



# Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019

## CHEST Guideline and Expert Panel Report

 Check for updates

*Lisa K. Moores, MD, FCCP; Tobias Tritschler, MD; Shari Brosnahan, MD; Marc Carrier, MD; Jacob F. Collen, MD; Kevin Doerschug, MD; Aaron B. Holley, MD; David Jimenez, MD, PhD; Gregoire Le Gal, MD, PhD; Parth Rali, MD; and Philip Wells, MD*

## **Профилактика, диагностика и лечение ВТЭ у пациентов с коронавирусной инфекцией 2019 Руководство CHEST и отчет экспертной комиссии**

Перевод В. С Гороховского, В. Д. Охотника и Е. С. Охотник



# Профилактика, диагностика и лечение ВТЭ у пациентов с коронавирусной инфекцией 2019

## Руководство CHEST и отчет экспертной комиссии

Lisa K. Moores, MD, FCCP; Tobias Tritschler, MD; Shari Brosnahan, MD; Marc Carrier, MD; Jacob F. Collen, MD; Kevin Doerschug, MD; Aaron B. Holley, MD; David Jimenez, MD, PhD; Gregoire Le Gal, MD, PhD; Parth Rali, MD; Philip Wells, MD

**АКТУАЛЬНОСТЬ:** Новые данные показывают, что тяжелая коронавирусная инфекция 2019 (COVID-19) может быть осложнено значительной коагулопатией, которая, вероятно, проявляется как в форме микротромбоза, так и в виде ВТЭ. Это признание привело к острой необходимости в практических рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению ВТЭ.

**МЕТОДЫ.** Группа утвержденных экспертов разработала ключевые клинические вопросы с использованием формата PICO (популяция, вмешательство, сравнение, исход), в котором рассматриваются неотложные клинические вопросы, касающиеся профилактики, диагностики и лечения ВТЭ у пациентов с COVID-19. В MEDLINE (через PubMed или Ovid), Embase и Кокрановском контролируемом реестре испытаний проводился систематический поиск соответствующей литературы, а ссылки проверялись на включение. Утвержденные инструменты оценки использовались для определения уровня доказательности каждой рекомендации. Когда доказательств не существовало, руководство было разработано на основе консенсуса с использованием модифицированного процесса Delphi.

**РЕЗУЛЬТАТЫ:** Систематический обзор и критический анализ литературы, основанный на 13 вопросах «Население, вмешательство, сравнение, результат», привели к 22 утверждениям. В отношении населения COVID-19 существует очень мало доказательств. Таким образом, комиссия использовала консенсус экспертов и существующие руководящие принципы, основанные на фактах, для составления инструкций.

**ВЫВОДЫ:** Доказательства об оптимальных стратегиях профилактики, диагностики и лечения ВТЭ у пациентов с COVID-19 немногочисленны, но быстро развиваются.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** COVID-19; ДВС; ТГВ; гиперкоагуляция; ТЭЛА, ВТЭ



## **Свод рекомендаций**

- 1. При отсутствии противопоказаний у госпитализированных пациентов с острой формой COVID-19 мы предлагаем антикоагулянтную тромбопрофилактику вместо отсутствия антикоагулянтной тромбопрофилактики.**
- 2. При отсутствии противопоказаний у тяжелобольных пациентов с COVID-19 мы рекомендуем антикоагулянтную тромбопрофилактику, вместо отсутствия антикоагулянтной тромбопрофилактики.**
- 3. У госпитализированных в острой форме пациентов с COVID-19 мы предлагаем антикоагулянтную тромбопрофилактику с использованием низкомолекулярного гепарина (НМГ) или фондапаринукс вместо антикоагулянтной тромбопрофилактики нефракционированным гепарином (НФГ); и мы рекомендуем антикоагулянтную тромбопрофилактику с помощью НМГ, фондапаринукса или НФГ вместо антикоагулянтной тромбопрофилактики с прямым пероральным антикоагулянтом (ПОАК).**

Примечания: Экспертная группа отдает предпочтение НМГ и фондапаринуксу перед НФГ, чтобы ограничить воздействие на персонал. Группа предостерегает от использования ПОАК у этих пациентов из-за высокого риска быстрого клинического ухудшения. Кроме того, вполне вероятно, что многие из этих пациентов будут получать сопутствующую терапию (противовирусные препараты или другие исследуемые методы лечения), которые могут значительно повлиять на фармакодинамику и, следовательно, на риск кровотечения, связанный с ПОАК.

- 4. У тяжелобольных пациентов с COVID-19 мы предлагаем антикоагулянтную тромбопрофилактику с использованием НМГ вместо антикоагулянтной тромбопрофилактики с помощью НФГ; и мы рекомендуем антикоагулянтную тромбопрофилактику с помощью НМГ**



**или НФГ вместо антикоагулянтной тромбопрофилактики с фондапаринуксом или DOAC.**

Примечания: Экспертная группа отдает предпочтение НМГ перед НФГ, чтобы ограничить воздействие на персонал. Группа настоятельно предостерегает от использования ПОАК у пациентов в критическом состоянии из-за их гемодинамической нестабильности, высокой вероятности лекарственного взаимодействия и высокой частоты острого повреждения почек у этих пациентов. Кроме того, имеется недостаточно данных о применении антикоагулянтной тромбопрофилактики даже у пациентов в критическом состоянии, не страдающих COVID.

**5. Мы не рекомендуем использовать антиагреганты для профилактики ВТЭ у госпитализированных пациентов в критическом состоянии или с острой формой COVID-19.**

**6. У госпитализированных пациентов с острой формой COVID-19 мы рекомендуем профилактические дозы антикоагулянтов по сравнению с промежуточными (НМГ дважды в сутки или возрастающими дозами в зависимости от веса) или полной лечебной дозой в соответствии с существующими рекомендациями.**

Примечания: Хотя существует некоторая обеспокоенность повышенным риском ВТЭ у госпитализированных пациентов с COVID-19, недостаточно данных, чтобы оправдать антикоагулянтную тромбопрофилактику повышенной интенсивности в отсутствие рандомизированных контролируемых исследований.

**7. У пациентов в критическом состоянии с COVID-19 мы предлагаем тромбопрофилактику в стандартной дозе НМГ по сравнению с промежуточной (НМГ два раза в сутки или повышенная дозировка в зависимости от веса) или полной лечебной дозой в соответствии с существующими рекомендациями.**



Примечания: несмотря на то, что существуют неофициальные данные и данные наблюдений, которые предполагают повышенный риск ВТЭ у критически больных пациентов с COVID-19, неясно, имеют ли наиболее тяжелые пациенты с COVID-19 другой уровень риска ВТЭ, чем другие тяжелобольные в ОРИТ нехирургического профиля. Также недостаточно данных относительно риска кровотечений в этой популяции, и, учитывая тяжесть заболевания, столь же вероятно, что тяжелобольные пациенты с COVID-19 имеют высокий риск кровотечений. Наконец, неясно, имеет ли эта популяция более высокий риск ВТЭ при проведении стандартной тромбопрофилактики в соответствии с существующими рекомендациями.

**8. Пациентам с COVID-19 мы рекомендуем только стационарную тромбопрофилактику, а не стационарную плюс расширенную тромбопрофилактику после выписки из больницы.**

Примечания: следует рассмотреть возможность расширенной тромбопрофилактики у пациентов с COVID-19 с низким риском кровотечения, если новые данные о риске ВТЭ и кровотечений после выписки указывают на чистую пользу такой профилактики. См. В тексте предположения, указывающие на чистую прибыль.

**9. У тяжелобольных пациентов с COVID-19 мы не рекомендуем добавлять механическую профилактику к фармакологической тромбопрофилактике.**

Примечания: хотя нет никаких доказательств, подтверждающих сочетание механической и фармакологической тромбопрофилактики для пациентов с COVID-19, которые находятся в критическом состоянии, маловероятно, что добавление механической профилактики в этой популяционной группе нанесет серьезный вред. Мы рекомендуем медицинским работникам придерживаться существующих рекомендаций относительно использования механической тромбопрофилактики.



**10 У тяжелобольных пациентов с COVID-19, у которых есть противопоказания к фармакологической тромбопрофилактике, мы предлагаем использовать механическую тромбопрофилактику.**

**11. У тяжелобольных пациентов с COVID-19 мы не рекомендуем рутинное ультразвуковое обследование для выявления бессимптомного ТГВ.**

Примечания: Хотя мы предлагаем отказаться от рутинного ультразвукового обследования тяжелобольных пациентов с COVID-19, мы отмечаем, что у клиницистов должен быть низкий порог для проведения ультразвукового исследования у пациентов с разумной степенью клинического подозрения на ВТЭ. Ультразвук нижних конечностей также должен быть частью прикроватного ультразвукового исследования, особенно в таких ситуациях, как необъяснимая дисфункция правого желудочка, необъяснимая / рефрактерная гипоксемия или у пациентов с подозрением на ТЭЛА, которые не могут пройти диагностическое исследование (например нестабильны для транспортировки или имеющие почечную недостаточность) Следует отметить, что даже если тромб не визуализируется на УЗИ нижних конечностей, тромбоэмболия легочной артерии полностью не исключена.

**12. Для госпитализированных пациентов с острой формой COVID-19 с проксимальным ТГВ или тромбоэмболией легочной артерии мы предлагаем начальную парентеральную антикоагулянтную терапию с введением НМГ или НФГ с поправкой на вес. Использование НМГ ограничит воздействие на персонал и предотвратит возможность возникновения псевдорезистентности к гепарину. Пациентам без каких-либо межлекарственных взаимодействий мы предлагаем начальную пероральную антикоагулянтную терапию апиксабаном или ривароксабаном. Дабигатран и эдоксабан можно использовать после начальной парентеральной антикоагуляции. Терапию антагонистами**



**витамина К можно использовать после применения первоначальной парентеральной антикоагуляции.**

Примечания: Комиссия понизила последнюю рекомендацию CHEST относительно использования пероральных антикоагулянтов у пациентов, госпитализированных с COVID-19, из-за высокого риска быстрого клинического ухудшения у этих пациентов. Кроме того, вполне вероятно, что многие из этих пациентов будут получать сопутствующую терапию (противовирусные препараты или другие исследуемые методы лечения), которые могут значительно повлиять на фармакодинамику и риск кровотечения, связанные с ПОАК. Таким образом, НМГ или НФГ предпочтительнее пероральных антикоагулянтов.

**13. Для амбулаторных пациентов с COVID 19 с проксимальным ТГВ или ТЭЛА и отсутствием межлекарственных взаимодействий мы рекомендуем апиксабан, дабигатран, ривароксабан или эдоксабан. Перед приемом дабигатрана и эдоксабана необходима первичная парентеральная антикоагуляция. Для пациентов, которые не принимали ПОАК, мы предлагаем антагонисты витамина К вместо НМГ (для удобства и комфорта пациента). При этом необходимо стартовать с парентеральной антикоагуляции.**

**14. У пациентов с COVID-19 в критическом состоянии с проксимальным ТГВ или ТЭЛА мы предлагаем парентеральную терапию антикоагулянтами вместо пероральной. У тяжелобольных пациентов с COVID-19 с проксимальным ТГВ или ТЭЛА, получающих парентеральную антикоагулянтную терапию, мы предлагаем НМГ или фондапаринукс вместо НФГ.**

Примечания: НФГ может быть предпочтительнее НМГ или фондапаринукса у пациентов с высоким риском кровотечения (включая пациентов с тяжелой почечной недостаточностью) или у пациентов с явной или неизбежной



гемодинамической декомпенсацией из-за ТЭЛА, у которых может потребоваться первичная реперфузионная терапия. Решение об использовании НФГ должно быть сбалансировано с рисками, связанными с дополнительным воздействием на персонал и проблемами с устойчивостью к гепарину, как было указано выше.

**15. Пациентам с COVID 19 с проксимальным ТГВ или ТЭЛА мы рекомендуем антикоагулянтную терапию в течение минимум трех месяцев.**

**16. У большинства пациентов с COVID-19 и острой, объективно подтвержденной ТЭЛА, не связанной с гипотензией (систолическое АД <90 мм рт. Ст. или падение АД на 40 мм рт. Ст. продолжительностью более 15 минут), мы не рекомендуем системную тромболитическую терапию.**

Примечания. См. Положение 18 для отдельных пациентов, которым может потребоваться системный тромболитизис.

**17. Пациентам с COVID-19 и острой, объективно подтвержденной ТЭЛА и гипотонией (систолическое АД <90 мм рт. Ст.) или признаками обструктивного шока вследствие ТЭЛА, у которых нет высокого риска кровотечения, мы рекомендуем системный тромболитизис против отсутствия такой терапии.**

**18. У пациентов с COVID-19 и острой ТЭЛА с сердечно-легочным ухудшением вследствие ТЭЛА (прогрессирующее увеличение частоты сердечных сокращений, снижение систолического АД, которое остается >90 мм рт. ст., повышение давления в яремной вене, ухудшение газообмена, признаки шока. [например, холодная потная кожа, снижение диуреза, спутанность сознания], прогрессирующая дисфункция правых отделов сердца на эхокардиографии или увеличение сердечных биомаркеров) после начала антикоагулянтной терапии, у которых еще не развилась**





гипотензия и у которых низкий риск кровотечения, мы предлагаем системный тромболизис против отсутствия такой терапии.

