек, высоким риском кровотечений, а также при беременности. В остальных случаях потребность в контроле эффективности антикоагулянтной терапии определяется лечащим врачом по индивидуальным показаниям. У пациентов в критическом состоянии, а также при использовании методов экстракорпоральной поддержки кровообращения, при отсутствии возможности мониторировать состояние системы гемостаза традиционными методами допустимо использовать глобальные тесты (тромбоэластография/тромбоэластометрия).

При применении НМГ получение образцов крови для определения анти-Ха активности осуществляется через 4-6 ч после введения препарата (оптимально после 3-4-х инъекций). Целевое значение анти-Ха – 0,5 – 1,0 МЕ/мл. При необходимости коррекция дозы НМГ осуществляется в соответствии с уровнем анти-Ха активности, в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 841 от 22.06.2022 «Об организации оказания медицинской помощи пациентам с инфекцией COVID-19».

III. Рекомендации, общие для всех видов антикоагулянтной терапии

Кратность определения D-димеров, протромбинового времени, фибриногена и количества тромбоцитов зависит от тяжести COVID-19 инфекции. У госпитализированных пациентов при средней тяжести – 1 раз в два дня, при тяжелом течении болезни – ежедневно. Внеочередной анализ вышеперечисленных показателей проводится при усугублении тяжести по COVID-19. При оценке эффективности антикоагулянтной терапии важна динамика как в сторону повышения, так и понижения показателей.

При выписке необходимо:

1. Информировать пациента о правилах применения антикоагулянтных лекарственных препаратов (Памятка для пациентов для контроля терапии на амбулаторном этапе – см. Приложение 3.).

2. Для НМГ, прямых оральных антикоагулянтов в эпикризе следует указать периодичность контроля креатинина с расчетом КК. Интервал проверки в месяцах = $\text{КК}/10$ (если $\text{КК} = 40$ мл/мин, то креатинин с расчетом КК следует проверять не реже 1 раза в 4 мес.).

НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ рекомендовано применение пероральных антикоагулянтов (далее – ПОАК).

Перед назначением ПОАК необходимо:

1. Убедиться в отсутствии противопоказаний:
 - 1). активное клинически значимое кровотечение;
 - 2). заболевание печени, сопровождающееся коагулопатией;
 - 3). состояния и повреждения, связанные с риском большого кровотечения;
 - 4). совместное применение с другими АК, кроме случаев перехода с одного АК на другой или при применении парентеральных АК в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера;

5). КК <15 мл/мин – для апиксабана и ривароксабана; КК <30 мл/мин – для дабигатрана.

2. Общий (клинический) анализ крови с подсчетом форменных элементов и гемоглобина (для исключения анемии, тромбоцитопении).

3. Коагулограмма для оценки функции системы гемостаза (АЧТВ, протромбиновое время, фибриноген).

4. Расчет клиренса креатинина по формуле Кокрофта-Голта.

5. Режим дозирования определяется индивидуально на основании оценки результатов вышеуказанных лабораторных исследований, а также возраста и веса пациента, наличия сопутствующей патологии по стандартной методике.

Мониторинг во время применения ПОАК в основном включает контроль клинических показателей: 1 раз в неделю проводится оценка состояния пациента для исключения осложнений на фоне приема антикоагулянтных препаратов. Путем опроса по следующим признакам развития кровотечения (слабость, головокружение, бледность, рвота «кофейной гущей», черный стул, моча цвета «мясных помоев»).

К лабораторным показателям, позволяющим контролировать прием антикоагулянтной терапии на амбулаторном этапе, относят определение клиренса креатинина (КК) у пациентов с исходно сниженной скоростью клубочковой фильтрации. Кратность определяется по формуле $\text{КК}/10$ (с $\text{КК} < 60$). Например, при $\text{КК} = 40$ мл/мин контроль проводится 1 раз в 4 мес. ($40/10$).