**19. Мы не рекомендуем использовать какие-либо продвинутое методы лечения (системный тромболизис, катетер-направленный тромболизис или тромбэктомия) для большинства пациентов без объективно подтвержденной ВТЭ.**

Примечания: Тромболизис может быть рассмотрен у отдельных пациентов, когда есть подозрение, что остановка сердца вызвана ТЭЛА, и невозможно использовать визуализационные *методы диагностики*. Мы предлагаем, чтобы клиницисты провели дифференциальный диагноз правожелудочковой перегрузки (ранее существовавшая легочная гипертензия, высокое положительное давление в конце выдоха, тяжелый ОРДС), прежде чем использовать эмпирический тромболизис.

**20. Пациентам с COVID-19, получающим тромболитическую терапию, мы предлагаем системный тромболизис с использованием периферической вены над катетер-направленным тромболизисом.**

**21. У пациентов с COVID-19 и рецидивирующей ВТЭ, несмотря на антикоагулянтную терапию с НМГ с учетом веса (и подтвержденное соблюдение режима лечения), мы предлагаем увеличить дозу НМГ на 25–30%.**

**22. У пациентов с COVID-19 и рецидивирующей ВТЭ, несмотря на антикоагулянтную терапию апиксабаном, дабигатраном, ривароксабаном или эдоксабаном (и подтвержденную комплаентность) или терапию антагонистами витамина К (в терапевтическом диапазоне), мы предлагаем переключить лечение на лечебные дозы НМГ с учетом веса.**



## Вступление.

В конце декабря 2019 года был выявлен новый бета-коронавирус - коронавирус 2 тяжелого острого респираторного синдрома, вызывающий коронавирусную болезнь 2019 (COVID-19). Всемирная организация здравоохранения официально объявила его пандемией в марте 2020 года.<sup>1</sup> Новые данные показывают, что тяжелая форма COVID-19 может осложняться коагулопатией. В наиболее тяжелых случаях это проявляется как диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС), которое является протромботическим состоянием с высоким риском ВТЭ.<sup>2</sup>

Было обнаружено, что наличие ДВС-синдрома у этих пациентов является сильным предиктором неблагоприятного исхода. В ретроспективном обзоре, в который вошли 183 пациента с COVID-19 в одном учреждении Tang и соавторы<sup>3</sup> отметили, что 71,4% не выживших и продемонстрировали признаки явного ДВС-синдрома (по данным утвержденного Международного общества по тромбозам и гемостазу баллов по шкале DIC ). В то время как среди выживших его частота составила только 0,6%. Литературные данные также демонстрирует, что многие пациенты с COVID-19 имеют крайне аномальный уровень D-димера, что также является прогностическим фактором. Частота ВТЭ у пациентов с COVID-19 не очень хорошо определена, но ранние отчеты предполагают, что она может быть выше, чем у госпитализированных пациентов без COVID с аналогичной степенью заболевания, даже при введении антикоагулянтов в профилактических дозах.<sup>4-15</sup>

Механизм этого нарушения, вероятно, многофакторный. Фактически, можно утверждать, что в легких пациентов с COVID-19 проявляются все компоненты триады Вирхова: состояние гиперкоагуляции, повреждение эндотелия и застой кровотока. У пациентов с COVID-19, поступивших в отделение интенсивной терапии, наблюдались высокие уровни в плазме нескольких провоспалительных цитокинов (IL-2, IL-7, гранулоцитарный



колониестимулирующий фактор, IP 10, MCP1, MIP1A и фактор некроза опухоли-а). Как и при других критических заболеваниях, этот системный цитокиновый шторм запускает систему свертывания крови и состояние гиперкоагуляции. Имеются также данные о значительном повреждении эндотелия, о чем свидетельствуют сообщения о значительном повышении уровня фактора фон Виллебранда и фактора VIII.<sup>16</sup> Наконец, тяжелая форма COVID-19 проявляется как тяжелый ОРДС. Текущие научно обоснованные руководства рекомендуют вентиляцию с положительным давлением с высокими уровнями положительного давления в конце выдоха и ограничением жидкости<sup>17</sup>, оба из которых могут привести к снижению легочного кровотока, что приведет к застою и микротромбозу.

Распознавание коагулопатии, вызванной COVID-19, и ранние данные, свидетельствующие о том, что частота тромбоза у этих пациентов выше, чем у госпитализированных пациентов с другими респираторными инфекциями сопоставимыми по тяжести заболевания, привели к настоятельной необходимости в практических рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению ВТЭ. Текущих данных об этой специфичной популяции пациентов недостаточно, но ежедневно появляются новые сообщения. Цель данного руководства - проанализировать имеющиеся фактические данные и, по возможности, преобразовать их в практические рекомендации. Там, где это было невозможно, авторы хотели бы напомнить читателям, что существует несколько хорошо выполненных научно обоснованных руководств по ведению пациентов с ВТЭ и ДВС в популяции, не связанной с COVID, и они должны формировать направление в лечении пациентов до завершения надежных испытаний среди больных с COVID-19.<sup>18-23</sup> Учитывая скорость, с которой появляются новые доказательства, авторы считают это руководство живым документом с запланированным обновлением основных положений по мере необходимости.



## Методы

Главной целью данного комитета CHEST было обеспечить практическим руководством ответы на самые актуальные вопросы, касающиеся предотвращения, диагностики и лечения VTE у пациентов с COVID-19. CHEST назначил председателя комитета (L.K.M.), который привлёк к участию членов комитета, основываясь на их признанных знаниях и опыте в области лечения тромбозов. Список членов комитета был одобрен правлением CHEST. Всем членам комитета сообщили о методах исследования и времени его проведения. Учитывая сроки исследования Комитет Профессиональных Стандартов не провел формальный обзор конфликта интересов, но всем членам комитета было сообщено о необходимости раскрыть все существенные конфликты перед голосованием по отдельным пунктам и на момент подачи рукописи статьи в журнал. Большинство из членов комитета не имели конфликтов интересов для обнародования. Двое членов комитета (M.C. и G.L.) не получали каких-либо персональных вознаграждений и/или же гонораров за консультации, но действительно получали финансовые средства, которые шли напрямую в исследовательский фонд их института. Для снижения вероятности какого-либо возможного конфликта, они воздержались от голосования по любому из утверждений, которые пересекаются с их исследованиями или консалтинговыми взаимоотношениями. Учитывая срочный характер исследования в условиях продолжающейся пандемии COVID-19, его срок охватил период в 3 недели и включил в себя шесть телеконференций проведенных для: обсуждения темы исследования и разработке её целей и задач, поиска литературы с использованием методики GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation), дискуссии по предложенным утверждениям клинического руководства, присвоения им экспертных оценок и редактирования рукописи.



Таблица 1. Вопросы PICO

<b>Вопрос</b>	<b>Популяция</b>	<b>Вмешательство</b>	<b>Компаратор</b>	<b>Исходы</b>
<i>Вопрос 1</i>	Пациенты с COVID-19	Стандартная доза НФГ, НМГ, фондапаринукса	Плацебо	ВТЭ, кровотечение, смертность
<i>Вопрос 2</i>	Пациенты с COVID-19	Средняя доза антикоагулянтной тромбопрофилактики	Стандартная доза	ВТЭ, кровотечение, смертность
<i>Вопрос 3</i>	Пациенты с COVID-19	Полная (лечебная) доза антикоагулянтной дозы тромбопрофилактики	Стандартная или средняя доза	ВТЭ, кровотечение, смертность
<i>Вопрос 4</i>	Пациенты с COVID-19	Продленная профилактика (45 дней)	10 дней (или ограничение сроком госпитализации)	ВТЭ, кровотечение, смертность
<i>Вопрос 5</i>	Пациенты с COVID-19	Профилактика антиагрегантами	Не использование профилактики антиагрегантами	ВТЭ, кровотечение, смертность
<i>Вопрос 6</i>	Пациенты с COVID-19	Комбинация химической и механической профилактики	Химическая профилактика	ВТЭ, кровотечение, смертность
<i>Вопрос 7</i>	Пациенты с COVID-19 и объективно подтвержденной ВТЭ	НМГ, фондапаринукс, ПОАК	НФГ	Рецидивирующий ВТЭ, кровотечение, смертность
<i>Вопрос 8</i>	Пациенты с COVID-19 и объективно подтвержденной ВТЭ	Тромболитическая терапия	Только антикоагулянты	Рецидивирующий ВТЭ, кровотечение, смертность
<i>Вопрос 9</i>	Пациенты с COVID-19 и объективно подтвержденной ВТЭ, находящиеся на стандартной или средней дозе профилактики	125-130% доза НМГ или НФГ	Максимальная разрешенная доза НФГ, НМГ, фондапаринукса, ПОАК	Рецидивирующий ВТЭ, кровотечение, смертность
<i>Вопрос 10</i>	Пациенты с COVID-19 и объективно подтвержденной ВТЭ, находящиеся на лечебной дозе антикоагулянтов	125-130% доза НМГ или НФГ	Максимальная разрешенная доза НФГ, НМГ, фондапаринукса, ПОАК	Рецидивирующий ВТЭ, кровотечение, смертность
<i>Вопрос 11</i>	Пациенты с COVID-19	Рутинный ультразвуковой скрининг	Отсутствие рутинного ультразвукового скрининга	Симптоматический ВТЭ
<i>Вопрос 12</i>	Пациенты с COVID-19	Быстро повышающийся D-димер	Стандартно повышенный D-димер	Чувствительность, специфичность, ложно-отрицательный, ложно-положительный, эффективность
<i>Вопрос 13</i>	Пациенты с COVID-19	Фибриноген, АЧТВ, ПТВ, МНО, ТВ, антитромбин, Фактор VIII, тромбозластография, ДВС-синдром	D-димер	Чувствительность, специфичность, ложно-отрицательный, ложно-положительный, эффективность



### *Разработка целей и задач исследования и систематический поиск ответов на сформулированные вопросы*

Прежде всего, комитет предложил для обсуждения и поделился по e-mail вопросами представляющими клинический интерес. Вопросы затем были сформулированы в формате PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcome) и каждый из них был обсуждён во время проведения первой телеконференции. Первоначально были подготовлены восемнадцать вопросов PICO, но комитет предпочёл сфокусироваться на 13 для настоящей версии руководства (Таблица 1). Комитет был также разбит на пары, каждой из которых были направлены два или три вопроса PICO. Затем эти пары провели исчерпывающие поиски с использованием базы MEDLINE через PubMed, Ovid, Embase и Кокрановский контролируемый реестр исследований. Стратегия поиска и детали результатов поиска для каждого из вопросов PICO показаны в диаграмме PRISMA, доступной в Приложении-1. Стратегии поиска и критерии включения являются не строгими, учитывая предполагаемый низкий уровень доказательной базы к тому времени как они были сформулированы.

### *Выборка исследований и оценка доказательной базы*

Скрининг и полнотекстовая выборка были продублированы работой в парах. Не были доступны ни мета-анализы, ни рандомизированные контролируемые исследования. Большая часть доказательной базы включала в себя ретроспективные когорты пациентов и серии клинических случаев. Таким образом, никакие из доступных и прямо или косвенно связанных с темой литературных источников не могли обеспечить достаточной доказательной базы для разработки рекомендаций или таблицы, сравнивающей силу и качество рекомендаций. Комитет согласился, что пациенты с COVID-19 являются, по-видимому, уникальным контингентом пациентов, риск развития



тромботических осложнений у которых, согласно меняющимся доказательствам, выше, чем у других госпитализированных остро заболевших пациентов широкого профиля или пациентов ОРИТ. Когда доказательств этому (пускай и очень низкого качества) было набрано достаточно для адаптации существующих утверждений в проекте руководства, комитет внёс изменения в них и в существующие утверждения из руководств CHEST.<sup>19,20</sup> Когда же это было невозможно, комитет просто обращался к существующим руководствам и корректировал формулировку утверждений с учетом специфики данного контингента пациентов. Таким образом, все утверждения в данном документе являются мнениями экспертов. Когда предполагаемая польза перевешивала предполагаемый риск, комитет предпочитал «рекомендовать» конкретное вмешательство. Когда баланс между пользой и риском был менее очевидным, комитет предпочитал только «предположить» применить таковое.