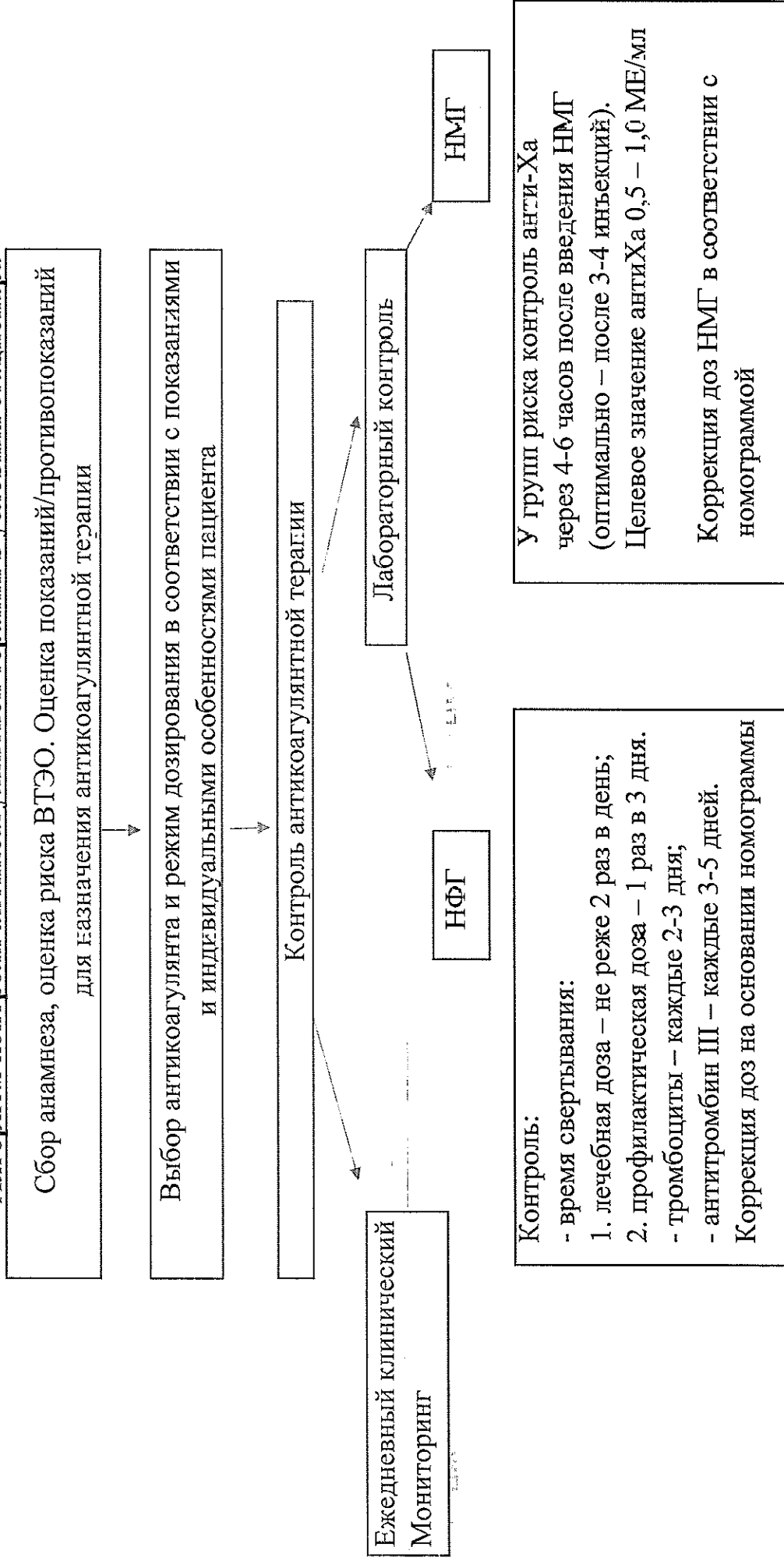
Справочно. У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней тяжести (Child Pugh класс A и B) применение ПОАК возможно с осторожностью; применение у пациентов с тяжелой

печеночной недостаточностью (Child Pugh класс C) не рекомендуется.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Причины ошибочных результатов при исследовании показателей системы свертывания крови могут быть следующие: неправильное взятие и хранение образцов крови, неточное взятие образца исследуемого материала, использование реагентов с истекшим сроком годности, погрешность пипетирования реагентов, нарушение технологии лабораторного тестирования. Для предотвращения вышеуказанных ошибок должны быть соблюдены требования преаналитического, аналитического и постаналитического этапа лабораторных исследований.