#### *Методика по достижению консенсуса*

Результаты поиска и рекомендации, написанные парами комитета на каждый вопрос PICO затем были представлены всем членам комитета. Во время телеконференции данные предложения были рассмотрены и после переписаны с учётом полученной комитетом информации. После этого была проведена ещё одна конференция с участием всех членов, необходимая для предоставления дополнительных комментариев участников и уточнения их вклада в работу. Все члены комитета, принявшие участие в разработке предложений были включены в первый раунд модифицированного исследования Delphi. Модифицированная технология Delphi является широко распространённым методом для выработки консенсуса среди экспертов.<sup>24</sup> Для того, чтобы достичь консенсуса априори было принято решение провести до трёх раундов анонимного голосования по каждому варианту рекомендации,



какая бы ни была первой, при условии, если консенсуса не удастся достигнуть раньше (априори определив консенсус как соглашение  $\geq 80\%$  участников с минимальной величиной ответивших так, а не иначе в 80%). Исследование включило в себя предложения, разработанные всеми членами комитета и было подготовлено и проанализировано председателем комитета, а также разослано всем участникам координатором по проектам, которого назначило сообщество CHEST. Координатор подытожил результаты исследования и сообщил о них комитету, при этом при подсчете консенсусных голосов все они были анонимными. Результаты исследования были представлены всем членам комитета и были обсуждены на телеконференции. Участие в исследовании со стороны членов комитета было 100% и консенсус был достигнут по всем положениям. Были, однако, несколько комментариев, касающихся необходимости разъяснения отдельных формулировок и соблюдения единообразия в тексте. Последующее обсуждение и редакция утверждений потребовали повторного разбора исследований, включая разбор 14 из первоначальных 21 утверждений в которых комитет уточнил формулировки и к которым сделал примечания, также было принято одно новое утверждение. Участие в этом исследовании было 100% и консенсус после второго исследования был достигнут по всем 22 утверждениям

## **Результаты и Обсуждение**

### *Частота и распространенность ВТЭ у Госпитализированных пациентов с COVID-19.*

Мы обнаружили 11 исследований, в которых сообщалось о частоте встречаемости ВТЭ у пациентов с диагнозом COVID-19 (Таблица 2.)<sup>4-14,25</sup> Все 11 носили характер наблюдения с высоким риском ошибки выборки и восемь из 11 были ретроспективными. Эти исследования включили в себя 1373 пациента в целом, причем большинство из них (800 [58%]) находились на





лечении в ОРИТ. Еще в одном исследовании сообщалось о 40% (407 из 1 099) пациентов, лечившихся стационарно с высоким риском развития ВТЭ согласно шкале рисков Падуи, но не сообщалось о частоте развития ВТЭ.<sup>26</sup> Это исследование, однако, обладало серьёзными недостатками (например, у 8% пациентов не был указан точный возраст, а также не было сообщено о недостающих значениях некоторых других переменных). Показатели распространённости заболеваемости ТЕ представлены в [Таблицах 3 и 4](#). Учитывая гетерогенность исследований, было принято решение не проводить анализ на основе всего массива данных.

Качественный обзор 11 исследований сообщающих о распространённости и частоте представлен в [Таблице 2](#). Процедуры отбора пациентов отличались от исследования к исследованию и зачастую не были очевидны. Детальное описание порядка обследования также отсутствовало в большинстве исследований. В некоторых исследованиях сообщалось только о ТГВ.<sup>4,12,14</sup> И только пять исследований были направлены конкретно на определение эмболии в системе легочной артерии: субсегментарно или более проксимально<sup>5,6,9,10,13</sup>, а детальную информацию о локализации ТГВ представили лишь 3 исследования.<sup>6,9,20</sup> Универсальный скрининг случаев также отличается от исследования к исследованию, и во многих случаях, исходы оцениваются у пациентов, все еще находящихся на госпитализации. Средняя продолжительность госпитализации и/или койко-день на который проведены КТ-ангиография легких или УЗИ вен нижних конечностей также разнятся. Наконец, уровень тромбопрофилактики в китайских госпиталях, по некоторым исследованиям<sup>26,27</sup>, опускался до отметки 20%, что влияет на интерпретацию количества случаев у выборки китайских пациентов с COVID-19.

Таблица 2. Характеристика исследований, сообщающих о распространенности и заболеваемости ВТЭ среди пациентов с COVID-19

Источник	Дизайн исследования	Страна	Количество участвующих центров	Обзоры коллег	Отбор пациентов	Тромбопрофилактика	Размер выборки (ОРИТ/неОРИТ)	Возраст	Скрининг ВТЭ	Рассмотрение исходов
<b>Cui и др.</b>	Ретроспективное когортное	Китай	1	Есть	Неясен	Не проводилась	81/ Не указывался	Средний, 60	Да	Не сообщается
<b>Klok и др.</b>	Ретроспективное когортное	Нидерланды	3	Есть	Непрерывная госпитализация в ОРИТ	Надропарин (дозировка по весу) <sup>a</sup>	184/ Не указывался	Средний, 64	Нет	Не сообщается
<b>Helmes и др.</b>	Ретроспективное когортное	Франция	2	Есть	Непрерывная госпитализация в ОРИТ	105/150 (70%) гепарин в профилактических дозах	150/ Не указывался	Медианный, 63	Нет	Не сообщается
<b>Ranucci и др.</b>	Ретроспективное когортное	Италия	1	Есть	Неясен	Средние дозы надропарина <sup>b</sup>	16/ Не указывался	Медианный, 61	Не сообщается	Не сообщается
<b>Spiezia и др.</b>	Ретроспективное когортное	Италия	1	Есть	Непрерывная госпитализация в ОРИТ	Антикоагулянтная профилактика	22/ Не указывался	Средний, 67	Не сообщается	Не сообщается
<b>Litjos и др.</b>	Ретроспективное когортное	Франция	2	Есть	Непрерывная госпитализация в ОРИТ	8/26 (31%) гепарин в профилактических дозах; 18/26 (69%) гепарин в терапевтических дозах	26/ Не указывался	Медианный, 68	Да	Не сообщается
<b>Lodigiani и др.</b>	Ретроспективное когортное	Италия	1	Есть	Непрерывная госпитализация в госпитале	42/61 (69%) гепарин в профилактических дозах; 17/61 (28%) профилактические дозы гепарина с поправкой на вес; 2/61 (3%) гепарин в терапевтических дозах	61/327	Медианный, 66	Нет	Не сообщается
<b>Poissy и др.</b>	Ретроспективное когортное	Франция	1	Есть	Непрерывная госпитализация в ОРИТ	Не сообщается <sup>c</sup>	107/ Не указывался	Медианный, 57	Не сообщается	Не сообщается
<b>Thomas и др.</b>	Ретроспективное когортное	Объединенное королевство	1	Есть	Непрерывная госпитализация в ОРИТ	Гепарин в профилактических дозах с поправкой на вес	63/ Не указывался	Средний, 59	Нет	Не сообщается
<b>Middeldorp и др.</b>	Ретроспективное когортное	Нидерланды	1	Есть	Непрерывная госпитализация в госпитале	Надропарин (в профилактических дозах с поправкой на вес) <sup>d,e</sup>	75/123	Средний, 61	Частично <sup>f</sup>	Да
<b>Xu и др.</b>	Ретроспективное когортное	Китай	1	Нет	Неясен	Антикоагулянтная профилактика у	15/123	Средний, 52	Частично <sup>h</sup>	Не сообщается

- <sup>a</sup> В период проведения исследования, доза тромбопрофилактики надропарином была удвоена в 2 из 3 участвующих центров; 17 из 184 (7,2%) пациентов на терапевтических дозах антикоагулянтов во время госпитализации.
- <sup>b</sup> Надропарин в режиме дозирования 4000 Ед дважды в день увеличили до 6000 Ед дважды в день (или 8000 Ед дважды в сутки если ИМТ  $\geq$  35) у всех пациентов после проведения тестов на коагуляцию и вязкость крови.
- <sup>c</sup> Ко времени поставки диагноза, среди пациентов с развившейся легочной тромбоэмболией, 20 получали гепарин в профилактических дозах, 1 – гепарин в терапевтической дозе, и 1 – антагонист витамина К с нормальным МНО.
- <sup>d</sup> Семи из 75 (9,3%) пациентов в ОРИТ и 12 из 123 (10%) пациентов, не находящихся в ОРИТ, была продолжена терапия антикоагулянтами по показаниям, выявленным при поступлении в стационар; ни у кого из них не развилась ВТЭ
- <sup>e</sup> В период проведения исследования, доза тромбопрофилактики надропарином была удвоена для госпитализированных в ОРИТ.
- <sup>f</sup> Ультразвуковой скрининг ТГВ нижних конечностей проводился у 38 из 75 (51%) пациентов в критическом состоянии и у 17 из 123 (14%) пациентов, не госпитализированных в ОРИТ.
- <sup>g</sup> Пациенты с оценкой 4 по шкале Padua расценивались как относящиеся к группе риска ВТЭ; «рутинная тромбопрофилактика» проводилась всем 15 (100%) пациентам, госпитализированным в ОРИТ и 26 из 123 находящимся на лечении в остальных отделениях госпиталя.
- <sup>h</sup> Ультразвуковой скрининг ТГВ нижних конечностей был проведен всем больным в критическом состоянии; пациентам, не госпитализированным в ОРИТ, он не проводился.

Таблица 3 Распространенность и заболеваемость ВТЭ среди пациентов в критическом состоянии с COVID-19

Источник	Срок пребывания на момент поставки диагноза	Количество все еще госпитализированных на конец исследования	Изолированный ТГВ нижних конечностей	Изолированный проксимальный ТГВ нижних конечностей	Легочная эмболия ± ТГВ	Проксимальная легочная эмболия ± ТГВ	Массивное кровотечение	Смертность
<b>Cui и др.</b> <sup>4</sup>	Не сообщается	Не сообщается	20/81 (25%)	Не сообщается	Не сообщается	Не сообщается	Не сообщается	8/81 (10%)
<b>Klok и др.</b> <sup>6,7</sup>	Медианный, 14 дней	65/184 (35%)	1/184 (0,5%)	1/184 (0.5%)	65/184 (35%)	46/184 (25%)	Не сообщается	41/184 (22%)
<b>Helmes и др.</b> <sup>5</sup>	Средний, 9.6 дня	100/150 (67%)	3/150 (2.0%)	Не сообщается	25/150 (17%)	22/150 (15%)	4/150 (2.7%)	13/150 (8.7%)
<b>Rapucci и др.</b> <sup>25</sup>	Не сообщается	3/16 (19%)	0	0	0	0	Не сообщается	7/16 (44%)
<b>Spiezza и др.</b> <sup>12</sup>	Не сообщается	Не сообщается	5/22 (23%)	Не сообщается	Не сообщается	Не сообщается	Не сообщается	Не сообщается
<b>Litjos и др.</b> <sup>8</sup>	Не сообщается	7/26 (27%)	14/26 (54%) <sup>a</sup>	Не сообщается	6/26 (23%) <sup>b</sup>	Не сообщается	Не сообщается	3/26 (12%)
<b>Lodigiani и др.</b> <sup>9</sup>	Медианный, 18 дней	13/61 (21%)	1/61 (1.6%)	Не ясно <sup>c</sup>	2/61 (3.3%)	Не сообщается	Не сообщается	Не сообщается <sup>d</sup>
<b>Poissy и др.</b> <sup>11</sup>	Не сообщается	22 (107%)	2/107 (1.9%)	Не сообщается	22/107 (21%)	Не ясно	Не сообщается	15/107 (14%)
<b>Thomas и др.</b> <sup>13</sup>	Медианный, 8 дней	28 (62%)	0	0	5/62 (8.1%)	4/62 (6.5%)	Не сообщается	10/62 (16%)
<b>Middeldorp и др.</b> <sup>10</sup>	Медианный, 15 дней	Не сообщается <sup>e</sup>	23/75 (31%)	14/75 (19%)	11/75 (15%)	10/75 (13%)	Не сообщается	Не сообщается <sup>f</sup>
<b>Xu и др.</b> <sup>14</sup>	Не сообщается	Не сообщается	3/15 (20%)	Не сообщается	Не сообщается	Не сообщается	Не сообщается	Не сообщается

<sup>a</sup> Шесть пациентов на тромبوпрофилактике на профилактических дозах; 7 на тромبوпрофилактике в терапевтических дозах, тромبوпрофилактическая доза на пациента не сообщается

<sup>b</sup> Шесть из 14 пациентов на тромبوпрофилактике в терапевтических дозах

<sup>c</sup> В опубликованной статье непоследовательные данные о дистальном или проксимальном ТГВ

<sup>d</sup> Во всей исследуемой популяции, 92 из 388 (24%) пациентов умерли

<sup>e</sup> Во всей исследуемой популяции 16 из 198 (8%) пациентов все еще были госпитализированы к моменту анализа данных

<sup>f</sup> Во всей исследуемой популяции 38 из 198 (19%) пациентов умерли

Таблица 4 Распространенность и заболеваемость ВТЭ среди больных средней степени тяжести с COVID-1