Алгоритм контроля антикоагулянтной терапии в условиях стационара



Лекарственные взаимодействия

Лекарственные взаимодействия НФГ, НМГ

Взаимодействующий препарат	Влияние на эффекты НФГ, НМГ
Пероральные антикоагулянты (антагонисты витамина К)	При одновременном применении пероральных антикоагулянтов и НФГ имеется повышенный риск развития кровотечения вследствие аддитивного антикоагулянтного эффекта.
НПВС	Риск развития геморрагических осложнений вследствие одновременного ингибирования процессов свертывания крови и агрегации тромбоцитов. Если не удастся избежать одновременного применения, то требуется постоянный мониторинг состояния пациента.
Декстран	Повышение риска развития кровотечений, обусловленное антитромботическими и антиагрегантными свойствами декстрана. Комбинации следует избегать за исключением случаев, когда потенциальная польза терапии превышает риск развития кровотечения, в таких ситуациях требуется соответствующее уменьшение дозы гепарина.
Салицилаты	Установлено, что применение ацетилсалициловой кислоты на фоне терапии гепарином повышает риск развития кровотечения в 2.5 раза.

**Памятка пациенту для контроля терапии на
амбулаторном этапе**

Кровотечение является наиболее распространенной возможной нежелательной реакцией при приеме антикоагулянтов.

Вызовите скорую помощь или обратитесь в ближайшее отделение экстренной помощи, если:

1. Появились симптомы, свойственные инсульту: слабость и онемение одной стороны тела, головокружение, сильная головная боль, потеря зрения;
2. Появился кашель с кровью, кровавая рвота (похожая на коричневую кофейную гущу);
3. Получена травма головы или другой части тела;
4. Рана начала кровоточить и это кровотечение не удается остановить путем оказания давления в течение 10 минут;

Свяжитесь с врачом в следующих случаях:

1. Моча стала красного или темно-коричневого цвета
2. Кал окрашен в красный или черный цвет, или выходит с примесью крови
3. Обильное кровотечение при менструациях
4. Возникло множество подкожных кровоизлияний;
5. Вы беременны или подозреваете беременность
6. Появился зуд, отек или покраснение кожи.

Можно ли одновременно принимать другие лекарства

Есть лекарства, при применении которых может наблюдаться усиление эффекта действия антикоагулянта. Как правило, оно выражается в повышении риска кровотечения. Сообщите врачу обо всех лекарствах и растительных препаратах, которые вы принимаете.

Во время прохождения антикоагулянтной терапии не рекомендуется принимать ибупрофен, кетопрофен, напроксен и диклофенак. Вместо них вы можете принимать парацетамол. Проконсультируйтесь с лечащим врачом по вопросам применения дополнительных препаратов. Избегайте уколов в мышцы.

Что следует знать при планировании лечения зубов или прохождения хирургической процедуры

Проинформируйте врача-стоматолога перед проведением хирургической процедуры или лечением зубов о приеме антикоагулянтного препарата. Учитывая повышение риска кровотечения, может быть необходимо приостановить антикоагулянтную терапию.

Беременность и кормление грудью

По возможности избегайте беременности и кормления грудью во время прохождения антикоагулянтной терапии. При необходимости обсудите с лечащим врачом планирование будущей беременности. Если вы подозреваете, что беременны, рекомендуется при первой возможности пройти тест на беременность. В случае положительного результата незамедлительно обратитесь к врачу для составления плана прохождения антикоагулянтной терапии во время беременности.

Меры предосторожности

1. Избегайте контактных видов спорта, например, футбола, волейбола и боевых искусств. Вследствие травмы или удара повышается риск кровотечения.
2. Для бритья используйте электрическую бритву или эпилятор, чтобы избежать кровоточащих порезов.
3. Пользуйтесь зубной щеткой с мягкой щетиной и зубной нитью, покрытой воском, чтобы избежать кровоточивости десен.
4. Будьте осторожны при обращении с острыми предметами.

5. Отправляясь в путешествие, берите с собой запас лекарств на весь его период.