Источник	Срок пребывания на момент поставки диагноза	Количество все еще госпитализированных на конец исследования	Изолированный ТГВ нижних конечностей	Изолированный проксимальный ТГВ нижних конечностей	Легочная эмболия ± ТГВ	Проксимальная легочная эмболия ± ТГВ	Массивное кровотечение	Смертность
<b>Lodigiani и др.<sup>9</sup></b>	Медианная, 9 дней	13/327 (4%)	4/327 (1.2%)	3 /327 (0.9%)	8/327 (2.4%)	Не сообщается	Не сообщается	Не сообщается <sup>a</sup>
<b>Middeldorp и др.<sup>10</sup></b>	Медианная, 4 дня	Не сообщается <sup>b</sup>	2/123 (1.6%)	0/124	2/123 (1.6%)	1/123 (0.8%)	Не сообщается	Не сообщается <sup>c</sup>
<b>Xu и др.<sup>14</sup></b>	Не сообщается	Не сообщается	1/123 (0.8%)	Не сообщается	Не сообщается	Не сообщается	Не сообщается	Не сообщается

<sup>a</sup> Во всей исследуемой популяции 92 из 388 (24%) пациента умерли

<sup>b</sup> Во всей исследуемой популяции 16 из 198 (8%) пациентов все еще были госпитализированы на момент анализа данных

<sup>c</sup> Во всей исследуемой популяции 38 из 198 (19%) пациентов умерли



### *Профилактика ВТЭ*

Комитет прежде всего указал на необходимость профилактики ВТЭ у госпитализированных больных в острой стадии (находящихся в обычных отделениях госпиталей) и больных в критическом состоянии (которым необходимо наблюдение в условиях ОРИТ) COVID-19. Наш поиск обнаружил три одно-центровых исследования, сообщающих об оценке заболеваемости ВТЭ у пациентов со средней степенью тяжести заболевания. (Таблица 2 и 4).<sup>9,10,14</sup> Ни одно из исследований не предоставляет сравнение профилактики антикоагулянтами и плацебо, или сравнение разных лекарств и их доз. Большинство пациентов, включенных в указанные исследования, получали антикоагулянты в профилактических или более высоких дозах. Lodigiani и др.<sup>9</sup> сообщили о совокупной заболеваемости венозными и артериальными тромбоэмболическими осложнениями в 6,6% случаев в течение госпитализации.

Всего у 2,4% развилась эмболия легких, и у 0,9% пациентов диагностирован симптоматический изолированный проксимальный ТГВ нижних конечностей. По сообщениям Middeldorp и др.<sup>10</sup>, совокупная заболеваемость симптоматическим ВТЭ была 9,2% на 14-ый день, у одного пациента развилась эмболия легочной артерии в проксимальном отделе, у еще одного – субсегментарная эмболия лёгочной артерии и у двух – дистальный ТГВ. Хи и др.<sup>14</sup> сообщают об одном случае ТГВ (0,8%) на 123 пациентов, среди пациентов, госпитализированных в общие отделения госпиталей.

Обращает внимание что большинство пациентов с COVID-19 были бы презентативными для хотя бы одного из трех ориентирующих рандомизированных контролируемых исследования антикоагулянтной тромбопрофилактики у остро больных стационарных пациентов.<sup>28-30</sup> В этих исследованиях, пропорция между пациентами с симптоматическим ТГВ или любым ТГВ с 14 по 21 день была 0,3% к 1,0% и 2,8 к 5,6% соответственно.<sup>28-</sup>



<sup>30</sup> Из-за того, что заболеваемость ВТЭ у остро больных госпитализированных пациентов слишком низкая (ниже 1% без тромбопрофилактики), для объяснения антикоагулянтной тромбопрофилактики – и подвержения риску кровотечения для каждого пациента, <sup>19</sup> были разработаны некоторые уровни стратификации рисков для идентификации стационарных пациентов с более высоким риском развития ВТЭ. Шкалы риска The Padua и IMPROVE наиболее применимы <sup>31,32</sup>, но обе они показали гетерогенную избирательную эффективность во внешних валидных исследованиях <sup>32-40</sup> и им не хватает валидности в зависимых исследованиях. Основываясь на том, что стационарные пациенты с COVID-19 находятся на палатном режиме, иммобилизация, как основной фактор риска ВТЭ, влияет на многих госпитализированных больных коронавирусной инфекцией. Инфекционное заболевание само по себе является дополнительным фактором риска возникновения ВТЭ, <sup>42</sup> о чем нам приходится говорить и в случае пациентов с COVID-19. Беря во внимание все эти факторы риска и то, что текущие оценки заболеваемости ВТЭ у не-критически больных с COVID-19 намного больше 1% на антикоагулянтной тромбопрофилактике, комитет полагает, что все госпитализированные пациенты с COVID-19 в зоне повышенного риска возникновения ВТЭ. Мы, все же, высказываемся против индивидуализированной оценки рисков ВТЭ и предлагаем антикоагулянтную тромбопрофилактику для всех госпитализированных пациентов с COVID-19 при отсутствии противопоказаний.

**1. При отсутствии противопоказаний у госпитализированных пациентов с острой формой COVID-19 мы предлагаем антикоагулянтную тромбопрофилактику вместо отсутствия антикоагулянтной тромбопрофилактики.**



Наши поиск обнаружил 11 исследований оценки заболеваемости или распространенности ВТЭ среди больных COVID-29 в критическом состоянии (Таблица 2 и 3).<sup>4-14,25</sup> Ни одно из исследований не позволяет сравнить применение для тромбопрофилактики антикоагулянтов и плацебо, или применение различных медикаментов. Пропорция между больными COVID-19 в критическом состоянии с диагностированной ВТЭ на хотя бы стандартных дозах антикоагулянтной тромбопрофилактики ранжируется от 0% до 54%<sup>5-14,25</sup>; представленная совокупная заболеваемость ВТЭ во время госпитализации ранжируется от 20% до 59%.<sup>7,10,11,13</sup> Единственное одноцентровое ретроспективное когортное исследование 449 госпитализированных больных в Тонжийском госпитале в городе Ухань предполагает, что гепарин в профилактической дозе ассоциируется с абсолютным снижением смертности у 24% пациентов с коагулопатией, вызванной сепсисом (sepsis induced coagulopathy, SIC) в сравнении со случаями, когда антикоагулянтная тромбопрофилактика не проводилась.<sup>27</sup> У менее тяжелых пациентов не было выявлено различий в уровне смертности. Учитывая, что низкомолекулярные гепарины (НМГ) в профилактических дозах не снижают уровень смертности, основываясь на рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях на больных ХОБЛ в критическом состоянии,<sup>43</sup> изменение уровня смертности у пациентов с COVID-19 является поразительным. Но все же, у исследования есть несколько больших ограничений. Лишь у 22% пациентов проводилась тромбопрофилактика; тромбопрофилактика проводилась гепарином, длилась  $\geq 7$  дней, что может представлять собой смещение времени смерти; анализ не был скорректирован на другие возможные неопределенные переменные.

Среди больных в критическом состоянии без COVID-19, риск неэффективности антикоагулянтной тромбопрофилактики в рандомизированном контролируемом исследовании ранжируется от 6% до





16%.<sup>43-45</sup> Заболеваемость ВТЭ в когортных исследованиях среди больных в критическом состоянии варьируется в зависимости от популяции пациентов.<sup>19</sup> Объединённый риск оценивается в мета-анализах по-разному с точки зрения преимуществ и вреда антикоагулянтной тромбопрофилактики у больных в критическом состоянии без COVID-19,<sup>19,22,46</sup> но практические рекомендации последовательно настаивают на применении НМГ (или нефракционированных гепаринов (НФГ)).<sup>19,22</sup> Мы рекомендуем антикоагулянтную терапию всем пациентам в критическом состоянии с COVID-19, потому что текущие данные говорят, что коэффициент отказа от тромбопрофилактики у больных в критическом состоянии с COVID-19 кажется выше чем в рандомизированных контролируемых исследованиях, оценивающих антикоагулянтную тромбопрофилактику у пациентов в критическом состоянии без COVID-19, и, в конце концов, такой же, как коэффициент отказа в проспективных когортных исследованиях среди пациентов критическом состоянии с тяжелым сепсисом и септическим шоком.<sup>47</sup>

**2. При отсутствии противопоказаний у тяжелобольных пациентов с COVID-19 мы рекомендуем антикоагулянтную тромбопрофилактику, вместо отсутствия антикоагулянтной тромбопрофилактики.**

*Выбор конкретного препарата:* мы не нашли исследований позволяющих сравнить разные антикоагулянты для тромбопрофилактики у больных со средней степенью тяжести течения COVID-19. НМГ, НФГ, фондапаринукс, и прямые оральные антикоагулянты ( DOACs) оценивались по-отдельности в рандомизированных исследованиях тромбопрофилактики у больных в состоянии средней степени тяжести без COVID-19.<sup>22</sup> В сравнении с плацебо, тромбопрофилактика парентеральными антикоагулянтами с НМГ или фондапаринуксом снижает риск симптоматической легочной эмболии или



любого ТГВ.<sup>22</sup> Объединенные результаты отражают отсутствие статистически значимого различия между симптоматическим ТГВ, массивным кровотечением или смертностью.<sup>22</sup> Отсутствие разницы в критических исходах продемонстрировано в рандомизированном исследовании, сравнивающем НМГ и НФГ; ни одно рандомизированное исследование не сравнивало фондапаринукс с НМГ/НФГ.<sup>22</sup>

В сравнении с НМГ, ПОАК не снижают риска легочной эмболии или симптоматического ТГВ, но ассоциируются с повышенным риском массивного кровотечения (ОР, 1.70; 95% ДИ 1.02-2.82).<sup>48</sup> Однако, комитет рекомендует использование НМГ, фондапаринукса или НФГ, нежели ПОАК у госпитализированных пациентов со средней степенью тяжести течения COVID-19. Основываясь на том, что в условиях дефицита среднего медперсонала работа с НМГ или фондапаринуксом проще, так как необходима всего одна инъекция в день, а также, что возможный риск гепарин-индуцированной тромбоцитопении ниже при их использовании в сравнении с НФГ, мы скорее предлагаем НМГ и фондапаринукс вместо НФГ для лечения пациентов со средней степенью тяжести COVID-19.

**3. У госпитализированных в острой форме пациентов с COVID-19 мы предлагаем антикоагулянтную тромбопрофилактику с использованием низкомолекулярного гепарина (НМГ) или фондапаринукс вместо антикоагулянтной тромбопрофилактики нефракционированным гепарином (НФГ); и мы рекомендуем антикоагулянтную тромбопрофилактику с помощью НМГ, фондапаринукса или НФГ вместо антикоагулянтной тромбопрофилактики с прямым пероральным антикоагулянтом (ПОАК).**

Примечания: Экспертная группа отдает предпочтение НМГ и фондапаринуксу перед НФГ, чтобы ограничить количество вовлеченного персонала. Комитет предостерегает от использования ПОАК у этих пациентов из-за высокого



риска быстрого клинического ухудшения. Кроме того, вполне вероятно, что многие из этих пациентов будут получать сопутствующую терапию (противовирусные препараты или другие исследуемые методы лечения), которые могут значительно повлиять на фармакодинамику и, следовательно, на риск кровотечения, связанный с ПОАК.

Мы не нашли исследований, позволяющих сравнить применение разных антикоагулянтов для тромбопрофилактики у больных в критическом состоянии с COVID-19. НМГ и НФГ единственные антикоагулянты, которым была дана оценка в рандомизированных исследованиях тромбопрофилактики у пациентов в критическом состоянии без COVID-19. Именно поэтому комитет рекомендует использование именно НМГ и НФГ вместо фондапаринукса или прямых оральных антикоагулянтов. Обобщенные результаты трех рандомизированных контролируемых исследований не показали различий между НМГ и НФГ при симптоматическом ТГВ, массивном кровотечении или смертности.<sup>19,22</sup> Исследование Профилактика Тромбоэмболии в ОРИТ (The Prophylaxis for Thromboembolism in Critical Care Trial – PROTECT) включившее 3746 случаев пациентов в критическом состоянии показало более низкий риск возникновения симптоматической легочной эмболии при использовании дальтепарина в дозе 5000 ЕД/сут, в сравнении с использованием НФГ 5000 ЕД 2 раза в сутки (ОР, 0.51; 95% ДИ, 0.30-0.88).<sup>44</sup> И хотя это различие встречалось лишь в 19 случаях, комитет предлагает НМГ вместо НФГ для использования у пациентов в критическом состоянии с COVID-19, потому что НМГ имеют дополнительные преимущества перед НФГ, такие как: потенциально более низкий риск гепарин-ассоциированной тромбоцитопении и меньшая вовлеченность среднего медперсонала, благодаря режиму дозирования - 1 инъекция в сутки.

**4. У тяжелобольных пациентов с COVID-19 мы предлагаем антикоагулянтную тромбопрофилактику с использованием НМГ вместо**



**антикоагулянтной тромбопрофилактики с помощью НФГ; и мы рекомендуем антикоагулянтную тромбопрофилактику с помощью НМГ или НФГ вместо антикоагулянтной тромбопрофилактики с фондапаринуксом или ПОАК**

Примечания: Экспертная группа отдает предпочтение НМГ перед НФГ, чтобы ограничить воздействие на персонал. Группа настоятельно предостерегает от использования ПОАК у пациентов в критическом состоянии из-за их гемодинамической нестабильности, высокой вероятности лекарственного взаимодействия и высокой частоты острого повреждения почек у этих пациентов. Кроме того, имеется недостаточно данных о применении антикоагулянтной тромбопрофилактики даже у пациентов в критическом состоянии, не страдающих COVID.

Наш поиск литературы не выявил каких-либо рандомизированных исследований, оценивающих эффективность и безопасность аспирина (или любого другого антиагрегантного препарата) для профилактики ВТЭ у пациентов с COVID-19, нуждающихся в госпитализации. Из-за отсутствия прямых доказательств группа авторов рекомендаций решила рассмотреть косвенные доказательства, доступные из систематических обзоров рандомизированных контролируемых исследований, проведенных у пациентов, не страдающих COVID-19. Сотрудничество специалистов по антитромбоцитарным исследованиям подготовило подробный обзор рандомизированных исследований для определения эффективности антитромбоцитарной терапии для профилактики ВТЭ. Они сообщили о небольшом снижении вероятности выявления ТГВ у пациентов с высоким риском заболеваний. В отличие от систематических обзоров, которые показали, что гепарины снижают риск развития ПЭ (ОР 0,59; 95% ДИ, 0,45-0,78), симптоматического проксимального ТГВ (ОР 0,28; 95% ДИ 0,06- 1,37) и симптоматического дистального ТГВ (ОР 0,75; 95% ДИ , 0,17–3,34).<sup>22</sup>



Основываясь на косвенных сравнениях, мы ожидаем, что чистая польза от тромбопрофилактики антикоагулянтами у пациентов с COVID-19, нуждающихся в госпитализации, будет значительно больше, чем польза от аспириновой тромбопрофилактики. Следовательно, мы не рассматриваем антиагреганты как разумную альтернативу антикоагулянтной тромбопрофилактике у этих пациентов по поводу ВТЭ.

**5. Мы не рекомендуем использовать антиагреганты для профилактики ВТЭ у госпитализированных пациентов в критическом состоянии или с острой формой COVID-19.**

*Режим дозирования для антикоагулянтной тромбопрофилактики:* Мы не нашли исследований, в которых сообщалось бы о сравнении одного конкретного режима антикоагулянтной тромбопрофилактики с другим. В одном ретроспективном исследовании сообщалось о снижении смертности при приеме гепарина в профилактических дозах (большинство из них на 40-60 мг эноксапарина в день) по сравнению с отсутствием профилактики в тщательно отобранной группе пациентов ОРИТ <sup>27</sup>. К сожалению в этом исследовании имеется смешение показаний для профилактики и отсутствуют поправки на кофакторы в конкретном анализе, который обнаружил разницу в смертности при приеме гепарина. Для всех участников этого исследования не было различий в смертности, связанной с профилактикой гепарином. В одноцентровом ретроспективном исследовании 2773 пациентов, из которых 786 (28%) получали антикоагулянты в лечебных дозах, внутрибольничная летальность была одинаковой для пациентов, получавших антикоагулянты, и пациентов, не получавших антикоагулянты (22,5% против 22,8%). <sup>50</sup> Среди пациентов, которым выполнялась искусственная вентиляция легких, госпитальная смертность была ниже у пациентов, получавших антикоагулянты (29%, средняя выживаемость 21 день), чем у тех, кто не



получал антикоагулянты (63%, средняя выживаемость 9 дней). В многопараметрической модели пропорциональных рисков Кокса более длительная терапевтическая антикоагуляция была связана со снижением риска смерти. Риск большого кровотечения составлял 3% и 1,9% у пациентов с антикоагулянтами и без антикоагуляции соответственно. Следует отметить, что легочное кровотечение не входило в определение большого кровотечения, а частота ВТЭ не сообщалась. Хотя это исследование является гипотезой и поддерживает обоснование для рандомизированных контролируемых исследований по оценке тромбопрофилактики в терапевтических дозах, оно не должно рассматриваться как руководство к действию из-за своих ограничений. Во-первых, авторы не указали антикоагулянты, показания для введения лечебных доз и получали ли пациенты без лечебных доз профилактические дозы антикоагулянтов. Во-вторых, результаты могут быть искажены временными погрешностями, погрешностями в показаниях к и другими остаточными погрешностями. Наконец, средняя продолжительность антикоагуляции составляла 3 дня, что ставит под сомнение достоверность значительного снижения смертности, наблюдаемого среди пациентов, которым была выполнена искусственная вентиляция легких.

Несколько исследований предоставляют данные, которые имеют косвенное отношение. В ретроспективном наблюдательном отчете о 16 пациентах интенсивной терапии (все с механической вентиляцией легких и с диагнозом ОРДС) сообщалось об отсутствии событий ВТЭ у пациентов, у которых проводилась тромбопрофилактика, титрованная по данным лабораторных исследований свертывания крови и скорректированная с учетом ИМТ.<sup>25</sup> Они использовали НМГ, концентрат антитромбина и клопидогрель, и данных о частоте кровотечений не было. В нескольких других исследованиях сообщается о высоких показателях ВТЭ, несмотря на стандартную профилактику у пациентов с COVID-19 в критическом состоянии <sup>6,12,14</sup>



Поскольку все выявленные исследования частоты ВТЭ и режимов антикоагулянтной тромбопрофилактики для госпитализированных пациентов с COVID-19 являются наблюдательными с отдельными группами, окончательная интерпретация затруднена. Похоже, что у интубированных пациентов в критическом состоянии с COVID-19 может развиться глубокая коагулопатия и образование тромбов с высокой скоростью, несмотря на профилактику. Хотя корректировка профилактики с помощью исследований показателей свертывания крови кажется разумной, конкретные протоколы систематически не изучались, а частота кровотечений не сообщалась. Следует отметить, что в нескольких исследованиях сообщалось, что тяжелобольные пациенты с COVID-19 имеют высокий риск кровотечения на основе шкалы риска кровотечений IMPROVE.<sup>14,26</sup> Пока у нас не будет больше данных, точная оценка риска и пользы профилактики ВТЭ по сравнению с кровотечением, особенно на фоне увеличения дозы антикоагулянтов, тромбопрофилактика сверх стандартной дозировки невозможна.

В недавнем руководстве были рассмотрены данные о сепсис-индуцированной коагулопатии (СИК) и ДВС у пациентов без COVID-19.<sup>23</sup> Авторы отметили, что СИК/ДВС может привести к протромботической коагулопатии. Они пришли к выводу, что корректировка стандартной тромбопрофилактики при наличии СИК/ДВС остается спорной, но может быть рассмотрена. Вызывает ли COVID-19 другой или более глубокий тип СИК/ДВС, остается неизвестным, но даже если предположить, что он похож на СИК/ДВС без COVID-19, оптимальный подход к антикоагулянтной тромбопрофилактике остается неопределенным.

**6. У госпитализированных пациентов с острой формой COVID-19 мы рекомендуем профилактические дозы антикоагулянтов по сравнению с промежуточными (НМГ дважды в сутки или возрастающими дозами в**



**зависимости от веса) или полной лечебной дозой в соответствии с существующими рекомендациями.**

Примечания: Хотя существует некоторая обеспокоенность повышенным риском ВТЭ у госпитализированных пациентов с COVID-19, недостаточно данных, чтобы оправдать антикоагулянтную тромбопрофилактику повышенной интенсивности в отсутствие рандомизированных контролируемых исследований.

**7. У пациентов в критическом состоянии с COVID-19 мы предлагаем тромбопрофилактику в стандартной дозе НМГ по сравнению с промежуточной (НМГ два раза в сутки или повышенная дозировка в зависимости от веса) или полной лечебной дозой в соответствии с существующими рекомендациями.**

Примечания: Несмотря на то, что существуют неофициальные данные и данные наблюдений, которые предполагают повышенный риск ВТЭ у критически больных пациентов с COVID-19, неясно, имеют ли наиболее тяжелые пациенты с COVID-19 другой уровень риска ВТЭ, чем другие тяжелобольные в ОРИТ нехирургического профиля. Также недостаточно данных относительно риска кровотечений в этой популяции, и, учитывая тяжесть заболевания, столь же вероятно, что тяжелобольные пациенты с COVID-19 имеют высокий риск кровотечений. Наконец, неясно, имеет ли эта популяция более высокий риск ВТЭ при проведении стандартной тромбопрофилактики в соответствии с существующими рекомендациями.

*Продолжительность тромбопрофилактики:* наш поиск не выявил исследований, в которых сообщалось о частоте ВТЭ или сильных кровотечений после выписки из больницы у пациентов с COVID-19. У пациентов без COVID значительная часть случаев ВТЭ, связанных с госпитализацией, происходит после выписки. <sup>28-30,51</sup> Антикоагулянтная тромбопрофилактика до 45 дней после выписки снижает риск ВТЭ после





госпитализации (ОР 0,61; 95% ДИ 0,44 -0,83), но увеличивает риск большого кровотечения (ОР 2,04; 95% ДИ, 1,42- 2,91).<sup>52</sup> Апостериорный анализ исследования MAGELLAN предполагает, что расширенная тромбопрофилактика связана с чистым преимуществом у пациентов с высоким риском ВТЭ согласно модифицированная оценка IMPROVE и низкого риска кровотечения (т.е. отсутствие активного рака, двойной антитромбоцитарной терапии, бронхоэктазов или легочной кавитации в анамнезе, а также активной гастродуоденальной язвы или любого кровотечения за предыдущие 3 месяца).<sup>53</sup> Однако в исследовании MARINER с участием 12 069 Пациентам с риском ВТЭ согласно модифицированной шкале IMPROVE, ривароксабан в дозе 10 мг в день в течение 45 дней после выписки из больницы не уменьшал симптоматическую ВТЭ.<sup>54</sup> Практические рекомендации Американского общества гематологии 2018 не рекомендуют использовать расширенную тромбопрофилактику, поскольку они определили чистый вред связанных с расширенной тромбопрофилактикой<sup>22</sup>. Многие госпитализированные пациенты с COVID-19, вероятно, имели бы право на участие в рандомизированных контролируемых исследованиях по оценке расширенной тромбопрофилактики, и поэтому представляется оправданным экстраполировать относительные эффекты лечения из этих исследований на госпитализированных пациентов с COVID-19. Предполагая, что пациенты с COVID-19 подвержены тому же риску кровотечения, что и пациенты без COVID-19 с высоким риском ВТЭ (т.е. 0,7% через 35 дней после выписки без расширенной тромбопрофилактики у пациентов с низким риском кровотечения)<sup>53</sup> и что симптоматическая ВТЭ связано с таким же бременем для пациентов, что и большое кровотечение,<sup>22</sup> группа экспертов предполагает, что расширенная тромбопрофилактика принесет чистую пользу пациентам с COVID-19 с низким риском кровотечения, если риск симптоматической ВТЭ будет выше 1,8% в возрасте от 35 до 42 дня после выписки из стационара.



Несмотря на доказательства, свидетельствующие о более высоком риске ВТЭ во время госпитализации у пациентов с COVID-19, чем у пациентов без COVID-19, группа рекомендует только стационарную антикоагулянтную тромбопрофилактику, поскольку частота ВТЭ после выписки и частота серьезных кровотечений у пациентов с COVID-19 в настоящее время неизвестны.

**8. Пациентам с COVID-19 мы рекомендуем только стационарную тромбопрофилактику, а не стационарную плюс расширенную тромбопрофилактику после выписки из больницы.**

Примечания: следует рассмотреть возможность расширенной тромбопрофилактики у пациентов с COVID-19 с низким риском кровотечения, если новые данные о риске ВТЭ и кровотечений после выписки указывают на чистую пользу такой профилактики. См. в тексте предположения, указывающие на чистую прибыль.

*Роль механической профилактики:* Мы не смогли найти никаких исследований, в которых сообщалось бы о механических методах профилактики у пациентов с COVID-19. Хотя может показаться разумным добавить механическую профилактику к фармакологической профилактике у пациентов с высоким исходным риском ВТЭ, недавнее рандомизированное контролируемое исследование не выявило преимуществ этого подхода.<sup>55</sup>

Таким образом, маловероятно, что механическая профилактика в дополнение к фармакологической профилактике повлияет на частоту ВТЭ у тяжелобольных пациентов с COVID-19.

**9. У тяжелобольных пациентов с COVID-19 мы не рекомендуем добавлять механическую профилактику к фармакологической тромбопрофилактике.**



Примечания: Хотя нет никаких доказательств, подтверждающих сочетание механической и фармакологической тромбопрофилактики для пациентов с COVID-19, которые находятся в критическом состоянии, маловероятно, что добавление механической профилактики в этой популяционной группе нанесет серьезный вред. Мы рекомендуем медицинским работникам придерживаться существующих рекомендаций относительно использования механической тромбопрофилактики.

**10 У тяжелобольных пациентов с COVID-19, у которых есть противопоказания к фармакологической тромбопрофилактике, мы предлагаем использовать механическую тромбопрофилактику.**

### **Диагностика ВТЭ**

*Роль скринингового ультразвука.* Скрининг на бессимптомный ТГВ у тяжелобольных пациентов обычно не проводится. УЗИ нижних конечностей предназначено для пациентов в критическом состоянии с подозрением на ВТЭ. Общее скрининговое ультразвуковое исследование сопряжено с повышенным риском воздействия на персонал и избыточного использования ресурсов во время пандемии COVID-19. Как мы уже отмечали, появляется все больше свидетельств того, что пациенты с COVID-19 подвержены повышенному риску событий ВТЭ.<sup>6,56</sup> Этот риск усугубляется у пациентов в критическом состоянии по сравнению с пациентами, находящимися в палате общего профиля.<sup>9,10</sup> Middeldorp и соавторы<sup>10</sup> сообщили о повышении частоты венозного тромбоза в ОРИТ (32%) по сравнению с пациентами, вне ОРИТ (1,6%). Lodigiani и соавторы<sup>9</sup> сообщили об аналогичной частоте венозных тромбозов в ОРИТ (4,16%) по сравнению с пациентами вне ОРИТ (1,27%). Cui и соавторы<sup>4</sup> продемонстрировали двадцати пяти процентную частоту ТГВ (20 из 81 пациента ОРИТ) в их когорте критических больных, но ни один из пациентов в исследовании не получал фармакологической



тромбопрофилактики. Мы обнаружили противоречивые методы ультразвукового обследования пациентов с COVID-19. В исследовании Middeldorp и соавторов<sup>10</sup> у пациентов отделения интенсивной терапии каждые 5 дней проводилось 10 ультразвуковых исследований, а для пациентов профильных отделений- за 10 дней до анализа данных. Во втором исследовании Llitjos и соавторов<sup>8</sup> во время поступления в ОРИТ проводилось 8 УЗ исследований (между 1 и 3 днями), а затем на 7 день. Поэтому мы не рекомендуем рутинный скрининг, но предлагаем низкий порог для проведения УЗИ нижних конечностей или УЗИ всего тела у пациентов с COVID-19, у которых наблюдается резкая гипоксемия или клиническое ухудшение. Таблицы 3 и 4 суммируют зарегистрированные случаи ТГВ в опубликованной литературе.

**11. У тяжелобольных пациентов с COVID-19 мы не рекомендуем рутинное ультразвуковое обследование для выявления бессимптомного ТГВ.**

Примечания: Хотя мы предлагаем отказаться от рутинного ультразвукового обследования тяжелобольных пациентов с COVID-19, мы отмечаем, что у клиницистов должен быть низкий порог для проведения ультразвукового исследования у пациентов с разумной степенью клинического подозрения на ВТЭ. Ультразвук нижних конечностей также должен быть частью прикроватного ультразвукового исследования, особенно в таких ситуациях, как необъяснимая дисфункция правого желудочка, необъяснимая / рефрактерная гипоксемия или у пациентов с подозрением на ТЭЛА, которые не могут пройти диагностическое исследование (например нестабильны для транспортировки или имеющие почечную недостаточность) Следует отметить, что даже если тромб не визуализируется на УЗИ нижних конечностей, тромбоэмболия легочной артерии полностью не исключена.



*Роль D-димера и других биомаркеров в диагностике ВТЭ:* в настоящее время существует несколько исследований, в которых оценивались либо уровни D-димера, с одним значением точки отсечки, либо с использованием динамических изменений, либо других лабораторных значений для прогнозирования диагноза ВТЭ у пациентов с COVID-19. Отсутствие систематического наблюдения за ТГВ и ТЭЛА серьезно ограничивает возможность установления значимого контекста для биомаркеров.

Два исследования описывали биомаркеры, включая D-димер, в связи с диагнозом ВТЭ, но не описывали систематическую оценку при подозрении на ВТЭ, которую необходимо использовать для понимания чувствительности и специфичности.<sup>4,6</sup> Си и соавторы<sup>4</sup> сообщили только о ТГВ, а не о ТГВ и ТЭЛА, и дальше возникает вопрос, какая диагностическая процедура использовалась, поскольку УЗИ вен нельзя использовать изолированно для диагностики ТЭЛА. Кроме того, было неясно, какая диагностическая визуализация использовалась и была ли визуализация вызвана клиническими параметрами или скринингом, поскольку были обнаружены только ТГВ. Исследование показало 94-процентную отрицательную прогностическую ценность для отсечения D-димера в точке 1,0 мкг / мл, но не сравнивало его с другими биомаркерами, которые коррелировали с ВТЭ.<sup>4</sup> Они также сообщили, что другие лабораторные маркеры коррелировали с повышенным риском ВТЭ, включая активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и количество лимфоцитов, но не оценивались отдельные точки отсечки или значения тенденции. Клок и соавторы<sup>6</sup> не сообщали об уровнях D-димера, но отметили, что увеличение протромбинового времени > 3 секунды или аЧТВ > 5 секунд были независимыми прогностическими факторами ВТЭ. Опять же, наблюдение за ВТЭ не было хорошо описано.

Tang и соавторы<sup>3</sup> не сообщали о частоте ВТЭ, но отметили, что нарушения свертывания и маркеры свертывания (протромбиновое время, АЧТВ, D-димер



и продукты распада фибрина) были выше у умерших. Резкое увеличение D-димера также коррелировало с увеличением смертности от всех причин. Из этого может следовать, что тромбоз является основным фактором увеличения смертности от всех причин, поскольку выживаемость улучшалась, когда пациенты получали парентеральную антикоагулянтную терапию.<sup>27</sup> В заключение следует отметить что данных для руководства клинической практикой диагностики ВТЭ на основе лабораторных показателей недостаточно. Мы предлагаем, как и в других популяциях госпитализированных пациентов, не использовать биомаркеры при диагностической оценке подозрения на ТГВ или ТЭЛА.

### **Лечение ВТЭ**

Наш поиск литературы не выявил каких-либо рандомизированных исследований, оценивающих эффективность и безопасность антикоагулянтов для лечения острой ВТЭ у госпитализированных или тяжелобольных пациентов с COVID-19.

Хотя руководящие принципы клинической практики рекомендуют использование ПОАК для подавляющего большинства пациентов с острой симптоматической ВТЭ,<sup>20,21</sup> существуют причины для внесения различных предложений в отношении предпочтительного антикоагулянта для пациентов с COVID-19, особенно для тяжелобольных: 1) многим таким пациентам требуется введение ингибиторов или индукторов Р-гликопротеина или сильных ингибиторов или индукторов ферментов цитохрома Р450. Лечение сильнодействующими ингибиторами Р-гликопротеина (например, антиретровирусными препаратами, азитромицином и др.) было критерием исключения в большинстве знаковых рандомизированных исследований, в которых оценивалась эффективность и безопасность ПОАК у пациентов с острой ВТЭ.<sup>57-60</sup> В недавнее исследование было включено 12 пациентов с



ПОАК которые были госпитализированы с тяжелым COVID-19.<sup>61</sup> Для каждого пациента минимальный уровень ПОАК сравнивался с уровнем, измеренным до госпитализации. В среднем минимальные уровни были в шесть раз выше во время госпитализации, чем в период до госпитализации; 2) дисфункция ЖКИ является распространенной проблемой у пациентов в критическом состоянии и может существенно влиять на фармакокинетику пероральных препаратов; и 3) острая почечная недостаточность также обычна в условиях критического состояния, а ПОАК противопоказаны пациентам с тяжелой формой (например, клиренс креатинина)  $< 30$  мл / мин) почечной недостаточности. По этим причинам группа одобрила, что у тяжелобольных пациентов с COVID-19 с проксимальным ТГВ или ТЭЛА, парентеральная антикоагулянтная терапия может быть предпочтительнее пероральной антикоагулянтной терапии.

Нефракционированный гепарин имеет непредсказуемую реакцию и узкое терапевтическое окно; поэтому для обеспечения оптимальной эффективности и безопасности необходим мониторинг. С другой стороны, НМГ и фондапаринукс обладают более предсказуемой фармакокинетикой и большей биодоступностью, чем НФГ. Из-за этих фармакологических свойств у большинства этих пациентов дозы НМГ или фондапаринукса с поправкой на массу тела можно вводить подкожно без лабораторного контроля. На НФГ, а не НМГ, может влиять феномен гепаринорезистентности, который подразделяется на «псевдо» вариант при котором АЧТВ не отражает анти-Ха-эффект (лучше всего контролировать уровни анти-Ха), и истинную резистентность, и в этом случае белки острой фазы, часто повышающиеся при воспалительных состояниях, увеличивают клиренс НФГ и могут значительно увеличить требуемые дозы. Первая ситуация характерна для повышенных уровней фактора VIII, характерных для пациентов с COVID-19. Последняя ситуация может задержать достижение терапевтических уровней



антикоагуляции, что крайне нежелательно при острой ВТЭ.<sup>62,63</sup> На основании этого и во избежание риска воздействия на персонал мы предлагаем использовать НМГ или фондапаринукс вместо НФГ у тяжелых пациентов с COVID - 19 пациентов с проксимальным ТГВ или ТЭЛА. НФГ может быть предпочтительнее НМГ или фондапаринукса у пациентов с высоким риском кровотечения (включая пациентов с тяжелой почечной недостаточностью [клиренс креатинина <30 мл / мин]) или у пациентов с явной или неизбежной гемодинамической декомпенсацией из-за ТЭЛА, у которых первичная реперфузионная терапия может понадобиться). Амбулаторные пациенты с COVID-19 и острой ТЭЛА не описаны, но подход к этим пациентам может соответствовать существующим рекомендациям. Считается, что у пациентов с ВТЭ на фоне COVID-19 есть провоцирующий фактор, и поэтому начальное лечение должно длиться не менее 3 месяцев.

**12. Для госпитализированных пациентов с острой формой COVID-19 с проксимальным ТГВ или тромбоэмболией легочной артерии мы предлагаем начальную парентеральную антикоагулянтную терапию с введением НМГ или НФГ с поправкой на вес. Использование НМГ ограничит воздействие на персонал и предотвратит возможность возникновения псевдорезистентности к гепарину. Пациентам без каких-либо межлекарственных взаимодействий мы предлагаем начальную пероральную антикоагулянтную терапию аписабаном или ривароксабаном. Дабигатран и эдоксабан можно использовать после начальной парентеральной антикоагуляции. Терапию антагонистами витамина К можно использовать после применения первоначальной парентеральной антикоагуляции.**

Примечания: Комиссия понизила последнюю рекомендацию CHEST относительно использования пероральных антикоагулянтов у пациентов, госпитализированных с COVID-19, из-за высокого риска быстрого





клинического ухудшения у этих пациентов. Кроме того, вполне вероятно, что многие из этих пациентов будут получать сопутствующую терапию (противовирусные препараты или другие исследуемые методы лечения), которые могут значительно повлиять на фармакодинамику и риск кровотечения, связанные с ПОАК. Таким образом, НМГ или НФГ предпочтительнее пероральных антикоагулянтов.

**13. Для амбулаторных пациентов с COVID 19 с проксимальным ТГВ или ТЭЛА и отсутствием межлекарственных взаимодействий мы рекомендуем апиксабан, дабигатран, ривароксабан или эдоксабан. Перед приемом дабигатрана и эдоксабана необходима первичная парентеральная антикоагуляция. Для пациентов, которые не принимали ПОАК, мы предлагаем антагонисты витамина К вместо НМГ (для удобства и комфорта пациента). При этом необходимо стартовать с парентеральной антикоагуляции.**

**14. У пациентов с COVID-19 в критическом состоянии с проксимальным ТГВ или ТЭЛА мы предлагаем парентеральную терапию антикоагулянтами вместо пероральной. У тяжелобольных пациентов с COVID-19 с проксимальным ТГВ или ТЭЛА, получающих парентеральную антикоагулянтную терапию, мы предлагаем НМГ или фондапаринукс вместо НФГ.**

Примечания: НФГ может быть предпочтительнее НМГ или фондапаринукса у пациентов с высоким риском кровотечения (включая пациентов с тяжелой почечной недостаточностью) или у пациентов с явной или неизбежной гемодинамической декомпенсацией из-за ТЭЛА, у которых может потребоваться первичная реперфузионная терапия. Решение об использовании НФГ должно быть сбалансировано с рисками, связанными с дополнительным воздействием на персонал и проблемами с устойчивостью к гепарину, как было указано выше.



**15. Пациентам с COVID 19 с проксимальным ТГВ или ТЭЛА мы рекомендуем антикоагулянтную терапию в течение минимум трех месяцев**

*Тромболитическая терапия:* наш поиск в литературе не выявил каких-либо рандомизированных исследований или проспективных когортных исследований, оценивающих эффективность или безопасность каких-либо тромболитических методов лечения тяжелобольных пациентов с COVID-19 без объективных доказательств ВТЭ и связанной с ВТЭ гипотонии. Это включает либо системное введение, либо катетер-направленный тромболитизис. Из-за отсутствия прямых доказательств группа рекомендаций решила рассмотреть косвенные доказательства из другой популяции пациентов, получавших тромболитизис. В рандомизированном исследовании нормотензивных пациентов без COVID-19, но при объективно подтвержденной ТЭЛА и деформации правых отделов сердца, системный тромболитизис был связан с большим кровотечением у 11,5% пациентов.<sup>64</sup> Риск большого кровотечения во время COVID-19 систематически не оценивался. Диффузное альвеолярное повреждение<sup>15</sup> и явное альвеолярное кровоизлияние были выявлены в образцах вскрытия от пациентов с COVID-19,<sup>65</sup> что привело к предположению что риск кровотечения может быть высоким. Поэтому мы не рекомендуем тромболитическую терапию пациентам с COVID-19 без объективно подтвержденной ТЭЛА и гипотонии, вызванной ТЭЛА (систолическое АД <90 мм рт.ст. или падение АД > 40 мм рт.ст., продолжающееся более 15 минут).<sup>20,21</sup>

Нормотензивные пациенты с объективно подтвержденной ТЭЛА представляют широкий спектр данной патологии. У некоторых очень низкий риск неблагоприятного исхода. Другие относятся к более серьезной части спектра и могут иметь клинические признаки, данные визуализационных



методов или лабораторные маркеры, указывающие на наличие дисфункции правого желудочка. Как мы заявляли в более ранних рекомендациях CHEST <sup>20</sup>, этих пациентов следует тщательно контролировать на предмет признаков ухудшения состояния. Очевидно, что пациенты, у которых развивается гипотензия, соответствуют критериям тромболитической терапии. Ухудшение состояния, которое не привело к явной гипотензии, также может побудить к использованию тромболитической терапии (прогрессирующее увеличение частоты сердечных сокращений, прогрессирующее снижение систолического АД, повышение яремного венозного давления, ухудшение газообмена, признаки шока, прогрессирующая дисфункция правых отделов сердца на эхокардиографии, или увеличение сердечных биомаркеров). Эта рекомендация была основана на исследовании Meyer et al., <sup>64</sup> в котором выжили почти 90% пациентов с ТЭЛА промежуточного риска, которым был проведен тромболизис «спасения»

Ни одна из существующих шкал для оценки риска кровотечения у пациентов с ВТЭ не изучалась и не валидировалась у пациентов с COVID-19. До недавнего времени у нас не было каких-либо оценок, которые были получены специально от пациентов, получавших антикоагулянты по поводу ВТЭ. Таким образом, мы не можем рекомендовать конкретную оценку риска для пациентов с COVID-19. Было предложено несколько оценок риска, и многие переменные частично совпадают между собой. Мы предлагаем, чтобы клиницисты полагались на принятые в их организациях методы оценки риска кровотечения и учитывали факторы повышенного риска кровотечения, указанные в последних рекомендациях CHEST (возраст, предыдущее кровотечение, рак, почечная недостаточность, печеночная недостаточность, тромбоцитопения, перенесенный инсульт, диабет, анемия, антитромбоцитарная терапия, плохой контроль антикоагулянтной терапии, сопутствующие заболевания, недавняя операция, частые падения,



злоупотребление алкоголем, использование нестероидных противовоспалительных средств).<sup>20</sup>

**16. У большинства пациентов с COVID-19 и острой, объективно подтвержденной ТЭЛА, не связанной с гипотензией (систолическое АД <90 мм рт. Ст. или падение АД на 40 мм рт. Ст. продолжительностью более 15 минут), мы не рекомендуем системную тромболитическую терапию.**

Примечания. См. Положение 18 для отдельных пациентов, которым может потребоваться системный тромболизис.

17. Пациентам с COVID-19 и острой, объективно подтвержденной ТЭЛА и гипотонией (систолическое АД <90 мм рт. Ст.) или признаками обструктивного шока вследствие ТЭЛА, у которых нет высокого риска кровотечения, мы рекомендуем системный тромболизис против отсутствия такой терапии.

**18. У пациентов с COVID-19 и острой ТЭЛА с сердечно-легочным ухудшением вследствие ТЭЛА (прогрессирующее увеличение частоты сердечных сокращений, снижение систолического АД, которое остается >90 мм рт. ст., повышение давления в яремной вене, ухудшение газообмена, признаки шока. [например, холодная потная кожа, снижение диуреза, спутанность сознания], прогрессирующая дисфункция правых отделов сердца на эхокардиографии или увеличение сердечных биомаркеров) после начала антикоагулянтной терапии, у которых еще не развилась гипотензия и у которых низкий риск кровотечения, мы предлагаем системный тромболизис против отсутствия такой терапии.**

**19. Мы не рекомендуем использовать какие-либо продвинутые методы лечения (системный тромболизис, катетер-направленный тромболизис или тромбэктомия) для большинства пациентов без объективно подтвержденной ВТЭ.**



Примечания: Тромболизис может быть рассмотрен у отдельных пациентов, когда есть подозрение, что остановка сердца вызвана ТЭЛА, и невозможно использовать визуализационные методы диагностики. Мы предлагаем, чтобы клиницисты проводили дифференциальный диагноз правожелудочковой перегрузки (ранее существовавшая легочная гипертензия, высокое положительное давление в конце выдоха, тяжелый ОРДС), прежде чем использовать эмпирический тромболизис.

**20. Пациентам с COVID-19, получающим тромболитическую терапию, мы предлагаем системный тромболизис с использованием периферической вены вместо катетер-направленного тромболизиса.**

*Рецидивирующая ВТЭ:* наш поиск в литературе не выявил каких-либо рандомизированных исследований, оценивающих эффективность и безопасность различных режимов антикоагуляции для лечения рецидивирующей ВТЭ, несмотря на антикоагулянтную терапию у пациентов с COVID-19. Нет рандомизированных исследований или проспективных когортных исследований, в которых оценивали бы ведение пациентов с рецидивирующей ВТЭ, несмотря на антикоагулянтную терапию. Важные факторы, которые следует учитывать, включают комплаентность, адекватную абсорбцию ПОАК и отсутствие потенциальных межлекарственных взаимодействий.

Из-за отсутствия прямых доказательств группа рекомендаций решила рассмотреть косвенные доказательства (низкое качество данных), доступные из другой популяции с высоким риском рецидива ВТЭ - пациентов с тромбозом, связанным с раком. Нет исследований, оценивающих лечение рецидивирующей ВТЭ, несмотря на антикоагуляцию с помощью ПОАК. В одном ретроспективном исследовании сообщалось о обоснованных результатах (рецидивирующая ВТЭ 9% [95% ДИ, от 2 до 25]) при



использовании НМГ с терапевтической корректировкой веса у пациентов при рецидивирующей ВТЭ, возникшей несмотря на пероральную антикоагуляцию антагонистами витамина К.<sup>66</sup> Два небольших ретроспективных когортных исследования также продемонстрировали ожидаемые результаты за счет увеличения дозы НМГ до 125% и 130% у пациентов с рецидивирующими венозными тромбозными событиями, которые возникали несмотря на терапевтически скорректированные по массе НМГ.<sup>67,68</sup> Частота рецидивов ВТЭ и большого кровотечения составила 8,6% (6 из 70; 95% ДИ, 4,0 -17,5) и 4,3% (3 из 70; 95% ДИ 1,5-11,9), соответственно, среди пациентов, получавших повышенную дозу (от 125% до 130%) НМГ.<sup>67</sup> Наконец, регистр Международного общества по тромбозу и гемостазу показал сопоставимые результаты к вышеупомянутым исследованиям.<sup>69</sup> Основываясь на косвенных сравнениях, мы ожидаем чистой выгоды от увеличения дозы НМГ на 25-30% у пациентов с COVID-19 и рецидивирующей ВТЭ, несмотря на терапевтическую антикоагуляцию НМГ и переход на НМГ у пациентов, у которых не получилось пероральная антикоагуляция ПОАК или антагонистами витамина К.

**21. У пациентов с COVID-19 и рецидивирующей ВТЭ, несмотря на антикоагулянтную терапию с НМГ с учетом веса (и подтвержденное соблюдение режима лечения), мы предлагаем увеличить дозу НМГ на 25–30%.**

**22. У пациентов с COVID-19 и рецидивирующей ВТЭ, несмотря на антикоагулянтную терапию апиксабаном, дабигатраном, ривароксабаном или эдоксабаном (и подтвержденную комплаентность) или терапию антагонистами витамина К (в терапевтическом диапазоне), мы предлагаем переключить лечение на лечебные дозы НМГ с учетом веса.**



## Резюме / Выводы

Инструкции в этом документе были специально созданы для решения общих, неотложных клинических вопросов, с которыми врачи могут столкнуться в связи с ВТЭ и гиперкоагуляцией у пациентов с COVID-19.

Это руководство имеет серьезные ограничения. Во-первых, это отсутствие прямых доказательств. Появление новых данных подчеркивает важность включения пациентов в клинические испытания, где это возможно, и необходимость международного сотрудничества в сборе и быстром распространении соответствующего клинического опыта, восполнения пробелов в знаниях и формирование программы исследований. Во-вторых, из-за срочности ситуации комиссия не смогла ответить на все возможные вопросы, которые возникли. Поскольку мы считаем этот документ живым, который будет обновляться, мы будем включать дополнительные вопросы в эти обновления по мере необходимости. Наконец, что, возможно, наиболее важно, текущая совокупность данных не позволяет нам провести различие между макро (ТГВ / ПЭ) и микротромбозом, но подходы к ним могут отличаться. Возможно, что исследования, посвященные распространенности ТГВ и ТЭЛА, не могут отражать данные по микротромбозу, который мог стать причиной летального исхода у части этих пациентов.

Сильные стороны этого документа - это мультидисциплинарная группа, в которую вошли опытные клиницисты и исследователи в этой области, многие из которых имеют большой опыт в разработке руководств, основанных на фактических данных. Кроме того, несмотря на отсутствие надежной доказательной базы, комиссия следовала надежному методологическому подходу для формулирования конкретных вопросов, оценки литературы и поиска консенсуса.

Мы должны признать, что существует более 10 других международных руководств, инструкций или онлайн-ссылок, посвященных этой теме (хотя



большинство из них сосредоточено на профилактике, а не на диагностике или лечении).<sup>70-80</sup> Хотя это может показаться ошеломляющим, авторы хотели бы подчеркнуть относительную последовательность этих утверждений. Большинство этих рекомендаций рекомендуют профилактику ВТЭ у всех госпитализированных пациентов с COVID-19,<sup>70,71,73,75-77</sup> в то время как некоторые рекомендуют оценку риска для принятия решения<sup>72,74,79</sup>.

Как мы обсуждали ранее, учитывая основные факторы риска, присутствующие у этих пациентов, а также то, что текущие оценки частоты ВТЭ у некритических пациентов с COVID-19 намного превышают 1% даже при антикоагулянтной тромбопрофилактике, комиссия рассматривает всех госпитализированных пациентов с COVID-19 как пациентов с повышенным риском ВТЭ. Поэтому мы предлагаем не проводить индивидуальную оценку риска ВТЭ и предлагаем антикоагулянтную тромбопрофилактику всем госпитализированным пациентам с COVID-19 при отсутствии противопоказаний. Почти все эти документы рекомендуют стандартные дозировки для антикоагулянтной тромбопрофилактики. Один упоминает повышение дозы, заявляя, что это можно рассматривать у пациентов с большим повышением уровня D-димера или тяжелой дыхательной недостаточностью.<sup>73</sup> Другой предлагает увеличение дозировки у тяжелобольного пациента с COVID-19, но признает, что это было основано в основном на основании мнения экспертов<sup>80</sup>. Эти утверждения согласуются с рекомендациями по использованию НМГ или НФГ у пациентов с COVID-19. Те, кто рассматривает использование механической профилактики, отмечают, что ее следует использовать у пациентов с противопоказаниями,<sup>70,71,75,79,80</sup> или как возможное добавление к антикоагулянтной тромбопрофилактике у пациентов, которые полностью иммобилизованы<sup>74,80</sup>. В конечном итоге немногие из этих заявлений касаются вопроса длительной профилактики. Bikdeli и соавторы<sup>72</sup> отмечают, что данных по этой популяции нет, хотя они





заявляют, что было бы разумно применять индивидуальный подход к каждому пациенту после стратификации как по риску тромбоза, так и по риску кровотечения. Итальянское общество по тромбозу и гемостазу рекомендует профилактику на протяжении всей госпитализации и в течение дополнительных 7–10 дней после выписки.<sup>75</sup> Американское общество гематологии рекомендует следовать текущим руководящим принципам, которые не рекомендуют длительную профилактику у госпитализированных пациентов терапевтического профиля <sup>22,71</sup>. Как отмечалось ранее, мы поддерживаем этот подход, поскольку частота ВТЭ после выписки и серьезных кровотечений у пациентов с COVID-19 в настоящее время неизвестна.

Мы надеемся, что этот документ будет полезен врачам, проводящим лечение пациентам с COVID-19. Ясно, что нам все еще нужны хорошо спланированные рандомизированные испытания, чтобы ответить на многие из насущных вопросов. К ним относятся оптимальное дозирование профилактической антикоагулянтной терапии, пациенты, которым может помочь лечение антикоагулянтами в полной дозе, и уникальная роль макро- и микротромбоза в COVID-19. Мы надеемся, что эта версия руководства послужит призывом по возможности включать пациентов в клинические испытания. Мы также хотели бы использовать этот документ как призыв к разуму. Мы живем во время беспрецедентной экономической, социальной и медицинской неопределенности. Нас научили принимать неопределенность и опасаться нежелательных последствий слишком быстрого реагирования на новые наблюдения, которые могут не повлиять на наше обычное лечение. Как врачи, мы обучены практике доказательной медицины. Мы должны всегда помнить, что любое вмешательство может причинить вред. В то время, когда наши решения могут быть обусловлены эмоциями, мы рискуем склонностью полагаться на случайности и ранние небольшие серии или когорты случаев.



Как недавно заявили Zagury-Orly и Schwartzstein: «Мы должны критически рассуждать и размышлять о предубеждениях, которые могут повлиять на наши мыслительные процессы, критически оценивать доказательства при принятии решения о том, как лечить пациентов, и использовать отдельные наблюдения только для создания гипотез для испытаний, которые могут быть проводится с клиническим уравниванием. Мы должны действовать быстро, но осторожно, с осторожностью и разумом» <sup>81</sup>. Мы с нетерпением ждем обновления этого руководства, когда будут завершены хорошо спланированные испытания.



## Литература

1. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19 [published online ahead of print April 18, 2020]. *Am J Emerg Med*. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.048>.
2. Lillcrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):786-787.
3. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844-847.
4. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1421-1424.
5. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients in severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1089-1098.
6. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145-147.
7. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thromb Res*. 2020;191:148-150.
8. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1743-1746.
9. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020;191:9-14.
10. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):1995-2002.
11. Poissy J, Goutay J, Caplan M, et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: awareness of an increased prevalence. *Circulation*. 2020;142(2):184-186.
12. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, et al. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb Haemost*. 2020;120(6):998-1000.
13. Thomas W, Varley J, Johnston A, et al. Thrombotic complications of patients admitted to intensive care with COVID-19 at a teaching hospital in the United Kingdom. *Thromb Res*. 2020;191:76-77.
14. Xu JF, Wang L, Zhao L, et al. Risk assessment of venous thromboembolism and bleeding in COVID-19 patients [published online ahead of print March 24, 2020]. Preprints, <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-18340/v1>.
15. Wichmann D, Sperhake JP, Liitgehetmann M, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study [published online ahead of print May 6, 2020]. *Ann Intern Med*. <https://doi.org/10.7326/M20-2003>.
16. Escher R, Breakey N, Lammler B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res*. 2020;190:62.
17. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed April 29, 2020.
18. Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein



- thrombosis or pulmonary embolism, [www.nice.org.uk/guidance/ng89](http://www.nice.org.uk/guidance/ng89). Accessed May 3, 2020.
19. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(suppl 2):e195S-e226S.
  20. Kearon C, Acland EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149(2):315-352.
  21. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): the Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Em Respir J*. 2019;54(3).
  22. Schunemann HJ, Cushman M, Burnett AE, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv*. 2018;2(22):3198-3225.
  23. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. 2019;17(11):1989-1994.
  24. Djulbegovic B, Guyatt G. Evidence vs consensus in clinical practice guidelines [published online ahead of print July 19, 2019]. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.9751>.
  25. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1747-1751.
  26. Wang T, Chen R, Liu C, et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020;7(5):e362-e363.
  27. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1094-1099.
  28. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2006;332(7537):325-329.
  29. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, et al. Randomized, placebo- controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation*. 2004;110(7):874-879.
  30. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med*. 1999;341(11):793-800.
  31. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost*. 2010;8(11):2450-2457.
  32. Spyropoulos AC, Anderson FA Jr, FitzGerald G, et al. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest* 2011;140(3):706-714.
  33. Cobben MRRNB, Lijfering WM, Cannegieter SC. Validation of risk assessment models for venous thrombosis in hospitalized medical patients. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3:217-225.
  34. Cohen AT, Spiro TE, Spyropoulos AC, et al. D-dimer as a predictor of venous thromboembolism in acutely ill, hospitalized patients: a subanalysis of the randomized controlled MAGELLAN trial.



- / *Thromb Haemost.* 2014;12(4):479-487.
35. Gibson CM, Spyropoulos AC, Cohen AT, et al. The IMPROVEDD VTE Risk Score: incorporation of D-dimer into the IMPROVE score to improve venous thromboembolism risk stratification. *TH Open.* 2017;1(1):e56-e65.
  36. Greene MT, Spyropoulos AC, Chopra V, et al. Validation of risk assessment models of venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Am J Med.* 2016;129(9):1001.e1009-1001.e1018.
  37. Mahan CE, Liu Y, Turpie AG, et al. External validation of a risk assessment model for venous thromboembolism in the hospitalised acutely-ill medical patient (VTE-VALOURR). *Thromb Haemost.* 2014;112(4):692-699.
  38. Moumneh T, Riou J, Doublet D, et al. Validation of risk assessment models predicting venous thromboembolism in acutely ill medical inpatients: a cohort study. / *Thromb Haemost.* 2020;18(6):1398-1407.
  39. Nendaz M, Spirk D, Kucher N, et al. Multicentre validation of the Geneva Risk Score for hospitalised medical patients at risk of venous thromboembolism. Explicit Assessment of Thromboembolic Risk and Prophylaxis for Medical PATients in SwitzERland (ESTIMATE). *Thromb Haemost.* 2014;111(3):531-538.
  40. Rosenberg D, Eichorn A, Alarcon M, McCullagh L, McGinn T, Spyropoulos AC. External validation of the risk assessment model of the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism (IMPROVE) for medical patients in a tertiary health system. / *Am Heart Assoc.* 2014;3(6):e001152.
  41. Vardi M, Ghanem-Zoubi NO, Zidan R, Yurin V, Bitterman H. Venous thromboembolism and the utility of the Padua Prediction Score in patients with sepsis admitted to internal medicine departments. / *Thromb Haemost.* 2013;11(3):467-473.
  42. Darzi AJ, Karam SG, Charide R, et al. Prognostic factors for VTE and bleeding in hospitalized medical patients: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2020;135(20):1788-1810.
  43. Fraisse F, Holzapfel L, Couland JM, et al. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. The Association of Non-University Affiliated Intensive Care Specialist Physicians of France. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(4 pt 1):1109-1114.
  44. PROTECT Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, Cook D, Meade M, et al. Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2011;364(14):1305-1314.
  45. Shorr AF, Williams MD. Venous thromboembolism in critically ill patients. Observations from a randomized trial in sepsis. *Thromb Haemost.* 2009;101(1):139-144.
  46. Alhazzani W, Lim W, Jaeschke RZ, Murad MH, Cade J, Cook DJ. Heparin thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med.* 2013;41(9):2088-2098.
  47. Kaplan D, Casper TC, Elliott CG, et al. VTE incidence and risk factors in patients with severe sepsis and septic shock. *Chest.* 2015;148(5):1224-1230.
  48. Neumann I, Izcovich A, Zhang Y, et al. DOACs vs LMWHs in hospitalized medical patients: a systematic review and meta-analysis that informed 2018 ASH guidelines. *Blood Adv.* 2020;4(7):1512-1517.
  49. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy— III: reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ.* 1994;308(6923):235-246.
  50. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. / *Am Coll Cardiol.* 2020;76(1):122-124.



51. Amin AN, Varker H, Prinic N, Lin J, Thompson S, Johnston S. Duration of venous thromboembolism risk across a continuum in medically ill hospitalized patients. / *Hosp Med*. 2012;7(3):231-238.
52. Bajaj NS, Vaduganathan M, Qamar A, et al. Extended prophylaxis for venous thromboembolism after hospitalization for medical illness: a trial sequential and cumulative meta-analysis. *PLoS Med*. 2019;16(4):e1002797.
53. Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J, et al. Modified IMPROVE VTE Risk Score and Elevated D-dimer identify a high venous thromboembolism risk in acutely ill medical population for Extended Thromboprophylaxis. *TH Open*. 2020;4(1):e59-e65.
54. Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis after hospitalization for medical illness. *N Engl J Med*. 2018;379(12):1118-1127.
55. Arabi YM, Al-Hameed F, Burns KEA, et al. Adjunctive intermittent pneumatic compression for venous thromboprophylaxis. *N Engl J Med*. 2019;380(14):1305-1315.
56. Marone EM, Rinaldi L F. Upsurge of deep venous thrombosis in patients affected by COVID-19: preliminary data and possible explanations. / *Vase Surg Venous Lymphat Disord*. 2020;8(4):694- 695.
57. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(9):799-808.
58. Hokusai VTEI, Buller HR, Decousus H, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(15):1406-1415.
59. EINSTEIN-PE Investigators, Buller HR, Prins MH, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366( 14): 1287-1297.
60. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363(26):2499-2510.
61. Testa S, Prandoni P, Paoletti O, et al. Direct oral anticoagulant plasma levels striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents. The Cremona experience. / *Thromb Haemost*. 2020;18(6):1320-1323.
62. Smythe MA, Priziola J, Dobesh PP, Wirth D, Cuker A, Wittkowsky AK. Guidance for the practical management of the heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism. / *Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):165-186.
63. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(suppl 3):188S-203S.
64. Meyer G, Vicaut E, Konstantinides SV. Fibrinolysis for intermediate- risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014;371(6):581-582.
65. Tian S, Xiong Y, Liu H, et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol*. 2020;33(6): 1007-1014.
66. Luk C, Wells PS, Anderson D, Kovacs MJ. Extended outpatient therapy with low molecular weight heparin for the treatment of recurrent venous thromboembolism despite warfarin therapy. *Am J Med*. 2001;111(4):270-273.
67. Carrier M, Le Gal G, Cho R, Tierney S, Rodger M, Lee AY. Dose escalation of low molecular weight heparin to manage recurrent venous thromboembolic events despite systemic anticoagulation in cancer patients. / *Thromb Haemost*. 2009;7(5):760-765.
68. Ihaddadene R, Le Gal G, Delluc A, Carrier M. Dose escalation of low molecular weight heparin in patients with recurrent cancer- associated thrombosis. *Thromb Res*. 2014;134(1):93-95.
69. Schulman S, Zondag M, Linkins L, et al. Recurrent venous thromboembolism in anticoagulated patients with cancer: management and short-term prognosis. / *Thromb Haemost*. 2015;13(6):1010-1018.
70. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected,



- [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected). Accessed April 27, 2020.
71. COVID-19 and VTE/Anticoagulation: Frequently Asked Questions. <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>. Accessed May 6, 2020.
  72. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. / *Am Coll Cardiol* 2020;75(23):2950-2973.
  73. Casini A, Alberio L, Angelillo-Scherrer A, et al. Thromboprophylaxis and laboratory monitoring for in-hospital patients with COVID-19—a Swiss consensus statement by the Working Party Hemostasis. *Swiss Med Wkly*. 2020;150:w20247.
  74. Hunt BRA, McClintock C. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. <https://thrombosisuk.org/covid-19-thrombosis.php>. Accessed April 26, 2020.
  75. Marietta M, Ageno W, Artoni A, et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISET). *Blood Transfus*. 2020;18(3):167-169.
  76. Oudkerk M, Biiller HR, Kuijpers D, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of thromboembolic complications in COVID-19: report of the National Institute for Public Health of the Netherlands [published online ahead of print April 23, 2020]. *Radiology*, <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201629>.
  77. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Thromb Haemost* 2020;18(5):1023-1026.
  78. Vivas D, Roldan V, Esteve-Pastor MA, et al. Recommendations on antithrombotic treatment during the COVID-19 pandemic. Position statement of the Working Group on Cardiovascular Thrombosis of the Spanish Society of Cardiology [article in Spanish] [published online ahead of print April 22, 2020]. *Rev Esp Cardiol*, <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.04.006>.
  79. Zhai Z, Li C, Chen Y, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism associated with coronavirus disease 2019 infection: a consensus statement before guidelines. *Thromb Haemost*. 2020;120(6):937-948.
  80. Barnes GD, Burnett A, Allen A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the Anticoagulation Forum. / *Thromb Thrombolysis*. 2020;50(1):72-81.
  81. Zagury-Orly I, Schwartzstein R M. Covid-19—a reminder to reason. *J Med*. 2020;383(3):e12.